

Г.С. Єфимова,
С.А. Аміразян,
А.М. Насонова

Серцево-судинні ускладнення при опроміненні середостіння з приводу лімфогранулематозу

Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва
АМН України,
м. Харків

Cardiovascular complications at mediastinum irradiation for Hodgkin's disease

Цель работы: Изучение состояния сердечно-сосудистой системы и выявление факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии в процессе и после комплексного лечения больных лимфогранулематозом (ЛГМ).

Материалы и методы: В обследование вошли 52 человека, которые получали курс лучевой терапии по радикальной программе с включением в зону облучения средостения. Большая часть из них получала также курсы полихимиотерапии. Все больные были разделены на две группы: общую и кардиальную, и были отнесены к II–III стадиям заболевания разных гистологических вариантов. Средний возраст обследованных составлял 49,8 лет, по подгруппам 37,1 и 58,4 года соответственно. В числе больных было 27 мужчин и 25 женщин.

Общее обследование включало клинический осмотр, определение уровня холестерина, рентгеновские исследования органов грудной клетки. Кроме этого использовались велоэргометрия, эхокардиография с изучением систолической и диастолической функций.

Применялось гамма-излучение ^{60}Co , суммарная доза, подведенная за 20–22 фракции, не превышала 45 Гр. По расчетам облучаемый объем сердца достигал 50 % его величины.

Схемы полихимиотерапии не включали в себя кардиотоксических препаратов, кроме адриамицина, однако суммарная доза его не превышала 200–300 мг/м².

Результаты: Отмечено, что в кардиальной группе регистрировалось увеличение числа случаев отрицательной динамики течения ИБС: если в начале лечения негативные изменения отмечались почти у 15 %, то к его концу — у 25 % больных. В общей группе ухудшения параметров сердечно-сосудистой системы не зарегистрировано.

Ни в одной группе не выявлено эпизодов фатальной ишемии, внезапной смерти, клапанного склероза и крайне тяжелых степеней недостаточности кровообращения.

Выводы: Облучение значительных объемов сердечной мышцы при лучевой терапии является фактором риска и сопровождается статистически недостоверным ухудшением состояния в группе пациентов с сопутствующей кардиальной патологией. Исследование подтвердило негативное влияние традиционных факторов риска на состояние сердечно-сосудистой системы в процессе и после комплексного лечения.

Ключевые слова: лимфогранулематоз, лучевая терапия, факторы риска, сердечно-сосудистая система.

Objective: To study the state of cardiovascular system and to reveal risk factors of cardiovascular pathology during and after complex treatment for Hodgkin's disease.

Material and Methods: The study involved 52 persons (27 men and 25 women) who were administered radical radiation therapy involving mediastinum. The majority of them also received a course of polychemotherapy. All the patients were divided into two groups: general and cardiac ones. The patients had II-III stage disease of various cytological types. Mean age of the patients was 49.8, 37.1 and 58.4 in the general and cardiac group, respectively.

General examination included clinical examination, determining cholesterol level, chest x-ray, veloergometry, echocardiography with investigation of systolic and diastolic functions.

The patients were administered Co-60 gamma-irradiation (45 Gy in 20–22 fractions). According to the calculations, the irradiated volume of the heart did not exceed 50% of its size.

The protocols of chemotherapy did not include cardiotoxic drugs, except for adriamicyn, but total dose did not exceed 300 mg/m².

Results: Increase of the incidence of negative dynamics of coronary artery disease was noted in the cardiac group. At the beginning of the treatment negative changes were noted in 15% of the patients, by the end of the treatment — in 25 %.

Fatal ischemia, sudden death, valvular sclerosis and severe circulatory insufficiency were not registered.

Conclusion: Irradiation of considerable volumes of the cardiac muscle during radiation therapy is a risk factor and is accompanied by statistically insignificant aggravations in the state of the patients with cardiac diseases. The study proved negative influence of traditional risk factors on the state of cardiovascular system during and after complex treatment.

Key words: Hodgkin's disease, radiation therapy, risk factors, cardiovascular system.

Успіхи комплексного лікування лімфопрліферативних захворювань дозволяють досягти стійких та тривалих ремісій більше ніж у половини хворих на лімфогранулематоз (ЛГМ). Можливість одужання та нормального повноцінного життя визначає важливість своєчасного виявлення й курації найпошире-

ніших ускладнень лікування цієї патології [1–3].

На ЛГМ хворіють люди будь-якого віку, чоловіки трохи частіше, ніж жінки. В Україні, так само як і в Росії, захворюваність складає близько 2,3 на 100 000 населення з першим максимумом у віці 20–25 років і другим зрос-

танням, що збігається зі збільшенням загальної онкологічної захворюваності після 50 років [4].

За даними Стенфордського університету, в структурі смертності хворих на ЛГМ кардіоваскулярні ускладнення посідають третє місце (16 %), поступаючи лише прогресуванню процесу (41 %) і вторинним пухлинам (26 %) [5, 6].

Безсимптомні перикардити і міокардити визначаються у 50 % хворих, які пройшли курс променевої терапії, і виявляються при ультразвуковому та рентгенологічному дослідженнях. На гострі перикардити припадає до 13,5 % випадків, їх кількість залежить від методики і доз опромінення [6–8].

За даними РОНЦ, при опроміненні середостіння СОД 36–50 Гр частість променевих перикардитів зростає від 9 до 75 %. Залежність кількості кардіальних катастроф від дози опромінення середостіння відзначили і європейські вчені. Частість інфарктів у групі осіб, що одержували променеви терапію на середостіння (у дозі понад 40 Гр), становила 3,9 %, тоді як у неопроміненних дана патологія була відсутня [9, 10].

Таким чином, як про це свідчить чимала кількість досліджень, у хворих на ЛГМ простежується вірогідний зв'язок між дозою опромінення середостіння і підвищенням ризику розвитку серцево-судинних порушень.

Метою даного дослідження стало вивчення стану серцево-судинної системи та виявлення факторів ризику розвитку серцево-судинної патології в процесі та після комплексного лікування ЛГМ.

Методика дослідження

У дослідження, проведене в клінічних відділеннях Інституту медичної радіології ім. С.П. Григор'єва, увійшли 52 особи, які одержували курс променевої терапії за радикальною програмою із включенням у зону опромінювання середостіння. Переважна більшість їх отримувала також курси поліхемотерапії (ПХТ), і лише 4 особи — монотерапію у зв'язку з тяжкою супутньою патологією. Проводили ПХТ як на базі інституту, так і в Харківській дорожній клінічній лікарні. Всіх хворих було розподілено на загальну та кардіальну групи з поглибленим вивченням стану серцево-судинної системи — 30 та 22 особи відповідно.

До факторів серцево-судинного ризику було віднесено артеріальну гіпертензію, гіперхолестеринемію, цукровий діабет, ішемічну хворобу серця (ІХС) в анамнезі,

паління, ожиріння, які визначали загальновідомими засобами та методами.

Усі хворі (52 особи) мали II–III стадії захворювання (IIA — 18 пацієнтів, IIIB — 12, IIIC — 12, IIID — 10). За гістологічними варіантами встановлено: у 17 хворих лімфоїдне переважання, у 14 — змішано-клітинний варіант, 12 — нодулярний (вузловий) склероз, 9 — лімфоїдне виснаження.

Середній вік обстежених становив 49,8 року, по підгрупах 37,1 і 58,4 року відповідно для загальної та кардіальної. Серед хворих було 27 чоловіків і 25 жінок.

Загальне дослідження передбачало клінічний огляд, визначення загального рівня холестерину в сироватці крові, рентгенологічне дослідження органів грудної клітки у двох проекціях і рентгенівську комп'ютерну томографію.

Функціональний стан серцево-судинної системи вивчали за допомогою електрокардіографії (електрокардіограф FX-326U фірми «Fukuda Denshi», Японія), у спокої та при навантаженні, й ехокардіографії.

Тест з навантаженням проводили в положенні хворого сидячи на велоергометрі (BE-05 «Ритм», Україна). Застосовували методику з серією навантажень із ступінчастим збільшенням потужності та розрахунком загальноприйнятих параметрів; при частоті педалювання 60–80 об./хв, що цілком відповідає рекомендаціям ВООЗ. Показаннями для припинення тесту були загальновідомі об'єктивні та суб'єктивні симптоми.

Позитивним тест вважали за наявності електрокардіографічних ознак (горизонтальна або низхідна депресія сегмента ST на 1 мм або більше за 0,08 с після точки J) і при позитивній клінічній картині — ангінозному болю під час навантаження, який зникає після його припинення та прийому нітроглицерину.

Ехокардіографія (ACUSON 128XP/10cl фірми «Acuson», США) охоплювала двовимірне і М-зображення, доплерівське дослідження у змінному і постійному режимах, з використанням датчика з робочою частотою 7,5 МГц, доплер-кольорове зображення в реальному масштабі часу.

Діастолічна функція. Реєстрували швидкість лівошлуночкового припливу через мітральний клапан під час діастолі. На цій підставі аналізували загальноприйнятні діастолічні параметри (максимальну швидкість мітрального потоку в ранній діастолі, розслаблення лівого шлуночка, максимальну швидкість мітрального потоку після скорочення передсердя та ін.). Цей аналіз проводили за підозри на рестриктивну кардіоміопатію або порушення розслаблення.

Систолічну функцію оцінювали на підставі лівошлуночкової фракції викиду. Величину останньої менше 55 % розцінювали як зниження систолічної функції.

Променеву терапію проводили відповідно до програми багатопольного послідовного опромінювання.

Дистанційне опромінювання середостіння проводили з двох протилежних вентродорзальних фігурних полів за сеанс. Формування полів здійснювали за допомогою свинцевих блоків, які екранують легеневи тканину. Верхній край поля знаходився на рівні яремної вирізки, нижній — на рівні лівого склепіння діафрагми. Використовували випромінювання ^{60}Co (апарат РОКУС-АМ, Росія). В осередку доза за фракцією становила 1,8–2,0 Гр, 5 сеансів на тиждень. Сумарну дозу підводили за 20–22 фракції (в обох групах вона не перевищувала 45 Гр). Грудний відділ хребта перекривали блоком після накопичення дози 36 Гр [8, 9].

Дози розраховували за допомогою системи дозиметричного планування «Радграф-2». Опромінений об'єм серця оцінювали за контуром серцевої тіні на рентгенівській плівці. Об'єм серцевого м'яза, що підпадав під дію терапевтичного пучка, становив близько 50 %. Як відомо, застосування сучасної техніки опромінювання дозволяє значно зменшити променеве навантаження на життєво важливі органи, але не може запобігти йому повністю [10, 11].

Значну частину пацієнтів лікували за комбінованою методикою, тобто в програму лікування входила хемотерапія.

Схеми хемотерапії: МОРР (мустарген, онковін, прокарбазин, преднізолон) або ССVPР (ССNU, циклофосфамід, вінкрестин, прокарбазин, преднізолон), далі АВVD (адриаміцин, блеоміцин, вінкрестин, дакарбазин) або альтеруючий чи змішаний режими — МОР (Р) — АВV(D).

Відомо, що на поточний час не відзначено негативно впливу кардіотоксичних хемопрепаратів, які входять до схеми ПХТ при ЛГМ на серцево-судинну систему. Це пов'язують, насамперед, з тим, що високі кумулятивні дози адриаміцину (адриабластину) при стандартних режимах лікування не досягаються. У даному дослідженні в хворих, які отримували адриаміцин, його загальна доза не перевищувала 200–300 мг/м² [13].

Результати та їх обговорення

Середня тривалість спостереження становила 1,7 року (діапазон від 3 місяців до 3,5 року). Протягом 1 року було спостережено 98 % пацієнтів. Вивчали співвідношення тяжких і нетяжких епізодів ішемії в загальній та кардіальній підгрупах.

Необхідно спочатку зазначити існуючі відмінності між виділеними групами за віком (37,4 і 58,4 року). Вони диктуються тим, що кардіальна патологія — суть патологія вікова. Безумовно, що її чинники ризику, такі, як артеріальна гіпертензія, прогресуючий кардіосклероз та ішемічна хвороба серця — «привілей» старших вікових груп. Зіставлення

віддалених наслідків у цих групах залишається, на наш погляд, коректним, оскільки розглядається наявність або відсутність негативної динаміки в кожній з виділених груп.

Було відзначено, що в кардіальній підгрупі (з наявністю факторів серцево-судинного ризику) реєструвалося збільшення кількості випадків серцевої ішемії проти стану на початок променевої терапії, тоді як у загальній групі вірогідного почастішання серцевих порушень виявлено не було.

Семіотика кардіальних скарг та симптомів в обох групах наведена у таблиці.

Вірогідність відмінностей оцінювали методами непараметричної статистики («Хі-квадрат») з використанням пакета прикладних програм STATISTICA.

В загальній групі нормальні показники ЕКГ у спокої виявлено у 88 % пацієнтів, в кардіальній — лише у 36 %. Інші демонстрували різноманітні електрофізіологічні порушення: часткову блокаду правої ніжки, симптоми гіпертрофії міокарда внаслідок артеріальної гіпертонії, вентрикулярну екстрасистолю, синусову тахікардію, атріовентрикулярну блокаду I ступеня, ектопічний передсердний ритм, блокаду лівої ніжки пучка Гіса, неспецифічні зміни реполяризації.

Семіотика кардіальних скарг та симптомів
Cardiac signs and symptoms of Hodgkin's disease

Суб'єктивна та об'єктивна симптоматика	Група	До лікування		Після лікування		У віддалений термін	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Болі в ділянці серця	Заг.	8	27,3	9	30,6	8	27,3
	Кард.	11	49,9	16	72,6 ¹	14	60,6
Відчуття перебоїв у його роботі	Заг.	2	6,6	4	13,2	3	9,9
	Кард.	9	40,9	14	63,6	12	54,5
Серцебиття	Заг.	17	56,1	26	85,8 ²	19	62,7
	Кард.	16	72,6	21	95,3 ³	21	95,3 ³
Задихка при фізичному навантаженні	Заг.	1	3,3	3	9,9	1	3,3
	Кард.	6	27,2	14	63,6 ⁴	9	40,9
Зниження толерантності до фізичного навантаження	Заг.	5	16,5	7	23,1	5	16,5
	Кард.	13	59,0	18	81,7	16	72,6
ЕКГ-ознаки ішемії	Заг.	—	—	2	6,6	1	3,3
	Кард.	14	63,6	21	95,3 ⁵	20	90,8 ⁶
Порушення ритму та провідності	Заг.	5	16,5	9	30,6	6	19,8
	Кард.	14	63,6	21	95,3 ⁵	20	90,8 ⁶

Примітка. Цифрами ¹⁻⁶ позначено показники, зміни яких вірогідно відрізняються порівняно з вихідними даними:

¹ — $p = 0,050$; ² — $p = 0,021$; ³ — $p = 0,009$; ⁴ — $p = 0,015$; ⁵ — $p = 0,008$; ⁶ — $p = 0,010$.

Перикардіальних змін у процесі лікування і протягом першого року спостереження не виявлено в жодному випадку. Це можна пояснити тим, що лише 1/3 серцевої тіні було включено в ефективний дозовий розподіл. Доза за фракцію, яка припадала на передні відділи серця, становила від 1,5 до 2,0 Гр за сеанс, середня доза — 1,75 Гр. Загальна доза варіювала між 30 і 42 Гр, середня дорівнювала 37,5 Гр. У кількох випадках (3 особи кардіальної групи) погіршення стану кардіореспіраторного комплексу призвело до того, що курс променевої терапії було тимчасово перервано і продовжено (спліт-курс) тільки після нормалізації функціональних показників до запланованої загальної дози.

Всі хворі без факторів ризику мали нормальну систолічну функцію. Нормальною залишалася також діастолічна функція у пацієнтів без патології коронарних артерій, гіпертензії або порушень систолічної функції.

За даними нашого дослідження, епізодів фатальної ішемії, раптової смерті, вкрай тяжких ступенів недостатності кровообігу, важкого клапанного склерозу та перикардіального фіброзу не зареєстровано в жодній групі. У пацієнтів, які мали фактори серцево-судинного ризику (кардіальна група), зафіксовано погіршення стану за даними клінічного огляду та функціональних методів дослідження (ЕКГ, УЗД) від близько 15 % до початку лікування до 25 % протягом усього терміну спостереження.

Після опромінювання середостіння із частковим залученням серця (з поглиненою дозою в центрі тіла 30–45 Гр і за фракцію 1,8–2,1 Гр) спостерігали вірогідне зростання ризику погіршення перебігу ішемічної хвороби серця. Після розподілу пацієнтів у підгрупи залежно від факторів серцево-судинного ризику вірогідне підвищення частоти ускладнень спостерігали за наявності відомих (традиційних) факторів ризику, але воно було відсутнє у пацієнтів без них, навіть у колишніх курців та коли анамнез паління був невідомий.

ВИСНОВКИ

1. Ризик розвитку або погіршення перебігу ішемічної хвороби серця у хворих на лімфо-

гранулематоз, які отримували променеви терапію на зону середостіння, вірогідно частіше виникає в осіб старших вікових груп, особливо за наявності традиційних факторів серцево-судинного ризику.

2. Найбільш вагомим фактором розвитку серцево-судинних порушень у віддалений термін є доза опромінення, яку отримав пацієнт, у сукупності з відомими факторами ризику.

3. Лікування пацієнтів, які належали до групи з серцево-судинним ризиком, характеризувалося невірогідним зростанням серцево-судинних порушень. З одного боку, це може бути пов'язано з невеликою дозою кардіотоксичних хемопрепаратів, а з іншого, з тим, що в жодному випадку СОД (для пацієнтів кардіальної групи) не перевищувала 40 Гр.

Але для остаточного висновку потрібно подальше спостереження за хворими обох груп.

Література

1. Tarbell N.J., Mauch P. // *Int. J. Radiat. Oncol. Phys.* — 1990. — Vol. 18, № 2. — P. 275–281.
2. Landau D., Adams E.J., Webb S. et al. // *Radiother. Oncol.* — 2001. — Vol. 60, № 3. — P. 347–355.
3. Hurkmans C., Borger J., Bos L. et al. // *Ibid.* — 2000. — Vol. 55. — P. 145–151.
4. Двойрин В.В., Аксель Е.М., Трапезников Н.Н. *Статистика злокачественных новообразований в России и некоторых других странах СНГ.* — М., 1995. — 281 с.
5. Hancock S., Hoppe R., Horning S. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 1988. — Vol. 109, № 3. — P. 183–189.
6. Boivin J.F., Hutchinson G.B., Lubin J.H., Mauch P. // *Cancer.* — 1992. — Vol. 69, № 5. — P. 1241–1247.
7. Cosset J.M., Henry-Amar M., Girinski et al. // *Acta Oncol.* — 1998. — № 27. — P. 123–129.
8. *Протоколи променевої терапії (Протипраковий дослідницький центр Британської Колумбії, Канада)* / За ред. М.І.Пилипенка, Л.Г.Розенфельда. — Харків, 2000. — 198 с.
9. *Клиническая рентгенодиология. Лучевая терапия опухолей и неопухолевых заболеваний* / Под ред. Г.А.Зедгенидзе. — М.: Медицина, 1985. — Т 5. — 495 с.
10. Cosset J.M., Henry-Amar M., Pellae-Cosset B. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1991. — Vol. 21, № 2. — P. 447–449.
11. Lund M.B., Ihlen H., Voss M.R. et al. // *Heart.* — 1996. — № 75. — P. 591–595.
12. Savage D.E., Constine L.S., Schwartz R.G., Rubin P. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1990. — Vol. 19, № 3. — P. 721–727.
13. *Клиническая онкогематология* / Под ред. М.А. Волковой. — М.: Медицина, 2001. — 576 с.

Дата надходження: 01.10. 2002.

Адреса для листування:
Ефимова Галина Степанівна,
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ, вул. Пушкінська, 82,
Харків, 61024, Україна