
ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

УДК 615.849.1+616.12-08.06:616.27

ГАЛИНА ВАСИЛІВНА КУЛІНІЧ
ВІКТОР ПЕТРОВИЧ СТАРЕНЬКИЙ
СЕРГІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ АРТЮХ
СЕРГІЙ АРТЕМОВИЧ АМІРАЗЯН
ЮЛІЯ ЯНІВНА ФЕДУЛЕНКОВА

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

СЕРЦЕВО-СУДИННІ УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ОПРОМІНЮВАННІ СЕРЕДОСТІННЯ З ПРИВОДУ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Ефективність комплексного лікування лімфопрولیферативних захворювань дозволяє досягти стійких і тривалих ремісій у значній кількості хворих. Однак проблема ускладнень променевої терапії залишається актуальною, незважаючи на впровадження сучасної апаратури і нових методик планування.

Частота променевих ускладнень зростає при опроміненні середостіння, як і частота інфарктів. Ризик кардіоваскулярних ускладнень зберігається протягом усього життя.

Автори приводять спостереження клінічного випадку променевого ушкодження серця в 25-річній пацієнтки, яка одержувала спеціальне лікування (поліхіміотерапію і променеву терапію на лінійному прискорювачі Clinac 600 C з використанням методу 3D-планування) з приводу негоджкінської В великоклітинної лімфому IVB стадії.

Спостереження покликане продемонструвати можливість розвитку променевих ушкоджень серця при стандартних схемах лікування і привернути увагу променевих терапевтів до необхідності обстеження хворих з урахуванням потенціального ризику променевих ускладнень.

Ключові слова: лімфопрولیферативні захворювання, кардіальні ускладнення, променева терапія.

Ефективність комплексного лікування лімфопрولیферативних захворювань дозволяє досягнути стійких та тривалих ремісій у значній кількості хворих. За даними канцер-реєстру України 5-річна виживаність хворих на лімфому складає 44,1 % (аналогічні показники для США — 57,0 %). Можливість одужання та нормального повноцінного життя визначають важливість своєчасного виявлення й курації найпоширеніших ускладнень лікування цієї патології [1–3].

На лімфопрولیферативну патологію 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 тис. населення з першим максимумом у віці 20–25 років і другим зростанням,

що збігається з ростом загальної онкологічної захворюваності у хворих віком понад 50 років [4]. За даними Національного інституту раку, на лімфопрولیферативні захворювання припадає найбільша питома вага серед осіб віком 18–29 років.

Згідно з даними Стенфордського університету, в структурі смертності хворих з лімфопрولیферативними захворюваннями кардіоваскулярні ускладнення посідають третє місце (16 %), поступаючись лише прогресуванню злоякісного процесу (41 %) і вторинним пухлинам (26 %) [5, 6].

Кардіоваскулярні ускладнення, такі як хронічні перикардити, міокардити, порушення клапанного апарату серця, стенокардія, порушення провідної системи серця, за даними різних авторів, зустрічаються у 30–50 % випадках опромінення середостіння при лімфомах.

© Г. В. Кулініч, В. П. Старенький, С. В. Артюх,
С. А. Амїразян, Ю. Я. Федулєнкова, 2014

Перикардити і міокардити, значною мірою безсимптомні, визначаються у 50 % хворих, які пройшли курс променевої терапії (ПТ), і виявляються при ультразвуковому та рентгенологічному дослідженні.

Клінічно маніфестовані перикардити діагностують майже в 13,5 % випадків, залежно від методики і доз опромінення [6–8].

За даними РОНЦ, при опроміненні середостіння у СОД 36–50 Гр частота променевого перикардиту зростає від 9 до 75 %. Залежність кількості кардіальних ускладнень від дози опромінення середостіння відзначають і європейські вчені. Частота інфарктів у групі осіб, що одержували ПТ на середостіння (у дозі понад 40 Гр), склала 3,9 %, тоді як у хворих, які не отримували такого лікування, дана патологія не зустрічалася [9, 10].

Вважають, що патофізіологічним механізмом радіаційного впливу є ураження кардіальної мікромакросудинної мережі [11]. Незважаючи на впровадження в клінічну практику нових методів ПТ (конформне опромінення), а також удосконалення методів візуалізації та побудови контурів (3D-планування, тангенціальні поля) зберігається високий ризик виникнення ранніх та пізніх променевого уражень серця [12]. Поширеність та ступінь тяжкості уражень залежать від дози опромінення, об'єму серця, що потрапив у поле опромінення [13, 14], а також від віку хворого на цей момент опромінення та часу, що минув після закінчення лікування. Таким чином, ризик кардіоваскулярних ускладнень зберігається протягом усього життя та проявляється у вигляді раннього розвитку і швидкого прогресування ІХС, збільшення ризику фатальних інфарктів міокарда тощо.

Недостатність уваги з боку променевої терапії до проблем, пов'язаних з пізніми променевими ураженнями може призвести до недооцінки їх ризиків. Високі дози, які рекомендуються та застосовуються з метою досягнення локорегіонарного контролю пухлини, мають оцінюватися з урахуванням потенціального ризику кардіальних ускладнень та летальності у віддалений період [16].

За даними багатьох досліджень, комбіноване та комплексне лікування, особливо із застосуванням кардіотоксичних препаратів, може значно підвищити ризик виникнення серцево-судинних ускладнень. Для лікування лімфопроліферативних захворювань, згідно з протоколами лікування онкологічних хворих, використовують схеми СНОР, СНОЕР, ВАСОР, САР, VICEB, VEMB, ABVD, COPP, BEACOPP, COPP-ABV, СVP. До цих схем входять доксорубіцин, ритуксимаб (мабтера), прокарбазин, блеоміцин, вінкрістин, циклофосфамід (табл.).

Таким чином, велика кількість хворих на лімфопроліферативні захворювання, коли вперше приходять на прийом до променевого терапевта, вже мають маніфестовані або приховані кардіоваскулярні ураження. Тому перед початком ПТ, особливо при потраплянні в зону опромінення серця, слід ретельно обстежувати хворого та за необхідності проводити корекцію виявлених порушень і профілактику променевого уражень.

Кардіотоксичні ефекти хіміопрепаратів, що використовуються при лікуванні лімфопроліферативних захворювань

Препарат	Доцільність застосування
Доксорубіцин	Кардіоміопатія, міокардит, перикардит, порушення ритму, серцева недостатність (за рахунок зниження насосної функції серця), артеріальна гіпотензія
Ритуксимаб	Артеріальна гіпертензія чи гіпотензія, ортостатична гіпотензія, аритмії (зокрема шлуночкові та надшлуночкові тахікардії, мерехтіння передсердь), нестабільна стенокардія, венозний тромбоз, серцева недостатність, зниження фракції викиду, набряк легень, інфаркт міокарда
Прокарбазин	Гіпертонічний криз, ортостатична гіпотензія
Блеоміцин	Інсульт, інфаркт міокарда, синдром Рейно, церебральний артеріт, ангіалгії
Вінкрістин	Стенокардія та інфаркт міокарда
Циклофосфамід	Серцева недостатність, геморагічний міоперикардит, перикардит

Наводимо випадок розвитку кардіальних ускладнень у процесі проведення ПТ на лінійному прискорювачі, якій передувала поліхіміотерапія.

Хворій Б., 25 років, було встановлено діагноз: негоджкінська В великоклітинна лімфома IV В ст., з ураженням лімфовузлів середостіння, заочеревинних лімфовузлів (діагноз підтверджено імуногістохімічно). В умовах гематологічного відділення проведено 8 курсів поліхіміотерапії за схемою СНОР-R. Сумарні дози препаратів склали: вінкрістин 16 мг, циклофосфан 9600 мг, мабтера 4800 мг, медрол 2880 мг, доксорубіцин 800 мг. На фоні терапії відмічалася помірна позитивна КТ-динаміка у вигляді зменшення конгломерату лімфовузлів середостіння. Під час лікування, за даними фізикального обстеження та ЕКГ, відхилень з боку серцево-судинної системи не виявлено, інші методи дослідження (ЕхоКС, ЕКГ-проби з навантаженням, визначення ЛДГ, ГГТ, КФК у крові та ін.) не застосовувалися.

Через 3 місяці після закінчення поліхіміотерапії хвора почала отримувати курс дистанційної ПТ на лінійному прискорювачі Clinac 600 С. Було заплановано проведення 20 сеансів з РОД 2 Гр (СОД 40 Гр) на ділянку середостіння. Підготовка проводилася із застосуванням методу 3D-планування, але значна частина серця все ж потрапила в зону променевої дії. Проведено опромінення ділянки середостіння спереду (15 Гр) та сзаду (8 Гр), а також блок на спинний мозок після восьмого сеансу (7 Гр).

Після 15-го сеансу (СОД 30 Гр) хвора почала скаржитися на виражену слабкість, серцебиття, відчуття нестачі повітря, головний біль. При огляді: стан середньої тяжкості, зумовлений серцево-судинною недостатністю, шкіра бліда, чиста, в легенях перкуторно — притуплення легеневого звуку в нижніх відділах, аускультативно — везикулярне дихання, послаблене в нижніх відділах, ЧДР — 18 за хвилину,

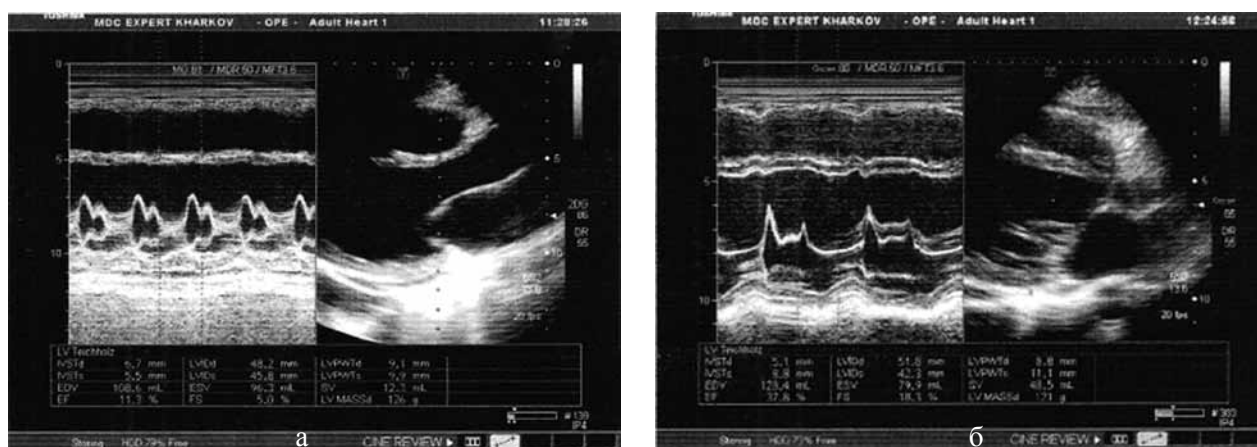


Рис. 1. Дослідження пацієнтки Б., 25 років від 24.10.13 р.:
 а) ехокардіоскопія (М-та В-режим). ФВ — 11,3 %. гідроперикард, гідроторакс;
 б) УЗД плевральної порожнини (В-режим) — гідроторакс

тони серця глухі, ритмічні, число серцевих скорочень (ЧСС) — 120 ударів за хвилину, артеріальний тиск (АТ) — 85/60 мм рт. ст. При ехокардіоскопії визначається критичне зниження глобальної скоротливої функції міокарда: функція викиду (ФВ) (11,8 %), гідроперикард (шар рідини 7–8 мм), недостатність мітрального та тристулкового клапанів 3-го ступеня, легенева гіпертензія 1–2-го ступеня, незначне збільшення передсердь. За результатами ультразвукової діагностики (УЗД) плевральної порожнини — двобічний гідроторакс з рівнем рідини до нижнього кута лопатки (рис. 1). Курс ПТ було призупинено.

Хвора в кардіологічному відділенні отримала курс лікування з приводу токсичної кардіоміопатії. На фоні отриманого лікування (верошпірон, кораксан, трифас, каліпоз, дігосин, гептрал, реосорбілакт, інгаляції кисню) стан дещо поліпшився, збільшилася толерантність до фізичних навантажень, задишка та серцебиття практично не турбували, зберігався рідкий сухий кашель. Фракція викиду збільшилася до 37 %. За даними ЕКГ — загальне зниження вольтажу, депресія сегмента ST у відведеннях II, III, aVF, V5, V6.

Через місяць стан хворої знову погіршився і її було госпіталізовано у профільне відділення. При фізикальному обстеженні виявлено тахікардію до 130 ударів за хвилину, гіпотонію (90/60 мм рт. ст.)

послаблення серцевих тонів на верхівці, послаблення везикулярного дихання над нижніми відділами легень. При ехокардіоскопії — помірне зниження глобальної скоротливої функції міокарда (ФВ — 36 %), недостатність мітрального та тристулкового клапанів 2-го ступеня, гідроперикард (шар рідини 7–8 мм). При УЗД плевральних порожнин — гідроторакс: визначається рідина з обох боків у синусах, більше з правого боку. З метою виключення рецидиву основного захворювання проведено пункцію правої плевральної порожнини, евакуйовано 200 мл рідини — цитологічно даних щодо метастатичного ураження не отримано. При КТ-дослідженні — помірна позитивна динаміка у вигляді зменшення конгломерату лімфовузлів середостіння, ознаки гідротораксу, гідроперикарда (рис. 2). За даними ЕКГ — загальне зниження вольтажу, збільшення депресії сегмента ST у відведеннях II, III, aVF, V5, V6.

У зв'язку з високою ймовірністю променевого ураження серця хворій за стандартною схемою лікування кардіоміопатії була призначена гормонотерапія (метилпреднізолон 40 мг на добу), на фоні якої відмічалася значна позитивна динаміка вже на другий день лікування.

При контрольному огляді через місяць хвора скарг не пред'являє. Загальний стан задовільний,

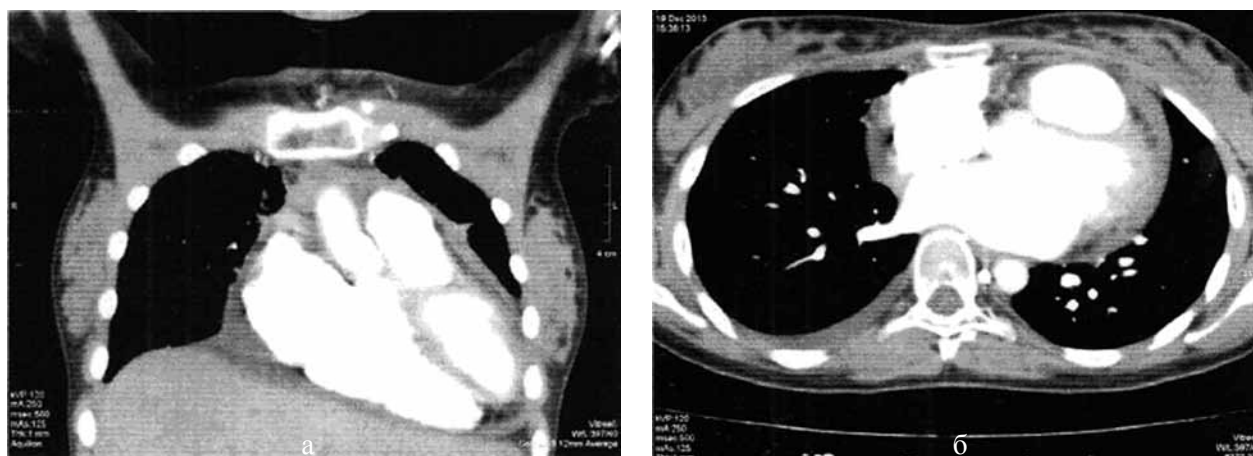


Рис. 2. Комп'ютерна томограма від 19.12.13 р. грудної порожнини:
 а) тканинний конгломерат у передньому середостінні; б) гідроперикард, гідроторакс

нормосистолія (ЧСС — 68 за хв), помірна гіпотонія (АТ 110/70). За даними ехокардіоскопії — помірне зниження глобальної скоротливої функції міокарда (ФВ — 38 %), недостатність мітрального та тристулкового клапанів 1–2-го ступенів, гідроперикард та гідроторакс не визначаються (рис. 3).



Рис. 3. Ехокардіоскопія (М- та В-режим) від 14.01.14 р.: позитивна динаміка, ФВ — 38 %, гідроперикард та гідроторакс не визначаються

Має місце позитивна ЕКГ-динаміка у вигляді загального збільшення вольтажу, часткового наближення сегмента ST до ізолінії. Хвора продовжує отримувати підтримуючу терапію, поступово знижується доза метилпреднізолону.

Таким чином, планування та проведення дистанційної ПТ на ділянку середостіння, особливо якщо вона проводиться після поліхіміотерапії або на фоні хронічної кардіопульмональної патології, має супроводжуватися ретельним обстеженням хворого та оцінкою кардіоваскулярного ризику. До переліку обстеження таких хворих перед початком лікування необхідно також включати ехокардіоскопічне обстеження, при якому можна виявити ранні ознаки серцевої недостатності та патології міокарда. Значну роль також має розробка та впровадження схем медикаментозної профілактики кардіопульмональних ускладнень при опроміненні органів грудної клітки, навіть якщо воно проводиться на такому сучасному обладнанні, як лінійний прискорювач. Це дозволить знизити ризик кардіальних катастроф, які нівелюють досягнення сучасної хіміо- та променевої терапії в лікуванні лімфопроліферативних захворювань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Tarbell N. J.* Thoracic irradiation in Hodgkin's disease: disease-control and long-term complications / N. J. Tarbell, P. Mauch // *Int. J. Radiat. Oncol. Phys.* — 1990. — Vol. 18, N 2. — P. 275–281.
2. *Landau D., Adams E.J., Webb S. et al.* // *Radiother. Oncol.* — 2001. — Vol. 60, N 3. — P. 347–355.
3. *Hurkmans C., Borger J., Bos L. et al.* // *Ibid.* — 2000. — Vol. 55. — P. 145–151.
4. *Двойрин В. В.* Статистика злокачественных новообразований в России и некоторых других странах СНГ / В. В. Двойрин, Е. М. Аксель, Н. Н. Трапезников. — М., 1995. — 281 с.
5. *Hancock S., Hoppe R., Horning S. et al.* // *Ann. Intern. Med.* — 1988. — Vol. 109, N 3. — P. 183–189.
6. *Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease* / Boivin J. F., Hutchinson G. B., Lubin J. H., Mauch P. // *Cancer.* — 1992. — Vol. 69, N 5. — P. 1241–1247.
7. *Late toxicity of radiotherapy in Hodgkin's disease. The role of fraction size* / Cosset J. M., Henry-Amar M., Girinski et al. // *Acta Oncol.* — 1998. — N 27. — P. 123–129.
8. *Протоколи променевої терапії* (Протираковий дослідницький Центр Британської Колумбії, Канада) / за ред. М. І. Пилипенка, Л. Г. Розенфельда. — Харків, 2000. — 198 с.
9. *Клиническая рентгенорадиология. Лучевая терапия опухолей и неопухолевых заболеваний* / под ред. Г. А. Зедгендзе. — М.: Медицина, 1985. — Т. 5. — 495 с.
10. *Pericarditis and myocardial infarctions after Hodgkin's disease therapy* / Cosset J. M., Henry-Amar M., Pellae-Cosset B. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1991. — Vol. 21, N 2. — P. 447–449.
11. *Senkus-Konefka E., Jasset J.* // *Cancer. Treat. Rev.* — 2007. — Vol. 33. — P. 578–593.
12. *Taylor C.W., Nisbet A., McGale P. et al.* // *Radiother. Oncol.* — 2009. — Vol. 90. — P. 127–135.
13. *Roychoudhuri R., Robinson D., Putscha V. et al.* // *BMC Cancer.* — 2007. — Vol. 2407. — P. 9.
14. *Harris E.E., Correa C., Hwang W.T. et al.* // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24. — P. 4100–4106.
15. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.* Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 1444–1455.
16. *Гайсенюк Л. О.* Семіотика та діагностика пізніх ускладнень променевої терапії з боку серцево-судинної системи в онкологічних хворих / Л. О. Гайсенюк, Г. В. Кулінич, С. А. Аміразян // *УРЖ.* — 2006. — Т. XIV, вип. 3. — С. 306–308.

Стаття надійшла до редакції 08.05.2014.

Г. В. КУЛИНИЧ, В. П. СТАРЕНЬКИЙ, С. В. АРТИУХ, С. А. АМИРАЗЯН, Ю. Я. ФЕДУЛЕНКОВА

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ СРЕДОСТЕНИЯ В СЛУЧАЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Эффективность комплексного лечения лимфопролиферативных заболеваний позволяет достичь стойких и продолжительных ремиссий у значительного количества больных. Однако проблема осложнений лучевой терапии остается актуальной, несмотря на внедрение современной аппаратуры и новых методик планирования.

Частота лучевых осложнений возрастает при облучении средостения, как и частота инфарктов. Риск кардиоваскулярных осложнений сохраняется на протяжении всей жизни.

Авторы приводят наблюдение клинического случая лучевого повреждения сердца у 25-летней пациентки, которая получала специальное лечение (полихимиотерапию и лучевую терапию на линейном ускорителе Clinac 600C с использованием метода 3D-планирования) по поводу неходжкинской В крупноклеточной лимфомы IVB стадии.

Наблюдение призвано продемонстрировать возможность развития лучевых повреждений сердца при стандартных схемах лечения и обратить внимание лучевых терапевтов на необходимость обследования больных с учетом потенциального риска лучевых осложнений.

Ключевые слова: лимфопролиферативные заболевания, кардиальные осложнения, лучевая терапия.

H. V. KULINICH, V. P. STARENKYI, S. V. ARTIUKH, S. A. AMIRAZIAN, YU. YA. FEDULENKOVA

SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy for Medical Sciences», Kharkov

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS DURING MEDIASTINAL IRRADIATION ON THE SUBJECT OF LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASE: MEDICAL CASE

Advance of complex treatment of limphoproliferative diseases allow to achieve sustained and long-term remissions in a considerable amount of patients. However, the problem of beam radiation therapy complications remains actual in spite of application of modern equipment for beam radiation therapy and new planning methods.

Frequency of radial complications increases at mediastinum radiation, as well as the frequency of infarcts. Risk of cardiovascular complications remains for the whole life.

The authors give observation of a clinical case of heart radiation injury in 25-year-old patient, who received special treatment (polychemoteraphy and beam radiation therapy on linear accelerator Clinac 600C using 3D-planning method) due to non-Hodgkin large B-cell lymphoma, IVB stage.

Observation is urged to show possibility of development of radial injuries of heart at standard schemes of treatment and to pay attention of radial therapists to demand of patients examination taking into account potential risk of radial complications.

Keywords: lymphoproliferative diseases, cardiac complications, beam radiation therapy.