

Поражение сердца при лечении современными противоопухолевыми препаратами и лучевые повреждения сердца у больных с лимфомами

Е. И. Емелина [1], К. В. Шуйкова [1], Г. Е. Гендлин [1],
Г. И. Сторожаков [1], С. В. Лепков [1], Е. А. Демина [2]

Cardiac damage after modern chemo- and radiotherapy in patients with lymphomas

E. I. Emelina [1], K. V. Shuykova [1], G. E. Gendlin [1],
G. I. Storozhakov [1], S. V. Lepkov [1], E. A. Dyomina [2]

SUMMARY

In modern oncology the combined schemes of treatment include anthracyclines and radiotherapy. We studied Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma patients before and after treatment. Anthracycline cardiomyopathy develops in 20 % of cases after treatment.

Radiation-induced heart disease includes a wide spectrum of cardiac pathologies, such as coronary artery disease, valvular heart disease, electrical conduction abnormalities, cardiomyopathy. Improvement of the techniques of treating lymphoma patients increases life expectancy and recurrence-free survival rate of oncological patients. Now we can wait increase of complications of late outcome including the cardiological diseases due to increase of number lymphoma of patients after treatment. This fact sets a new problem for doctors working in any area: on-time revealing and treating complications which develop after the termination of therapy of these patients.

Keywords:

anthracyclines, radiotherapy, chemotherapy, cardiotoxicity, cardiomyopathy, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma.

[1] Russian State Medical University, Moscow

[2] N. N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow

Контакты: ksanochka2002@mail.ru

Принято в печать: 15 мая 2009 г.

РЕФЕРАТ

В современной онкологии широко применяются комбинированные схемы лечения, включающие антрациклиновые антибиотики и лучевую терапию. Нами были обследованы больные с лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами до и после лечения. На фоне лечения антрациклинами в 20 % случаев развивается антрациклиновая кардиомиопатия. Под воздействием лучевой терапии на область средостения у части больных возможны перикардит, кардиомиопатия, нарушения ритма сердца, коронарная патология, изменения клапанного аппарата.

Усовершенствование методик лечения увеличивает продолжительность жизни и безрецидивную выживаемость онкологических больных. За счет этого увеличивается количество больных, у которых развиваются осложнения после лечения, в т. ч. и кардиологические. Этот факт, в свою очередь, ставит перед врачами других специальностей новую задачу — своевременное выявление и лечение осложнений, развивающихся после окончания терапии данной группы больных.

Ключевые слова

антрациклины, лучевая терапия, химиотерапия, кардиотоксичность, кардиомиопатия, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома.

ВВЕДЕНИЕ

В основе достижений современной онкологии лежит применение эффективных комбинаций химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии. В то же время некоторые из этих средств, а также лучевая терапия у части больных приводят к развитию различных осложнений.

В настоящее время в связи с усовершенствованием методов лечения увеличивается продолжительность жизни и безрецидивная выживаемость онкологических больных. Однако с увеличением продолжительности жизни пациентов и сроков наблюдения за ними увеличивается и количество поздних осложнений как лучевой, так и полихимиотерапии.

Этот факт, в свою очередь, ставит перед врачами различных специальностей новую задачу — своевременное выявление и лечение осложнений, развивающихся после окончания терапии онкологических заболеваний. Важными побочными эффектами являются кардиотоксичность некоторых химиопрепаратов и лучевые поражения сердца. В этих случаях при успешном лечении основного заболевания возникает вероятность развития кардиомиопатии токсического характера или связанной с лучевым поражением, а чаще вследствие и того и другого, что нередко оказывается причиной не только снижения качества жизни больных, но и уменьшения ее продолжительности.

Поражение сердца возникает под действием антрациклиновых антибио-

[1] ГОУ ВПО РГМУ им Н. И. Пирогова Росздрава, кафедра госпитальной терапии № 2, ГКБ № 12, Москва

[2] РОНЦ им Н. Н. Блохина РАМН, Москва

тиков (доксорубин) и других химиотерапевтических препаратов, обладающих кардиотоксичностью (митоксантрон, 5-фторурацил, циклофосфамид, ифосфамид, цисплатин, эпозид, амсакрин, трастузумаб и др.). Считается, что антрациклины вызывают гибель кардиомиоцитов, повышая уровень свободных радикалов, активируя тромбоциты, повышая секрецию гистамина и продукцию С-13 гидроксиметаболитов. Это ингибирует ферментативную активность в сарколемме, что приводит к изменению продукции энергии, получаемой при расщеплении АТФ. Кроме того, доксорубин приводит к высвобождению фактора некроза опухолей- α и интерлейкина-2, способствующих развитию токсичности.^{1,2}

Антрациклиновая кардиомиопатия возникает в небольшом проценте случаев при применении доксорубина в суммарной дозе 400 мг/м², а в дозе 700 мг/м² — более чем у 20 % больных. Почему у некоторых пациентов, получающих невысокие дозы доксорубина, развивается кардиомиопатия, а у других, которые получают крайне высокие дозы, она не развивается, до сих пор неясно. Впрочем, некоторые факторы риска в настоящее время идентифицированы — это высокая частота введения препарата и заболевания сердца в анамнезе.³

В зависимости от проявления первых признаков поражения сердца различают несколько типов кардиотоксичности: острая, подострая, проявляющаяся во время лечения, а также хроническая и поздняя хроническая кардиотоксичность, симптомы которых наблюдаются после окончания терапии. Наибольший интерес в настоящее время представляет выявление группы больных с высоким риском развития хронической и поздней хронической кардиотоксичности.

Хроническая кардиотоксичность проявляется чаще всего симптомами хронической сердечной недостаточности (ХСН) в течение первого года после окончания лечения у 0,4–23 % больных. Поздняя хроническая кардиотоксичность может обнаружиться спустя годы и даже целые десятилетия после окончания лечения антрациклинами. Обычно она носит субклинический и прогрессирующий характер и часто развивается у пациентов, получающих относительно низкие дозы антрациклинов — менее 480 мг/м².¹

Клинические признаки хронической кардиотоксичности нестандартны. Наиболее частыми симптомами являются снижение переносимости физической нагрузки, одышка при нагрузке. Согласно принятым рекомендациям, больные с развившейся симптоматикой должны получать стандартную терапию ХСН. У 65–87 % больных происходит улучшение состояния, но функция левого желудочка, по данным J. S. Moberg и D. J. Oblon (1992), восстанавливается редко.⁴ В то же время S. E. Lipshutz и соавт. (1996) считают полное выздоровление возможным.⁵ Фармакологическое лечение может улучшить качество жизни и снизить количество осложнений, однако антрациклиновая кардиомиопатия плохо поддается лечению и определяет плохой прогноз. Несмотря на активную терапию ХСН, смертность составляет от 27 до 61 %. При возникновении хронической кардиотоксичности в течение первых 4 нед. после окончания химиотерапии прогноз наиболее неблагоприятный.³

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2003 по 2006 г. на кафедре госпитальной терапии № 2 ГОУ ВПО РГМУ им. Н. И. Пирогова Росздрава обследовано 112 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получавших лечение в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, которое включало антрациклиновые антибиотики в составе схем химиотерапии и лучевую терапию на

средостение. В исследование вошли пациенты с лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами, у которых диагноз был подтвержден гистологически, иммунофенотипически или иммуноморфогистохимически, с I–IV стадией заболевания. Критерием включения в исследование было применение антрациклиновых антибиотиков в схемах химиотерапии основного заболевания, критериями исключения — наличие в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета, исходной фибрилляции предсердий.

Из 112 включенных в исследование 44 пациента были обследованы в момент установления диагноза лимфопролиферативного заболевания и назначения антрациклинов, 31 из них — и после завершения химиотерапии. Кроме того, 68 больных обследованы только в отдаленном периоде после окончания химиотерапии в срок от 1 года до 30 лет (медиана 4 года) в состоянии длительной ремиссии вместе с 24 пациентами, у которых ремиссия достигнута за время наблюдения, они составили группу из 92 больных. Группой сравнения послужили данные 59 здоровых лиц в возрасте от 20 до 65 лет (30 женщин и 29 мужчин).

Всего обследовано 90 больных с диагнозом лимфома Ходжкина и 22 — с неходжкинскими лимфомами. У больных с лимфомой Ходжкина установлено три гистологических варианта: нодулярный склероз, смешанно-клеточный вариант и лимфоидное истощение. Группа больных с неходжкинскими лимфомами, согласно классификации лимфоидных опухолей REAL, а с 2001 г. — классификации ВОЗ, включала пациентов с диагнозами диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (18 больных) и анапластической крупноклеточной лимфомы (4 больных). В динамике наблюдалось 7 пациентов с диагнозом В-клеточной крупноклеточной лимфомы. Группа обследованных только в период ремиссии включала 11 больных, получавших ранее лечение по поводу В-клеточной крупноклеточной лимфомы, и 4 — по поводу анапластической крупноклеточной лимфомы.

В исследование вошли больные в возрасте от 16 до 65 лет, из них 39 мужчин и 73 женщины. Медиана возраста всех обследованных больных составила 31 год (16–65 лет), мужчин — 27 лет (16–55 лет), женщин — 31 год (16–65 лет).

Медиана возраста больных с лимфомой Ходжкина, обследованных до лечения, составляла 26 лет (16–65 лет), больные с неходжкинскими лимфомами были статистически значимо старше — 45 лет (29–55 лет) ($p = 0,012$).

Группа пациентов, обследованных в период ремиссии, включала 45 женщин и 23 мужчины. Медиана возраста больных — 31 год (18–65 лет), возраста мужчин — 26 лет (18–55 лет), женщин — 31 год (19–65 лет).

Всем пациентам химиотерапия основного заболевания проводилась по стандартным схемам: ABVD, BEACOPP, CHOP. Схема ABVD была применена для лечения 46 пациентов, BEACOPP — 55, CHOP — 11 пациентов.

Программа лечения состояла либо из 6 циклов схемы ABVD, либо из 8 циклов BEACOPP, либо из 6 циклов CHOP. Суммарная доза доксорубина при лечении по схеме ABVD составляла 300 мг/м², BEACOPP — 200 мг/м², CHOP — 300 мг/м².

Клиническое обследование включало осмотр пациента, оценку общего состояния, локализации и консистенции увеличенных лимфатических узлов, размера селезенки. Тщательно выявлялись симптомы и признаки сердечной недостаточности. Диагноз ХСН устанавливался в соответствии с отечественными рекомендациями Общества специалистов по сердечной недостаточности (2006). Функциональный класс (ФК) ХСН определялся по критериям NYHA.

Стандартная Эхо-КГ проводилась всем пациентам на аппарате SEQUOYA-512 (SIEMENS, Германия) в соответ-

ствии с общепринятым протоколом: исследование правых и левых отделов сердца в В- и М-режимах с расчетом основных показателей по формулам, введенным в компьютерное устройство прибора. Толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка и переднезаднего размера левого предсердия измерялись методом Тейхольца.

Фракция изгнания (ФИ) левого желудочка, индексированные по поверхности тела конечный систолический (иКСО) и конечный диастолический объемы (иКДО) левого желудочка определялись методом Симпсона.

Полученные данные обрабатывались с помощью пакета статистических программ STATISTICA 6.0. Учитывая отсутствие нормального распределения данных, использовали непараметрические критерии:

- Манна—Уитни — для сравнения двух независимых выборок;
- Уилкоксона — для сравнения двух зависимых выборок;
- Краскала—Уоллиса — при сравнении трех и более независимых выборок с последующим сравнением по критерию χ^2 и Манну—Уитни при условии выявления статистической значимости по Краскалу—Уоллису;
- Фридмана—Кендалла в статистике ANOVA — при сравнении трех и более зависимых величин;
- коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Данные представлены в виде медианы и минимальных и максимальных значений.

До начала химио- и лучевой терапии у обследуемых пациентов симптомов сердечной недостаточности выявлено не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При Эхо-КГ перед началом лечения (группа из 44 больных) небольшое количество жидкости было выявлено у 12 человек, из них у 5 пациентов в процессе лечения появились жалобы на одышку. Явлений тампонады не было ни у одного пациента. У 7 из 44 больных перед лечением при УЗИ визуализировалась опухоль в средостении. У одного из этих пациентов появилась одышка в процессе проведения химиотерапии.

Результаты Эхо-КГ у пациентов до начала химиотерапии сравнили с имеющимися на кафедре данными группы здоровых лиц. У группы больных с лимфопролиферативными заболеваниями до начала специфического лечения не было отличий от группы контроля в показателях систолической

и диастолической функций сердца. Высоко статистически значимо различалась ЧСС, которая у больных с лимфопролиферативными заболеваниями была значительно выше — 82 (60–109) против 68 уд./мин (49–74) в группе здоровых лиц ($p < 0,001$).

Проведенный анализ эхокардиографических параметров у пациентов в отдаленном после лечения периоде ($n = 92$) и до начала химиотерапии, включавшей антрациклиновые антибиотики ($n = 44$), показал статистически значимое отличие иКСО больных до лечения в сравнении с данными после терапии: 15,9 (9,64–31,9) и 20,2 мл/м² (7,91–49,6) соответственно ($p=0,008$), а также статистически значимо более низкую ФИ левого желудочка у больных после терапии: 68,1 (54,2–82,8) и 63,8 % (23,0–80,7) соответственно ($p < 0,001$). Эти различия отмечались у пациентов обоего пола.

Далее проведено сравнение величины ФИ у пациентов до лечения (44 больных) с таковой непосредственно после лечения (31 больной) и ФИ у больных, находящихся в различных сроках ремиссии (92 больных). При сравнении ФИ в этих группах больных в качестве трех независимых величин отмечается постепенное ее снижение с течением времени: 68 % (54,2–82,8 %) — до лечения, 65,1 % (48,9–75,1 %) — непосредственно после лечения, 63,9 % (25,6–80,7 %) — в отдаленный период (критерий по Краскала—Уоллиса, $p = 0,003$) (рис. 1, А).

На рис. 1, Б (все исследования во всех трех группах) видно, что снижение значений медианы в группах с течением времени происходит за счет появления больных с низкой систолической функцией.

При этом в ближайшем после лечения периоде ремиссии клиническая картина нетяжелой сердечной недостаточности II функционального класса (ФК), возникшая к окончанию лечения, имела у 11 из 31 пациента, обследованного непосредственно после лечения. У 13 из 92 больных, обследованных в отдаленный период после лечения, ФИ была снижена до 40 %. Еще у 2 пациентов, обследованных через 10 лет после лечения и более, ФИ была меньше 30 % — у них имела тяжелая сердечная недостаточность IV ФК.

При сравнении в этих же группах больных значений объемных показателей (рис. 2) отмечено, что за время лечения происходит снижение иКДО с 54,4 (37,4–79,4) до 48,8 мл/м² (33,9–71,4), но в отдаленный период после окончания лечения отмечается его возврат почти к исходной величине — 52,7 мл/м² (31,1–83,9) (рис. 2, А). В то же время происходит постепенное увеличение иКСО от

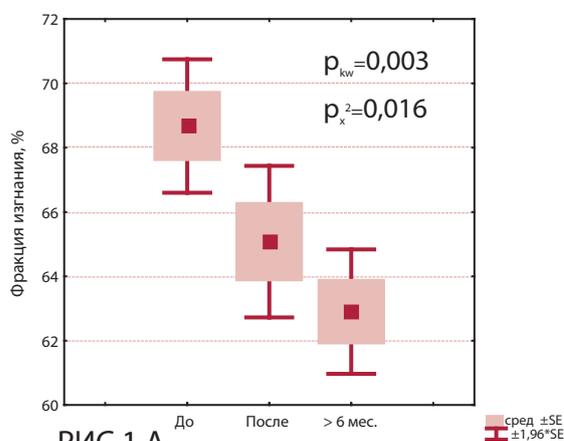


РИС 1 А

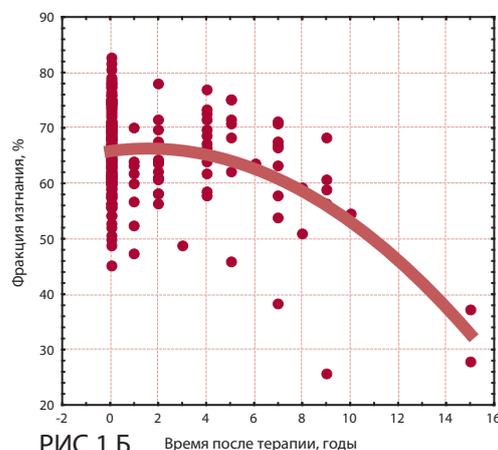


РИС 1 Б

Рис. 1. Изменения фракции изгнания в трех группах обследованных пациентов:

А — при сравнении независимых величин: до химиотерапии — 44 пациента, непосредственно после проведенного лечения — 31 больной, в отдаленный период (> 6 мес.) после химиотерапии — 92 пациента; Б — у всех больных в зависимости от времени обследования; P_{kw} — уровень достоверности по Краскалу—Уоллису; $P\chi^2$ — по χ^2

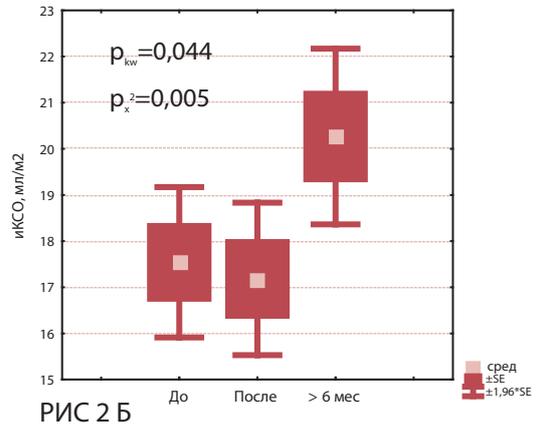
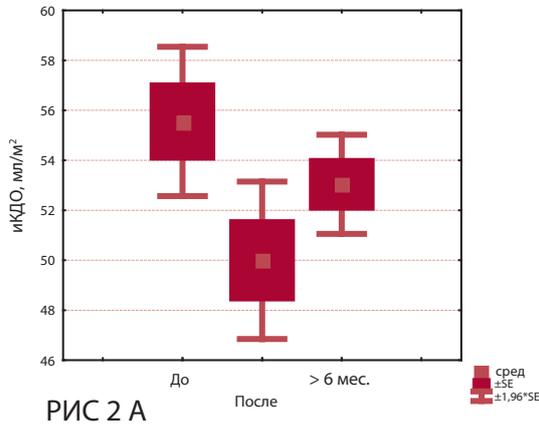


Рис. 2. Показатели иКДО (А) и иКСО (Б) в тех же группах больных, что и на рис. 1

15,9 (9,6–31,9) до 19,1 мл/м² (6,8–56,3) (рис. 2, Б). Такое увеличение иКСО без существенного увеличения иКДО и приводит у большинства больных в отдаленный период к снижению ФИ без дилатации левого желудочка.

Важно подчеркнуть, что снижение систолической функции у этих больных в основном происходит без увеличения полости левого желудочка. Только у одной пациентки из обследованных в отдаленный после лечения период сердечная недостаточность прогрессировала в течение 30 лет и характеризовалась низкой фракцией изгнания при дилатации левого желудочка сердца (КДО — 174 мл). У 4 больных, уже до лечения имевших несколько увеличенный иКДО — до 75 мл/м² (72,4–79,4), в дальнейшем он снизился до 55 мл/м² (43,2–58,5), а затем в период ремиссии несколько повысился ($p = 0,05$).

Таким образом, почти во всех случаях сердечная недостаточность различной степени выраженности сочеталась с нормальным диастолическим объемом левого желудочка. Примером такого развития ХСН была тяжелая сердечная недостаточность у молодой женщины с низкой систолической функцией без дилатации левого желудочка сердца (КДО — 105 мл, иКДО — 58,3 мл/м²). Пациентка обследована в нашей клинике через 10 лет после завершения химио- и лучевой терапии.

Больная З., 32 года, поступила в стационар с жалобами на одышку при физической нагрузке повседневного уровня (III ФК), выраженные отеки нижних конечностей, сердцебиение, слабость, повышенную утомляемость. Из анамнеза было известно, что в 1995 г. у пациентки выявлена диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома IV стадии с поражением шейно-надключичных, подмышечных, медиастинальных лимфатических узлов с прорастанием в левое легкое, мягкие ткани передней грудной стенки слева. Передневерхнее средостение занимал опухолевый конгломерат неоднородной структуры размером 8 × 8 × 11 см, тесно прилежащий к дуге аорты и легочному стволу, проникающий в мягкие ткани передней грудной стенки слева от тела грудины с распространением на легочную ткань верхней доли левого легкого. Больная получила лечение по схеме СНОР (АЦОП) — 8 циклов. Суммарная доза полученного доксорубина составила 400 мг/м². В 1998 г. возник рецидив заболевания с поражением шейных лимфатических узлов с обеих сторон. Проведены лечение по той же схеме (4 цикла СНОР) и лучевая терапия на все лимфатические узлы выше диафрагмы. Суммарная доза доксорубина, полученная пациенткой за все время лечения, составила 600 мг/м². Через месяц после окончания лечения больная отметила появление одышки и отеков нижних конечностей. На протяжении последующих 10 лет пациентка неоднократно

обращалась к кардиологу по поводу нарастающей одышки и отеков, но рекомендуемая терапия ингибиторами АПФ (ангиотензинпревращающие ферменты), β-адреноблокаторами и диуретиками плохо переносилась и давала лишь кратковременное улучшение самочувствия, симптомы заболевания непрерывно прогрессировали.

При поступлении в ГКБ № 12 — базовую клинику кафедры госпитальной терапии № 2 РГМУ — состояние больной тяжелое. Значительное количество влажных мелкопузырчатых хрипов в легких с обеих сторон. Гидроторакс справа. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД — 80/60 мм рт. ст., ЧСС — 80 уд./мин. Печень выступает из-под края реберной дуги на 8 см. Массивные отеки нижних конечностей.

На рентгенограмме грудной клетки — признаки застоя, гидроторакс справа (рис. 3). Важно отметить, что расширение границ сердца не было.

За несколько месяцев до госпитализации у больной отмечался эпизод дезориентации в окружающем с исчезновением симптоматики в течение нескольких недель.

При Эхо-КГ 04.11.04 г. выявлен выраженный диффузный гипокинез и дискинез верхушечной области, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, выраженное снижение систолической функции левого желудочка (ФВ 25,6 %). Обращало на себя внимание, что резкое снижение систолической функции у больной произошло при отсутствии дилатации левого желудочка, нормальном размере и объеме полостей сердца (рис. 4 и 5). При Эхо-КГ выявлена

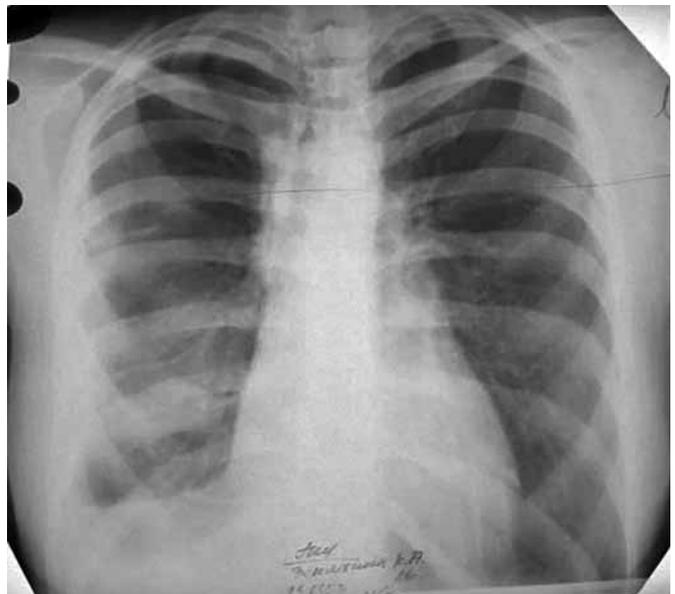


Рис. 3. Рентгенограмма грудной клетки больной З. Прямая проекция (объяснение в тексте)

гемодинамически малозначимая митральная и аортальная регургитация.

При повторной Эхо-КГ выявлен тромбоз желудочков сердца (рис. 6).

В биохимическом анализе крови отмечалось повышение активности аминотрансфераз: АЛТ — до 528 ммоль/л, АСТ — до 520 ммоль/л, гипокалиемия — 2,43 ммоль/л.



Рис. 4. Эхокардиограмма больной З., четырехкамерная позиция от верхушки сердца (объяснение в тексте)

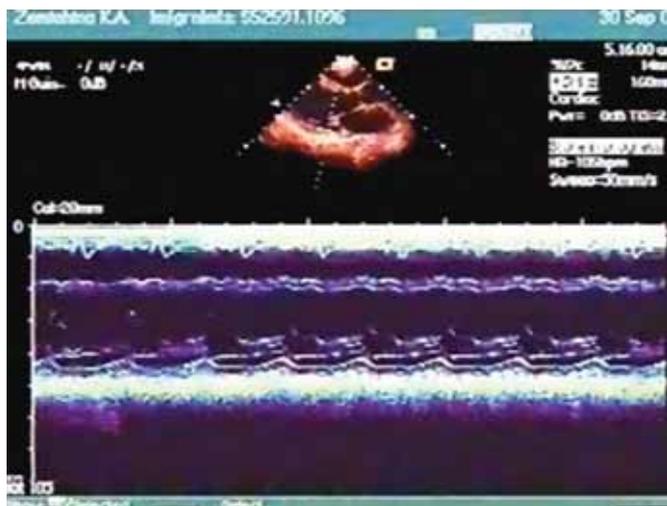


Рис. 5. Эхокардиограмма больной З., парастеральная позиция по длинной оси, М-режим. Диффузный гипокинез, полость левого желудочка не расширена, ФИ — 26,5 % (объяснение в тексте)



Рис. 6. Эхокардиограмма больной З. в момент повторного поступления. Стрелками указаны объемные образования (тромбы) верхушечной области правого и левого желудочков 1,4 × 1,4 см, 1,0 × 1,2 см (объяснение в тексте)

Положительный тест на вирус гепатита С (полимеразная цепная реакция).

Гипотония, имевшаяся при поступлении, сохранялась на протяжении всего времени наблюдения, что лимитировало подбор лекарственных препаратов.

Учитывая выраженный отечный синдром, больной был назначен лазикс 40 мг утром на фоне внутривенного введения кортикостероидов, верошипон 150 мг/сут, бисопролол 1,25 мг/сут, дигоксин 0,025 мг/сут, фраксипарин 0,3 мл подкожно. К регулярно принимаемым диуретикам был добавлен диакарб (500 мг/сут). Постоянная гипотония не дала возможности использовать ингибиторы АПФ: при любой попытке назначения препаратов этого класса АД снижалось до критических цифр — 50/30 мм рт. ст.

В дальнейшем за время лечения в отделении отмечалось выраженное улучшение: перестали определяться отеки, практически исчезли хрипы в легких, остались единичные сухие в нижних отделах с обеих сторон, печень сократилась и пальпировалась всего на 2 см ниже края реберной дуги, уменьшилась слабость. Показатели АЛТ и АСТ снизились до 91 и 65 ммоль/л соответственно, уровень калия повысился до 4,34 ммоль/л.

Больная наблюдается на кафедре госпитальной терапии № 2 в течение 2,5 года, состояние ее стабильно. В настоящее время сохраняется компенсация ХСН на уровне II ФК. Отмечается увеличение фракции выброса левого желудочка до 40,4 %, повышение сократимости боковой стенки левого желудочка. На фоне терапии сохраняется значительное клиническое улучшение, пациентка смогла вернуться к труду.

Особенностью поражения сердца после лечения доксорубицином, как уже было сказано, является низкая систолическая функция (ФИ < 40–35 %) без дилатации камер. Это особенно характерно для молодых пациентов. Кроме описанной выше у нас прошли лечение и наблюдаются еще два таких больных. Показательно, что всем описываемым пациентам пока не удается назначить ингибиторы АПФ. Однако постоянный прием β-адреноблокаторов, диуретиков и дигоксина в течение 2 мес. привел к улучшению их состояния и увеличению ФИ (рис. 7).

На наш взгляд, интерес представляет и то, что на фоне лечения КДО у этих больных уменьшился, несмотря на то что на старте терапии сердечной недостаточности он не был увеличен (рис. 8).

По-видимому, это объясняется тем, что у таких больных имеется фиброз миокарда, который частично предотвращает дилатацию левого желудочка при застое и при применении диуретиков. При уменьшении объема циркулирующей жидкости объем камер сердца уменьшается. Это объясняет, почему в проекте Европейской классификации кар-

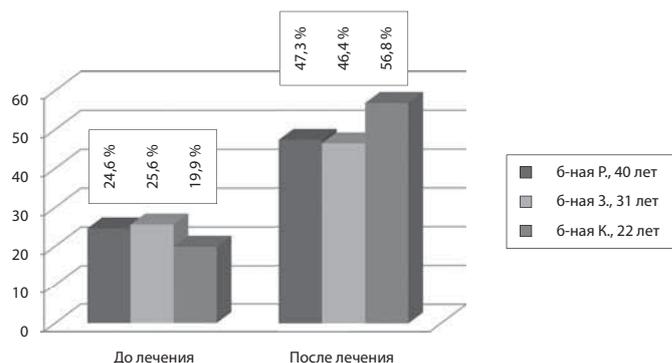


Рис. 7. Динамика фракции изгнания за время лечения трех больных (объяснение в тексте)

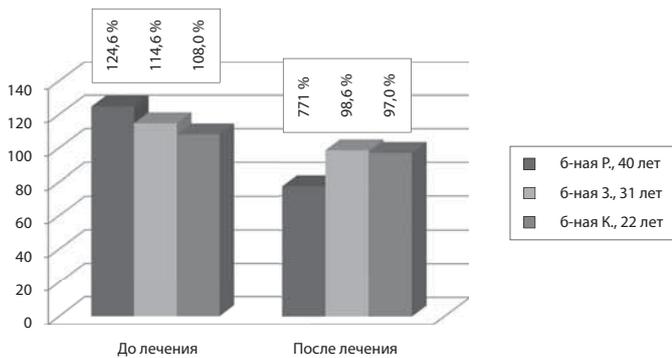


Рис. 8. Динамика КДО за время лечения трех больных (объяснение в тексте)

диомиопатий доксорубициновая кардиомиопатия отнесена к рестриктивным.⁶

В настоящее время разработаны **рекомендации для больных, получающих антрациклины.**⁷

1. Антрациклины не должны применяться у больных с $ФИ < 30\%$.
2. Если исходная $ФИ$ составляет от 30 до 50 %, функция левого желудочка должна оцениваться перед каждой новой дозой антрациклинов.
3. Общими действующими критериями, требующими отмены антрациклиновой терапии, являются снижение фракции выброса левого желудочка более чем на 10 % от исходного уровня в течение 1 цикла лечения или ниже 30 % за все время химиотерапии.
4. Если исходная $ФИ$ 50 % и более, в дальнейшем она должна измеряться при получении большим суммарной дозы антрациклинов 300–350 мг/м².
5. В соответствии с данными, полученными в нашем исследовании, следует также выявлять больных с быстрым снижением КДО (иКДО) после окончания лечения.

Лучевая терапия также может приводить к значительным изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы. Так, при лечении злокачественных опухолей средостения, левого легкого, левой молочной железы под воздействия нейтронного облучения, рентгено- и гамма-терапии попадает сердце, несмотря на точность фокусировки зоны облучения.^{8,9}

Облучение области сердца вызывает как немедленное, так и развивающееся постепенно и сохраняющееся длительно поражение различных его структур.¹⁰ К лучевым реакциям сердца и сосудов относят перикардит, изменение клапанного аппарата сердца, коронарную патологию, нарушения ритма сердца и развитие кардиомиопатии. Частота развития лучевых повреждений сердечно-сосудистой системы достаточно высока и, по разным данным, может достигать 54 %.

Наиболее известным видом поражения в результате облучения являются перикардиты, протекающие как в виде бессимптомного выпота в полость перикарда, так и в форме хронического экссудативного или адгезивного перикардита с констрикцией или без нее. У больных, получивших облучение области сердца, отмечено повреждение коронарных сосудов, что сопровождается более ранним и быстро прогрессирующим атеросклерозом и проявляется синдромом стенокардии.¹¹ На фоне лучевого воздействия нередко также развивается фиброз миокарда, которому может сопутствовать эндокардиальный фиброз. Клиническим проявлением последнего является рестриктивная кардиомиопатия с нарушением диастолической функции левого желудочка.^{12,13}

Характер и тяжесть лучевых повреждений зависят от исходного состояния тканей и органов до облучения. Для оценки возможного развития отдаленных последствий учитывается величина суммарной лучевой нагрузки на неповрежденную опухолевым процессом ткань и общий объем ткани, подвергающийся облучению. Однако исследование состояния здоровья лиц, подвергшихся воздействию излучения в различных дозах, не дало окончательного ответа на вопрос о величине дозовых нагрузок, вызывающих или усугубляющих патологические процессы в сердце и сосудах.¹⁴

Клетки миокарда до недавнего времени рассматривали как радиорезистентные. Однако с помощью электронно-микроскопических, биохимических и морфофункциональных методов были обнаружены непосредственные и отдаленные изменения миокарда после локального облучения даже в дозе 5–10 Гр.^{8,15}

Необходимость решения проблем лучевого поражения сердца определила выявление его патогенетических звеньев, а также групп больных с высоким риском сердечно-сосудистых изменений.

Патогенетические факторы воздействия облучения на сердечно-сосудистую систему. Имеется большое количество исследований, показывающих роль катехоламинов в развитии лучевой болезни сердца. Известно, что под влиянием катехоламинов калий выходит из клетки в экстраклеточное пространство, что приводит к снижению его внутриклеточной концентрации. Кроме того, катехоламины влияют на концентрацию в сыворотке натрия и магния. Таким образом, нарушение функции симпатoadrenalовой системы приводит к изменению электролитного баланса и играет важную роль в развитии нарушений ритма сердца.^{8,14}

Катехоламины увеличивают потребность сердца в кислороде, стимулируя окислительные процессы в миокарде.¹⁴ В физиологических условиях это сопровождается усилением скорости коронарного кровотока. При стимуляции симпатoadrenalовой системы и увеличении концентрации катехоламинов в крови потребность миокарда в кислороде значительно возрастает, но если она не компенсируется увеличением коронарного кровотока, это приводит к развитию гипоксии.

Гипоксия сопровождается нарушением физико-химических свойств и изменением обмена белков цитоплазмы сердечной мышцы, выполняющих ферментативную функцию и обеспечивающих метаболические и пластические процессы в здоровых и поврежденных тканях. Формирующиеся нарушения микромолекулярной структуры сократительных белков миокарда являются одной из причин развития функциональных нарушений сердца не только в острый период после повреждения, но и в стадии структурного восстановления.^{11,15}

Процесс синтеза белков находится в прямой зависимости от энергопродуцирующих систем. Установлено, что бо́льшая часть энергии для синтеза белка в клетке производится митохондриями, наличие в которых многочисленных ферментов необходимо для окисления углеводов, белков и жиров до CO_2 и H_2O и сопряжения этого процесса с синтезом АТФ, что указывает на важнейшую роль митохондрий в энергетических процессах клетки.

Для функционального состояния сердца уровень энергетического обмена имеет особое значение, т. к. в сердечной мышце интенсивность обмена в 10–15 раз выше средней величины обмена в тканях других органов. В связи с особенностью функциональной активности сердца весь его обмен подчинен энергообразованию. При этом в условиях ишемии митохондрии являются наиболее ранимыми структурами миокардиальных клеток.^{11,15}

Изменения, развивающиеся в тканях сердца и сосудов в острый и отдаленный периоды после локального облучения в высоких дозах, различны.

Отдаленный период после облучения характеризуется нарастанием фиброзных изменений в структурах сердца. Преобладание патологических изменений той или иной структуры отражает многообразие возможных проявлений лучевой болезни сердца.

Одним из механизмов радиационного поражения перикарда является дисфункция фибробластов. Механизм радиационно индуцированного разрастания фиброзной ткани тесно связан со структурно-функциональными изменениями клеток, обеспечивающих ее метаболизм. Повышение коллаген-синтетической активности фибробластов в значительной степени определяется радиационно индуцированными изменениями, связанными, по-видимому, с повреждением их генетического аппарата. Перикардиальный фиброз может быть следствием повреждения эндотелиоцитов перикардиальных сосудов, что обуславливает пропотевание белков, включая фибриноген, образующий депозиты фибрина в строме перикарда.¹²

Помимо поражения перикарда осложнением лучевой терапии может быть развитие диффузного фиброза миокарда. Фиброзированные участки могут быть различного размера, но никогда не захватывают всю поверхность сердечной мышцы.¹³

В развитии фиброза в миокарде основную роль играет нарушение микроциркуляции. Известно, что количество капилляров на единицу объема миокарда выше, чем в коре головного мозга, а соотношение между количеством мышечных волокон и капилляров составляет 1:1. Изменение функции капилляров выявляется, по экспериментальным данным разных авторов, в результате даже однократного облучения в дозе от 1 до 3,5 Гр.¹¹

При лучевом воздействии в дозах, превышающих пороговые, увеличивается проницаемость эндотелиального слоя, происходит повреждение мембран эндотелиоцитов. В результате набухания эндотелиальных клеток капилляров происходит микротромбирование капиллярной сети, что ведет к нарушению микроциркуляции и деструкции кардиомиоцитов. В условиях нарастающей ишемии развиваются фиброзные изменения миокарда с формированием групп миоцитов, разрозненных коллагеновыми волокнами. Происходит незаметное ухудшение функции левого желудочка в покое и, особенно, при нагрузке, определяемое радионуклидными методами и при Эхо-КГ.¹⁴

В более отдаленный период возникает клеточная депопуляция на фоне постепенного истощения пролиферации поврежденных эндотелиоцитов с развитием ишемии миокарда и интерстициального фиброза. Основная роль эндотелия как самостоятельного сердечно-сосудистого нейроэндокринного органа связана с обеспечением соответствующей потребности периферической мускулатуры и внутренних органов, в т. ч. и сердца, адекватным нагрузкам кровоснабжением. При длительном воздействии повреждающих факторов происходит постепенное истощение компенсаторной способности эндотелиального слоя. Дисфункция эндотелия — обязательное звено патогенеза многих сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС, гипертонию, ХСН.¹²

Принципиальным является вопрос об определении, что является лучевыми реакциями и лучевыми повреждениями сердечно-сосудистой системы.

Лучевые реакции сердечно-сосудистой системы относятся к ранним изменениям и представляют собой острые патологические процессы, возникающие при проведении лучевой терапии или в ближайшие сроки после ее оконча-

ния, проходящие через 2–3 нед. самостоятельно или при воздействии специального лечения.

Ключевым повреждением сердечно-сосудистой системы относят ее патологические изменения, возникающие в отдаленный период после лучевой терапии и характеризующиеся необратимыми морфологическими или функциональными нарушениями.¹⁴

С патоморфологической точки зрения лучевые реакции сердечно-сосудистой системы можно сравнить с тотальной воспалительной реакцией структур сердца и развитием перикардита, миокардита, эндокардита. Эти изменения могут проявляться в виде нарушения сердечного ритма и проводимости, снижения систолической функции левого желудочка сердца (ФИ), усугубления ишемии миокарда.¹⁰

К числу поздних лучевых повреждений относится развитие фиброзных изменений, поражение клапанов сердца, прогрессирование ИБС и ХСН, перикардита, кардиомиопатии. Все это приводит к ухудшению качества жизни и увеличению смертности больных.^{8,13}

Клинические проявления ранних лучевых реакций сердечно-сосудистой системы. На раннем этапе большинство кардиальных изменений протекают скрыто и диагностируются только с помощью инструментальных методов исследования.

Так, изменения ЭКГ при острой лучевой болезни носят неспецифический характер. Они включают снижение вольтажа, расширение комплекса *QRS*, изменение сегмента *ST*, стойкое уплощение зубцов *T* и сглаженность зубца *P*, замедление внутрисердечной проводимости. Кроме того, в ряде случаев эти изменения могут отсутствовать, несмотря на уже имеющийся выраженный фиброз миокарда.¹¹

При суточном мониторинге ЭКГ, проведенном после облучения области сердца, было установлено, что у больных общее число одиночных экстрасистол увеличивалось от нескольких десятков до нескольких сотен в сутки, ранних экстрасистол — с единичных эпизодов до нескольких десятков в сутки. Эпизоды групповых экстрасистол и периодов асистолии, отсутствовавшие до лучевой терапии, после нее выявлялись у 54 % больных. Это свидетельствует о возникновении электрической нестабильности облученного миокарда и риске появления аритмий высоких градаций по Лауну.¹⁶

Уже при локальном однократном облучении зоны сердца в дозе 2–3 Гр иногда наблюдаются преходящая синусовая аритмия и единичные желудочковые экстрасистолы. В 15 % случаев выявляется снижение сократительной способности миокарда, в 12 % — бессимптомный экссудативный перикардит, что отражает достоверное увеличение частоты изменения конечной части желудочкового комплекса. Характерна тенденция к снижению АД и синусовая тахикардия, более выраженные при более высоких дозах облучения.¹⁷

Постлучевые миокардиты встречаются в 18–31 % случаев. В их патогенезе большое значение принадлежит нарушению микроциркуляции, связанному с увеличением проницаемости мелких сосудов и сосудистыми стазами, что облегчает проникновение в клетки инфекционных агентов и антител.¹⁴

Клинические проявления поздних лучевых повреждений сердечно-сосудистой системы. По данным литературы, перикардит может наблюдаться у 10–15 % больных, подвергшихся облучению средостения в дозе более 40 Гр. Его развитие может происходить как в ранние, так и в отдаленные сроки после окончания лучевой терапии. Поражение перикарда в ранние сроки может быть обусловлено некрозом прилежащих к сердцу участков опухоли, по

поводу которой проводится лучевое лечение. Оно может проявляться как острым симптомным экссудативным перикардитом, так и бессимптомной трансудацией в полость перикарда, а также явлениями нарастающей во времени констрикции.^{13,18}

Другая форма течения болезни перикарда — хроническая, заключающаяся в развитии хронического выпотного или констриктивного перикардита. Риск констриктивного перикардита — от 4 до 20 % — зависит от методики и дозы облучения.¹⁸ Обычно применяемая при констриктивном перикардите перикардэктомия у пациентов с лучевым перикардитом не очень эффективна. Сообщается о 21 % периоперационной летальности пациентов с радиационно-индуцированной констрикцией перикарда. Это объясняется нередко развивающейся у этих больных вместе с перикардитом рестриктивной кардиомиопатией вследствие фиброза миокарда, которая значительно ухудшает результаты перикардэктомии.³

Кроме того, облучение области сердца приводит к развитию ИБС у 5–10 % больных (частота увеличивается, если лечение проводилось в молодом возрасте), изменению со стороны клапанов сердца — у 15–30 %, нарушению проводимости — у 0,5 %, внезапной смерти — в 0,5 % случаев. При всем этом часто изменения сердечно-сосудистой системы долго клинически не проявляются.¹⁶

Увеличение риска ИБС объясняется тем, что коронарные артерии расположены субэпикардially под жировым слоем и часто страдают при лучевой терапии. У многих больных, получавших лучевую терапию на средостение, впоследствии выявлялись стенозы коронарных артерий. При этом бляшки, стенозирующие просвет, ничем не отличались от атеросклеротических. Отличительной чертой коронарных артерий облученного сердца было интенсивное фиброзное утолщение адвентиции, а также диффузная и/или локальная потеря внутренних и (особенно часто) наружных эластических мембран.¹¹

Одним из типичных проявлений лучевой болезни сердца является сужение устьев коронарных артерий. Кроме того, облучение может вызывать значительное рубцевание субэпикардiallyй жировой ткани, что приводит к сдавлению крупных коронарных сосудов. При ангиографической оценке коронарных артерий у пациентов часто обнаруживается высокая степень стеноза просвета правой коронарной артерии и вовлечение левой ветви.¹⁷

Обращает на себя внимание развитие подобных изменений у молодых людей. L. F. Fajardo также отмечал большую частоту поражений венечных артерий сердца у пациентов, облученных именно в молодом возрасте.⁹ Этот факт еще раз подтверждает основной закон радиобиологии, в соответствии с которым более тяжелые последствия радиационного поражения выявляются в митотически активных тканях, которые преобладают у молодых.¹⁵

Риск смерти от инфаркта миокарда возрастает в отдаленный период после облучения средостения и химиотерапии (более 7 лет) у пациентов, получавших интенсивную терапию по поводу распространенных стадий лимфомы Ходжкина. Болезнь коронарных артерий в таких случаях требует обязательной хирургической реваскуляризации миокарда.¹⁹

Развитие ИБС у пожилых пациентов, подвергшихся лучевой терапии с облучением средостения, усугубляется воздействием других, обычных для популяции факторов: избыточная масса тела, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе и т. д.¹⁶ Поэтому трудно установить влияние облучения на развитие коронароангиосклероза у этого контингента

больных и сравнить его с другими возрастными группами. Тем не менее отмечается более высокая заболеваемость инфарктом миокарда у больных с лучевой болезнью сердца, а в отдаленный период наблюдения констатируется рост числа случаев внезапной коронарной смерти по сравнению с группой контроля.¹⁸

Облучение средостения часто приводит к изменениям клапанов сердца, которые чаще всего становятся клинически явными приблизительно через 5 лет после облучения. Клапанная дисфункция, как правило, проявляется клинической картиной застойной сердечной недостаточности и одышки, при этом трудно выделить относительный вклад каждого из факторов — клапанного поражения и рестриктивной кардиомиопатии. В дополнение нарушение функции легких и выпотный плеврит могут играть свою роль в развитии одышки, поэтому одышка у этих больных чаще всего является многофакторной проблемой.^{13,20}

В основе изменений клапанов лежит кальцификация створок. При этом имеются определенные особенности поражения клапанов у этих больных. Так, при ревматической этиологии поражение митрального клапана характеризуется слипчивым процессом. Первоначальной локализацией сращений являются малоподвижные участки, прилежащие к фиброзному кольцу. Происходит частичное сращение комиссур и изменения подклапанного аппарата, утолщение и слияние хорд. При поражении клапана в результате лучевого воздействия, поскольку чаще облучается переднее средостение, больше всего страдают структуры, попадающие в плоскость радиоактивного луча.^{18,17} При поражении митрального клапана наиболее часто развивается фиброз и тугоподвижность проксимальной части его передней створки.

Под нашим наблюдением находилась пациентка 45 лет, получавшая лучевую терапию на средостение в дозе 40 Гр, у которой отмечалось развитие характерных изменений клапанов через несколько лет после окончания лучевой терапии. На рис. 9 видны практически неизмененные митральный и аортальный клапаны после окончания противоопухолевого лечения. Выраженный кальциноз митрального клапана развивался в течение 3 лет наблюдения за этой больной (рис. 10).

Эти изменения сопровождалось развитием гемодинамически значимой митральной регургитации (рис. 11) и сердечной недостаточностью III функционального класса.

Кардиохирургическое лечение больных с поражением клапанов вследствие облучения часто малоэффективно, прежде всего потому, что обратимость симптоматики может быть неполной из-за наличия рестриктивной кардиомиопатии и застойной сердечной недостаточности, а также нарушения функции легких. Периоперационный риск у этих больных резко возрастает из-за поражения сердца и внекардиальных нарушений, включающих кальцификацию аорты и поражение других органов. Кальцификация аортального клапана и корня аорты может сделать весьма затруднительным протезирование аортального клапана, а отсутствие расширения корня аорты может ограничить размер имплантированного протеза.^{19,20} Поэтому показанием к кардиохирургической операции должно быть очень тяжелое поражение клапана, значительно снижающее качество жизни и создающее угрозу преждевременной смерти пациента. Повторные операции у больных с облучением средостения крайне трудны, потому что процессы, вызванные лучевой терапией, не прекращаются и в средостении имеются выраженные спайки. Поэтому при операциях на коронарных артериях у пациентов после лучевой терапии даже умеренная дисфункция аортального клапана должна служить

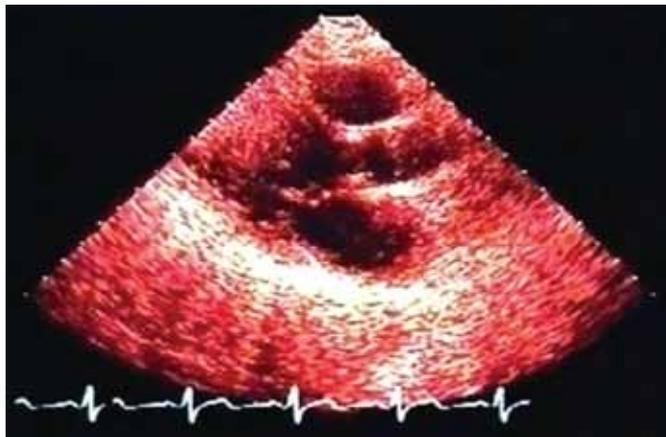


Рис. 9. Эхокардиограмма больной непосредственно после лучевой терапии на средостение. Парастеральная позиция длинной оси сердца. Видны неизмененные створки митрального и аортального клапанов

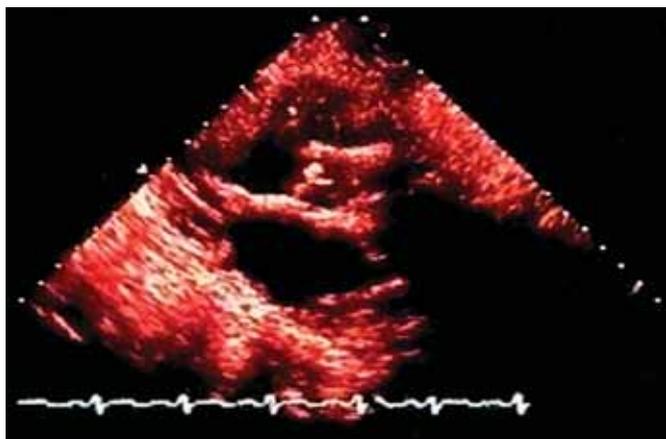


Рис. 10. Эхокардиограмма той же больной через 3 года после лучевой терапии на средостение. Парастеральная позиция длинной оси сердца. Видно утолщение основания передней створки митрального, повышенной эхоплотность аортального клапанов

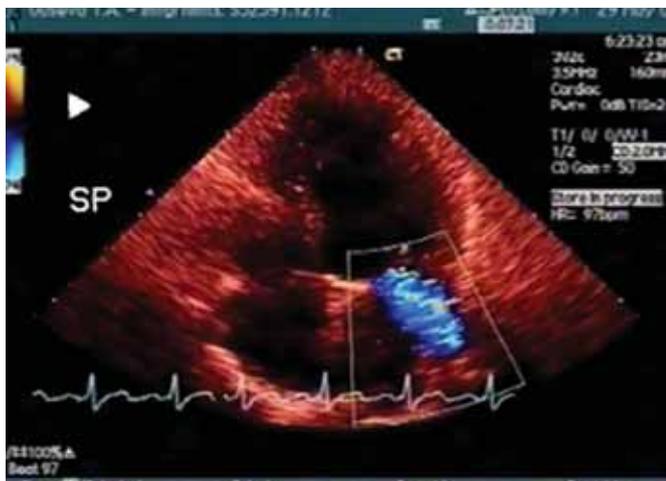


Рис. 11. Эхокардиограмма той же больной. Гемодинамически значимая митральная регургитация в результате поражения его створок

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, многообразие клинических проявлений лучевой болезни сердца, часто длительный период скрытого течения и прогрессирующий характер заболевания подчеркивают необходимость раннего и продолжительного динамического наблюдения за пациентами, получавшими лучевую терапию на средостение, для своевременного выявления формирующихся изменений и возможности лечения таких больных, а также ознакомления практического врача с потенциальными последствиями лучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

6. Орел Н. Ф. Кардиотоксичность антрациклинов: возможности преодоления. *Соврем. онкол.* 2004; 6(3): 121–4.
7. Поддубная И. В., Орел Н. Ф., Смирнова Н. Б., Егоров Г. Н. Побочные реакции и осложнения противоопухолевой терапии и борьба с ними. В кн.: *Химиотерапия опухолевых заболеваний.* Н. И. Переводчикова (ред.). М., 2000; 336–59.
8. Мясников А. А., Балашов А. Т. Поздние осложнения комплексной терапии лимфогранулематоза. *Клин. мед.* 1997; 3: 21–3.
9. Moreb J. S., Oblon D. J. Outcome of clinical congestive heart failure induced by anthracycline chemotherapy. *Cancer* 1992; 70: 2637–41.
10. Lipshultz S. Dexrazoxane for protection against cardiotoxic effects of anthracyclines in children. Editorial. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 332–3.
11. Elliott P., Anderson B., Arbustini E. et al. Classification of cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 270–6.
12. ACC/AHA 2005 Guidelines Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. www.acc.org
13. Байсоголов Г. Д. Актуальные проблемы лучевой терапии. *Мед. радиол.* 1987; 3: 3–6.
14. Fajardo L. F., Berthrong M., Anderson R. E. Radiation pathology. Oxford University press, 2001; 165–80.
15. Гогин Е. Е., Емельяненко В. М., Бенецкий Б. А. и др. Сочетанные радиационные поражения. М.: Известия, 2000; 114–27.
16. Важенин А. В. Лучевые реакции в радиологической клинике. *Фельдшер и акушерка* 1989; 9: 24–6.
17. Дубровская В. Ф. Патогенез радиоиндуцированных склерозов. *Мед. радиол.* 1991; 3: 53–7.
18. Моисеев В. С., Моисеев С. В. Рестриктивные поражения миокарда. *Кардиология* 1990; 2: 114–7.
19. Байсоголов Г. Д., Кирышкин В. И. Состояние сердечной мышцы у больных хронической лучевой болезнью в различные периоды заболевания (по данным эхокардиографического исследования). *Радиация и риск.* Обнинск, 2000; 43–47.
20. Mettler F. A., Upton A. S. Medical effects of ionizing radiation. Philadelphia, 1995; 430.
21. Воробьев Е. И. Радиационная кардиология. М.: Атомиздат, 1971; 266.
22. Кутузова А. Б., Лелюк В. Г., Гуськова А. К. Состояние сердца у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения. *Мед. радиол. и радиац. безопасн.* 2000; 47(3): 66–79.
23. Москалев Ю. И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991; 463.
24. Корытников К. И., Этингер Т. С., Проскурина Т. В. Изменения сердца, обусловленные отдаленными последствиями лучевой терапии. *Клин. мед.* 1999; 11: 52–5.
25. Girinsky T., Cosset J. M. Pulmonary and cardiac late effects of ionizing radiations alone or combined with chemotherapy. *Cancer Radiother.* 1997; 1(6): 735–43.
26. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48(3): 4–124.

Финансирование

Работа выполнена в рамках гранта НШ-5839.2008.7.

показанием к его протезированию во избежание опасности повторных операций в будущем.²¹