

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N12.](#)

Текущий раздел: **Онкология**

Кардиальные осложнения у лиц, перенесших болезнь Ходжкина в детском возрасте.

Пархоменко Р.А., Щербенко О.И., Аббасова Е.В., Скворцова О.Ю., Зелинская Н.И., Кошкин В.Ф.

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздравсоцразвития РФ, г.Москва.

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/parhom3_v12.htm

Статья опубликована 29 сентября 2012 года.

Контактная информация:

Рабочий адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ «РНЦРР»

Пархоменко Роман Алексеевич – ФГБУ «РНЦРР», ст.н.с., к.м.н., отделение детской рентгенорадиологии, rparh@mail.ru, тел. 8(499) 333 75 09

Щербенко Олег Ильич – ФГБУ «РНЦРР», Вед.н.с., д.м.н., профессор, отделение детской рентгенорадиологии, тел. 8(499) 128 -05-01

Скворцова Ольга Юрьевна – ФГБУ «РНЦРР», к.м.н., ст.н.с., отделение функциональной диагностики, тел. 8(499) 120 -10-69.

Зелинская Наталья Ивановна – ФГБУ «РНЦРР», ст.н.с., к.м.н., отделение детской рентгенорадиологии, тел. 8(499) 128 -05-015.

Кошкин Владимир Федорович – ФГБУ «РНЦРР», врач-терапевт, поликлиника, тел. 8(499)333-91-20.

Контактное лицо: Пархоменко Роман Алексеевич, rparh@mail.ru, тел. 8(499) 333 75 09

Резюме

По мере повышения эффективности химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ) детей и подростков все большее внимание уделяется поиску наиболее щадящих программ лечения, обеспечивающих наименьшую частоту и выраженность осложнений. Среди наиболее значимых поздних осложнений, как химиотерапии, так и лучевой терапии (ЛТ) - разнообразные осложнения со стороны сердца.

Нами была изучена частота и выраженность кардиальных осложнений в отдаленные сроки после 2 программ химиолучевого лечения. Принципиальное различие между ними заключалось в значении СОД на средостение: в первой группе (n=41) она составляла 36-45 Гр, во 2 группе (n=42) - 20-35 Гр. Основными методами последующего обследования служили ЭКГ и Эхо-КГ. Средний

срок наблюдения в 1 группе равнялся 11 лет (максимальный срок 32 года), во 2 группе – 6 лет (максимально -15 лет).

В 1 группе достоверно чаще отмечались следующие осложнения: фиброз и кальциноз клапанов (в 2 случаях – вплоть до развития клапанных пороков), легочная гипертензия, нарушение диастолической функции. В первой группе более выраженным был постлучевой фиброз перикарда. Только в 1 группе была отмечена смерть от кардиомиопатии.

Таким образом, облучение средостения в СОД свыше 35Гр значительно повышает риск ряда отдаленных кардиальных осложнений. Необходимо дальнейшее совершенствование программ лечения, в частности, методики облучения для сведения к минимуму повреждающих эффектов терапии в отношении сердца.

Ключевые слова: Лимфома Ходжкина, лучевая терапия, химиотерапия, дети, подростки, сердце, осложнения.

Cardiac complications in patients, who were treated for Hodgkin's disease in childhood.

Parkhomenko R.A., Shcherbenko O.I., Abbasova E.V., Skvortsova O.Yu., Zelinskaya N.I., Koshkin V.F.

Federal State Establishment Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of Ministry of Health and Social Development of Russian Federation, Moscow

Summary

Late cardiac complications were compared in 2 groups after chemoradiotherapy for Hodgkin's lymphoma in childhood. The 1st group got 36-45 Gy of irradiation, the 2d group – 20-35 Gy. The 1st group had elevated risk of the following complications: fibrosis and calcifications of the cardiac valves (in two of the patients - up to valvular dysfunction), pulmonary hypertension, diastolic dysfunction. 1 death of the cardiomyopathy occurred in the 1st group. Further improvement of the treatment is needed to reduce late cardiac complications.

Key words: Hodgkin's lymphoma, radiation therapy, chemotherapy, children, adolescents, heart, complications.

Оглавление:

Введение

Материалы и методы

Результаты

Обсуждение результатов и выводы

Список литературы

Введение

За последние несколько десятилетий лимфома Ходжкина (ЛХ) у детей стала излечимой. Этот успех в значительной степени объясняется внедрением эффективных протоколов лучевой терапии и режимов химиотерапии для лечения как ранних, так и далеко зашедших стадий. После комплексного (химиолучевого) лечения многим исследовательским группам удается достигать 5-летней выживаемости более 90% - даже при далеко зашедших случаях [1, 2, 3, 4, 5].

Детские онкологи уже привыкли ожидать высокую долгосрочную выживаемость у своих больных с ЛХ. К сожалению, через много лет после того, как такие больные перестают посещать педиатров-онкологов, истинная цена излечения становится постепенно очевидной из-за ряда осложнений химиолучевой терапии [3, 6].

Практика показывает, что у большинства пациентов, прошедших лечение по поводу ЛХ, по прошествии нескольких лет стойкой ремиссии снимается инвалидность. Они объявляются «излеченными», что, несомненно, является правдой в отношении основного заболевания - ЛХ. Однако широкая медицинская общественность, а тем более пациенты и их родители, недостаточно осведомлены о возможности серьезных осложнений химиолучевого лечения, которые развиваются постепенно, спустя многие годы после его окончания, приводя иногда к угрожающим жизни состояниям, в частности, связанным с посттерапевтической патологией сердечно-сосудистой системы.

Такая ситуация объясняется недостаточным количеством исследований по данной проблеме, особенно отечественных, с длительным наблюдением за пациентами [7].

Ряд исследований указывают на то, что риск кардиальных осложнений после лечения ЛХ зависит от кумулятивной дозы антрациклинов, СОД лучевой терапии, распределения дозы облучения в различных отделах сердца, возраста при химиолучевом лечении, длительности наблюдения и пола [1, 8, 9, 10, 11].

Патогенез повреждающего действия указанных двух факторов лечения различается: облучение повреждает, главным образом, мелкие сосуды; антрациклины же поражают непосредственно миоциты [12]. Одним из звеньев патогенеза лучевого повреждения сосудов сердца, по-видимому, является воспалительная реакция в их стенках [13].

Отдаленные осложнения ЛТ в отношении сердца включают [14, 15, 16]:

- отсроченный перикардит,
- панкардит, включающий фиброз перикарда и миокарда с фиброэластозом эндокарда или без него,
- миопатию,
- ишемическую болезнь сердца (ИБС),
- функциональное повреждение клапанов (порок),

- нарушения внутрисердечной проводимости.

Пик заболеваемости сердечной недостаточностью приходится на весьма отдаленные сроки после лечения ЛХ: на 10-12 годы [17]. В течение всего этого времени следует следить за функцией сердца, поскольку признаки дисфункции сердца могут появиться через несколько лет после терапии антрациклинами [18].

В современных программах лечения ЛХ у детей и подростков суммарные дозы и объемы лучевой терапии снижены по сравнению с ранее применявшимися программами. Уменьшают ли эти мероприятия риск кардиальных осложнений?

Цель исследования: изучить частоту и выраженность кардиальных осложнений различных программ химиолучевого лечения ЛХ у детей и подростков.

Задачи исследования: 1) определить частоту и выраженность кардиальных осложнений лечения ЛХ по данным опроса, физикального обследования, ЭКГ, Эхо-КГ; 2) сравнить полученные данные в 2 группах – 1 группа получала т.н. экстенсивное лечение ЛХ (до 1990-х гг.), 2 группа – лечение по модифицированной программе DAL-HD90 (начиная с 1990 г.); 3) определить наиболее значимые из указанных осложнений; 4) выработать рекомендации по возможному предотвращению кардиальных осложнений химиолучевого лечения ЛХ у детей.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Материалы и методы

Типы лечения у прослеженных больных (83 пациента) мы разделили на 2 большие группы. Лечение в 1 группе (41ребенок) характеризовалась экстенсивным подходом. Оно предусматривало следующие этапы.

1. – индукционная химиотерапия - 2-6 циклов АЦОП, АБВД, ЦОПП, ЦВПП, ДОПП, ДВПП (количество циклов варьировало от степени распространенности опухоли);
2. – консолидирующая ЛТ – дистанционная гамма-терапия (ДГТ) по радикальной программе в СОД 36-45Гр;
3. – поддерживающая химиотерапия (1-6 циклов по приведенным выше схемам).

2 (вторая) группа (42 детей) получила лечение по модифицированным программам DAL-HD (Германия): 2 цикла ОППА (ОЕПА)+0/2/4 цикла ЦОПП +ДГТ на первично пораженные зоны СОД 20-35 Гр. Модификация этих программ состояла в том, что, учитывая применение не линейных ускорителей, а гамма-установок, использовали суммарные дозы ЛТ на 5-10 Гр выше, чем предусмотрено по оригинальным протоколам. Эти программы можно назвать интенсивными, поскольку у всех пациентов применялись

противоопухолевые антибиотики, у всех них курс лечения при этом был значительно короче, чем в 1 группе.

При начале лечения ЛХ возраст больных в обеих группах варьировал от 3 лет до 17 лет. По возрастно-половому составу группы между собой достоверно не различались.

После проведения химиолучевого лечения за больными осуществлялось динамическое наблюдение. В первые полгода после окончания химиолучевого лечения проводили 1 обследование в 3 месяца, затем, в течение 1,5-2 лет, 1 обследование в 6 мес., в последующем – минимум 1 обследование в год, по истечении 10 лет – минимум 1 обследование в 2 года.

Средний срок наблюдения в 1 группе составил 11 лет (максимальный срок 32 года), во 2 группе – 6 лет (максимально -15 лет).

Возраст при последнем контрольном обследовании составил в 1 группе от 9 до 47 лет (в среднем 20 лет), во второй от 6 до 34 лет (в среднем 17 лет).

Для инструментального обследования применяли: 1) электрокардиограф FX-2111 (Фирма «Fukuda Denshi», Япония), для выполнения ЭКГ использовали 6 стандартных отведений; 2) Аппарат Logiq7 (GE Medical Systems) применялся для эхокардиографии.

Эхокардиография проводилась по общепринятой методике [19].

При эхокардиографии оценка параметров систолической функции левого желудочка проводилась по данным эхокардиографии в М-режиме. Расчет максимального систолического давления в легочной артерии осуществлялся с использованием непрерывноволновой доплерографии по разнице давлений между правым желудочком и правым предсердием в систолу, с учетом скорости потока трикуспидальной регургитации. Для проверки статистической значимости различий частот использовался двусторонний точный критерий Фишера.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Результаты

Частоты различных признаков поздних осложнений химиолучевого лечения со стороны сердца представлены в таблице 1:

Табл. 1. Частота выявленных кардиальных осложнений после комплексного лечения ЛХ у детей и подростков.

Признаки кардиальных осложнений лечения	Группа 1 (СОД на средостение 36-45	Группа 2 (на средостение СОД
---	------------------------------------	------------------------------

		Гр), n=41	20-35 Гр), n=42
Жалобы (боли в области сердца, одышка, сердцебиения и др.)		27 %	31%
ЭКГ	нарушение питания миокарда	42%	57%
	нарушение проводимости	51%	45%
	синдром WPW	2%	2%
	Норма	15%	14%
Признаки кальциноза в области митрального клапана и основания аорты		68%	29 %
Фиброз перикарда		71%	70%
Легочная гипертензия		37%	0%
Нарушение диастолической функции желудочков (I или II тип)		32%	0%
Экссудативный лучевой перикардит		10%	10%

К показателям в графе «жалобы» следует относиться с некоторой осторожностью, поскольку пациенты изученного нами контингента были склонны к преуменьшению имеющихся у них проблем со здоровьем.

Согласно данным, представленным в таблице, после программ лечения, при которых СОД на средостение составляла 36-40 Гр, признаки кальциноза при Эхо-КГ в области митрального клапана и основания аорты встречались у 2/3 больных (68%), а после СОД 25-35Гр это осложнение выявлено менее, чем у 1/3 (29 %), $P=0,035$.

Однако различие между группами отмечалось не только по частоте, но и по выраженности кальциноза клапанов. Если максимальный диаметр кальцинатов, по данным Эхо-КГ, во 2 группе не превышал 2-3 мм, то во 2 группе он достигал 5-7 мм (рис. 1).

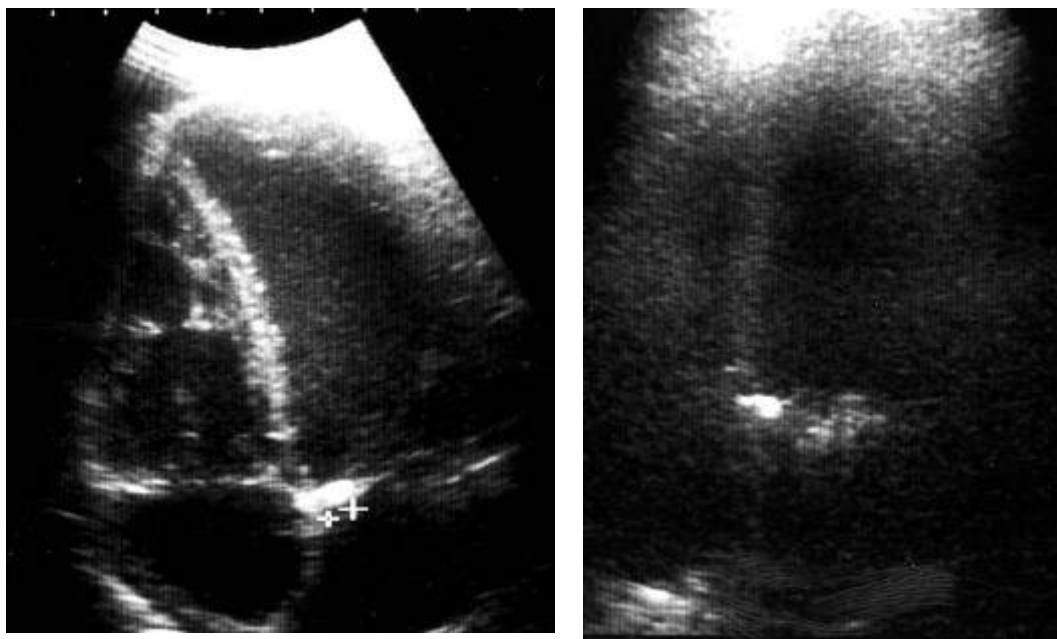


Рис. 1. Эхокардиография (В-режим). Два случая кальциноза основания передней створки митрального клапана. (СОД на средостение 40 и 45 Гр).

Различие частоты фиброза перикарда между двумя группами явилось незначимым, однако его выраженность была больше в 1 группе: средняя толщина париетального листка у пациентов этой группы составила 7 мм, во 2 группе – 5,5 мм.

Если в 1 группе у 37% пациентов имела место незначительная или умеренная легочная гипертензия, и у 32% больных наблюдалось нарушение диастолической функции желудочков, то во 2 группе таких осложнений не выявлено, соответственно, $P = 0.0001$ и $P = 0.0004$. При этом следует отметить, что у всех больных обеих групп после лечения ЛХ развивался пневмосклероз, его выраженность была явно больше в 1 группе.

По остальным показателям, представленным в таблице, различия оказались статистически недостоверными.

Ни у одного из больных обеих групп при контрольных обследованиях не было отмечено снижения фракции выброса левого желудочка ниже 60% (кроме больной, умершей при явлениях дилатационной кардиомиопатии – см. ниже).

Выраженность указанных органических изменений была большей у детей, получавших лечение ЛХ в раннем возрасте, и коррелировала со степенью постлучевой деформации грудной клетки (рисунки 2 и 3):



Рис. 2. Больной N. 16 лет (из 1 группы). В возрасте 4 лет получил химиолучевое лечение по поводу ЛХ, в т.ч. облучение средостения в СОД 36 Гр. Полная ремиссия. Постлучевая деформация грудной клетки (в т.ч. углубление в проекции селезенки), отставание в росте от сверстников, атрофия мышц шеи и грудной стенки в проекции полей облучения.

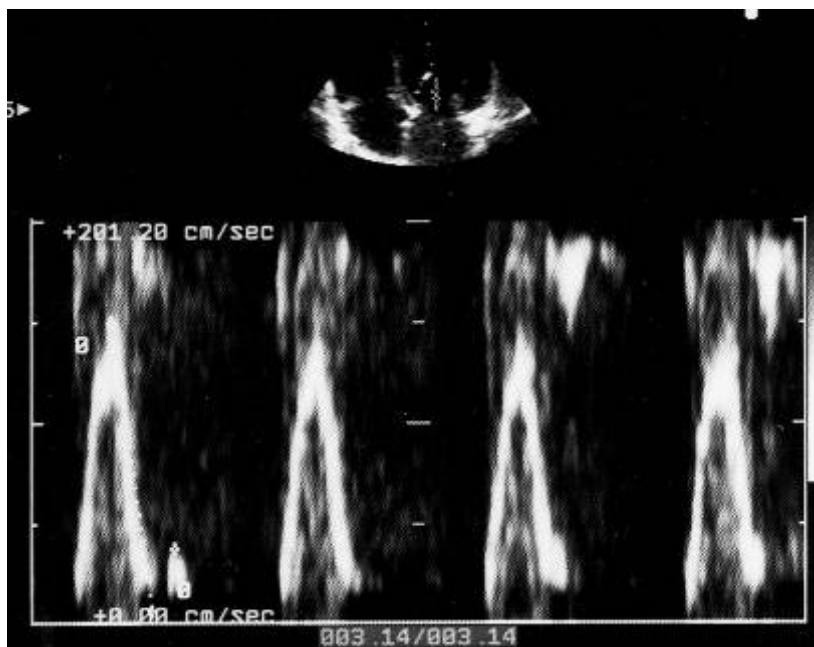




Рис. 3. Эхокардиография (у этого же больного – см. рис. 2): сверху – трансмитральный поток: признаки нарушения диастолической функции левого желудочка по II типу; снизу – у этого же больного отмечается сращение хорд митрального клапана, уплотнение и утолщение его створок.

Для компенсации выявленных кардиологических расстройств мы применяли курсовое применение таких препаратов, как предуктал, магнерот, коэнзим-Q10, кокарбоксилаза, панангин.

Улучшение общего состояния и показателей ЭКГ отмечалось у 40% больных.

На наш взгляд, заслуживают внимания следующие отдельные случаи.

У одного больного через 10 лет после облучения средостения в СОД 44 Гр и 4 циклов АЦОП в возрасте 14-15 лет кардиомиопатия с нарушениями ритма была настолько выраженная (развилась полная А-V блокада), что ему был установлен водитель ритма (когда больному было 24 года).

У 2 больных (из 1 группы) указанные выше признаки фиброза и кальциноза клапанов постепенно прогрессировали, что привело к появлению аускультативных и эхографических признаков порока сердца. У одной из них в возрасте 35 лет (в срок 19 лет после облучения средостения в СОД 42Гр) была выявлена митральная недостаточность. У второго пациента в возрасте 28 лет (через 20 лет после облучения средостения, СОД 44 Гр) обнаружен стеноз отверстий митрального и аортального клапанов. При этом признаков существенной декомпенсации сердечной деятельности не отмечалось. Ни у одного из них не было указаний на перенесенный ревмокардит или инфекционный эндокардит. В настоящее время эти больные находятся под наблюдением кардиологов, хирургическое лечение порока сердца им не проводилось.

1 пациентка (также из 1 группы) умерла в возрасте 36 лет от внезапно развившейся сердечной недостаточности на фоне явлений дилатационной кардиомиопатии - через 19 лет после облучения средостения в СОД 40 Гр.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Обсуждение результатов и выводы

Полученные нами данные убедительно свидетельствуют о том, что СОД лучевой терапии на область средостения является ведущим фактором риска поздних кардиальных осложнений химиолучевого лечения ЛХ у детей и подростков. После подведения СОД на эту область более 35 Гр риск развития фиброза и кальцификации клапанов существенно выше, чем после более низких СОД. Эти осложнения, как показывает пример двух из наших больных, способны привести к постепенному формированию клапанных пороков. Кроме того, в группе, получившей облучение в относительно высоких СОД, более выражен фиброз перикарда, и только в этой группе нам встретились случаи диастолической дисфункции желудочков и легочной гипертензии. Один случай смерти от кардиальной патологии в исследованной популяции, по-видимому, связан именно с облучением средостения (СОД 40 Гр).

С другой стороны, даже использование программы с относительно низкими значениями СОД (25-30 Гр) на область средостения не гарантирует от последующих кардиальных осложнений, о чем свидетельствуют представленные в таблице 1 данные о частоте нарушений ЭКГ, о случаях синдрома WPW в обеих группах.

Большая вариабельность степени выраженности кардиальных осложнений внутри обеих групп указывает на разнообразие индивидуальной чувствительности к кардиотоксическим факторам лечения. Было бы целесообразно в будущих исследованиях изучить возможные факторы прогнозирования выраженности кардиальных осложнений (помимо СОД).

Настоящее исследование носило ретроспективный характер, и максимальный срок наблюдения в 1 группе больше, чем во 2-й. В этом, безусловно, состоит его ограничение. Тем не менее, представленный материал, на наш взгляд, вполне показателен.

Нам видятся несколько направлений, которые позволили бы уменьшить риск кардиальных осложнений у детей и подростков при ЛХ:

- 1) Дальнейшая работа по уменьшению облучаемого объема и СОД при поражении медиастинальных лимфатических узлов.
- 2) Совершенствование методики лучевой терапии, повышение ее конформности за счет использования линейных ускорителей с многолепестковым коллиматором или

индивидуальными защитными блоками, возможно – и модулированной по интенсивности лучевой терапии.

3) Применение принципиально новых препаратов для лечения ЛХ (т.н. таргетных препаратов).

4) Изучение возможности использования глюкокортикоидов или других противовоспалительных средств во время лучевой терапии, с тем, чтобы уменьшить воспалительную реакцию сосудистой стенки на облучение.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Выводы:

1) Лучевая терапия на область средостения в СОД свыше 35 Гр существенно повышает риск кардиальных осложнений лечения ЛХ у детей и подростков.

2) Некоторые тяжелые кардиальные осложнения химиолучевого лечения ЛХ развиваются постепенно, в течение многих лет, поэтому после такого лечения пациенты нуждаются в регулярном, практически пожизненном наблюдении кардиолога.

3) Применение современных программ лечения ЛХ, предусматривающих меньшие СОД облучения зоны средостения, привело к снижению частоты и выраженности ряда кардиальных осложнений, хотя полностью не позволило их предотвратить.

4) Необходимо дальнейшее совершенствование методики лучевой терапии, сопроводительной терапии, поиск альтернативных противоопухолевых методов лечения ЛХ у детей.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Список литературы:

1. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В., Курмашов В.И. Детская онкология. Учебное издание.// Курск: КГМУ, Москва: «Литера», 1997, с. 120-127
2. Поляков В.Е, Алексеевских Ю.Г, Даабуль С.А. Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) у детей.// М., МИРТ, 1993. с. 9, 12-17, 48-59.
3. Schellong G. The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: The experience of the German-Austrian Study-Group since 1978–An overview.// Ann. Oncol. 1996. 7 (Suppl 4). P. 67-72.
4. Тюкалова Н.Р. Программная терапия болезни Ходжкина у детей в условиях специализированного амбулаторного отделения. Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.09, 14.00.29 /НИИ детской гематологии. М., 2000. 39 с.

5. *Hunger S, Link M, Donaldson S.* Long-term results of ABVD/MOPP and low dose involved field radiotherapy (LDIFRT) in pediatric Hodgkin's disease: the Stanford experience.// J. Clin. Oncol. 1993. 12. P. 386.
6. *Henry-Amar M, Joly F.* Late complications after Hodgkin's disease. // Ann Oncol. 1996. 7. (Suppl 4). S115-S126.
7. *Феокистов Р.И., Щурова О.А., Абугова Ю.Г. и соавт.* Кардиотоксичность химиолучевой терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков.// Онкогематология. 2010. № 1 .С. 31-36.
8. *Глеков И.В., Сусулева Н.А., Ильяшенко В.В.* Результаты комплексного лечения лимфомы Ходжкина у детей.// Детская онкология. 2006. №4. С. 25-29.
9. *Silber JH, Cnaan A, Clark BJ et al.* Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines.// J Clin Oncol. 2004. 22 (5). P. 820-8,
10. *Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, et al.:* Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy.// Br J Cancer 2004. 91 (1). P. 37-44.
11. *Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD et al.* Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy.// J Clin Oncol. 2004. 22 (15). P. 3139-48.
12. *Fajardo LF, Eltringham JR, Steward JR.* Combined cardiotoxicity of adriamycin and x-radiation. // Lab Invest. 1976. V. 34 (1). P. 86-96.
13. *Hodgson D. C.* Late Effects in the Era of Modern Therapy for Hodgkin Lymphoma.// Hematology. ASH Education Book. 2011. December 10, vol. 2011 no. 1. P. 323-329
14. *Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT.* Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents.// J Clin Oncol. 1993.11 (7). P. 1208-15.
15. *Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT.* Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease.// JAMA. 1993. 270 (16). P. 1949-55.
16. *King V, Constine LS, Clark D, et al.* Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease.// Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996. 36 (4). P. 881-889.
17. *Henry-Amar M., Hayat M., Meerwaldt J.H. et al.* Causes of death after therapy for early stage Hodgkin's disease entered on EORTC protocols.// Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1990. 19. P. 1155-1157.
18. *Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, et al.* Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group.// 1992. Pediatrics 89 (5 Pt 1): 942-9.

19. Митьков В.В., Сандриков В.А. (ред.) Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Т. 5.. М., Видар. 1998. 360 с

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

[© Вестник РНЦРР Минздрава России](#)

[© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России](#)