

ЛУЧЕВЫЕ ПНЕВМОНИТЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Л.В. Курсова, И.Н. Иванова, Ю.С. Мардынский, А.Г. Золотков, Ю.А. Рагулин

*Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск
249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, 4, e-mail: larisa@mrrc.obninsk.ru*

Представлены результаты лечения лучевого пневмонита у больных раком легкого IIA–IIIB стадий. Из 25 пациентов 10 умерли от различных причин или продолжили противоопухолевую терапию в связи с прогрессированием рака легкого. У 15 больных в течение года развился пневмофиброз II–IV степени тяжести, в том числе осложненный. Через год после начала реабилитационных мероприятий у больных без признаков прогрессирования основного процесса наблюдалось недостоверное снижение показателей острой фазы воспаления, нарастание маркеров тканевой гипоксии и деструкции. Одновременно регистрировалось недостоверное улучшение показателей вентиляционной функции легких, самооценки здоровья и индекса Карновского.

Ключевые слова: рак легкого, дистанционная лучевая терапия, лучевой пневмонит.

RADIATION-INDUCED PNEUMONITIS IN LUNG CANCER PATIENTS

L.V. Kursova, I.N. Ivanova, Yu.S. Mardynsky, A.G. Zolotkov, Yu.A. Ragulin
*Medical Radiological Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk
4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region
e-mail: larisa@mrrc.obninsk.ru*

The results of treatment for radiation-induced pneumonitis in patients with stage IIA–IIIB lung cancer are presented. Of the 25 patients, 10 died of various causes or continued to receive anti-tumor therapy because of progressive lung cancer. Within a year, the remaining 15 patients developed grade II–IV pneumofibrosis. A year after the onset of rehabilitation procedures, the patients without symptoms of disease progression showed an insignificant reduction in parameters of acute inflammation and increase in the level of markers for tissue hypoxia and destruction. An insignificant improvement of ventilatory lung function, health self-evaluation and Karnovsky index was simultaneously noted.

Keywords: lung cancer, external beam radiation therapy, radiation-induced pneumonitis.

В настоящее время дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в качестве основного метода лечения и в комбинации с химиотерапией или оперативным вмешательством применяется у 80 % больных раком легкого (РЛ) [7]. Дозы, необходимые для эрадикации опухоли, значительно превышают толерантность легочной ткани, и такого осложнения лучевого лечения РЛ, как пневмонит, часто не удается избежать. Развитие лучевого пневмонита (ЛП) II степени тяжести [9] снижает показатели средней продолжительности жизни больных РЛ в 2–4 раза [6]. До 12 % пациентов, получивших только ДЛТ, нуждаются в последующем длительном и интенсивном лечении [12].

Материал и методы

По поводу ЛП в отделении лечения лучевых повреждений и торакальном отделении МРНЦ РАМН наблюдались 25 пациентов, обратившихся или направленных за специализированной помощью с 2006 по 2008 г., из них 4 женщины и

21 мужчина. Оперативное лечение, дополненное послеоперационным курсом ДЛТ в СОД 50 Гр, получили 4 (16 %) больных, радикальный курс ДЛТ (СОД 60–70 Гр) в сочетании с одновременной полихимиотерапией (ПХТ) – 9 (36 %), фотодинамическую терапию (ФДТ) на экзофитный компонент опухоли с последующим радикальным курсом ДЛТ (СОД 65–70 Гр) – 6 (24 %), радикальный курс ДЛТ (СОД 65–70 Гр) – 6 (24 %) пациентов. ДЛТ проводилась в режиме ускоренного гиперфракционирования с неравномерным (1 + 1,5 Гр) дроблением дозы. В большинстве случаев наблюдался центральный РЛ – 23 (92 %), периферический – 2 (8 %) больных. По наличию фоновой патологии пациенты распределялись следующим образом: ишемическая болезнь сердца – 14 больных (56 %); язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки – 4 (16 %), из них у двоих в стадии обострения; декомпенсированный сахарный диабет – 3 (12 %); хроническая обструктивная болезнь легких – 18 (72 %), артериальная гипер-

тензия – 7 (28 %); хронический панкреатит – 13 (52 %); атеросклероз церебральных артерий – 21 пациент (84 %). Индекс статуса общего состояния по Карновскому в среднем составлял 50 %. Распределение по возрасту: 40–49 лет – 2 (8 %), 50–59 лет – 5 (20 %), 60–69 лет – 11 (44 %), 70 лет и старше – 9 больных (36 %) и по стадии РЛ: ПА – 1 (4%), ПВ – 3 (12 %), ПША – 14 (56 %), ПШВ – 7 (28 %) случаев. В большинстве случаев ЛП развивался в процессе ДЛТ или в течение 3 мес после облучения (табл. 1), часто с возникновением необходимости в комплексном стационарном лечении (тяжесть пневмонита по шкале LENT SOMA соответствовала II степени у 10, III степени – у 12, IV степени – у 3 пациентов.

Таблица 1

Сроки появления развернутой клинко-рентгенологической картины пневмонита после завершения курса ДЛТ

Срок появления пневмонита	0–3 мес	4–6 мес	7–9 мес
Количество больных	19 (76 %)	4 (16 %)	2 (8 %)

Диагностика и динамическое наблюдение осуществлялись рутинными клинко-рентгенологическими методами, с целью дифференциальной диагностики и оценки состояния опухолевого процесса выполнялась компьютерная томография. Выраженность воспалительной реакции отражалась в уровнях α 1-антитрипсина [5], серомукоидов, ревматоидного фактора в сыворотке крови. По уровню последнего также можно судить о наличии деструктивного процесса. Степень тканевой ишемии изучалась с помощью оценки концентрации свободного миоглобина, который является маркером тканевой микроциркуляции, имеет высокую корреляцию со степенью кислородного долга и гиперпродукцией цитокинов [8]. Кислотно-щелочное равновесие крови определялось уровнем бикарбонатов сыворотки. Оценка функции внешнего дыхания проводилась методом спирографии и пневмотахометрии (Spiroanalyzer ST-95, Япония) в режиме автоматической записи показателей. Качество жизни определяли с помощью опросника QOLi-NS [10], в рамках которого

пациент оценивал в баллах собственные физическую активность, опираясь на выраженность одышки, слабости, болей в груди; психологический статус, взаимоотношения с окружающими, и давал оценку своему здоровью. Для оценки общего состояния пациентов применяли шкалу Карновского. Лечение больных осуществляли в соответствии с разработками отечественных клиницистов [2–4].

Лечение ЛП у больных РЛ длительное и комплексное, больные находятся под постоянным наблюдением терапевта и торакального хирурга-онколога, стационарные этапы лечения чередуются с амбулаторными. При усилении одышки, кашля, повышении температуры тела, увеличении количества сухих хрипов, ослаблении везикулярного дыхания, нарастании слабости и болей в грудной клетке, появлении на рентгенограммах легких признаков усиления легочного рисунка или инфильтративных изменений в проекции поля облучения назначается комплекс медикаментозных средств, применяемых одновременно или последовательно. В комплекс входят системные и местные муко- и бронхолитики; препараты с кодеином; короткими курсами и в умеренных дозах назначаются антагонисты гистаминовых H1-рецепторов; антибактериальные и антимикотические средства с учетом чувствительности флоры. Обязателен к применению широкий спектр противовоспалительных средств, в первую очередь кортикостероидов (КС), под прикрытием гастропротекторов и последующим контролем общего состояния, воспалительных проб, клеточного состава периферической крови, рентгенологической картины, уровня глюкозы крови, состояния свертывающей системы, микробиологического исследования мокроты с антибиотикограммой, состояния желудка и двенадцатиперстной кишки. Местно применяются ингаляции 10 % р-ра диметилсульфоксида или суспензии гидрокортизона ацетата, флутиказон. При снижении дозы энтеральных КС и при противопоказаниях к длительному приему КС назначаются нестероидные противовоспалительные препараты. У всех больных лучевым пневмонитом, даже после ПХТ, обнаруживался стойкий реактивный тромбоцитоз 400–600 тыс в 1 мкл, обусловленный, судя по всему, влиянием

воспалительных и опухолевых цитокинов [11]. Для улучшения реологических свойств крови используются декстраны, пентоксифиллин. При обширном воспалительном процессе, низкой вероятности кровотечения, тромбозе/эмболии в анамнезе назначаются гепарин и варфарин под контролем показателей коагулограммы. В комплексном лечении пневмонитов используются антиоксиданты и цитопротекторы; при необходимости – препараты железа, стероидные и нестероидные анаболические. По показаниям выполняются плевральные пункции с диагностической и лечебной целями, а также введение антисептиков, бронхоскопические санации. Параллельно проводится коррекция сопутствующей патологии, которая в данной ситуации находится в состоянии декомпенсации или обострения, – нормализуются уровень глюкозы крови, сердечный ритм, назначаются средства, направленные на улучшение коронарного и церебрального кровотока. В наших наблюдениях пневмонит как лучевое повреждение у больных РЛ не был изолированным, т.е. одновременно приходилось осуществлять лечение лучевых повреждений других органов грудной полости. У больных сахарным диабетом лучевые пневмонит, миокардит, перикардит развивались раньше и протекали более тяжело.

Результаты и обсуждение

Лучевые повреждения отличаются резистентностью к проводимой терапии из-за отсутствия специфичности процесса и склонностью к прогрессированию. У больных с выраженной симптоматикой в 87,5 % ЛП принимает хроническое течение [1], пациенты нуждаются в госпитализации 4–5 раз в год. Лечение ЛП II–IV степени становится сложным и дорогостоящим, но необходимым, как часть реабилитационных мероприятий в рамках лечения РЛ. Из 25 пациентов, получавших медицинскую помощь по поводу ЛП, в течение года обнаружено прогрессирование РЛ и продолжено противоопухолевое лечение у 5 (20 %) больных, умерли от легочного кровотечения – 4 (16 %), от тромбоза эмболии легочной артерии – 1 (4 %) больной. Как исход пневмонита, пневмофиброз II степени тяжести по классификации LENT SOMA развился – у 7, III степени – у 4, IV степени – у 4 пациентов.

Через год после начала лечения лучевых повреждений отмечается статистически достоверное улучшение функциональных показателей внешнего дыхания, характеризующих вентиляционную способность легких (рис. 1) и снижение уровня бикарбонатов плазмы у боль-

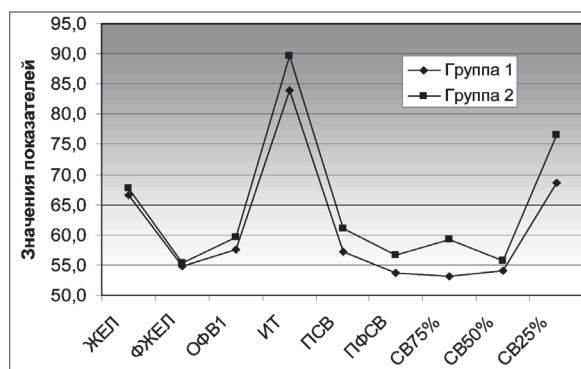


Рис. 1. Динамика показателей спирометрии у больных РЛ после комбинированного лечения: группа 1 (n=25) – состояние показателей ФВД на момент обращения, группа 2 (n=15) – через 12 мес после лечения лучевых повреждений. ЖЕЛ – жизненная емкость легких (л), ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость (л), ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 сек (л), ИТ – индекс Тиффно (%), ПСВ – пиковая скорость выдоха (л/сек), ПФСВ – пиковая форсированная скорость выдоха (л/сек), СВ 75 % (СВ 50 %, СВ 25 %) – максимальная объемная скорость выдоха на уровне 75 % (50 %, 25 %) форсированной жизненной емкости (л/сек)

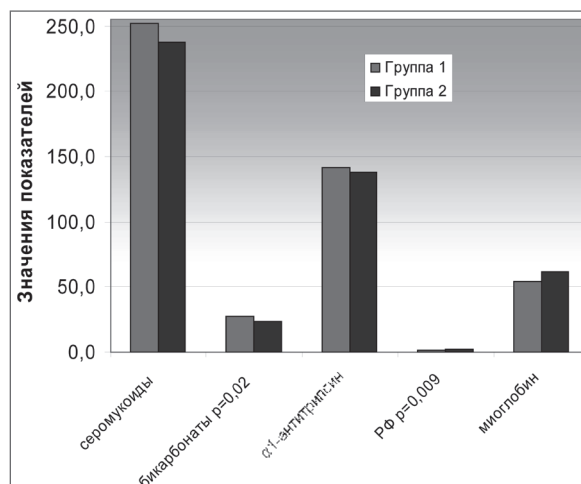


Рис. 2. Динамика показателей биохимического анализа крови. Недостовестное снижение показателей острой фазы воспаления, достоверное снижение уровня бикарбонатов; достоверное увеличение уровня ревматоидного фактора, нарастание тканевой гипоксии (миоглобин) как следствие развития пневмофиброза

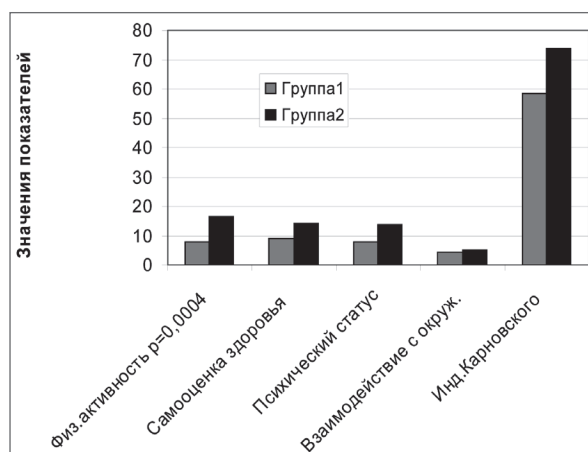


Рис. 3. Динамика показателей самооценки здоровья по опроснику QOLi-NS (в баллах) и индексу Карновского (%). Улучшение всех показателей при достоверном возрастании физической активности

ных ЛП 2–4 степени. Недостаточное снижение маркеров воспаления, нарастание показателей тканевой гипоксии и деструкции говорят о выраженной активности лучевого воспалительного процесса, высокой вероятности осложнений с исходом пневмонита в тяжелый пневмофиброз (рис. 2). Недостойное увеличение показателей самооценки здоровья и индекса Карновского при достоверном увеличении физической активности подтверждает эффективность сложного медикаментозного комплекса, применяемого практически постоянно в течение года после манифестации пневмонита (рис. 3). Рентгенографическое исследование выявило

сокращение инфильтративных процессов и появление пневмофиброза II–III степени по классификации М.С. Каца (1980). У 2 больных течение пневмонита осложнилось образованием полостей, механизм формирования которых был различным.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что тяжелые лучевые повреждения легких после ДЛТ РЛ являются серьезной медицинской и социальной проблемой. Необходимы разработка и совершенствование средств и методик лечения этой патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байсоголов Г.Д., Шишкин И.П., Афанасова Н.В. и др. // Медицинская радиология. 1983. № 10. С. 22–30.
2. Барабанова А.В., Баранов А.Е., Бушманов А.Ю., Гуськова А.К. Радиационные поражения человека. М., 2007. С. 121–136.
3. Бардычев М.С., Кацалан С.Н. // Вопросы онкологии. 1995. Т. 41, № 2. С. 99–102.
4. Грушина Т.И. Реабилитация в онкологии: физиотерапия. М., 2006. С. 164–192.
5. Долгов В.В., Шевченко О.П. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков. М., 2002. С. 42–43.
6. Дубинин К.Н. Ускоренное гиперфракционирование с эскалацией дозы в лучевом лечении немелкоклеточного рака легкого: Дис. ... канд. мед. наук. Обнинск, 2008. 119 с.
7. Мус В.Ф. Лучевая терапия неоперабельного рака легкого: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1997. 240 с.
8. Симоненков А.П., Федоров В.Д. // Анестезиология и реаниматология. 1998. № 3. С. 32–35.
9. LENT SOMA Tables // Radiother. Oncol. 1995. Vol. 35. P. 17–60.
10. Radovanovich N., Jakovljevic D., Potich Z. et al. Quality of life after open heart surgery. University Clinic of cardiovascular surgery, Institute of cardiovascular disease. Novi Sad, 1996.
11. Schafer A.I. // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. P. 1211–1219.
12. Teiedor M., Valerdi J., Lopez R. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995. Vol. 1531 (4). P. 813–818.

Поступила 24.11.09