

Л. О. Гайсенюк, Г. В. Кулініч, А. С. Савченко, С. В. Артюх, О. С. Зац

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

ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ОКРЕМИХ ЛАНОК ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА РАК ЛЕГЕНЬ ПІД ЧАС ПРОВЕДЕННЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ НА ЛІНІЙНОМУ ПРИСКОРЮВАЧІ

У 35 хворих на рак легень у динаміці променевої терапії на лінійному прискорювачі Clinac-600 проведено моніторинг із дослідженням клінічного та біохімічного аналізу крові, коагулограми, показників ліпідного спектра, маркерів кардіоваскулярного ризику, маркерів неспецифічного запалення. Визначені прогностичні критерії, що вказують на підозру розвитку кардіопульмональних ускладнень.

Ключові слова: променева терапія, рак легень, променеві ускладнення, кардіореспіраторна система, маркери діагностики.

У 35 больных раком легких в динамике лучевой терапии на линейном ускорителе Clinac-600 проведен мониторинг с исследованием клинического и биохимического анализа крови, коагулограммы, показателей липидного спектра, маркеров кардиоваскулярного риска, маркеров неспецифического воспаления. Определены прогностические критерии, которые указывают на возможность развития кардиопульмональных осложнений.

Ключевые слова: лучевая терапия, рак легких, лучевые осложнения, кардиореспираторная система, маркеры диагностики.

Features of separate links of homeostasis in patients with lung cancer under the radiation therapy using linear accelerator

Authors studied 35 patients with lung cancer in dynamics of radiation therapy using linear accelerator Clinac-600 and made monitoring of clinical and biochemical blood analysis, coagulography, lipid composition indices, cardiovascular risk markers, markers of nonspecific inflammation. Predictive criterias that point to a possibility of cardiopulmonary complications were defined.

Keywords: radiation therapy, lung cancer, radiation complications, cardiopulmonary system, diagnostics markers.

Променева терапія посідає провідне місце в комплексному лікуванні хворих на рак легень. Останнім часом спостерігається інтенсифікація протипухлинної терапії, збільшення кількості осіб, які отримують променево та комплексне лікування. Розробляються нові, потужніші режими опромінення, застосовуються хіміопрепарати з наявною кардіопульмональною токсичністю [1]. Це сприяє зростанню ефективності лікування, збільшенню термінів виживаності пацієнтів, проте призводить до почастішання випадків променевих уражень.

Протягом останнього десятиріччя саме променеві враження та патологія внутрішніх органів, що розвивається після комплексної терапії у вилікуваних хворих (пневмоніти, кардити та погіршення коронарного кровообігу), є головною причиною погіршення загального стану, і, що найголовніше, ця проблема загострюється у зв'язку з необхідністю повторного, іноді неодноразового променевого або комбінованого лікування рецидивів і/або метастазів пухлин, коли ризик розвитку променевих ускладнень зростає. Негативний вплив спеціальних методів лікування онкологічних хворих не завжди призводить до розвитку клінічних симптомів у найближчий час після закінчення лікування. Досить часто наслідки цього впливу можуть проявлятися упродовж тривалого часу після проведення протипухлинної терапії. Так, променева терапія в жінок, хворих на рак грудної залози, підвищує довготерміновий ризик

серцево-судинної смерті [2], можливо, шляхом активації стійкої запальної відповіді в опромінених артеріях [3]. Вона також асоціюється з несприятливими наслідками коронарного стентування, з відносним ризиком смерті від усіх причин через 6 років у 4,2 випадку (95 % ДІ 1,8–9,5) порівняно з особами, які не отримували променево терапію [4].

Це спонукає дослідників шукати методи прогнозування ускладнень променевого лікування.

Останнім часом ряд наукових досліджень присвячені пошуку маркерів індивідуальної радіочутливості з метою запобігання тяжким променевим ураженням. Існує низка цитогенетичних досліджень, які допомагають визначити індивідуальну радіочутливість. Однак ці дослідження вельми складні, довготривалі та затратні. Лише деякі лабораторії виконують ці тести. При цьому їх недоцільно проводити всім хворим, адже, як показує практика, тяжкі променеві ускладнення під час медичного опромінення виникають лише у 5–8 % хворих.

Відомо, що ряд анатомічних, біохімічних та інструментальних параметрів можуть бути використані в ранній оцінці ушкоджень серця і легень [5]. С-реактивний білок (СРБ) — один із найбільш чутливих і ранніх індикаторів запалення, є важливим патогенетичним чинником судинного запалення. За інфаркту міокарда (ІМ) СРБ підвищується через 18–36 годин від початку захворювання, на 18–20-ту добу його показник знижується й на 30–40 добу

приходить до норми. Під час рецидиву ІМ СРБ знову підвищується. Також СРБ є одним із пухлиноіндукуючих маркерів. Його синтез підвищується у відповідь на появу в організмі пухлин різних локалізацій. СРБ здатний підвищувати коагуляційний потенціал крові. Підвищення концентрації Фібриногену розглядається як фактор ризику тромбозу та розвитку серцево-судинних захворювань. Фібриноген водночас є й гострофазовим протеїном. Підвищення його вмісту у плазмі крові виявляється під час різних запальних процесів у життєво важливих органах, наприклад: легенях (пневмонії), некротичних процесах, гострому ІМ, травмах, опіках, променевої хвороби, злоякісних пухлинах, особливо під час РЛ. Цитокіни і фактори росту, схожі на інші медіатори, служать для міжклітинної сигналізації під час розвитку запального процесу. Тривала циркуляція і гіперпродукція цитокінів у крові має несприятливе прогностичне значення. Підвищення рівня тропонінів у плазмі вказує на некроз кардіоміоцитів, тяжку серцеву недостатність, міокардит, тромбоемболію легеневої артерії. Підвищення рівня трансаміназ плазми свідчить про правшлуночкову серцеву недостатність, порушення функції печінки, токсичну дію ліків. Анемія «сигналізує» про кровотечу, гемодилуцію, втрату або порушення всмоктування заліза, пригнічення кровотворення внаслідок дії опромінення чи цитостатиків, захворювання нирок, хронічне захворювання. Ліпідний профіль, рівень глюкози у крові, які визначають ризик розвитку серцево-судинних захворювань, як печінкові та ниркові проби, мають малу специфічність. Такі клінічні ознаки, як ортопное, кардіомегалія, шуми в серці, хрипи в легенях, гепатомегалія, виявляють відносно велику специфічність, але низьку чутливість.

Жодна з окремо взятих ознак чи лабораторних досліджень не може використовуватися лікарем для встановлення або прогнозування діагнозу без застосування високочутливих і специфічних методів. Однак висока вартість останніх, а також недостатне оснащення онкодиспансерів роблять практичне використання цих методів малоімовірним. Тому наявність кардіопульмональної патології визначають за сукупністю ознак — клінічних, лабораторних та інструментальних.

Метою нашого дослідження стало вивчення гематологічних, біохімічних показників, маркерів неспецифічного запалення, а також кардіоваскулярного ризику, показників гемокоагуляційного гомеостазу у хворих на рак легень під час проведення променевої терапії на лінійному прискорювачі для формування діагностичного алгоритму раннього виявлення кардіопульмональних ускладнень променевої терапії та їх прогнозування.

Об'єктом дослідження були 35 хворих на рак легень, яким проводилася променева терапія на лінійному прискорювачі Clinac-600.

Дослідження здійснювалось у клініці ДУ ІМР НАМН у відділенні лікування і реабілітації променевих уражень під контролем Комітету з біоетики.

Дослідження клінічних та біохімічних аналізів крові, коагулограм, показників ліпідного спектра, маркерів кардіоваскулярного ризику, а також неспецифічного запалення проводилося в лабораторії клінічної діагностики ДУ ІМР НАМН. Дослідження клінічних аналізів крові виконувались на автоматичному гематологічному аналізаторі SF-3000 «Sysmex» (Японія), показники біохімічного аналізу крові, маркери кардіоваскулярного ризику, неспецифічного запалення визначали на біохімічному аналізаторі «Express plus». Коагулограму робили за допомогою аналізатора-фотометра коагулометричного автоматичного ACL-7000.

З метою виявлення патологічних змін усім хворим проводилося клініко-інструментальне обстеження кардіореспіраторної системи.

Обстеження стану серцево-судинної та респіраторної систем дослідження зазначених лабораторних показників гомеостазу виконувалося в динаміці — перед початком, після 8 сеансу та наприкінці курсу променевої терапії.

Після проведення ПТ у більшості осіб — 33 (94%) — відзначено погіршення самопочуття і даних об'єктивного статусу: було виявлено зміни, що характерні для прогресування початкових або клінічно виражених ознак хронічної серцевої недостатності (ХСН) на фоні артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (ІХС) та/або дихальної недостатності (ДН). Разом із цим спостерігалось збільшення кількості пацієнтів до 57% із загальним станом середнього ступеня тяжкості, маніфестацію клінічних ознак хронічної серцевої недостатності як за малим, так і за великим колом кровообігу. Водночас на 49% зросла кількість осіб з ознаками коронарної недостатності, порушеннями серцевого ритму (ПСР) та провідності: синусової тахікардії до 80% (порівняно з 54% до початку проведення ПТ), екстрасистолії до 43%. У 16 (46%) пацієнтів було зареєстровано зниження вольтажу зубців на ЕКГ.

Проведене гематологічне дослідження виявило негативний вплив ПТ на гематологічні показники хворих у процесі ПТ, а саме зменшення кількості еритроцитів, гемоглобіну, що призводить до гіпоксії, яка обтяжує прояви ХСН, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та може знижувати чутливість пухлинних клітин до ПТ. Зменшення загальної кількості лейкоцитів та лімфоцитів наприкінці лікування, зумовлене токсичною дією ПТ на гранулоцитарний та лімфоцитарний паростки гемопоєзу, є найчастішим побічним ефектом променевого лікування. Проте збільшення нейтрофілів на тлі прискореної швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) після завершення курсу ПТ може пояснюватись розпадом пухлини, загостренням наявної ХОЗЛ, розвитком променевих ускладнень.

У хворих на РЛ під час проведення променевого лікування спостерігалися виражені зміни біохімічних показників: відмічено вірогідне збільшення рівня креатиніну до $(94,6 \pm 2,8)$ мкмоль/л, загального білірубину до $(17,4 \pm 0,6)$ мкмоль/л, сечовини до $(8,60 \pm 1,95)$ ммоль/л ($p < 0,05$). Спостерігалось також зростання

рівня показників кардіоваскулярного ризику — загального холестерину до $(6,1 \pm 0,1)$ ммоль/л, тригліцеридів до $(1,71 \pm 0,06)$ ммоль/л, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) до $(2,81 \pm 0,14)$ ммоль/л, лужної фосфатази до $(172,3 \pm 12,6)$ ОД/л, креатинкінази до $(175,3 \pm 44,0)$ ОД/л ($p < 0,02$). Водночас було зареєстровано збільшення рівня таких маркерів неспецифічного запалення, як аспаратамінотрансфераза (АСТ) — до $(40,1 \pm 17,2)$ ОД/л, аланінамінотрансфераза (АЛТ) — до $(44,6 \pm 22,3)$ ОД/л, сіромукоїди — до $(7,4 \pm 0,3)$ ОД ($p < 0,03$) у динаміці променевого лікування. У цілому середні показники сечовини, АСТ, АЛТ, глюкози, гаммаглютамілтрансферази (ГГТ), тригліцеридів наприкінці курсу ПТ перевищували референтні значення. Рівень сіромукоїдів та С-реактивного білка був вищим за норму як перед початком проведення, так і протягом курсу променевого лікування.

Підвищення вмісту маркерів кардіоваскулярного ризику (креатинфосфокінази, загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, лужної фосфатази) в обстежених пацієнтів під час проведення променевого лікування виявлено у хворих із прогресуванням серцевої недостатності. Одночасне зростання рівня креатиніну, сечовини, загального білірубину внаслідок розпаду пухлини під час ПТ є підтвердженням появи поліорганної недостатності. Збільшення рівня таких маркерів неспецифічного запалення, як АСТ, АЛТ, сіромукоїди, може свідчити не лише про загострення хронічних запальних процесів, ХСН, наявність променевого ураження, але й прогресування онкологічного захворювання. Слід пам'ятати, що розподіл зазначених біохімічних показників на маркери запалення та кардіоваскулярні досить умовний. Такі показники, як АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза, креатинкіназа, сіромукоїди, використовують для ранньої діагностики серцево-судинних захворювань, уражень печінки та нирок, сполучної тканини, м'язів, променевих ускладнень, прогресування онкологічного захворювання. Тому ми вважаємо необхідним і доцільним використання інструментальних методів — ЕКГ, УЗД серця, визначення ФЗД, рентгенологічних досліджень, КТ органів грудної клітки, за необхідності — УЗД черевної порожнини, остеосцинтиграфії та ін. — із метою своєчасного виявлення, диференційної діагностики й адекватного лікування прогресії основного захворювання, ускладнень ПТ, супутньої патології.

Під час аналізу коагуляційного гемостазу протягом курсу ПТ у хворих на РЛ відзначено зменшення активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) до $(32,0 \pm 1,1)$ с ($p < 0,01$) після 8-го сеансу ПТ з нормалізацією наприкінці лікування. Водночас відзначено збільшення фібриногену до $(4,94 \pm 1,1)$ г/л ($p < 0,05$), D-димер до $(1,05 \pm 0,1)$ мкг/мл ($p < 0,01$) як після 8-го сеансу, так і наприкінці лікування. Зменшення АЧТЧ вважається одним із факторів ризику виникнення тромботичних ускладнень. Підвищення рівня фібриногену вірогідно асоційоване з розвитком інфаркту міокарда та атеросклерозом периферичних

судин. Збільшення D-димеру прямо пропорційно пов'язане зі зростанням смертності під час ХСН. Вищезазначені зміни коагуляційного гемостазу демонструють обтяження перебігу серцево-судинних захворювань на фоні проведення ПТ в обстежених осіб, хворих на РЛ.

Підвищення рівнів СРБ, сіромукоїдів, D-димеру, серцевого тропініну, КФК, ЛДГ спостерігалися у 88 % обстежених пацієнтів ще до появи ознак кардіореспіраторних ускладнень ПТ на ЕКГ, під час визначення ФЗД, ехокардіоскопії з доплерографією, рентгеноскопії (КТ) органів грудної клітки. Підвищення рівнів СРБ корелювало зі змінами на ЕКГ та ехокардіографії з доплерографією, але недостоєрно ($r = 0,15$, $h = 0,630$).

У хворих без наявних ускладнень променевої терапії значущої динаміки рівнів СРБ, сіромукоїдів, D-димеру, серцевого тропініну, КФК, ЛДГ не відзначено.

Таким чином, результати проведеного дослідження дозволяють визначити прогностичні критерії, які вказують на підозру розвитку кардіопульмональних ускладнень у хворих на РЛ під час проведення ПТ на лінійному прискорювачі.

Такими лабораторними критеріями можуть бути підвищення рівнів показників кардіоваскулярного ризику: загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, лужної фосфатази, креатинкінази, збільшення маркерів неспецифічного запалення (АЛТ, АСТ, сіромукоїдів), показників гемостазу в бік гіперкоагуляції разом із клінічними та інструментальними (ЕКГ, рентгенографія) методами.

Це дозволяє більш раціонально застосовувати високочутливі та специфічні методи дослідження для повного виявлення порушень та вибору найбільш доцільної тактики лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Косарев М. М. Клинические и лабораторно-инструментальные маркеры диагностики ХСН / М. М. Косарев, А. Г. Обрезан, А. А. Стрельников // Сердечная недостаточность. — 2010. — Т. 11. — № 3 (59). — С. 177–184.
2. Соколов Д. В. Результаты комбинированного лечения с послеоперационной лучевой терапией больных немелкоклеточным раком легкого с регионарными метастазами / Д. В. Соколов // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной онкологии: материалы III Всерос. конф. молодых ученых. — М., 2001. — С. 38–39.
3. Clinical outcome of coronary stenting after thoracic radiotherapy a case-control study / C. Dubois, C. Pappas, A. Belmans [et al.] // Heart. — 2010. — № 96. — P. 678–682.
4. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer / K. Bouillon, N. Haddy, S. Delaloue [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. — 2011. — Vol. 57. — P. 445–452.
5. Sustained inflammation due to nuclear factor-kappa B activation in irradiated human arteries / M. Halle, A. Gabrielsen, G. Paulsson-Berne [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. — 2010. — Vol. 55 — P. 1227–1236.