ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2012, № 2

Рецензируемый научно-практический журнал

Учредитель
Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего и профессионального образования
«Смоленская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Журнал зарегистрирован в Министерстве печати РФ
Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77–47250 от 11 ноября 2011 г.
ISSN 2225–6016

Адрес редакции:
214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28
Смоленская государственная медицинская академия
Тел.: (4812) 55–47–22, факс: (4812) 52–01–51
e-mail: vestniksgma@yandex.ru

Подписано в печать 01.07.2012
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»
Тираж 150 экз.

Отпечатано:
Печатный салон PrintEX
Россия, Смоленск
Тел.: (4812) 40–58–40
www.printex.pro e-mail: mail@printex.pro

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.24-006.6:615.849.114):616.12-085

ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

В. Н. Волков, В. А. Овчинников

Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии Гродненского государственного медицинского университета, Республика Беларусь, 230015, Гродно, ул. Горького, 80

Проведена оценка морфофункционального состояния миокарда во время курса лучевой терапии больных раком легкого. Выявлено, что синусовая тахикардия, увеличение сократительной функции левого желудочка и усиление предсердной эктопической активности обусловлены дисбалансом автономной нервной системы за счет достоверного снижения вагусного воздействия. Перечисленные изменения имели достоверно возрастающий характер по мере отсроченности проявлений после завершения курса лучевой терапии.

Ключевые слова: *миокард, лучевая реакция, автономная нервная система*

MIOCARDIAL CHANGES IN RADIOTHERAPY

V. N. Volkov, V. A. Auchynikau

Grodno State Medical University, 230015, Grodno, Gorky st., 80, Belarus

Morphological and functional conditions of the myocardium have been estimated during the course of radiation therapy in lung cancer patients. Sinus tachycardia, increase of left ventricular contractile function and atrial ectopic activity caused by the autonomic nervous system imbalance due to significant reduction in vagal component and the relative dominance of sympathic have been revealed. Correlation analysis has demonstrated that these changes have a significantly increasing character as a delayed manifestation after completion of radiotherapy.

Keywords: *myocardium, radiation injury, autonomic nervous system*

Несмотря на современные технологии топометрии и дозиметрии, значительный объем сердца подвергается воздействию ионизирующего излучения при лучевой терапии рака легкого. По литературным данным начальные признаки поражения сердца могут возникнуть с уровня лучевого воздействия на сердце в 30 Гр. Сроки реализации лучевого поражения сердца от 18 дней до 15 лет после окончания облучения [1, 4, 6, 13, 15, 18]. По исследованию лучевых поражений сердца при лучевой терапии интраторакальных опухолей, в том числе и рака легкого, имеются единичные работы, выполненные без детального анализа функционального состояния сердца [4, 9, 15].

При лучевой терапии рака легкого по радикальной программе проводится облучение области средостения с целью подавления регионарного метастазирования в близлежащие лимфоколлекторы. Параллельно с их облучением происходит и лучевое поражение основного сосудистого пучка, левого предсердия и базальных отделов желудочков, что составляет значительный объем сердца (до 40–60%) [3].

Лучевые поражения миокарда клинически трудно диагностируются, так как не имеют специфической симптоматики и проявляются в различных формах, в основном в виде нарушений процессов реполяризации, проводимости или миокардиопатий. Поэтому предлагается учитывать, что появление в процессе лучевого лечения отрицательной динамики со стороны сердечно-сосудистой системы может быть начальным признаком лучевой реакции сердца. Время появления первых признаков реакции сердца и сосудов на облучение различно, но обычно у больных раком легкого с отягощенным статусом со стороны органов кровообращения они проявляются при приближении суммарной очаговой дозы облучения к 30 Гр [4].

В литературе приводятся сведения о формировании нарушений сердечной деятельности в отдаленные сроки (через 6–12 месяцев). При облучении 60% объема сердца в дозе 40 Гр при обычном фракционировании риск поражения сердца составляет 5% [6]. При суммарной дозе 40–72 Гр функциональные нарушения сердечной деятельности (дилатация, тахикардия) зависят от дозы. При суммарной дозе более 40 Гр снижение сократительной функции носит более выраженный и стабильный характер [4, 6].

В отдаленные сроки после лучевой терапии у 96% больных развиваются следующие радиационные повреждения [10]: перикардит – 59%, нарушение гемодинамики (недостаточность кровообращения) – 23%, острый коронарный синдром – 9%, фиброз миокарда – 3%, поражение клапанов – 2%.

При лучевой терапии злокачественных опухолей грудной клетки были выявлены электрокардиографические изменения: у 42% пациентов обнаружены патологические изменения зубца Т в левых грудных отведениях. Патологические изменения зубца Т наиболее часто наблюдались в период от 60-го до 150-го дня после окончания лучевой терапии. Однако более чем в 30% случаев они развивались уже во время лучевой терапии. Самыми ранними сроками были 18–19 дней при дозе облучения 28–30 Гр [1]. Ранний физиологический эффект – удлинение QT (у 88%). Приблизительно через 1 мес. этот эффект ослабляется, но через 6–12 мес. может вновь проявляться в результате фиброза сердца. В отдаленные сроки ЭКГ без изменений, но при нагрузках они выявляются [4, 6].

Появление региональных различий в реполяризации миокарда может быть маркером возрастания вероятности развития дегенеративных изменений в миокарде. Дисперсия интервала QT (QTd), как разница между максимальным и минимальным QT, в любом из регистрируемых отведений отображает региональную вариацию реполяризации. Реперфузия уменьшает дисперсию. QTd является независимым от сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) и клинических характеристик предиктором желудочковых аритмий у постинфарктных больных и может быть связан с летальностью.

Лучевые поражения сердца в раннем постлучевом периоде (до 3 месяцев) до сих пор остаются недостаточно изученными, так как не имеют специфической симптоматики, и клинически трудно дифференцируются от других форм нелучевых поражений миокарда. Поэтому предлагается учитывать, что появление в процессе лучевой терапии отрицательной динамики со стороны сердечно-сосудистой системы может быть начальным признаком лучевой реакции сердца.

Целью исследования явилось выявление функциональных изменений сердечно-сосудистой системы на протяжении курса дистанционной γ-терапии по радикальной программе у больных раком легкого.

В задачи исследования включены оценка на протяжении курса лучевой терапии:

- органических изменений в миокарде,
- сократительной функции миокарда,
- нарушений проводимости и ритма,
- процессов деполяризации и реполяризации миокарда,
- автономной нервной системы.

Методика

Обследовано 36 больных (мужчин) раком легкого 2–3 стадии (2 стадия – 58,1%; 3–41,9%) без отдаленных метастазов в возрасте от 44 до 79 (средний возраст – 65,7 лет).

Телегамматерапия проводилась методом динамического фракционирования дозы по радикальной программе [5]. Планирование лучевой терапии проводилось с помощью программно-аппаратного комплекса «Празур», центрация – рентгеновская компьютерная томография и симулятор «Мевасим».

Всем пациентам исходно, а также после 1-го и 2-го этапов курсового лечения проводились инструментальные исследования: электрокардиография с расчетом стандартных показателей, суточное мониторирование, вариабельность ритма сердца и эхокардиография на фоне отмены кардиотропных лекарственных препаратов.

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета Statistica 6.0. Использовались парная статистика (t-критерий Стьюдента), параметрический и непараметрический (Спирмена) корреляционный анализ. Динамические изменения ВРС оценивались регрессионным анализом. Оценка стохастических изменений ВРС проводилась методом нормированного размаха с расчетом показателя Хёрста (Н). Все данные приведены в форме: среднеарифметическое (М) ± среднеарифметическая ошибка (m).

Результаты исследования

Для оценки лучевых реакций в миокарде проводилась эхокардиография с целью выявления изменений внутрисердечной гемодинамики, внутрисердечных структур и региональной сократительной функции левого желудочка. Анализ показателей внутрисердечной гемодинамики (конечного диастолического размера полостей сердца – КДР, степени переднезаднего укорочения – dS и фракции выброса – ФВ) не выявил достоверных сдвигов после 1-го и 2-го этапов лучевой терапии (табл. 1).

Расчет кавального индекса (46,2±6,7%), толщина передней стенки правого желудочка (6,1±0,8 мм) и межжелудочковой перегородки (13,2±2,4 мм) указывают на исходное невыраженное повышение дав-

Таблица 1. **Показатели внутрисердечной гемодинамики при лучевой терапии**

ПОКАЗАТЕЛИ	Исходно	1 этап	2 этап
КДР левого предсердия, мм	35,4±6,5	36,4±3,8	31,2±1,2
dS левого предсердия, %	25,3±7,2	30,2±10,7	26,1±1,4
КДР левого желудочка, мм	50,0±5,1	48,9±3,1	50,5±1,9
ФВ левого желудочка, %	64,8±8,3	67,5±6,5	66,1±2,0
КДР правого желудочка, мм	23,4±5,1	24,1±4,4	23,0±1,4
Экскурсия задней стенки левого желудочка, мм	9,6±3,3	11,0±3,41	7,6±0,8

Примечание: 1 – достоверные различия с аналогичным показателем до лечения и на 2 этапе лучевой терапии (p = 0,041).

***Таблица 2.* Изменения показателей ЭКГ в динамике при лучевой терапии**

ПОКАЗАТЕЛИ	Исходно	1 этап	2 этап
Интервал RR, мс	632,5±31,5	590,0±27,1	574,0±27,5
Интервал PQ, мс	152,0±4,9	145,3±5,9	151,1±4,2
Длительность P, мс	116,0±3,2	114,0±4,4	115,6±2,9
Амплитуда P, мВ	0,19±0,02	0,20±0,02	0,19±0,03
Длительность QRS, мс	96,2±5,8	97,5±5,7	95,0±6,2
Интервал QT, мс	356,2±10,5	345,0±7,4	336,0±8,8
QTd, мс	40,0±4,1	44,6±3,51	49,1±4,12

Примечание: 1 и 2 – достоверные различия с аналогичным показателем до лечения и на 2 этапе лучевой терапии (p< 0,05).

ления в правых отделах сердца и левом желудочке. Контрольное исследование после лучевой терапии не выявило достоверных изменений этих показателей.

Ультразвуковые признаки поражения перикарда и очаговых поражений миокарда после 1-го этапа лучевой терапии не были выявлены. Более того, отмечалась невыраженная тенденция увеличения сократительной функции левых отделов сердца (dS и ФВ) с достоверным увеличением экскурсии задней стенки левого желудочка (с 9,6±3,3 до 11,0±3,4 мм, p=0,041).

Более детальная картина изменений функционального состояния миокарда возможна с использованием электрокардиографических методов. Оценка внутрипредсердной и внутрижелудочковой проводимости проводилась с помощью ЭКГ (табл. 2).

При анализе показателей ЭКГ была выявлена недостоверная тенденция к укорочению интервала RR на протяжении всего курса лучевой терапии и связанное с ним укорочение интервала QT. Наиболее выраженными достоверными изменениями характеризовалась дисперсия интервала QT, возрастающая к окончанию курса лучевой терапии по сравнению с исходными данными (t=2,898; p=0,0199) и с 1 этапом (t=2,578; p=0,0327).

Детальный анализ дисперсии QT в исследуемой группе показал явную тенденцию увеличения количества больных с QTd 50 мс и более: от 27,8% перед лечением до 31,6% и 36,4% на соответствующих этапах лучевой терапии. Корреляция QTd с параметрами лучевой терапии (разовая доза, суммарная очаговая доза) отсутствует, но регистрируется умеренная достоверная связь с интервалом RR (r = 0,41; p = 0,007).

Дисперсия QT отображает региональную вариацию реполяризации миокарда. Появление региональных различий в реполяризации миокарда может быть маркером возрастания вероятности развития аритмий. Характеристика аритмий за сутки приведена в табл. 3.

Приведенные данные свидетельствуют о явной тенденции возрастания количества аритмий и их длительности преимущественно на 2 этапе лучевой терапии. Однако изменения носят недостоверный характер из-за выраженного внутригруппового разброса.

Анализ вариабельности ритма сердца показал общую тенденцию к снижению практически всех показателей после 1-го этапа лучевой терапии (табл. 4).

Достоверные изменения (p<0,05) показателей вариабельности ритма сердца были зарегистрированы после 1-го этапа по сравнению с исходным: укорочение среднего интервала RR (738±22 vs 672±21 мс), снижение высокочастотной части (HF) спектра (208±95 vs 179±9 мс2).

В конце 2-го этапа лучевой терапии отмечалась тенденция к неполному восстановлению показателей состояния автономной нервной системы (SDNN, rmsSD), хотя симпато-вагальное соотношение (4,3±0,2 vs 4,6±0,5 и 4,6±0,4) сохраняло характер относительной симпатикотонии.

Непараметрический корреляционный анализ по Спирмену выявил достоверную невыраженную зависимость среднего RR и высокочастотных ком-

***Таблица 3.* Изменения показателей суточного мониторирования ЭКГ в динамике при лучевой терапии**

АРИТМИИ	Исходно	1 этап	2 этап
Количество наджелудочковых экстрасистол	38,9±13,4	40,5±13,9	96,3±35,4
Количество желудочковых экстрасистол	45,0±22,3	68,2±51,0	690,1±454,4
Количество пароксизмов наджелудочковой тахикардии	0,6±0,3	0,5±0,3	0,5±0,3
Суммарная длительность пароксизмов наджелудочковой тахикардии, мин	8±3	9±2	15±1

Таблица 4. **Изменения показателей вариабельности ритма сердца в динамике при лучевой терапии**

ПОКАЗАТЕЛИ	До ЛТ	1 этап ЛТ	2 этап ЛТ
Интервал RR, мс	738±22	672±211	674±27
SDNN, мс	91±6	72±61	80±6
rmsSD, мс	25±2	22±2	24±3
TF, мс2	4581±324	4304±351	4216±245
LF, мс2	879±49	819±86	825±70
HF, мс2	208±9	179±91	190±20
LF/HF	4,3±0.2	4,6±0.5	4,6±0.4

Примечание: 1 – достоверные изменения (p<0,05) по сравнению с исходными данными.

понентов (HF) от временного интервала по отношению к началу лучевой терапии (r= –0,2765; p=0,03 и r=0,71; p=0,46 соответственно).

Регрессионный анализ динамики среднего RR и соотношения LF/HF на протяжении курса лучевой терапии с использованием полиномиального метода 4-й степени (r=0,28; p=0,0008) подтвердил укорочение среднего RR и возрастание LF/HF после начала лучевой терапии и тенденцию к восстановлению этих показателей по окончании курса лечения.

У всех пациентов исходно показатель Хёрста (H) был более 0,5 (0,83±0,04). К началу 2-го этапа лучевой терапии показатель Хёрста сохранял тенденцию к увеличению (0,88±0,04), а при окончании лучевой терапии снова доходил до уровня исходного (0,83±0,05). Временные изменения показателей вариабельности ритма сердца на протяжении лучевой терапии с учетом H > 0,5 можно отнести к классу персистентных, т.е. сохраняющих имеющуюся тенденцию, что подтверждается относительным увеличением соотношения LF/HF. Вместе с тем колебания показателя Хёрста указывают на фазовый характер изменений и вероятный неравномерный прирост.

Выявленные изменения вариабельности ритма сердца имеют значение как показатели нарушения деятельности сердца в раннем постлучевом периоде. Поскольку прогрессирование имеющихся заболеваний сердечно-сосудистой системы у обследуемых больных на протяжении курса лучевой терапии не было выявлено, есть основание предположить, что электрофизиологические нарушения связаны с воздействием ионизирующей радиации на миокард [2].

Обсуждение результатов

Наличие относительно длительного латентного периода является одной из основных особенностей биологического действия ионизирующего излучения [8]. Как правило, клинические лучевые поражения в сердце выявляются через 3 и более месяцев после окончания лучевого воздействия [6], но уже в ранние сроки после облучения возникают структурно-метаболические и функциональные нарушения в клетках и тканях, которые прогрессируют и приводят в последующем к клинически определяемым лучевым поражениям [11–18]. В то же время реализация лучевого поражения даже при детерминированных формах имеет определенную вероятностную компоненту.

Кроме того, лечение лучевых поражений дает лучшие результаты при его применении на ранних этапах лучевой патологии [8]. Учитывая эти обстоятельства, выявленные изменения синусового ритма в виде увеличения ЧСС, QTd и количества экстрасистол имеют значение как показатели нарушения деятельности сердца в раннем постлучевом периоде. Поскольку зарегистрированные изменения были выявлены за время курса лучевой терапии с последовательным нарастанием дозовой нагрузки, есть основание предположить, что вышеуказанные функциональные нарушения связаны с воздействием ионизирующей радиации на миокард и вегетативную нервную систему с возрастанием симпато-вагального соотношения за счет достоверного снижения вагусной активности.

Выводы

Исходя из полученных данных, можно сделать выводы, что в раннем постлучевом периоде:
– отсутствуют эхокардиографические признаки органического поражения миокарда.
– регистрируются изменения автономной нервной системы с тенденцией к изменению симпато-вагального соотношения за счет достоверного снижения вагусного компонента и относительного преобладания симпатикотонии.
– изменения автономной нервной системы носят фазовый характер – наиболее выраженные сдвиги выявляются при окончании 1-го этапа курсового лечения.
– изменения автономной нервной системы приводят к достоверному увеличению максимальной ЧСС и эпизодов синусовой тахикардии, и, в конечном итоге, к увеличению среднесуточной ЧСС.
– изменения автономной нервной системы приводят к увеличению сократительной функции левого желудочка за счет гиперкинетического варианта.

Список литературы

1. Адлер К., Фрелих Д., Ноймастер К. Электрокардиографическая оценка реакций миокарда при облучении грудной клетки // Медицинская радиология. – 1989. – Т.34. – № 3. – С. 27–31.
2. Волков В. Н., Овчинников В. А. Функциональные изменения миокарда на протяжении курса лучевой терапии рака легкого по радикальной программе: Материалы 1-й международной межуниверситетской конференции по вопросам современной стратегии в диагностической и терапевтической радиологии. Минск, 2003.
3. Воробьев Е. И., Степанов Р. П. Ионизирующие излучения и кровеносные сосуды. – М.: Энергоатомиздат, 1985. – 296 с.
4. Жаков И. Г. Лучевая терапия неоперабельного эпидермоидного рака легкого по радикальной программе. // Методические рекомендации. Минск, 1982. – 40 с.
5. Лучевая терапия злокачественных опухолей. Руководство для врачей/ Е. С. Киселева, Г. В. Голдобенко, С. В. Канаев и др. Под ред. Е. С. Киселевой. – М.: Медицина, 1996. – 464 с.
6. Москалев Ю. И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. – М.: Медицина, 1991. – 464 с.
7. Наумова Г. И. Влияние малых доз ионизирующей радиации на вегетативную нервную систему человека // Здравоохранение. – 1999. – № 1. – С. 31–33.
8. Ярмоненко С. П., Вайнсон А. А., Магдон Э. Клиническая радиобиология. – М.: Медицина, 1992. – 247 с.
9. Adler K., Frohlich D., Neumeister K. The reaction on the heart to radiation // Radiobiol. – Radiother. – Berl. – 1990. – V.31, N6. – P. 465–475.
10. Applefeld M. Radiation-induced cardiac disease // Primary Carliol. – 1986. – V.12. – P. 159–162.
11. Friedrich S., Unverdorben M., Kunkel B., Dunst I. The late cardiac sequebae after nanfle-field irradiation. The results in Erlangen's patient caseload // Strahlenther–Oncol. – 1996. – V.172, N1. – P. 19–24.
12. Gillete E., McChesney S., Hoopes P. Isoeffect curves for radiation – induced cardiomyopathy in the dog // Amer. J. Pat. – 1988. – V.133, N2. – P. 265–276.
13. Hurkmans C. W., Borger J. H., Bos I. J. et al. Cardiac and lung complication probabilities after breast cancer irradiation / Ed. G. Galdino. – 2005. – 420 p.
14. Iakacki R., Golkwein I., Larsen R., Barber G., Silber J. Cardiac dysfunction following irradiation during childhood // J. Clin. Oncol. – 1993. – V.11, N6. – P. 1033–1038.
15. Landau D., Adams E. J., Webb S., Ross G. Cardiac avoidance in breast radiotherapy: a comparison of simple shielding techniques with intensity-modulated radiotherapy // Radiother. Oncol. – 2001. – V.60, N3. – P. 247–255.
16. Mittal S., Berko B., Bavaria I., Herrmann H. Radiation–induced cardiovascular dysfunction // Am. I. Cardiol. – 1996. – V.78, N1. – P. 114–115.
17. Schults-Hector-S. Radiation – induced heart disease: review of experimental data on dose response and patogenesis // Int. J. Radiat. Biol. – 1992. – N2. – P. 149–160.
18. Stewart I., Fajardo L., Gillette S., Constine L. Radiation injury to the heart // Int. I. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1995. – V.31, N5. – P. 1205–1211.