

# Спіральна комп'ютерна томографія в оцінці ефективності протекторної терапії постхіміопроменевих легеневи́х ушкоджень у хворих на рак грудної залози

**І.Ф. Хурані**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Україна

Розглянута роль спіральної комп'ютерної томографії у виявленні постхіміопроменевих ушкоджень дихальної системи. Встановлено, що хіміопроменева терапія призводить до розвитку пошкоджень дихальної системи у 76,7% пацієнтів. Бронхіти і пульмоніти розвиваються впродовж перших 3 міс у 63,4%, пневмосклероз і фіброз легень до кінця першого року – у 32,4%. Кверцетин та тіотриазолін ослаблюють пошкоджувальний вплив хіміопроменевої терапії на легеневу тканину, дозволяють зменшити кількість бронхітів та пульмонітів у 6–7 разів, попередити розвиток фіброзу легень, зменшити запальні явища в легенях, покращують показники зовнішнього дихання.

Спіральна комп'ютерна томографія дозволяє деталізувати семіотику постхіміопроменевих ушкоджень, визначити ранні симптоми ураження бронхів та легеневої тканини.

**Ключові слова:** спіральна комп'ютерна томографія, легеневі ускладнення хіміопроменевої терапії, кверцетин, тіотриазолін.

У разі хіміопроменевої терапії раку грудної залози (РГЗ) ушкодження легень на сьогодні є одним з найбільш частих і клінічно значущих ускладнень [1]. Опроміювання первинного вогнища і зон лімфовідтоку призводить до неминучого радіаційного впливу на різні відділи легень, а застосування цитостатичної терапії значно посилює цей вплив [2]. Частота легеневи́х ушкоджень при проведенні комбінованого хіміопроменевого лікування, за даними деяких авторів, сягає 50–100% [5]. Це потребує розробки сучасних профілактичних заходів, у тому числі пошуку нових протекторних препаратів. Препарати з потужними антиоксидантними і цитопротекторними властивостями кверцетин та тіотриазолін, на нашу думку, можуть такими стати [4].

Ранні постхіміопроменеві ушкодження легень – пульмоніти перебігають гостро у формі зливної сегментарної і часткової пневмонії; пізні характеризуються розвитком пневмосклерозу та пневмофіброзу і клінічно часто мають безсимптомний перебіг [1]. Виявляються пізно, коли розвивається дихальна недостатність і хворі починають відзначати задишку, біль у грудній клітці, втрату працездатності. Суттєву роль у ранньому виявленні таких ушкоджень може відіграти спіральна комп'ютерна томографія – СКТ [3].

**Метою дослідження** було визначити роль СКТ у ранній діагностиці постхіміопроменевих легеневи́х ушкоджень і оцінці ефективності протекторної терапії кверцетином і тіотриазоліном у хворих на рак грудної залози.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження були включені 288 хворих на РГЗ з I–II стадією процесу, які отримували хіміопроменеву терапію у Вінницькому ОКОД протягом 2009–2010 рр. Хворих було розподілено на дві групи: А – контрольна (n=142), які отримували ПХТ за схемою CMF (cyclophosphamide – 200 мг/м<sup>2</sup>,

methotrexate – 80 мг/м<sup>2</sup>, fluorouracil – 1200 мг/м<sup>2</sup>) та телегамматерапію за радикальною програмою (СОД – 45 Гр.); В – клінічна (n=146), які на тлі хіміопроменевого лікування отримували кверцетин по 10 мг/кг та тіотриазолін по 2 мл 1% розчину внутрішньом'язовою 3 рази на добу. Хворі обстежувались через 3 та 12 міс від початку лікування. Усім хворим проводилась СКТ на томографі HiSpeed Dual (Китай), пульсоксиметрія – на пульсоксиметрі Ютасокси-201 (Україна).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Більш ніж у половини хворих після проведеного комбінованого лікування розвивались легеневі ускладнення різного ступеня. Їх основними клінічними проявами були: кашель, задишка, біль у грудній клітці, лихоманка, лейкоцитоз та збільшення ШОЕ. Усі ці явища найбільш виразними були через 3 міс від початку лікування і були пов'язані з розвитком пульмоніту або бронхіту. Через 6 міс явища запалення зменшувались, а через 1 рік у частини хворих з'являлися знову і на цей раз були пов'язані з розвитком пізніх ускладнень, таких, як пневмосклероз і пневмофіброз, які виявлялись відповідно у 13% і 20% хворих контрольної групи.

Тіотриазолін і кверцетин, які вживали хворі дослідної групи протягом усього періоду хіміопроменевого лікування, виявили значний протекторний ефект. У жодної з пацієток на тлі препаратів фіброз легень не розвивався, пневмосклероз на СКТ був виявлений лише у 5 хворих, що становило 3% від загального числа. Значно зменшились явища запалення і покращились показники зовнішнього дихання.

Протектори зменшили як кількість пізніх, так і прояви ранніх ускладнень. Так, через 3 міс від початку лікування кількість хворих з кашлем під впливом протекторів зменшилась удвічі: від 64% – у контрольній групі до 31,5% – в дослідній, із задишкою – від 54,9 до 28,7% (p<0,05). Сатурація кисню підвищилась від 92,6 до 96,6%, зменшився рівень лейкоцитів від 15,2 до 10,3 тис/мл, знизилась ШОЕ з 26,4 до 15,4 мм/год (таблиця).

У рентгенологічній картині ранніх легеневи́х ушкоджень превалювала картина бронхіту й пульмоніту.

Постхіміопроменевий бронхіт був виявлений у 44 хворих (31,0±0,4%). Рентгенологічно характеризувався посиленням та збагаченням легеневого малюнка, розширенням кореня легень з відсутністю його структурності, наявністю тяжистого легеневого малюнка за рахунок змін периферичної та периваскулярної інтерстиціальної структури, розвитком ознак емфіземи (рис. 1).

Частіше всього бронхіти носили первинно-хронічний перебіг і нерідко закінчувались формуванням пневмофіброзу. Через 12 міс у 14 з 44 хворих визначались прояви пневмосклерозу або фіброзу легень, що становило (9,9±0,3%) із загального числа хворих. У пацієнтів, які отримували протек-

Вплив кверцетину та тіотриазоліну на постхіміопроменеві легеневі ушкодження у хворих на РГЗ

Показники	Ранні ушкодження (3 міс від початку лікування)		Пізні ушкодження (12 міс від початку лікування)	
	Контроль, n=142	Протектори, n=146	Контроль, n=142	Протектори, n=146
Виявлено за допомогою СКТ				
Бронхіт (кількість хворих)	44 (31%)	6 (4%)	-	-
Пульмоніт (кількість хворих)	46(32%)	8 (5%)	-	-
Пневмосклероз (кількість хворих)	-	-	18 (13%)	5 (3%)
Пневмофіброз (кількість хворих)	-	-	28 (20%)	0
Клінічні прояви				
Кашель (кількість хворих)	91 (64%)	46 (31,5%)	48 (33,8%)	18 (13%)
Задишка (кількість хворих)	78(54,9%)	42 (28,7%)	46 (32,4%)	9 (6%)
Сатурація O <sub>2</sub> (%)	92,6±3,8	96,6±2,2	90,9±4,0	97,0±1,9
Лейкоцити (тис./мл)	15,2±3,1	10,3±2,6	11,0±3,2	7,8±1,1
ШОЕ (мм/год)	26,4±6,8	15,4±4,6	22,7±8,2	7,8±1,1

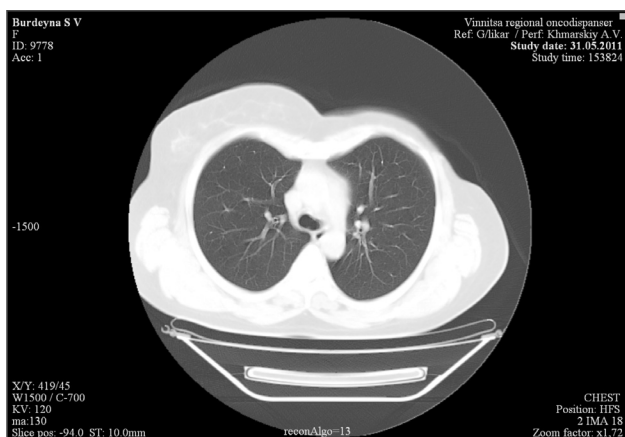


Рис. 1. СКТ хворої контрольної групи. Бронхіт. Відсутність структуриності кореня легені, тяжистість легеневого малюнка

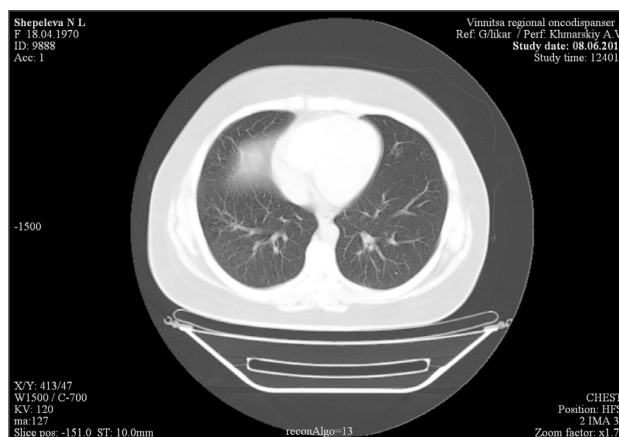


Рис. 2. СКТ хворої контрольної групи. Пневмоніт. Зливний інфільтрат з наявністю сітчастого малюнка по периферії

тори, через 3 міс з початку лікування частота виявлення бронхіту вірогідно зменшилась – у 7,8 разу і становила лише (4,0±0,3)%.

Явища гострого пневмоніту через 3 міс спостерігались у 46 хворих контрольної групи (32±0,4%) і лише у 8 пацієнток (5±0,3)% – дослідної (p<0,05). За характером отриманих нами рентгенологічних ознак ми виділили декілька його різновидів. В одних випадках спостерігалось пошкодження переважно альвеолярної системи з ураженням інтерстиціальної тканини навкруги ацинусів та часточок. На рентгенограмах цей вид характеризувався наявністю сітчастого малюнка, на фоні якого є мілкі вогнища часткової інфільтрації. Для іншого різновиду був характерним розвиток масивного інфільтрату різної величини та форми, який інколи складався з декількох вогнищ, які зливалися; як правило, вони відповідали місцю опромінення (рис. 2).

Серед пацієнток контрольної групи, які перенесли гострий пульмоніт, склероз і фіброз легень через 12 міс виявлявся в 30,4% випадків, а у хворих, які отримували протектори, – лише в 3%.

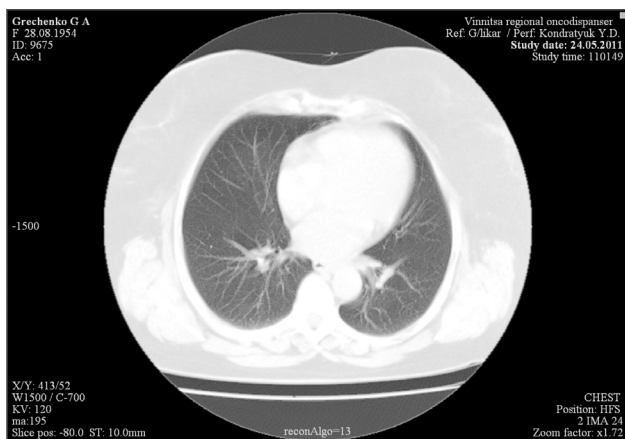
Разом з тим пневмофіброз чи пневмосклероз через 12 міс розвився у 13,4% хворих контрольної групи, які не мали ранніх ускладнень, а у 43,6% хворих, які мали ранні ускладнення, через 12 міс ні явищ склерозу, ні фіброзу в легенях не

виявлялось, можливо, це зумовлено генетичними особливостями.

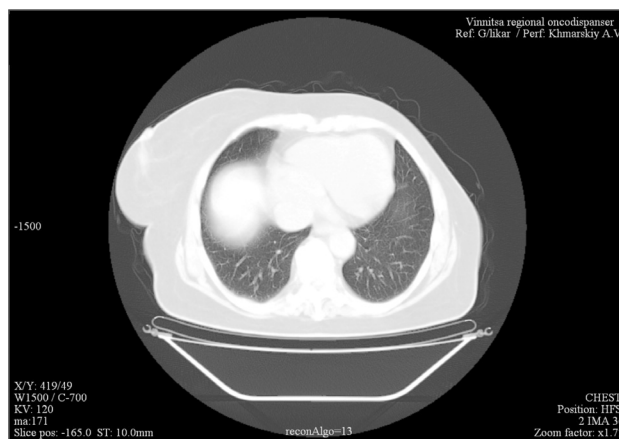
Для пізніх променевих пошкоджень легень характерна невідповідність клінічних симптомів та загальних рентгенологічних змін у легенях. Пізні променеві зміни у формі склерозу і фіброзу легеневої тканини встановлені до кінця першого року спостереження у 33% хворих контрольної групи. Вони виявлялися під час рентгенологічного дослідження, але скарг хворі майже не пред'являли. Клінічні симптоми пневмофіброзу, як правило, обмежувались проявами періодичного кашлю з виділенням мокротиння, задишкою в разі фізичного навантаження, підвищенням температури тіла до субфебрильної, незначним лейкоцитозом і підвищенням ШОЕ.

Застосування тіотриазоліну і кверцетину вірогідно зменшило частоту пневмосклерозу і фіброзу – в 11 разів і майже нівелювало їх клінічні прояви. Так, кількість хворих із кашлю зменшилась з 33,8 до 13%, із задишкою – з 32,4 до 6%. Сатурація кисню в групі з протекторами зросла з 90,9 до 97%, кількість лейкоцитів зменшилась з 11±3,2 до 7,8±1,1 тис./мл, ШОЕ – з 22,7±8,2 до 7,8±1,1 мм/год. Усі дані статистично значущі (p<0,05) за критерієм Стюдента.

Постхіміопроменеві фібрози легень характеризувались значними рентгенологічними змінами. Виділяють три ступе-



**Рис. 3. СКТ хворої дослідної групи. Пневмосклероз. Посилення і збагачення легеневого малюнка**



**Рис. 4. СКТ хворої контрольної групи. Фіброз легені. Масивна вогнищева тінь на тлі деформації легеневого малюнка**

ня розвитку пневмофіброзу. Перший ступінь характеризується помірним посиленням і збагаченням легеневого малюнка за рахунок перебронхіальної і переваскулярної інфільтрації (рис. 3).

У разі другого ступеня спостерігаються більш виражені фіброзні зміни, які призводять до зменшення об'єму ураженої частини легені. У разі третього ступеня спостерігається різко виражене збагачення і деформація легеневого малюнка, на фоні якого виявляють різної величини вогнищеві тіні (рис. 4).

Через 12 міс від початку лікування ми виявляли у хворих усі три ступеня, приблизно з однаковою частотою. Комп'ютерна рентгенівська томографія має велику роздільну спроможність, дозволяє більш точно виділити патологічні локальні ущільнення в легеневій тканині і проводити їх деталізацію.

### ВИСНОВКИ

Хіміопроменева терапія РГЗ призводить до ушкодження легень у 76,7% хворих. Ранні ушкодження (бронхіти і пульмоніти) виникають у 63,4% і закінчуються формуванням пневмофіброзу у 30,4% хворих.

Застосування тіотриазоліну та кверцетину захищає легеневу тканину від хіміопроменевого ушкодження, зменшує кількість бронхітів у 7,7 разу, пульмонітів – у 6,4, попереджує розвиток пневмосклерозу та пневмофіброзу, зменшує запальні явища і прояви дихальної недостатності.

СКТ дозволяє деталізувати симптоми ураження тонких структур легеневої тканини, які не візуалізуються при стандартній рентгенографії, і може служити як метод ранньої діагностики легневих ускладнень хіміопроменевого лікування, так і для оцінки ефективності протекторної терапії.

### Спиральная компьютерная томография в оценке эффективности протекторной терапии постхимиолучевых легочных повреждений у больных раком грудной железы И. Ф. Хурані

Рассмотрена роль спиральной компьютерной томографии в выявлении постхимиолучевых повреждений дыхательной системы. Установлено, что химиолучевая терапия приводит к развитию повреждений дыхательной системы у 76,7% пациентов. Бронхиты и пульмониты развиваются на протяжении первых 3 мес у 63,4%, пневмосклероз и фиброз легких к концу первого года – в 32,4%. Кверцетин и тиотриазолин ослабляют повреждающее влияние хи-

миолучевой терапии на легочную ткань, позволяют уменьшить количество бронхитов и пульмонитов в 6–7 раз, предупредить развитие фиброза легких, уменьшить воспалительные явления в легких, улучшают показатели внешнего дыхания.

Спиральная компьютерная томография позволяет детализировать семиотику постхимиолучевых повреждений, определить ранние симптомы поражения бронхов и легочной ткани.

**Ключевые слова:** спиральная компьютерная томография, легочные осложнения химиолучевой терапии, кверцетин, тиотриазолин.

### Spiral computer tomography in effectiveness evaluation of protective therapy in post chemo-radiation therapy pulmonary damages in patients with breast cancer I.F. Hourani

The role of spiral CT in the detection of post chemo-radiation damages of the respiratory system was studied. It was found that chemo-radiation therapy leads to damage of the respiratory system in 76,7% of patients. Bronchitis and pulmonitis develop within first 3 months in 63,4%, pneumosclerosis and fibrosis of the lungs develop during the first year – in 32,4%. Quercetin and thiotriazolium weaken harmful effect of chemo-radiation therapy on lung tissue, it allows to make the number of bronchitis and pulmonitis 6-7 times less, prevent the development of pulmonary fibrosis, reduce inflammation in lungs, improve indices of external respiration.

Spiral CT allows to detail semiotics of post chemo-radiation damages, identify early damage symptoms of bronchus and lung tissue.

**Key words:** spiral computer tomography (spiral CT), pulmonary complications of chemo-radiation therapy, quercetin, thiotriazolium.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Воротынцева Н.С. Рентгенопульмонология / Н.С. Воротынцева, С.С. Голев. – М.: МИА, – 2009. – 280 с.
2. Думанський Ю.В. Вплив постхіміопроменевих легневих пошкоджень на якість життя хворих на рак молочної залози / Ю.В. Думанський, Хурані І.Ф., О.Я. Какар'їн, А.П. Ковальчук // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2011. – Т. 20, № 1. – С. 103–106.
3. Мультиспиральная компьютерная томография в клиниках медицинского университета / В.И. Амосов, А.А. Сперанская, О.В. Лукина и др. – СПб.: Элби, 2009. – 228 с.
4. Хурані І.Ф. Вплив кверцетину та тіотриазоліну на активність медіаторів запалення та фіброгенезу після хіміо-променевого лікування у хворих на рак грудної залози з мутаціями генів MTHFR та MMP-12 // Лучевая діагностика. Лучевая терапия. – 2011. – № 4. – С. 44–48.
5. Fang L. Chemotherapy-related delayed bilateral spontaneous pneumothorax and lung fibrosis: methotrexate or cyclophosphamide, or both? / L. Fang, C. Huang, A. Chuang et al. // Clin Respir J. – 2010. – Vol. 4, № 4. – P. 254–255.