

МЯСТОТО НА СРЕТ ПРИ БОЛНИ С РЕДУЦИРАН ФИЗИЧЕСКИ КАПАЦИТЕТ И БОЛЕСТ НА ХОДЖКИН В КЛИНИЧНА РЕМИСИЯ

В. Димитрова¹, И. Груев^{1, 2}

¹МДЦ „Еуровита“ – София, ²Кардиологична клиника, НМТБ „Цар Борис III“ – София

THE ROLE OF CPET IN PATIENTS WITH REDUCED PHYSICAL CAPACITY AND HODGKIN'S DISEASE AT CLINICAL REMISSION

V. Dimitrova¹, I. Gruev^{1, 2}

¹"Eurovita" Medical Center – Sofia, ²Cardiology Clinic, NMTH "Tsar Boris III" – Sofia

Резюме.

Болезтта на Ходжкин е системно заболяване на лимфната тъкан, което най-често засяга юноши и млади възрастни. Модерното лечение на заболяването цели продължителна дългогодишна ремисия при пациентите. В хода на този процес при част от пациентите настъпват някои усложнения, изискващи навременна диагностика и лечение. От фундаментално значение е осигуряването на приемственост между специалистите – детски онколози, пулмолози и кардиолози, педиатри, от една страна, и специалистите от съответната област, лекуващи възрастни пациенти. Воденето и съхранението на прецизно медицинско досие на пациента служи като трамплин за скрининг при подрастващи и млади възрастни в ремисия след лечение на ходжкинов лимфом. Отделните методи на лечение (лъчелечение, химиотерапия и др.) имат различни механизми на действие върху болезния процес и съответно различни потенциални усложнения в близък и дългосрочен план. Функционалните изследвания на дишането и кардиопулмоналният стрес-тест с натоварване при тази група пациенти спомагат да се обяснят етиологията на възникнали клинични оплаквания, да се оценят функционалният статус и ефектът от терапията, както и допринасят за навременната диагностика на усложнения в хода на лечебния процес с цел ранна кардиорехабилитация и постигане на трайна клинична ремисия. Представяме интересен клиничен случай, за да илюстрираме съществената роля на началната и проследяващата оценка на пациентите с лимфом на Ходжкин чрез тези методи за повишаване на качеството на живот и сърдечно-съдовата профилактика чрез насърчаване на редовна физическа активност и изграждане персонализирани предписания за подобряване на кардиореспираторния капацитет.

Ключови думи:

болест на Ходжкин, ходжкинов лимфом, химиотерапия, лъчетерапия, кардиопулмонален стрес-тест с натоварване, кардиорехабилитация

Адрес

за кореспонденция: д-р Виктория Димитрова, , e-mail: viktorija.sh.dimitrova@gmail.com

Abstract.

Hodgkin's lymphoma is a systemic disease of the lymphatic tissue that most commonly affects adolescents and young adults. Modern treatment of the disease aims at long-term remission in patients. During this process, some patients develop complications that require timely diagnosis and treatment. It is fundamental to ensure continuity between pediatric oncologists, pulmonologists, and cardiologists, pediatricians on the one hand, and specialists in the relevant field treating adult patients. Keeping and maintaining accurate patient medical data serves as a springboard for screening adolescents and young adults in remission after treatment for Hodgkin's lymphoma. The treatment methods (radiation, chemotherapy, etc.) have different mechanisms of action on the disease and, accordingly, different potential early and late complications. The role of functional breathing studies and cardiopulmonary stress tests with exercise in this group of patients can explain the etiology of clinical complaints, assess the functional status and effect of treatment, as well as timely diagnosis of complications during the treatment process with the aim of early cardio rehabilitation and achieving durable clinical remission. We present this interesting clinical case to illustrate the essential role of initial and follow-up assessment of patients with Hodgkin's lymphoma using these methods to improve quality of life and cardiovascular prevention by promoting regular physical activity and building personalized prescriptions to improve cardiorespiratory fitness.

Key words:

Hodgkin's disease, Hodgkin's lymphoma, chemotherapy, radiotherapy, cardiopulmonary exercise test, cardiac rehabilitation

Address

of correspondence: Viktoria Dimitrova, MD, e-mail: viktorija.sh.dimitrova@gmail.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Болестта на Ходжкин, или ходжкинов лимфом (ХЛ) е злокачествено заболяване на лимфната тъкан, клинично презентиращо се най-често с лимфаденомегалия. Химио- и лъчетерапията, използвани за лечение на ХЛ, водят до белодробни усложнения при приблизително 30% от оцелелите до 45-годишна възраст и са водеща причина за смърт при тази популация [1, 2]. Преобладаването на късните белодробни ефекти при преживелите ХЛ подкрепя рутинното наблюдение с белодробни функционални тестове (ФИД) при дългосрочно проследяване, като се препоръчва продължаващо наблюдение, ако първоначалното изследване е абнормно [3, 4].

Кардиопулмоналният стрес-тест (КПСТ) с натоварване осигурява оптимална неинвазивна сърдечно-съдова и белодробна оценка както на симптоматични, така и на асимптомни индивиди с диагностична, терапевтична и прогностична цел. Тестът е разработен от д-р Карлман Васерман и д-р Браян Уип в края на 60-те и 70-те години на ХХ век [5]. Използват се два базови метода за натоварване – бягаща пътека и велоергометър, според индивидуалните особености (тренираност, вид спорт), ортопедични заболявания и целта на тестването (проследяване на артериалното налягане и ЕКГ детекция на исхемия се постигат по-прецизно с велоергометър). Основните форми на степенувано физическо натоварване биват протоколи с постепенно постоянно покачване на скоростта (рамп) и стъпаловидни протоколи.

Измерванията по време на теста показатели се групират в няколко категории – сърдечно-съдови, вентилаторни и метаболитни. Данните от тези показатели са обединени в графичен вид в т.нар. 9-панелен модел на Васерман [5]. Референтните им стойности са различни при пациентите с кардиологични или белодробни заболявания спрямо здрави контроли. $\dot{V}O_{2max}$ (максимална кислородна консумация) представлява максималното поглъщане на кислород от околната среда, транспортиран до митохондриите за извършване на физическа работа [6].

1. $\dot{V}O_{2max}$ не съответства на показателя $\dot{V}O_{2peak}$, който е най-високото количество кислород, консумирано при дадено пиково натоварване. Абсолютният $\dot{V}O_{2max}$ се измерва в l/min или ml/min . Връзката на $\dot{V}O_{2max}$ с размера на тялото изисква корекция на измерванията на $\dot{V}O_{2max}$, отчетени в $ml/kg/min$. Съществени фактори, допринасящи за индивидуалните вариации във $\dot{V}O_{2max}$, включват: размер на тялото, възраст, пол, генетични фактори, обем на червените кръвни клетки и физически упражнения [7]. Проучванията предполагат, че $\dot{V}O_{2max}$ намалява с 3-6% на всеки 10 години, като се започне от 20-30-годишна възраст и с > 20% на всеки

INTRODUCTION

Hodgkin's disease or Hodgkin's lymphoma (HL) is a malignant disease of the lymphatic tissue, clinically presenting most often with lymphadenomegaly. Chemotherapy and radiation therapy used to treat HL result in pulmonary complications in approximately 30% of survivors by age 45 and are the leading cause of death in this population [1, 2]. The predominance of late pulmonary effects in HL survivors supports routine surveillance with pulmonary function tests (PFTs) during long-term follow-up, with continued surveillance recommended if initial testing is abnormal [3, 4].

The cardiopulmonary exercise test (CPET) provides an optimal non-invasive cardiovascular and pulmonary assessment of symptomatic and asymptomatic individuals for diagnostic, therapeutic, and prognostic purposes. The test was developed by Dr. Carlman Wasserman and Dr. Brian Whipp in the late 1960s and 1970s [5]. Two basic loading methods are used - treadmill and cycle ergometer according to individual characteristics (training, type of sport), orthopedic diseases, and the purpose of testing (arterial pressure monitoring and ECG-detection of ischemia are achieved more precisely with a cycle ergometer). The main forms of graded exercise are ramp and step protocols.

The tested parameters are grouped into several categories - cardiovascular, ventilatory, and metabolic. The data from these indicators are combined in graphic form in the so-called 9-panel Wasserman model [5]. The reference values are different in patients with cardiac or pulmonary diseases compared to healthy controls. $\dot{V}O_{2max}$ (maximal oxygen consumption) represents the maximum uptake of oxygen from the environment transported to the mitochondria to perform physical work [6].

1. $\dot{V}O_{2max}$ does not correspond to $\dot{V}O_{2peak}$, representing the highest amount of oxygen consumed at a peak exercise. Absolute $\dot{V}O_{2max}$ is measured in L/min or ml/min . The relationship of $\dot{V}O_{2max}$ to body size requires correction of $\dot{V}O_{2max}$ measurements reported in $ml/kg/min$. Significant factors contributing to individual variation in $\dot{V}O_{2max}$ include body size, age, sex, genetic factors, red blood cell volume, and exercise [7]. Studies suggest that $\dot{V}O_{2max}$ declines by 3-6% every 10 years starting at age

10 години след 70-годишна възраст [8]. Смята се, че тренировките с упражнения повишават $\dot{V}O_{2max}$ на индивида главно чрез разширяване на обема на червените кръвни клетки и увеличаване на УО, като и чрез двата механизма се увеличава доставката на кислород до метаболитно активните тъкани [9].

2. Артериалният O_2 пулс отразява кислородната консумация за един сърдечен удар по време на тренировка (O_2 пулс = $\dot{V}O_2/HR$), или от уравнението на Фик ($\dot{V}O_2 = HR \times SV \times$ артериовенозна кислородна разлика) произведението УО и O_2 -екстракция. Нормално се регистрира продължително линейно покачване по време на натоварване с възможно плато, достигащо максимално натоварване [10]. На теория, клапно сърдечно заболяване може да ограничи УО напред и следователно да доведе до плато или спад в O_2 пулс по време на натоварване.

3. Максималната сърдечна честота (HR_{max}) нормално е $\geq 85\%$ от възрастово-предвидената HR_{max} ; HR се покачва с 10 уд./min на всеки 3.5 ml/kg/min $\dot{V}O_2$; сърдечна честота при възстановяване (HR_{rec}) > 12 уд./min – след 1 минута възстановителен период [10].

4. Систолното артериално налягане (САН) се увеличава с 10 mm Hg на всеки 3.5 ml/kg/min $\dot{V}O_2$. Абсолютното САН достига 210 mm Hg при мъже и 190 mm Hg при жени, диастолно АН (ДАН) задържа стабилна стойност или спада [10].

5. Артериална хипоксемия, индуцирана от физическо натоварване (EIAH). Кислородната сатурация ($SpO_2 \geq 95\%$ – в покой и при натоварване), SpO_2 не трябва да пада с $> 5\%$ [2]. EIAH се дефинира като абсолютно намаление на артериалното насищане с кислород (SaO_2) $\leq 95\%$ по време на тренировка на или близо до морското равнище с десатурации, вариращи от 3-15% от стойностите в покой [11]. Демпси и сътр. препоръчват следната класификационна система за EIAH: лек EIAH (SpO_2 от 93-94,9%), умерен EIAH (SpO_2 от 88-92,9%) и тежък EIAH ($SpO_2 < 88\%$) [11]. При налични клинични данни са възможни патологични причини като първично белодробно заболяване, белодробна емболия и белодробна хипертония (БХ).

6. Дихателният резерв (ДР) нормално е $> 20\%$ [10]. ДР се определя като единица минус съотношението между максималната вентилация ($\dot{V}E$) по време на тренировка и максимална доброволна вентилация (MVV), получена от спирометрия в покой, извършена преди КПСТ ($1 - [\text{пикова } \dot{V}E/MVV]$). MVV може да се изчисли чрез форсиран експираторен обем за 1 секунда (FEV1) $\times 40$. При нормални индивиди белодробният капацитет не е ограничаващият фактор при физическо натоварване. Този показател е важен за диагностициране на белодробни механични ограничения при натоварване, които могат да се появят в условията на обструктивно или рестриктивно белодробно заболяване. Интересно е, че здравите спортисти често имат изчислен ДР от 0% при пикови упражнения, което показва, че целият наличен механичен капацитет на белите дробове е бил използван.

20-30 and $> 20\%$ every 10 years after age 70 [8]. Exercise training is thought to increase an individual's $\dot{V}O_{2max}$ primarily by expanding red blood cell volume and increasing stroke volume (SV), both of which increase oxygen delivery to metabolically active tissues [9].

2. Arterial O_2 pulse reflects the oxygen consumption per heartbeat during exercise (O_2 pulse = $\dot{V}O_2/HR$) or from Fick's equation ($\dot{V}O_2 = HR \times SV \times$ arteriovenous oxygen difference) the product of O_2 and O_2 -extraction. A continuous linear rise during loading is normally recorded with a possible plateau reaching maximum load [10]. Actually, valvular heart disease could limit forward O_2 and therefore lead to a plateau or drop in O_2 pulse during exercise.

3. The maximum heart rate (HR_{max}) is normally $\geq 85\%$ of the age-predicted HR_{max} ; HR rises by 10/min every 3.5 ml/kg/min $\dot{V}O_2$; heart rate during recovery (HR_{rec}) > 12 /min recovery after 1 minute recovery period [10].

4. Systolic blood pressure (SBP) increases by 10 mmHg for every 3.5 ml/kg/min $\dot{V}O_2$. Absolute SBP reaches 210 mm Hg in men and 190 mm Hg in women, diastolic (DBP) maintains a stable value or falls [10].

5. Arterial hypoxemia induced by exercise (EIAH). Oxygen saturation (SpO_2) $\geq 95\%$ (at rest and during exercise) SpO_2 should not fall by $> 5\%$ [2]. EIAH is defined as an absolute decrease in arterial oxygen saturation (SaO_2) $\leq 95\%$ during exercise at or near sea level with desaturations ranging from 3-15% of resting values [11]. Dempsey et al. recommend the following classification system for EIAH: mild EIAH (SpO_2 of 93-94.9%), moderate EIAH (SpO_2 of 88-92.9%), and severe EIAH ($SpO_2 < 88\%$) [11]. With available clinical data, pathological causes such as primary lung disease, pulmonary embolism and pulmonary hypertension (PH) are possible.

6. The respiratory reserve (BR) is normally $> 20\%$ [10]. BR is defined as one minus the ratio of maximal ventilation ($\dot{V}E$) during exercise to maximal voluntary ventilation (MVV) obtained from resting spirometry performed before CPET ($1 - [\text{peak } \dot{V}E/MVV]$). MVV can be calculated by forced expiratory volume in 1 second (FEV1) $\times 40$. In normal individuals, lung capacity is not the limiting factor in exercise. This metric is important for diagnosing pulmonary mechanical limitations under exercise that may occur in the setting of obstructive or restrictive lung disease. Interestingly, healthy athletes often have an estimated BR of 0% at peak exercise, indicating that all available lung mechanical compensation has been used.

7. Вентилаторната ефективност ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ наклон) нормално е < 30 по време на упражнение [10]. $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ наклона отразява функцията на дясната камера – белодробните съдове (RV-PV) по време на тренировка [12]. Вентилацията е тясно свързана с pCO_2 по време на тренировка, тъй като $\dot{V}E$ се ръководи пряко от количеството продуциран въглероден диоксид. В клиничната практика при здрави спортисти понякога се срещат стойности на $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ наклон над нормалните прагове (> 30), като наклонът е най-стръмен в пика на натоварването. Два са предполагаемите механизми – адаптивна хипервентилация в края на упражнението и ограничение от достигната максимална алвеоларна концентрация на CO_2 . Необходими са още научни разработки, разкриващи каква част от $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ наклона идентифицира най-точно патология при атлетични пациенти.

Болест на Ходжкин и КПСТ

Raheel Rizwan и съавт. [13] провеждат КПСТ при възрастни пациенти (64 пациенти, 67% жени; средна възраст 51 години), преживели ХЛ, при които е проведена медиастиналната лъчева терапия с давност > 10 години. Авторите установяват, че процентно прогнозираният VO_{2peak} при изследваната група прогресивно намалява в сравнение с нормите, базирани на общата популация и пола. Средният изходен $ppVO_{2peak}$ е 91% (диапазон от 58% до 138%). $ppVO_{2peak}$ при всички изследвани намалява със 7,5 процентни пункта на всеки 10-годишен период след лъчетерапия в сравнение с нормите за възрастта и пола ($p = 0,001$), дори след коригиране за хипертония и анамнеза за антрациклиново лечение. Впечатление прави, че жените развиват аномален $ppVO_{2peak}$ ($\leq 85\%$) повече от 2 десетилетия по-рано спрямо мъжете. Абнормният $ppVO_{2peak}$ се свързва с повишен риск от сърдечно-съдови събития при тази група пациенти дори след коригиране за традиционни сърдечно-съдови рискови фактори. Установените данни допълнително подчертават същественото значение на подобряването на кардиоваскуларна физическа тренираност при оцелелите и потенциалната възможност за промяна на дългосрочната прогноза при пациенти с висок риск. Следователно КПСТ с тестване $ppVO_{2peak}$ има потенциала да подобри лечението на дългосрочно преживели ХЛ чрез идентифициране на тези с по-висок риск от сърдечно-съдови събития и възможности за по-ранна медицинска намеса и кардиореабилитация, дори за тези пациенти с нормална левокамерна систолна функция.

КПСТ позволява неинвазивна количествена оценка на потенциални вентилационни и перфузионни нарушения и впоследствие – откриване на белодробно-съдови заболявания или оценка на тежестта на заболяването при предходно поставена диагноза. По-конкретно, абнормния наклон на $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ и $PETCO_2$ имат силна корелация с белодробна

7. Ventilatory efficiency ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope) is normally < 30 during exercise [10]. The $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope reflects right ventricular-pulmonary vessel (RV-PV) function during exercise [12]. Ventilation is closely related to pCO_2 during exercise, as $\dot{V}E$ is directly driven by the amount of carbon dioxide produced. In clinical practice, healthy athletes sometimes experience $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope values above normal thresholds (> 30), steepest at peak exercise. There are two supposed mechanisms – adaptive hyperventilation at the end of the exercise and limitation by the maximum alveolar concentration of CO_2 reached. Further research is needed to reveal what part of the $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope most accurately identifies pathology in athletic patients.

Hodgkin's disease and CPET

Raheel Rizwan et al. [13] performed CPET in elderly patients (64 patients, 67% female; mean age 51 years), HL survivors who underwent mediastinal radiation therapy > 10 years ago. The authors found that the percentage predicted VO_{2peak} in the study group progressively decreased compared to norms based on the general population and gender. The mean baseline $ppVO_{2peak}$ was 91% (58% to 138%). $ppVO_{2peak}$ in all subjects decreased by 7.5 percentage points per 10-year period after radiation therapy compared with age- and sex-matched norms ($p = 0.001$), even after adjusting for hypertension and a history of anthracycline treatment. It is impressive that women develop abnormal $ppVO_{2peak}$ ($\leq 85\%$) more than 2 decades earlier than men. Abnormal $ppVO_{2peak}$ was associated with an increased risk of cardiovascular events in this group of patients even after adjustment for traditional cardiovascular risk factors. The findings further highlight the critical importance of improving cardiovascular fitness in survivors and the potential to alter long-term prognosis in high-risk patients. CPET with $ppVO_{2peak}$ testing therefore has the potential to improve the treatment of long-term HL survivors by identifying those at higher risk of cardiovascular events and opportunities for earlier medical intervention and cardiac rehabilitation, even for those patients with normal LV systolic function.

CPET allows a non-invasive quantitative evaluation of potential ventilation and perfusion disorders and subsequently – detection of pulmonary vascular diseases or assessment of the severity of the disease in case of a previously established diagnosis. Specifically, the abnormal slope of $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ and $PETCO_2$ have a strong correlation with pulmonary vasculopathy, the

васкулопатия, чиято етиология е белодробна артериална хипертония (БАХ) или вторична БХ (сърдечна недостатъчност, хипертрофична кардиомипатия, хронична обструктивна белодробна болест, интерстициална белодробна болест или системни заболявания на съединителната тъкан). VO_{2peak} , наклонът на VE/VCO_2 и $PETCO_2$ са първа линия показатели от КПСТ при диагностика или оценка на пациенти със БАХ или вторична БХ. Белодробната васкулопатия, независимо от нейния механизъм, обикновено редуцира аеробния капацитет. Затова отчитането на VO_{2peak} като абсолютна стойност основателно може да се интерпретира, използвайки класификационната система на Weber [14], която съвместно с вентилаторната класификационна система, отчитаща VE/VCO_2 наклон служат за функционална оценка на пациентите с хронична сърдечна недостатъчност съобразно нейната тежест (фиг. 1) [15]. При пациенти с потвърдена диагноза ПАХ /вторична ПХ, прогресивно влошаващите се стойности на гореспоменатите показатели на ефективността на вентилацията и на аеробния капацитет, отразяват нарастваща тежест на заболяването и повишен риск от нежелани събития. Съществуват данни, които предполагат че нарушенията в ефективността на вентилацията се регистрират по-прецизно на бягаща пътека в сравнение с велоергометрия [16].

etiology of which is pulmonary arterial hypertension (PAH) or secondary PH (heart failure, hypertrophic cardiomyopathy, chronic obstructive pulmonary disease, interstitial lung disease, or systemic diseases of connective tissue). VO_{2peak} , VE/VCO_2 slope, and $PETCO_2$ are first-line indicators of CPET in the diagnosis or evaluation of patients with PAH or secondary PH. Pulmonary vasculopathy, regardless of its mechanism, usually reduces aerobic capacity. Therefore, the reading of VO_{2peak} as an absolute value can reasonably be interpreted using the Weber classification system [14], which together with the ventilatory classification system, considering the VE/VCO_2 slope, serve for the functional assessment of patients with chronic heart failure according to its severity (Fig. 1) [15]. In patients with a confirmed diagnosis of secondary PAH, progressively worsening values of the already mentioned parameters of ventilation efficiency and aerobic capacity reflect increasing disease severity and an increased risk of adverse events. There is some data suggesting that impairments in ventilatory efficiency are recorded more accurately on a treadmill compared to cycle ergometry [16].

Disease severity	Weber Class		Ventilatory Class	
		Peak VO_2 (ml O_2 /kg/min)		VE/VCO_2 Slope
Mild to none	A	> 20	I	≤ 29,9
Mild to moderate	B	16-20	II	30,0-35,9
Moderate to severe	C	10-16	III	36,0-44,9
Severe	D	<10	IV	≥ 45

VO₂ indicates oxygen consumption; VE/VCO₂ minute ventilation/ carbon dioxide production relationship.

Фиг. 1. Функционална оценка на тежестта на хронична сърдечна недостатъчност, базирана на класификацията на Weber и вентилаторния клас, дефинирани съответно от стойностите на Пикова кислородна консумация (VO_{2peak}) и VE/VCO_2 наклон.

Fig. 1. Functional assessment of the severity of chronic heart failure based on the Weber classification and ventilatory class defined by the values of Peak oxygen consumption (VO_{2peak}) and VE/VCO_2 slope, respectively

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Жена на 33 г. съобщава за диспнея и сърцебиене при физическо натоварване и анамнеза за установена в детска възраст (15 г.) болест на Ходжкин, проведени химиотерапия, лъчетерапия и трансплантация на стволови клетки. Усложнение непосредствено след проведената терапия е хемодинамично значим перикарден излив, който налага извършване на перикарден дренаж по спешност. След овладяване на усложнението е постигната дългогодишна клинична ремисия, но с перманентно персистиращи при физическо натоварване задух и сърцебиене без акселерация във времето, което ограничава функционалната ѝ активност. Анамнезата е снета изцяло по данни на пациента, без

CLINICAL CASE

A 33-year-old woman. reported dyspnea and palpitations during physical exertion and a history of Hodgkin's disease diagnosed in childhood (15 years old), undergoing chemotherapy, radiotherapy, and stem cell transplantation. A complication immediately after the therapy was a hemodynamically significant pericardial effusion, which required emergency pericardial drainage. After controlling the complication, a long-term clinical remission was achieved, but with persistent shortness of breath and palpitations during physical exertion, which limited the patient's functional activity. The medical history was taken entirely according to the patient's data, without available medical documentation and the possibility of a detailed analysis of

налична медицинска документация и възможност за подробен анализ на проведеното в миналото лечение и потенциалните негови далечни усложнения. Отсъства настояща и минала анамнеза за тютюнопушене и прием на токсични субстанции. Пациентката се представя в клиниката на 33-годишна възраст в дългогодишна ремисия на ХЛ (над 15 г.). Физикалният сърдечно-съдов и дихателен статус са без отклонения. Антропометрията е нормална за възрастта и пола (ръст – 162 cm, тегло – 55,8 kg, BMI – 21 kg/m²). От проведено предходно ултразвуково изследване на щитовидна жлеза е установен малък възел без хормонална активност при динамично наблюдение. Пациентката е мотивирана за спорт и физическа активност, и описаните клинични оплаквания ограничават и влошават качеството ѝ на живот.

Диагностичен подход

Последователно извършихме пълна неинвазивна диагностична оценка. Кардиологичният преглед и електрокардиографията (фиг. 2) обективизираха синусова тахикардия в покой (108 уд./min). От ехокардиографията се верифицира запазена левокамерна систолна функция, втора степен диастолна дисфункция, запазена ДК систолна функция (TAPSE – 16 mm, фиг. 3), нормални размери на сърдечните кухини, леко степенна аортна инсуфициенция, леко степенна към умерена митрална инсуфициенция при пролапс на предно митрално платно, умерена трикуспидална инсуфициенция и умерена пулмонална хипертония в покой (ИИСНДК – 35 mm Hg). Лабораторният анализ установи стойности на NT-proBNP – 150 pg/mL.

КПСТ анализът се осъществи чрез MetaLyzer 3B-R2 по модифициран рамп-вариант на протокола на проф. Илиев [17] на бягаща пътека при контролирани условия на средата – температура 19,5° C и налягане 798 mbar (фиг. 4).

Предвидените от устройството стойности на изследваните показатели, коригирани съобразно етническа принадлежност, възраст, пол и антропометрични особености са следните: HR – 188 уд./min, V'O₂/HR – 9,2, BF – 35,6 /min., V'E – 104,1 l/min, V'O₂ – 1,76 l/min, V'O₂/kg – 31 ml/min/kg.

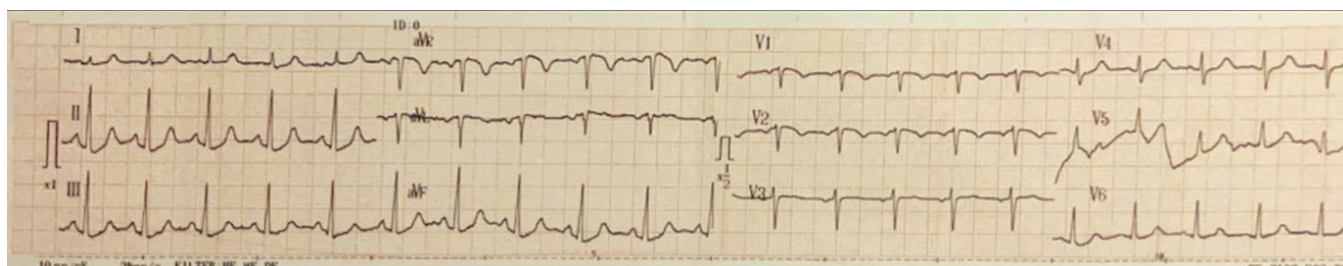
the treatment carried out in the past and its potential long-term complications. There is no current or past history of smoking and no intake of toxic substances. The patient's clinical presentation was at the age of 33 in long-term remission of HL (over 15 years). The physical cardiovascular and respiratory status was without deviations. Anthropometry is normal for age and gender (height – 162 cm, weight – 55.8 kg, BMI – 21 kg/m²). The previous ultrasound examination of the thyroid gland detected a small nodule without hormonal activity during dynamic out-of-hospital monitoring. The patient is motivated by sports and physical activity, and the described clinical complaints limit and worsen her quality of life.

Diagnostic approach

We subsequently performed a complete non-invasive diagnostic evaluation. Cardiological examination and electrocardiography (Fig. 2) demonstrated sinus tachycardia at rest (108 beats/min). Echocardiography verified preserved left ventricular systolic function, second degree diastolic dysfunction, normal cardiac cavity dimensions, preserved RV systolic function (TAPSE – 16 mm, Fig. 3), mild aortic regurgitation, mild-to-moderate mitral regurgitation with anterior mitral leaflet prolapse, moderate tricuspid regurgitation, and moderate pulmonary hypertension at rest (estimated sPAP – 35 mmHg). Laboratory analysis revealed NT-proBNP values of 150 pg/mL.

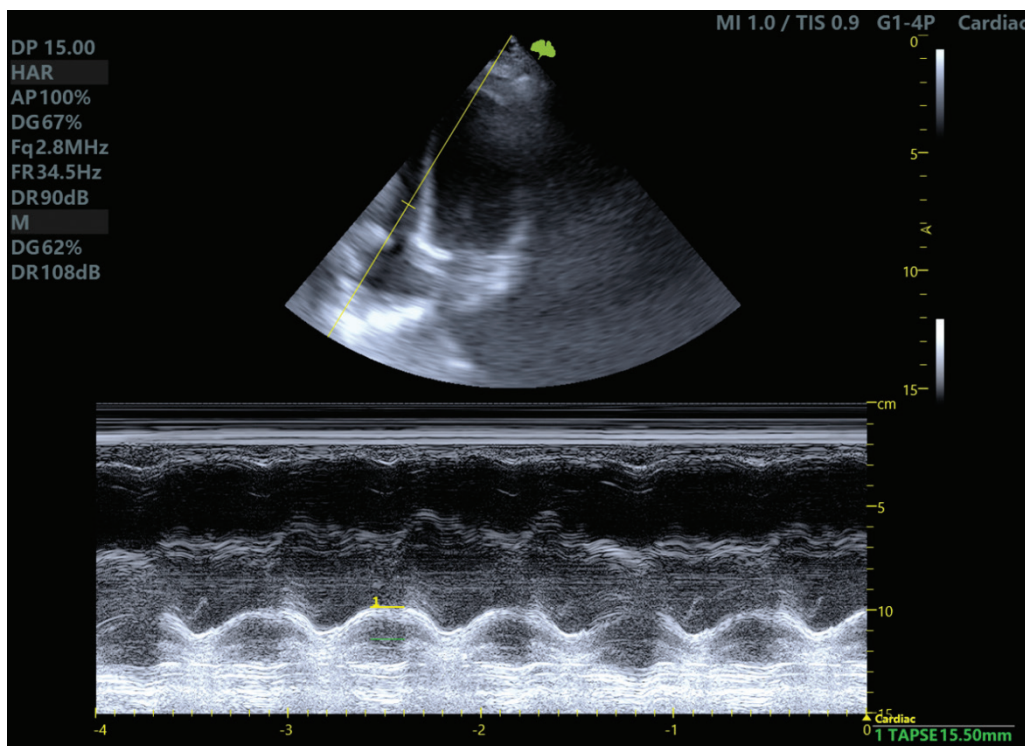
CPET analysis was carried out using MetaLyzer 3B-R2 according to a modified ramp version of the protocol of Prof. Iliiev 17 on a treadmill under controlled environmental conditions – temperature 19.5° C and pressure 798 mbar (Fig. 4).

The values of the studied parameters predicted by the device, adjusted according to ethnicity, age, gender, and anthropometric characteristics, are as follows: HR – 188/min, V'O₂/HR – 9.2, BF – 35.6/min., V'E – 104.1 l/min, V'O₂ – 1.76l/min, V'O₂/kg – 31 ml/min/kg.

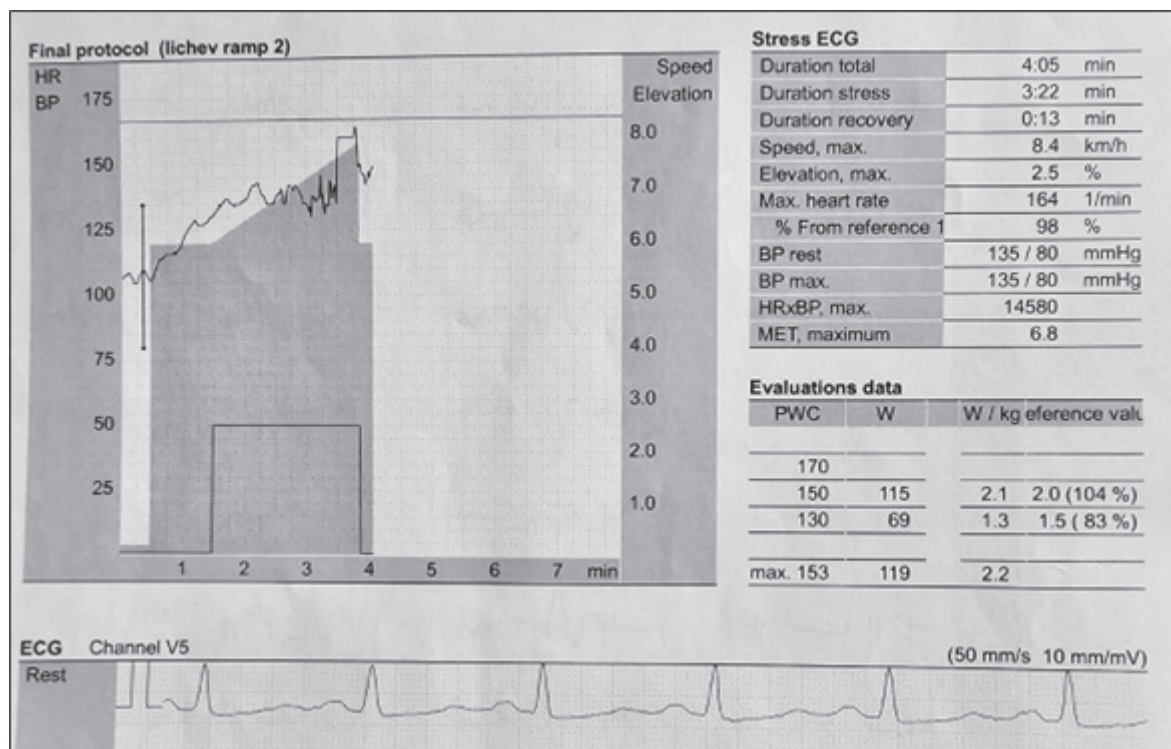


Фиг. 2. Електрокардиография. Синусова тахикардия, 108 уд./min, индиферентна електрическа позиция, нормална реполяризация

Fig. 2. Electrocardiography. Sinus tachycardia, 108 /min, indifferent electrical position, normal repolarization



Фиг. 3. // Fig. 3. TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) – 15,5 mm



Фиг. 4. CPET – модифициран протокол на проф. Илиев [17] // Fig. 4. CPET – modified version of prof. Iliev's protocol [17]

При пациента се регистрираха следните показатели съответно по време на анаеробния праг (AT) и VO_2 peak: сърдечно-съдови – HR_{max} – 132 и 145 /min, VO_2/HR (O_2 пулс) – 4,62 и 5,68 ml; вентилаторни –

In the patient, the following indicators were recorded during the anaerobic threshold (AT) and VO_2 peak, respectively: cardiovascular – HR_{max} – 132 and 145 /min, VO_2/HR (O_2 pulse) – 4.62 and 5.68 ml; ventilatory

BF– 22,2 и 34,1 /min, V'E – 18,56 и 44,66 l/min, газообмен – VO_2 – 0,612 и 0,825 l/min, VO_2/kg – 10,96 и 14,78 ml/min/kg, VCO_2 – 0,465 и 1,010 l/min, RER – 0,76 и 1,22. От измерените показатели се регистрираха съответните отношения по време на АТ и VO_{2peak} VE/VCO_2 – 34,9 и 40,6, и $PETCO_2$ – съответно 28,2 и 25,3. Стойности на пикова $VO < 80\%$ (1,409 l/min от предвиденото 1,755 l/min), VE/VCO_2 наклон > 34 и $VAT < 40\%$ от пиковата VO_2 (0,704 l/min) са неспецифични, но предполагат значително кардиопулмонално или метаболитно увреждане от всякакъв вид. Кислородният пулс $< 80\%$ (7,36 ml от предвидения 9,2 ml), абнормното възстановяване на сърдечната честота ≤ 12 уд./min след 1 минута възстановителен период (145 до 147 уд./min) и хронотропна недостатъчност или невъзможност за достигане на 85% (159 уд./min) от предвидената за възрастта максимална сърдечна честота (188 уд./min) говорят в полза на наличие на сърдечни ограничения, което изключва исхемична причина в отсъствие на стандартните електрокардиографски критерии. Херди и съавт. изказват предположение, че при липса на остра хипервентилация (нормален RER), стойност на VE/VCO_2 по-голяма от 37 и $PETCO_2$ по-малка от 30 mm Hg при АТ може да означава белодробно съдово заболяване [18]. Тестът беше оценен като максимален ($RER \geq 1.10$), преустановен на 03:42 минута при скорост 8,4 km/h, поради умора, задух и сърцебиене (успешно възпроизвеждане на оплакванията при натоварване от ежедневието). Ниската пикова VO_2 , повишеният VE/VCO_2 наклон, абнормното възстановяване на сърдечния ритъм отразяват хемодинамичния ефект на митралната регургитация.

Терапевтична стратегия

Предвид индивидуално изчислените КПСТ показатели при пациентката се обособиха тренировъчни зони, дефинирани чрез HR и скорост на физическо натоварване, въз основа на които се създаде персонална препоръка за тренировъчен режим, който да позволи постепенно във времето редуциране на симптоматиката при съответното ниво на натоварване, да подобри функционалното състояние и качеството на живот. Успоредно се стартира симптоматично медикаментозно лечение с ниска доза бета-блокери и се препоръчва стратегия за кардиологично проследяване и оценка на ефекта от лечението. Бета-блокерите всъщност позитивно повлияват симптоматиката и намаляват работата на ЛК при пациенти с митрална инсуфициенция, въ-

- BF– 22.2 and 34.1/min, V'E – 18.56 and 44.66 l/min, gas exchange – VO_2 – 0.612 and 0.825 l/min, VO_2/kg – 10.96 and 14.78 ml/min/kg, VCO_2 – 0.465 and 1.010 l/min, RER – 0.76 and 1.22. The corresponding relations during AT and VO_{2peak} – VE/VCO_2 – 34.9 and 40.6, and $PETCO_2$ – 28.2 and 25.3 were recorded, respectively. Values of peak $VO_2 < 80\%$ (1,409 l/min of predicted / 1,755 l/min), VE/VCO_2 slope > 34 and $VAT < 40\%$ of peak VO_2 (0,704 l/min) are non-specific but suggestive significant cardiopulmonary or metabolic impairment of any kind. Oxygen pulse $< 80\%$ (7.36 ml of predicted / 9.2 ml), abnormal recovery of heart rate ≤ 12 bpm after 1 minute recovery period (145 to 147 bpm) and chronotropic failure or inability to reach 85% (159 beats/min) of the age-predicted maximum heart rate (188 beats/min) are suggestive for the presence of cardiac etiology, which in the absence of standard electrocardiographic ischemic criteria excludes a coronary cause. Herdy and co-authors hypothesized that in the absence of acute hyperventilation (normal RER), a VE/VCO_2 greater than 37 and a $PETCO_2$ less than 30 mmHg in AT may indicate pulmonary vascular disease [18]. The test was evaluated as maximal ($RER \geq 1.10$), stopped at 03:42 minutes at a speed of 8.4 km/h, due to fatigue, shortness of breath and palpitations (successful reproduction of the complaints during daily exercise). Low peak O_2 , elevated VE/VCO_2 slope, abnormal heart rate recovery all reflect the hemodynamic effect of mitral insufficiency.

Therapeutic strategy

Given the individually calculated CPET parameters of the patient, training zones defined by HR and speed of physical exertion were identified. Based on this data a personal training program was created, which would allow a gradual reduction of symptoms at the corresponding level of exertion over time, to improve functional status and quality of life. In parallel, symptomatic medical treatment with a low-dose beta-blocker was started and a strategy for cardiac follow-up and treatment effect estimation was recommended. Beta-blockers actually positively affect the symptoms and stimulate the LV work in patients with mitral insufficiency,

преки отрицателния си хронотропен ефект по следните механизми:

1. Редукцията на кръвното налягане води до намаляване на следнатоварването на ЛК.

2. Забавянето на сърдечната честота води до по-голямо абсолютно намаление на ЛК изтласкване спрямо минутния обем на сърцето (МОС), тъй като ЛК изтласкване при митрална инсуфициенция включва и регургитационен обем към ЛП и следователно е по-голямо; при пациенти без митрална регургитация, ЛК изтласкване и МОС намаляват паралелно с намаляване на сърдечната честота.

3. При β -блокери е установено малко увеличение на ударния обем напред без увеличение на обема на митралната регургитация на един сърдечен удар (или незначително намаление), което допринася за малко увеличение на „ефективния“ обем на удара напред. Ето защо обемът на митралната регургитация за минута намалява повече от сърдечния дебит със забавяне на сърдечната честота с бета-блокери, които потенциално биха могли да редуцират риска от развитие на ЛК дисфункция.

Ретроспективен анализ [19] на 543 пациенти, включени в кардиореабилитационна програма след остър коронарен синдром установява, че подобреният физически капацитет позитивно корелира с подобрения конвенционален хронотропен индекс, независимо от възраст, пол и налична терапия с бета-блокери или модификацията на дозата му. Следователно ефектът на бета-блокери върху хронотропния индекс може да бъде оценен по време на проследяването и серийното стрес-тестване на пациента.

Обсъждане

При симптоматични пациенти с ХЛ след медикаментозна терапия с давност структурната и функционалната сърдечно-съдова и белодробна оценка има диагностична, терапевтична и прогностична роля. Ехокардиографията включва комплексни морфологично-функционални параметри, от които с висока вероятност може да се предположи механизма за възникване на симптоматиката при тази група пациенти. При нашата пациентка ехокардиографията установява умерени атриовентрикулни (AV) регургитации и умерена пулмонална хипертония без компрометиране на размерите на сърдечните кухини и без нарушаване на функцията на лява и дясна камера. Регистрирана от физикален преглед ритмична сърдечна дейност и чрез ЕКГ – синусова тахикардия в отсъствие на анемичен синдром и при нормална тиреоидна функция, би могло да се тълкува като ком-

despite their negative chronotropic effect by the following mechanisms:

1. The reduction of blood pressure leads to a reduction of the afterload of the LV.

2. Slowing down the heart rate leads to a greater absolute reduction of LV than cardiac output, since LV output in mitral insufficiency also includes regurgitation volume to the LV and decreases is greater; in patients without mitral regurgitation, LV and cardiac output decrease in parallel with a decrease in heart rate.

3. With a β -blocker, a small increase in forward stroke volume was found without an increase in mitral regurgitation volume per heartbeat (or a negligible decrease), which for a small increase in “effective” forward stroke volume. Therefore, mitral regurgitation volume per minute decreases more cardiac flow by beta-blockers, which could potentially reduce the risk of developing LV dysfunction.

A retrospective analysis [19] of 543 patients entering a cardiac rehabilitation program after acute coronary syndrome found that improved physical capacity positively correlated with improved conventional chronotropic index, regardless of age, sex, and available beta-blocker dose therapy or its modification. Therefore, the effect of beta-blocker on chronotropic index could be estimated during the follow-up and serially stress testing of the patient.

DISCUSSION

In symptomatic patients with HL after mediastinal radiotherapy, structural and functional cardiovascular and pulmonary evaluation has a diagnostic, therapeutic, and prognostic role. Echocardiography includes complex morphological-functional parameters, from which the etiology of symptoms in this group of patients can be assumed with high probability. In our patient, echocardiography revealed moderate-graded atrioventricular regurgitations and moderate pulmonary hypertension without compromising the dimensions of the heart cavities and without impairing left and right ventricular function. Rhythmic heart activity registered by physical examination and by ECG – sinus tachycardia in the absence of anemic syndrome and with normal thyroid function, could be interpreted as a compensatory mechanism for maintaining an adequate min-

пенсаторен механизъм за поддържане на адекватен минутен обем на сърцето при установените AV клапни лезии. КПСТ допълва функционалната ехокардиографска оценка. Абнормните стойности на сърдечно-съдови, вентилаторни, газообменни показатели (HR_{max} , VO_2/HR , BF, $V'E$, VO_2 , VO_2/kg , VCO_2 , RER) и отношения (VE/VCO_2 и $PETCO_2$) и данните от ехокардиографията подкрепят като най-вероятна диагнозата сърдечна недостатъчност със запазена ЛК систолна функция вследствие на умерени AV клапни лезии и умерена вторична пулмонална хипертония (белодробна хипертония от група 2). Предвид класификационната система на Weber [14, 15] (фиг. 1) нашата пациентка попада в клас C, а съгласно вентилаторната класификация – в III клас, които недвусмислено съответстват на умерено тежка степен на сърдечна недостатъчност при запазена ЛК систолна функция [15]. Други потенциални диагностични възможности са медикаментозно или токсично индуцирана пулмофиброза и хипоксия (група 3 пулмонална хипертония), или вазотоксично обусловена хипоксия водят до ПАХ (група 1 пулмонална хипертония), които предвид липсата на медицинска документация не могат да бъдат детайлно обсъдени и прецизно интерпретирани. Индивидуално създадените въз основа на КПСТ тренировъчни зони (фиг. 5) служат като основа за изграждане на програми за кардиорехабилитация при пациента и последващо подобряване на функционалния статус. Данните, получени от стрес-теста с натоварване, освен за настояща оценка, служат и като основа за сравнение в хода на проследяването за отчитане на ефекта от лечението и прогресията на основното заболяване. Предвид потенциално възможна кардиотоксичност в резултат на проведената в миналото химиотерапия е планирано провеждане на speckle tracking ехокардиография с оглед прецизен анализ на миокардната кинетика, съответно сегментна и глобална левокамерна систолна функция. Препоръчахме още провеждане на функционално изследване на дишането, което до момента на бе извършено, както с цел настояща пулмологична оценка, така в хода на дългосрочно последващо проследяване на пациента. Друга образна техника, която също е полезна при диагностичната оценка и наблюдението на потенциално причинено от радиация клапно заболяване, е сърдечният магнитен резонанс [20]. При персистиране на оплакванията и/или неповлияване от кардиорехабилитационната програма на следващ етап се обсъди осъществяване на дясна сърдечна катетеризация за уточняване на терапевтичните възможности.

ute volume of the heart in the case of established atrioventricular (AV) valve insufficiencies. CPET complements the functional echocardiographic assessment. Abnormal values of cardiovascular, ventilatory, gas exchange indicators (HR_{max} , VO_2/HR , BF, $V'E$, VO_2 , VO_2/kg , VCO_2 , RER), and ratios (VE/VCO_2 and $PETCO_2$) and echocardiographic findings support as the most likely the diagnosis of heart failure with preserved LV systolic function due to moderate AV-valve lesions and moderate secondary pulmonary hypertension (pulmonary hypertension of Group 2). According to the Weber classification system [14, 15] (Fig. 1) our patient falls into class C, and according to the ventilatory classification, into class III, which unequivocally corresponds to moderate-severe heart failure in terms of preserved LV ejection fraction [15]. Other potential diagnostic possibilities are drug- or toxically induced pulmonary fibrosis and hypoxia (group 3 pulmonary hypertension), or vasotoxic-induced hypoxia (group 1 pulmonary hypertension), which given the lack of medical records cannot be discussed in detail and precisely interpreted. Individually created training zones (Fig. 5) based on CPET help the establishment of patient cardiac rehabilitation programs and subsequent improvement of the functional status. The data obtained from the exercise stress test, in addition to the current evaluation, also serve as a basis for comparison during the follow-up to account for the effect of the treatment and the progression of the underlying disease. Given potentially possible cardiotoxicity due to chemotherapy carried out in the past, speckle tracking echocardiography was planned with a view to the precise analysis of myocardial kinetics, respectively segmental and global left ventricular systolic function. We also recommended functional breathing testing, which has been performed to date, for the current pulmonologic evaluation and long-term follow-up of the patient. Other imaging technique also helpful in diagnostic evaluation, and surveillance of the potential radiation-induced valvular disease is cardiac magnetic resonance [20]. In the case of persistent complaints and or failure to respond to the cardio rehabilitation program, a right heart catheterization was discussed at the next stage to clarify the therapeutic options.

	Зона	%	HR	км/ч
5	Много по-висока от максималната интензивност	107	141	7,47
4	Висока интензивност за аеробна-анаеробна работа	103-107	137-141	7,41-7,47
3	Средна интензивност за базова издръжливост	100-103	132-137	6,07-7,41
2	Ниска интензивност за базова издръжливост	80-100	107-132	6,00-6,07
1	Много ниска интензивност за релаксация	<80	107	6

Фиг. 5. Тренировъчни зони – индивидуално създадени въз основа на данните от CPET параметрите

Fig. 5. Training zones – created individually based on CPET data

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При пациенти в клинична ремисия на ХЛ след проведена медиастинална лъчетерапия и химиотерапия в ранна възраст КПСТ с натоварване е незаменим неинвазивен метод за функционална оценка на настоящия кардиопулмонален статус на пациента, проследяване хода на заболяването и ефектите от лечението. Проследяването на параметрите от теста биха могли да подпомогнат кардиореабилитационните програми и да подобрят ефекта от лечението и прогнозата при тази група пациенти.

CONCLUSION

In patients in clinical remission of HL after mediastinal radiotherapy and chemotherapy at an early age, CPET with loading is an indispensable non-invasive method for functional assessment of the current cardiopulmonary status of the patient, monitoring the course of the disease and the effects of treatment. Test parameters monitoring could support cardiac rehabilitation programs and improve treatment effects and prognosis in this patient group.

Не е деклариран конфликт на интереси

No conflict of interest was declared

Библиография/References

- Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*. 2011;117(6):1806-1816.
- Dietz AC, Chen Y, Yasui Y, et al. Risk and impact of pulmonary complications in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2016;122(23):3687-3696.
- Landier W, Bhatia S, Eshelman DA et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *JCO*. 2004;22(24):4979-4990.
- Liles A., Blatt J, Morris D et al. Monitoring pulmonary complications in long-term childhood cancer survivors: guidelines for the primary care physician. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(7):531-539.
- Karlman Wasserman. Principles of Exercise Testing and Interpretation Including Pathophysiology and Clinical Application. 5th edition. Wolters Kluwer Business. 2012.
- Levine BD. VO₂max: what do we know, and what do we still need to know? *J Physiol*. 2008;586:25-34.
- Bassett DR Jr, Howley ET. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:70-84.
- Fleg JL, Morrell CH, Bos AG et al. Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. *Circulation*. 2005;112(5):674-82.
- Lundby C, Montero D, Joyner M. Biology of VO₂max: looking under the physiology lamp. *Acta Physiologica*. 2017;220(2):218-28.
- Guazzi M, Adams V, Conraads V et al. Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation*. 2012;126(18):2261-2274. doi: 10.1161/CIR.0b013e31826fb946.

- Dempsey JA, Wagner PD. Exercise-induced arterial hypoxemia. *J Appl Physiol*. 1999;87:1997-2006.
- Lewis GD, Shah RV, Pappagianopolas PP, Systrom DM, Semigran MJ. Determinants of ventilatory efficiency in heart failure: the role of right ventricular performance and pulmonary vascular tone. *Circulation: Heart Failure*. 2008;1(4):227-33.
- Rizwan R, Gauvreau K, Vinograd C et al. Vo₂peak in Adult Survivors of Hodgkin Lymphoma: Rate of Decline, Sex Differences, and Cardiovascular Events. *JACC Cardio Oncol*. 2021;3(2):263-273. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.010.
- Weber KT, Janicki JS, McElroy PA. Determination of aerobic capacity and the severity of chronic cardiac and circulatory failure. *Circulation*. 1987;76:VI40-VI45.
- Arena R, Sietsema KE. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical evaluation of patients with heart and lung disease. *Circulation*. 2011;123(6):668-680. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.914788.
- Valli G, Vizza CD, Onorati P et al. Pathophysiological adaptations to walking and cycling in primary pulmonary hypertension. *Eur J Appl Physiol*. 2008;102:417-424.
- Iliev I. A method for complex testing of high-class athletes, BSFS, Sofia, 77-86. 1974.
- Herdy AH, Uhnlerdorf D. Reference values for cardiopulmonary exercise testing for sedentary and active men and women. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(1):54-59.
- Pimenta T, Rocha JA. Cardiac rehabilitation and improvement of chronotropic incompetence: Is it the exercise or just the beta blockers? *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2021 Dec;40(12):947-953. doi: 10.1016/j.repce.2021.11.013.
- Bergom C, Bradley JA, Ng AK et al. Past, present, and future of radiation-induced cardiotoxicity: refinements in targeting, surveillance, and risk Stratification *JACC CardioOncol*, 2021;3:343-359.