

Сердечно-сосудистые осложнения радиотерапии

Е. К. Шаварова, доцент¹

Е. Э. Школьников, доцент¹

И. А. Хомова, аспирант¹

В. С. Черноморец, аспирант¹

Е. А. Баздырева, врач функциональной диагностики²

¹Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Cardiovascular complications of radiotherapy

E. K. Shavarova, I. A. Khomova, V. S. Chernomorets, E. A. Bazdyreva, E. E. Shkolnikova

People's Friendship University of Russia, City Clinical Hospital n.a. V. V. Vinogradov; Moscow, Russia

Резюме

Радиотерапия является неотъемлемой частью лечения онкологических заболеваний, в том числе при поражении органов средостения, молочной железы. При этом часто встречаются сердечно-сосудистые осложнения лечения. Долгосрочный прогноз может определяться не только эффективностью радиотерапии, но и сердечно-сосудистыми рисками. Особенностью кардиотоксичности лучевой терапии является высокая вероятность ее возникновения в отсроченном периоде – через 3–30 лет после лечения. В статье обсуждаются результаты опубликованных эпидемиологических исследований кардиотоксичности радиотерапии, а также освещены имеющиеся алгоритмы обследования пациентов, перенесших радиотерапию, с целью своевременной диагностики осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Представлено собственное клиническое наблюдение раннего дебюта ишемической болезни сердца после комбинированной химиолучевой терапии В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы.

Ключевые слова: лучевая терапия, кардиотоксичность, сердечно-сосудистые осложнения, ишемическая болезнь сердца.

Summary

Radiotherapy is an integral part of the cancer treatment, including with mediastinum, breast cancer. In this case, cardiovascular complications of the treatment are quite common. The long-term prognosis can be determined not only by the effectiveness of radiotherapy, but also by cardiovascular risks. A feature of cardiotoxicity of radiation therapy is the high probability of its occurrence in the delayed period of 3–30 years after treatment. The article highlights the results of published epidemiological studies of cardiotoxicity of radiotherapy, as well as the available screening algorithms for cardiovascular complications in patients who underwent radiotherapy. Own clinical observation of the early debut of coronary artery disease after combined chemoradiotherapy of diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma is presented.

Key words: radiation therapy, cardiotoxicity, cardiovascular complications, coronary artery disease.

Радиотерапия стала неотъемлемой частью комплексного лечения рака молочной железы, ходжкинской лимфомы, рака легких и других новообразований средостения. Высокая эффективность метода сопряжена с возможным риском кардиотоксичности. Накопленный опыт свидетельствует, что лучевые поражения сердечно-сосудистой системы включают целый спектр нежелательных явлений: от субклинических изменений, диагностируемых только при гистологическом исследовании, до тяжелых симптомных заболеваний, включающих ишемическую болезнь сердца (ИБС), застойную сердечную недостаточность, патологию клапанов, перикардит, внезапную сердечную смерть [1–3]. Данная статья содержит анализ результатов опубликованных эпидемиологических исследований кардиотоксичности радиотерапии, а также обсуждение возможных профилак-

тических стратегий и терапевтических мишеней при планировании лучевой терапии. В заключение представлено собственное клиническое наблюдение случая раннего дебюта ИБС с поражением ствола левой коронарной артерии у молодой женщины после комбинированного лечения В-клеточной неходжкинской лимфомы.

Эпидемиология сердечно-сосудистых осложнений радиотерапии

Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной неонкологической причиной смерти среди пациентов, успешно леченных по поводу лимфомы Ходжкина и рака молочной железы [4, 5]. Особенностью кардиотоксичности лучевой терапии является высокая вероятность ее возникновения в отсроченном периоде – через 3–30 лет после лечения [6]. В связи с этим долгосрочный прогноз может опре-

деляться не только эффективностью радиотерапии, но и сердечно-сосудистыми рисками. Это потребовало разработки новых подходов, позволяющих снижать дозу облучения, площадь облучаемой поверхности, при этом демонстрирующих высокую эффективность по сравнению с принятыми ранее протоколами радиотерапии. Остается неясным, позволяют ли новые алгоритмы снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде или лишь замедляют их появление.

Лимфогранулематоз является самым распространенным онкологическим заболеванием среди молодых людей, причем ранние стадии достаточно хорошо поддаются современному комбинированному лечению полихимиотерапией и радиотерапией с 5-летней выживаемостью около 85% [7]. У выживших пролеченных пациентов с болезнью

Ходжкина сердечно-сосудистые заболевания находятся на втором месте после вторичных онкологических заболеваний в структуре заболеваемости, обусловленной проведенным лечением, определяя 25 % причин смерти [8]. В этой подгруппе пациентов наиболее частой причиной сердечно-сосудистой смерти является инфаркт миокарда [1]. Абсолютный риск сердечно-сосудистой смертности составляет от 9,3 до 28,0 на 10 тысяч пациенто-лет, по данным разных авторов. Частота кардиологических заболеваний, обусловленных лучевой терапией, составляет от 10 до 30 % при 10-летнем наблюдении, при этом у 88 % пациентов выявляются признаки субклинических асимптомных поражений сердечно-сосудистой системы [9]. В группе выживших пролеченных пациентов с болезнью Ходжкина потребность в коронарном шунтировании в 3,2 раза выше, чем в общей популяции, в чрескожном коронарном вмешательстве – в 1,6 раза, в оперативном лечении клапанной патологии – в 9,2 раза, в 4,9 раза чаще диагностируется сердечная недостаточность, что достоверно ассоциировано с повышением смертности [1, 10].

Рак молочной железы является самым частым онкологическим заболеванием, развиваясь у каждой восьмой женщины. В лечении ранних стадий рака молочной железы признанной альтернативой мастэктомии является органосохраняющая операция с последующей химиотерапией. Пятилетняя выживаемость при раке молочной железы, диагностированном на ранних стадиях, составляет 95 %. Тем не менее, по данным крупного международного регистра, адъювантная радиотерапия, снижая на 13 % ежегодную смертность от рака молочной железы, повышает этот показатель в отношении других причин на 21 % [11]. В настоящее время режимы радиотерапии, применявшиеся 10–20 лет назад, признаны субоптимальными. Преимущества использования современных протоколов радиотерапии после хирургического лечения рака молочной железы в отношении сердечно-сосудистых осложнений требуют дальнейшего анализа, по-

скольку результаты опубликованных в настоящее время исследований противоречивы. Определенную роль играет локализация опухоли. Bouillon *et al.* подтвердил выявленную ранее закономерность: риск сердечно-сосудистой смертности у пациенток, перенесших радиотерапию левой половины грудной клетки, в семь раз выше по сравнению с теми, у кого облучение затрагивало правую половину грудной клетки [12].

Наличие традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний способствует ухудшению прогноза – так, доказана взаимосвязь повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений радиотерапии с курением [13].

Патофизиологические основы сердечно-сосудистых осложнений радиотерапии

Супрадиафрагмальная и реже инфрадиафрагмальная лучевая терапия может повышать риск развития атеросклеротического поражения коронарных артерий, в том числе острых форм ИБС с повреждением бляшки и тромбозом коронарных артерий, а также неатеросклеротического поражения, включая коронарospазм, фиброз [14–17]. Под воздействием облучения происходит повреждение как атипичных, так и здоровых клеток, а также сосудов разного калибра, повышается проницаемость сосудистой стенки. Непосредственное повреждение сосудистой стенки под действием радиотерапии развивается за счет активации воспалительного каскада образующимися под действием ионизирующего излучения активными формами кислорода. Аналогичные процессы запускаются и в миокарде. Вследствие инфильтрации воспалительными клетками эндотелия нарушаются его фильтрационные свойства, происходит утолщение базальной мембраны капилляров в результате отложения коллагена и развития фиброза. Эндотелиальная дисфункция является основным триггером сердечно-сосудистых осложнений радиотерапии, дополнительную роль играют стимуляция факторов роста и развитие фиброза. Аналогично процессам, происходя-

щим при обструктивном атеросклерозе, наблюдается прогрессирующая гипоперфузия тканей с микрососудистыми тромбозами и ишемией, но с локализацией в сосудах более мелкого калибра вплоть до их окклюзии с последующей гибелью клеток. При гистологическом исследовании определяются диффузный фиброз интерстиция миокарда и сужение просвета артерий и артериол [18].

Радиотерапия грудной полости может поражать все структурные компоненты сердца, включая перикард, миокард, сердечные клапаны, коронарные артерии и капилляры, проводящую систему. Возможные типы сердечно-сосудистых осложнений лучевой терапии перечислены в табл. 1. К острым осложнениям относится острый перикардит, который, как правило, возникает через несколько недель после проведенного лучевого лечения, между тем прочие осложнения могут развиваться спустя годы и даже десятилетия.

Таблица 1
Виды кардиотоксичности, связанные с лучевой терапией

Сосудистые
• ИБС
• Нарушения микроциркуляции
Структурные
• Перикардит
• Клапанные поражения (митральный стеноз и митральная недостаточность, аортальный стеноз и аортальная недостаточность)
• Систолическая дисфункция / сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
• Нарушение диастолической функции / сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
• Рестриктивная кардиомиопатия
• Миокардиальный фиброз
Нарушения ритма и проводимости
• Поражения проводящей системы сердца
• Внезапная сердечная смерть

Основным триггером сосудистых нарушений является эндотелиальная дисфункция. В развитии ИБС стенозы коронарных артерий могут быть обусловлены, помимо формирования атероматозных бляшек, пролиферацией интимы и ее повреждением, пролиферацией фибробластов, отложением коллагена и формированием обструктивного поражения коронарной артерии. При гистологических исследованиях материала коронарных артерий продемонстрировано,

что сформированные бляшки у пациентов, перенесших радиотерапию, сходны с таковыми при развитии спонтанного атеросклероза, однако в структуре бляшки фиброзные компоненты преобладают по сравнению с липидными [19]. При анализе особенностей локализации стенозов, ассоциированных с лучевым лечением, обнаружено, что характерно развитие проксимальных поражений, в половине случаев развивается стеноз ствола левой коронарной артерии [16]. При облучении левой молочной железы наиболее часто поражаются передняя нисходящая ветвь и ствол левой коронарной артерии, при лечении лимфомы Ходжкина – огибающая ветвь и правая коронарная артерия [20–21]. Риск развития ИБС, индуцированной радиотерапией, повышается у пациентов, имеющих традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Высоко вероятно развитие безболевого форм ИБС, которые преобладают над формами с классическими симптомами ИБС [22, 23]. Это может во многом быть обусловлено нейротоксичностью лучевой и химиотерапии, приводящей к снижению болевого порога. Внезапная сердечная смерть у облученных больных связана с диффузной гиперплазией интимы всех коронарных артерий или значительным стенозом ствола левой коронарной артерии [24–26].

Под действием радиотерапии могут развиваться *структурные нарушения сердечных клапанов*, такие как фибротическое утолщение, ретракция и позднее – кальциноз [16]. Поражение клапанов развивается спустя 10–20 лет после перенесенной радиотерапии с частотой от 11 до 31 %, по данным разных авторов, что в среднем в 34 раза превышает риск развития поражения клапанов в общей популяции, в ряде случаев сочетаясь с поражением коронарных артерий [2, 3, 16]. Wethal *et al.* показали, что преимущественно страдают митральный и аортальный клапан, причем эволюция развития порока начинается с формирования недостаточности с последующим прогрессированием фиброза, кальциноза и развитием стеноза клапана.

К частым осложнениям лучевой терапии относятся *поражения проводящей системы*, среди которых встречаются блокады ножек пучка Гиса (чаще правой в связи с фронтальным положением правого желудочка и большей экспозицией ионизирующего излучения именно на область правого желудочка), желудочковая экстрасистолия, атрио-вентрикулярные блокады, синдром слабости синусового узла, удлинение QTc, суправентрикулярные тахикардии и реж – желудочковые тахикардии. Под действием радиотерапии может развиваться дисфункция автономной нервной системы, проявляющаяся тахикардией, утратой циркадности сердечного ритма [27].

Профилактика развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне лучевой терапии

Основным методом профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне радиотерапии является модификация факторов риска кардиотоксичности. Основные факторы риска развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы перечислены в табл. 2.

Таблица 2
Факторы риска кардиотоксичности радиотерапии (адаптировано из [18])

- Общая доза облучения выше 30–35 Гр
- Большая доза / фракция выше 2 Гр в сутки
- Размер поля облучения (площадь облучения сердца)
- Относительная нагрузка поля (расположение: передние / задние)
- Расположение опухоли рядом с сердцем
- Молодой возраст при воздействии
- Время с момента воздействия
- Тип источника излучения (кобальт)
- Сопутствующая кардиотоксическая химиотерапия
- Другие сердечно-сосудистые факторы риска
- Техника облучения

Риск побочных эффектов лучевой терапии пропорционален дозе облучения. С учетом тенденции к применению меньших доз радиотерапии обнадеживающе выглядят результаты исследования, выполненного Schellong [28]. При долгосрочном наблюдении леченных по поводу болезни Ходжкина частота сердечно-

сосудистой заболеваемости при применении суммарной дозы облучения 36 Гр составила 21 %, а при снижении дозы до 25 и 20 Гр уменьшилась до 6 и 5 % соответственно.

Применение новых современных алгоритмов лучевой терапии, предполагающих, помимо снижения общей дозы, экранирование области сердца, снижение однократной дозы облучения, более прицельное лучевое воздействие (лучевая терапия под контролем визуализирующих методик, 3D-планирование зоны облучения), возможно, позволит снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений.

Соблюдение пациентом рекомендаций по контролю традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, курение, могут оказывать дополнительный эффект, снижая суммарный сердечно-сосудистый риск [29]. При планировании радиотерапии требуется тщательный сбор анамнеза, включающий оценку предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний, а также наличие курения, дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена, абдоминального ожирения, анамнеза ранних сердечно-сосудистых заболеваний (случаи инфаркта, инсульта, внезапной смерти) у родственников первой линии в молодом возрасте). Рутинный объективный осмотр должен быть дополнен биохимическим анализом крови (глюкоза, гликозилированный гемоглобин, липидный спектр, калий, креатинин, мочевая кислота), ЭКГ, эхокардиографией с оценкой систолической и диастолической функций левого желудочка. Жесткий контроль традиционных факторов риска до начала радиотерапии может способствовать снижению вероятности развития кардиотоксичности после ее выполнения. АГ остается одним из основных модифицируемых факторов сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а достижение адекватного контроля АД сохраняет позиции неперемного условия уменьшения риска сердечно-сосудистых событий.

Алгоритм обследования пациентов, перенесших лучевую терапию, в отдаленном периоде

Высокая частота развития отдаленной кардиотоксичности у пациентов, перенесших лучевую терапию средостения, делает необходимым тщательное динамическое наблюдение данной категории пациентов с основным акцентом на своевременную диагностику сердечно-сосудистых осложнений. Клинически значимая патология сердца, в том числе ИБС, может протекать бессимптомно у пациентов, получивших облучение средостения [30]. При сочетании лучевой и химиотерапии локализация повреждения сосудов может непосредственно не совпадать с зоной облучения и выявляться в удаленных от места облучения областях [31].

Согласно европейским рекомендациям скрининг для выявления ИБС и болезней сосудов необходим пациентам с медиастинальным облучением в анамнезе независимо от наличия симптомов через 5 лет после радиотерапии и затем каждые 5 лет [32, 33]. Рекомендации Американского колледжа радиологов, основанные на согласованном мнении экспертов, предписывают выполнять эхокардиографию через 5 лет после лучевой терапии в когорте асимптомных пациентов в сочетании с ежегодной оценкой уровня глюкозы и липидного профиля [34]. Авторы обзора, опубликованного в журнале Американской коллегии кардиологов, соглашались с подобным подходом, обращая внимание на то, что при выявлении даже субклинических признаков систолической или диастолической дисфункции миокарда пациент должен быть направлен на консультацию к кардиологу [18]. Ряд экспертов советуют проведение стресс-тестов каждые 5 лет после лучевой терапии в связи с высоким риском развития ИБС [35]. Особое внимание должно уделяться беременным женщинам, перенесшим радиотерапию. Во II триместре следует предусмотреть консультацию кардиолога, поскольку именно в этот период риск развития сердечной недостаточности наиболее велик [36].

Спустя 5 лет после лучевой терапии ежегодный спектр обследований может включать ЭКГ, эхокардиографию, анализ крови на липидный спектр, глюкозу, биомаркеры повреждения миокарда (тропонин) и сердечной недостаточности (NT-proBNP). Контроль параметров углеводного и липидного обмена и их своевременная коррекция, а также достижение целевых цифр артериального давления способствуют снижению риска сердечно-сосудистых событий в общей популяции и предписываются европейскими экспертами для когорты пациентов с онкологическими заболеваниями [37]. Роль оценки уровней N-концевого фрагмента – предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и тропонина в выявлении субклинических стадий заболеваний сердечно-сосудистой системы изучена недостаточно и преимущественно у пациентов, получающих химиотерапию. В работе Nellesen *et al.* изучалась динамика биомаркеров после лучевой терапии, и было показано, что повышение тропонина и NT-proBNP наблюдается в периоде после радиотерапии и предшествует появлению структурно-функциональных изменений миокарда, определяемых при эхокардиографии [38].

Ежегодное выполнение ЭКГ позволяет своевременно диагностировать нарушения ритма и проводимости. В ряде случаев необходимо суточное мониторирование ЭКГ. Так, Larsen *et al.* продемонстрировали, что у переживших в детстве лечение по поводу онкологического заболевания (средний возраст – 15 лет) при суточном мониторировании ЭКГ в 7% случаев выявляются пробежки желудочковой тахикардии [39]. Учитывая спорадический характер и вариативность возникновения эпизодов желудочковой тахикардии, этот показатель может оказаться выше при более частом выполнении суточного мониторирования ЭКГ или при использовании методик с более длительным периодом регистрации ЭКГ.

Поскольку к наиболее часто развивающимся осложнениям лучевой терапии относятся ИБС, патология клапанов и перикардиты, то к лю-

чевым методом скрининга кардиотоксичности лучевой терапии остается эхокардиография в покое и при физической нагрузке. Метод позволяет оценить систолическую и диастолическую функции левого желудочка, выявить клапанные пороки, признаки поражения перикарда, наличие нарушений локальной сократимости, в том числе возникающих при физической нагрузке, характеризующих развитие коронарной недостаточности. Четкие предписания, как часто следует выполнять стресс-эхокардиографию в отдаленном периоде после лучевого лечения, отсутствуют.

Совершенствование эхокардиографических методик визуализации сердца и применение современных математических алгоритмов позволяет диагностировать доклинические нарушения систолической функции левого желудочка (метод слежения за пятном – speckle-tracking imaging), когда фракция выброса левого желудочка остается нормальной. Данная методика тестировалась в работе Yu *et al.*, в которой не выявлено ни значимых изменений продольной деформации левого желудочка, ни динамики параметров диастолической функции непосредственно и спустя 6 месяцев после проведения комбинированной химиолучевой терапии рака молочной железы, при этом медиана уровня высокочувствительного тропонина I даже снижалась [40]. Требуются дальнейшие исследования для определения места сердечных биомаркеров в алгоритме обследования пациента после лучевой терапии.

В связи с повышенным риском развития инсульта у пациентов, подвергшихся облучению шеи, для комплексной оценки цереброваскулярного риска следует добавить ультразвуковое сканирование сонных артерий, чтобы исключить субклинический атеросклероз.

Стратегии профилактики кардиотоксичности, обусловленной лучевой терапией

Европейские эксперты в согласительном документе по кардиоонкологии рекомендуют применять стратегии, направленные на уменьшение

негативного воздействия радиотерапии на сердечно-сосудистую систему, включающие снижение дозы облучения и экспонированного объема сердца (шаг от региональной лучевой терапии к лучевой терапии вовлеченных полей и вовлеченных узлов (например, при лимфоме Ходжкина)) [37, 41], что достигается с помощью современных методов на основе трехмерного планирования лечения с гистограммой «доза – объем» и программ виртуальной симуляции [42, 43]. Мощные программные комплексы под контролем КТ или МРТ способны точно очертить контуры опухоли и сконцентрировать излучение. Следующие методики и стратегии предложены с целью уменьшения дозы облучения сердца во время лучевой терапии:

- методика задержки дыхания после глубокого вдоха или синхронизации с дыханием, которая позволяет экранировать сердце от тангенциальных полей и уменьшить облучение органов без ущерба для клинического целевого объема [44];
- множественные или вращающиеся источники излучения (фотонов, электронов);
- линейный ускоритель протонов позволяет лечить пациентов с одинаковой нагрузкой переднего и заднего порталов, с субкраниальным (трахеобронхиальным) блоком и методом сокращающихся полей;
- модуляция интенсивности излучения с использованием многолепестковых коллиматоров превосходит частичное экранирование;
- информирование о дозах и минимизация доз радиации, полученных нормальными тканями [45];
- системы слежения, состоящие из небольшого линейного ускорителя частиц, установленного на промышленного робота общего назначения с механической рукой-манипулятором, позволяющей доставлять энергию из любого места напрямую в любую часть тела. Роботизированная сборка с использованием комплекса системы визуализации и программного обеспечения позволяет осуществлять очень быструю перестановку источника и адаптацию.

Лечебные стратегии в ведении пациента с сердечно-сосудистыми осложнениями радиотерапии

Лечебные подходы к оказанию помощи пациентам, у которых сердечно-сосудистая патология может быть обусловлена лучевым воздействием, аналогичны общей популяции. Мультидисциплинарный подход с созданием команды, состоящей из опытных онкологов и кардиологов, а также других специалистов (по показаниям), позволяет оказать квалифицированную помощь пациенту с развитием кардиотоксичности на фоне радиотерапии.

Особенности хирургического лечения ИБС

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) может применяться при инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии или ишемической кардиомиопатии у пациентов, перенесших радиотерапию в анамнезе по тем же показаниям, что и в общей популяции. При наличии протяженных кальцинированных стенозов коронарных артерий вследствие диффузного лучевого поражения ЧКВ может быть невыполнима. Наличие в анамнезе медиастинального облучения является независимым предиктором общей смертности, повышая ее риск в 1,9 раза ($p < 0,004$), сердечно-сосудистая смертность увеличивает ее вероятность в 1,7 раза ($p < 0,03$), причем дополнительными факторами, ухудшающими прогноз, являются имплантация голометаллического стента, риск по шкале SYNTAX более 11, курение и возраст более 65 лет [46].

Особенности хирургического лечения пороков

и констриктивного перикардита

Наличие в анамнезе радиотерапии может существенно изменить периоперационный прогноз при выполнении кардиохирургической операции, поэтому хирургическая коррекция пороков сердца после лучевого воздействия должна осуществляться в опытном центре. Радиационное повреждение может быть гетерогенным. При наличии повреждения нескольких клапанов

преимуществом может обладать одномоментная полная коррекция имеющихся пороков, притом что тяжелая дисфункция одного клапана может сочетаться с мягкой или умеренной формой поражения другого [47]. Даже в центрах, имеющих большой опыт подобных операций, отмечено, что исходы коррекции клапанных пороков у пациентов, перенесших радиотерапию, хуже по сравнению с общей популяцией [48]. Осложнения повторных операций в данной категории пациентов также регистрируются чаще, что является еще одним аргументом в пользу полной одномоментной хирургической коррекции всех сформированных пороков. При изолированном аортальном стенозе стоит рассмотреть возможность выполнения чрескожной транскатетерной имплантации протеза аортального клапана.

В случае развития констриктивного перикардита после перенесенной лучевой терапии, рефрактерного к медикаментозной терапии, прибегают к перикардэктомии, однако 5-летняя выживаемость после подобной операции составляет 11 % в группе с радиотерапией в анамнезе по сравнению с 80 % при идиопатическом констриктивном перикардите и 56 % при постоперационном [49].

Лечение сердечной недостаточности

Поскольку отсутствует специфическое лечение сердечной недостаточности, развившейся у пациентов с радиотерапией в анамнезе, действующие рекомендации советуют придерживаться методических указаний, разработанных для общей популяции. Так, пациентам с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса показана последовательная титрация ингибиторов АПФ, бета-блокаторов до максимально переносимых доз, при неэффективности – добавление антагонистов альдостерона. Для пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса доказательства эффективности подобной стратегии отсутствуют, рекомендовано лечение основного заболевания, вызвавшего диастолическую дисфункцию,

а также симптоматическое лечение. Показания к установке имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора и (или) ресинхронизирующего устройства у пациентов после лучевой терапии аналогичны подходам, применяемых в общей популяции, хотя могут возникнуть технические сложности. При выраженном лучевом поражении кожи применяется субпекторальная имплантация устройства для снижения риска инфицирования и плохого заживления раны. Принятие решения о необходимости трансплантации сердца при рефрактерной сердечной недостаточности должно осуществляться мультидисциплинарной командой с участием онколога и кардиохирурга.

Клиническое наблюдение раннего дебюта ишемической болезни сердца после комбинированной химиолучевой терапии В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы

В клинику обратилась пациентка 42 лет, юрист, которая в марте 2012 года стала отмечать появление фебрильной лихорадки, одышки, кашля с последующим присоединением лимфаденопатии надключичных, подмышечных лимфатических узлов, по поводу чего проходила обследование, и в ноябре 2012 года диагностирована В-крупноклеточная неходжкинская лимфома с поражением надключичных, подключичных, подмышечных, медиастинальных лимфатических узлов, развитием перикардита, двухстороннего плеврита, II BE ст. По данным иммуногистохимического исследования, лимфома имела следующий иммунофенотип: CD 20⁺, CD 3⁻, CD 79a⁺, CD 15⁻, LCA⁺. Проведено шесть курсов полихимиотерапевтического лечения по схеме CHOP-R (ритуксимаб, циклофосфан, доксорубин, винкристин, преднизолон) с последующей лучевой терапией средостения (суммарная доза облучения составила 40 Гр) с полной клинико-гематологической ремиссией. В последующем каждые полгода проходила обследование у гематолога, данных за рецидив получено не было. С 24 лет беспокоят редкие подъемы артериального давления

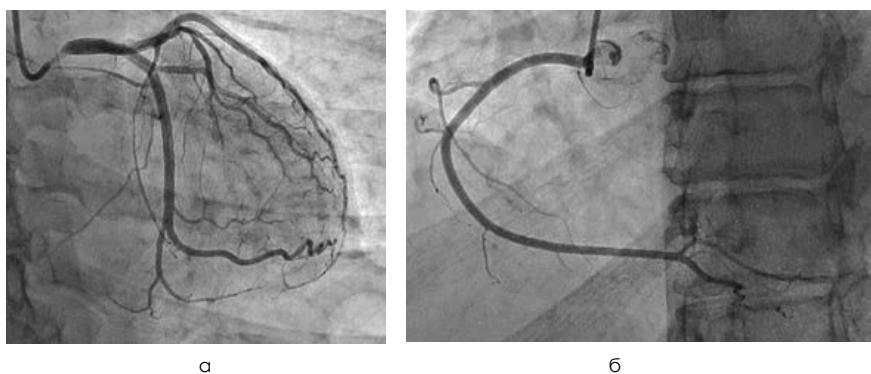


Рисунок 1. Коронароангиография до ЧКВ: а) критический стеноз ствола ЛКА, б) ПКА без признаков атеросклеротического поражения.

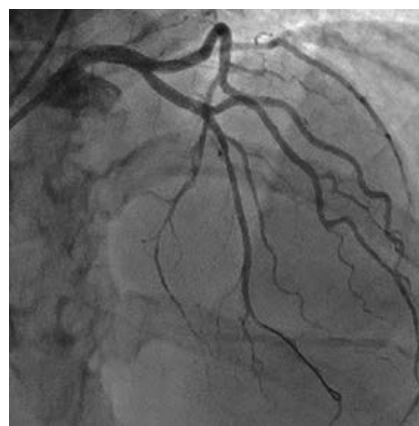


Рисунок 2. Контрольная ангиограмма ЛКА после выполнения ЧКВ.

(АД) до 180/100 мм рт. ст., однако антигипертензивную терапию пациентка не получала. На фоне лечения преднизолоном отметила прибавку массы тела с 65 до 90 кг. В ноябре 2018 года во время занятий фитнесом (высокоинтенсивная длительная физическая нагрузка) стала отмечать появление типичных ангинозных болей. К врачу не обращалась. Через 3 недели возник приступ ангинозных болей при обычной физической нагрузке, что послужило поводом для госпитализации в ГКБ имени В. В. Виноградова. При поступлении на ЭКГ зарегистрированы отрицательные зубцы Т в I, aVL, V₁–V₅, тропониновый тест отрицательный (0,02 нг/мл), МВ-КФК – 8,1 Е/л, риск по шкале GRACE – 53 балла (низкий). При физическом осмотре: ИМТ – 30 кг/м², окружность талии – 90 см. Пастозность стоп, голеней. В легких дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах. ЧД – 16 дв./мин. Тоны сердца – приглушены, ритмичные. АД – 162/84 мм рт. ст. Пульс – 81 уд./мин. В общем анализе крови: лей-

коциты – 7×10^9 /л, СОЭ – 18 мм в час. Общий холестерин – 5,1 ммоль/л, ЛПНП – 3,44 ммоль/л, триглицериды – 1,99 ммоль/л, глюкоза – 4,95 ммоль/л. С учетом типичного характера болей, выявлением изменений на ЭКГ, а также наличием в анамнезе фактора риска раннего дебюта ИБС (лучевая терапия), выполнена ЧКВ. При коронароангиографии правый тип коронарного кровоснабжения миокарда, двухсосудистое поражение коронарного русла со значимым поражением ствола ЛКА – 90–95 %, ПМЖВ 60–70 %, остальные коронарные артерии без признаков атеросклеротического поражения. В зону субтотального стеноза тела ствола имплантирован стент $4,0 \times 15$ мм с максимальным давлением. На контрольной ангиограмме результат оптимальный, стент расправлен полностью, восстановлен просвет ствола ЛКА, кровоток ТИМІ ІІІ, признаков диссекции интимы, экстравазации контрастного вещества не выявлено (рис. 1 а, 1 б). Исследование тропонина в динамике после ЧКВ – 0,05 нг/мл.

При эхокардиографии: сократительная функция левого желудочка удовлетворительная, ФВ – 58 %, нарушений локальной сократимости нет, межжелудочковая перегородка утолщена (ТМЖП – 1,2 см), задняя стенка левого желудочка не утолщена (ТЗСЛЖ – 1,0 см), ММЛЖ = 140 г; ИММЛЖ = 74,8 г/м²; ОТС = 0,51, незначительная недостаточность митрального, трикуспидального, аортального клапанов. По данным более чувствительного метода оценки систолической функции (Speckle tracking), выявлено некоторое снижение деформации ЛЖ в области

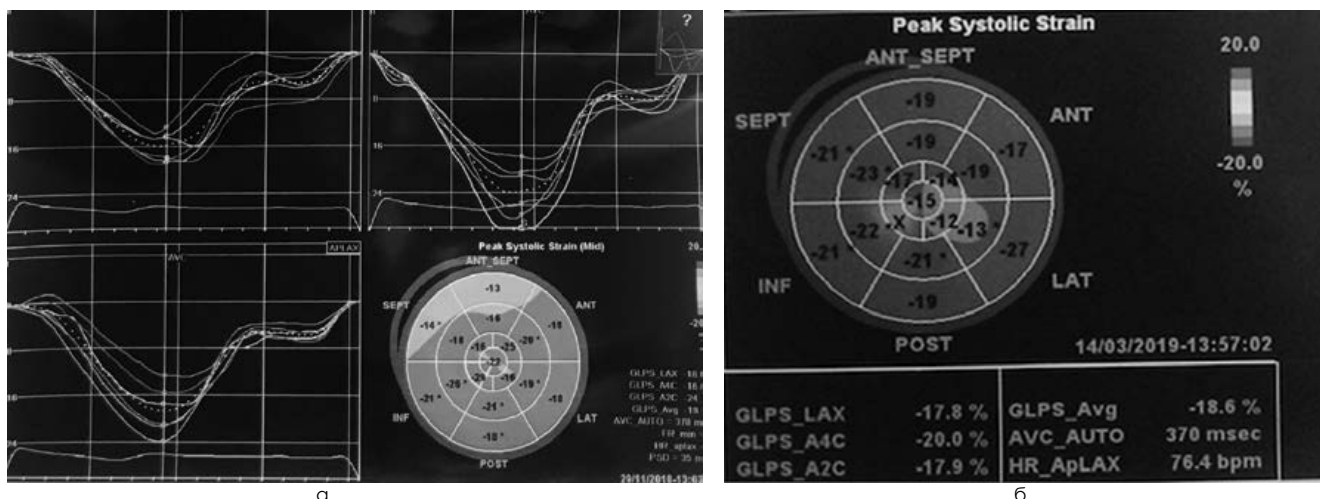


Рисунок 3. Speckle tracking: в период стационарного лечения (а) и через 3 месяца после выписки из стационара (б).

перегородки, средний глобальный продольный пиковый систолический стрейн — $-19,6\%$ (рис. 3).

Сформулирован диагноз: ИБС. Нестабильная стенокардия. ЧКВ 20.11.2018: двухсосудистое поражение коронарного русла со значимым поражением ствола ЛКА, ПМЖВ. Стентирование ствола ЛКА 20.11.2018. Гипертоническая болезнь III стадии. Дислипидемия. Ожирение I степени. Риск 4. В-крупноклеточная НХЛ с поражением медиастинальных, над-, подключичных, подмышечных лимфоузлов, перикардит, двухсторонний плеврит, II VE ст., ремиссия с 2013 года. Для постоянного приема рекомендованы бисопролол 5 мг с рекомендацией последующей титрацией дозы, эналаприл 5 мг два раза в день с рекомендацией последующей титрации дозы, ацетилсалициловая кислота — 125 мг, клопидогрель — 75 мг, аторвастатин — 40 мг.

При контрольной эхокардиографии через 3 месяца — без динамики, при оценке систолической функции методом speckle tracking наблюдается улучшение параметров сегментарной продольной деформации в перегородочной области (до $-21, -23, -18\%$ в базальных, среднем и верхушечном сегментах соответственно), при умеренном снижении регионарной деформации в верхушечно-боковой области (до $-16, -13, -13\%$), средний глобальный продольный пиковый систолический стрейн левого желудочка — $-18,6\%$, что является незначительным отклонением от нормы. Следует отметить, что нормативы

параметров региональной деформации, оцениваемых с помощью speckle tracking, являются предметом продолжающихся научных исследований, и окончательно не определены. В качестве примерного ориентира в рекомендациях указана величина глобальной продольной деформации -20% , абсолютные значения выше которой свидетельствуют об отсутствии ранних нарушений систолической функции.

Спустя 3 месяца боли за грудиной не рецидивировали, увеличилась толерантность к физической нагрузке. Уровень артериального давления, ЧСС, холестерина липопротеинов низкой плотности — в пределах целевых значений.

Таким образом, уроками данного клинического наблюдения можно считать то, что в отношении пациентов, перенесших радиотерапию с (без) полихимиотерапией по поводу онкологического заболевания, должна иметься настороженность в отношении развития кардиотоксичности. После лучевого лечения возможен ранний дебют ИБС у молодых лиц, поэтому требуется своевременная оценка и модификация факторов риска кардиотоксичности до начала лучевой терапии, а также регулярный скрининг на развитие сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде, включающий оценку и модификацию традиционных сердечно-сосудистых факторов риска (ожирение, АГ, дислипидемия, курение), мультимодальную визуализацию сердца, стресс-тесты, определение сердечных биомаркеров.

Список литературы

1. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 206–14.
2. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 743–9.
3. Wethal T, Lund MB, Edvardsen T, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *Br J Cancer* 2009; 101: 575–81.
4. Ng AK. Review of the cardiac long-term effects of therapy for Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2011; 154: 23–31.
5. Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppe C et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2011; 13: R64.
6. Darby SC, Marianne EM, McGale P, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer *NEJM* 2013; 368 (11): 987–998.
7. Ferme C, Eghball H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1916–27.
8. van Rijswijk S, Huijbregts MA, Lust E, Strack van Schijndel RJ. Minireview on cardiac complications after mediastinal irradiation for Hodgkin lymphoma. *Neth J Med* 2008; 66: 234–7.
9. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3991–4008.
10. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007; 109: 1878–86.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1757–70.
12. Bouillon K, Haddy N, Delaloge S, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 445–52.
13. Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 365–75.
14. McGale P, Darby SC, Hall P, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol* 2011; 100: 167–175.
15. Brosius FC 3rd, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med* 1981; 70: 519–530.
16. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol* 1996; 27: 766–773.
17. McEniery PT, Dorosti K, Schiavone WA et al. Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1020–1024.
18. Jaworski et al. Cardiac Complications of Thoracic Irradiation. *JACC* 2013; 61 (23): 2319–28.

19. Brosius FC III, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med* 1981; 70: 519–30.
20. Darby SC, Ewertz M, McGale P et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 987–998.
21. Storey MR, Munden R, Strom EA, McNeese MD, Buchholz TA. Coronary artery dosimetry in intact left breast irradiation. *Cancer J* 2001; 7: 492–497.
22. Prosnitz RG, Hubbs JL, Evans ES, et al. Prospective assessment of radiotherapy-associated cardiac toxicity in breast cancer patients: analysis of data 3 to 6 years after treatment. *Cancer* 2007; 110: 1840–1850.
23. Gyenes G, Fornander T, Carlens P, et al. Detection of radiation-induced myocardial damage by technetium-99 m sestamibi scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 286–292.
24. Brosius FC 3rd, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med* 1981; 70: 519–530.
25. McEniery PT, Dorosti K, Schiavone WA, et al. Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1020–1024.
26. Orzan F, Brusca A, Conte MR, et al. Severe coronary artery disease after radiation therapy of the chest and mediastinum: clinical presentation and treatment. *Br Heart J* 1993; 69: 496–500.
27. Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C, et al. Radiation-associated cardiovascular disease: for Hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 1145–52.
28. Schellong G, Riepenhausen M, Bruch C, et al. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 1145–52.
29. de Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD et al. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncol* 2010; 11: 193–203.
30. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 743–749.
31. Koppelmans V, Vernooij MW, Boogerd W, et al. Prevalence of cerebral small-vessel disease in long-term breast cancer survivors exposed to both adjuvant radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2015; 33: 588–593.
32. Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncol* 2008; 26: 1201–1203.
33. Lenihan DJ, Cardinale DM. Late cardiac effects of cancer treatment. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3657–3664.
34. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2010. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf.
35. Heidenreich PA, Kapoor JR. Radiation induced heart disease: systemic disorders in heart disease. *Heart* 2009; 95: 252–8.
36. van Dalen EC, van der Pal HJ, van den Bos C, et al. Clinical heart failure during pregnancy and delivery in a cohort of female childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2549–53.
37. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016; 37: 2768–2801.
38. Nellessen U, Zingel M, Hecker H, et al. Effects of radiation therapy on myocardial cell integrity and pump function: which role for cardiac biomarkers? *Chemotherapy* 2010; 56: 147–52.
39. Larsen RL, Jakacki RI, Vetter VL et al. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *Am J Cardiol* 1992; 70: 73–7.
40. Yu, Anthony F. et al. Assessment of Early Radiation-Induced Changes in Left Ventricular Function by Myocardial Strain Imaging After Breast Radiation Therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2019; 32 (4): 521–528.
41. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993; 270: 1949–1955.
42. Prosnitz RG, Chen YH, Marks LB. Cardiac toxicity following thoracic radiation. *Semin Oncol* 2005; 32 (2 Suppl 3): S71–S80.
43. Louwe RJ, Wendling M, van Herk MB, et al. Three-dimensional heart dose reconstruction to estimate normal tissue complication probability after breast irradiation using portal dosimetry. *Med Phys* 2007; 34: 1354–1363.
44. Bruzzaniti V, Abate A, Pinnaro P, et al. Dosimetric and clinical advantages of deep inspiration breath-hold (DIBH) during radiotherapy of breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 88.
45. Xu Q, Chen Y, Grimm J, et al. Dosimetric investigation of accelerated partial breast irradiation (APBI) using CyberKnife. *Med Phys* 2012; 39: 6621–6628.
46. Reed GW, Masri A, Griffin BP, et al. Long-term mortality in patients with radiation-associated coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2016; 9.
47. Desai M. Radiation associated valvular disease. *JACC* 2017. www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/06/13/07/13/radiation-associated-cardiac-disease.
48. Wu W, Masri A, Popovic ZB, et al. Long-term survival of patients with radiation heart disease undergoing cardiac surgery: a cohort study. *Circulation* 2013; 127: 1476–85.
49. George TJ, Amaoutakis GJ, Beaty CA, et al. Contemporary etiologies, risk factors, and outcomes after pericardiectomy. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 445–51.

Для цитирования: Шаварова Е.К., Школьников Е.Э., Хомова И.А., Черноморец В.С., Баздырева Е.А. Сердечно-сосудистые осложнения радиотерапии железы Медицинский алфавит. 2020;(8):32–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-32-39>

For citation: Shavarova E.K., Khomova I.A., Chernomoretz V.S., Bazdyreva E.A., Shkolnikova E.E. Cardiovascular complications of radiotherapy. *Medical alphabet*. 2020;(8):32–39 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-32-39>



Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации



1 национальный конгресс с международным участием СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВЫЗОВЫ XXI ВЕКА

14 – 15 сентября 2020, Москва

При поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации
и Департамента здравоохранения города Москвы

**ЗАДАЧА КОНГРЕССА – ОБЪЕДИНИТЬ УСИЛИЯ ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ФЕДЕРАЛЬНЫХ
И РЕГИОНАЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДЛЯ РЕШЕНИЯ АКТУАЛЬНЫХ
ПРОБЛЕМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

В рамках конгресса будет организована работа выставки производителей лекарственных средств и медицинского оборудования
Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов
для НМО (www.sovetnmo.ru)

Место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9, конференц-залы.

Проезд до ст. метро: Смоленская, Краснопресненская, Баррикадная.

Начало научной программы в 10.00

Участие в конгрессе по предварительной регистрации

Предварительная регистрация и дополнительная информация на сайте www.eecmedical.ru,
по телефону: +7 (499) 728-06-38, электронной почте info@eecmedical.ru

EEC Medical
Educational Event Coordinator