

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-4-39-45

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННУЮ КАРДИОПАТИЮ И МЕТОДЫ ЕЕ ДИАГНОСТИКИ

Р.М. Муратов, С.И. Бабенко, М.Н. Соркомов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

В последние годы кардиологам и сердечно-сосудистым хирургам все чаще приходится сталкиваться в своей практике с радиационно-индуцированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые описаны в литературе, но клинически мало изучены. Лучевая терапия широко используется при лечении многих видов рака, и несмотря на немалый риск осложнений, метод применяется примерно у 20–55% онкологических больных. Кардиотоксичность, связанная с облучением, проявляется отсроченно, обычно проходит от 10 до 30 лет после лечения. Облучение средостения значительно повышает риск развития неишемической кардиомиопатии. Обзоры по проблеме оценивают распространенность радиационно-индуцированной кардиомиопатии более чем в 10%. В связи с этим важно понимать патофизиологию радиационно-индуцированной болезни сердца, учитывать факторы риска, связанные с лучевым поражением, и своевременно диагностировать патологию.

Ключевые слова: опухоли средостения, лучевая терапия, радиационная кардиомиопатия.

CURRENT VIEW ON RADIATION-INDUCED HEART DISEASE AND METHODS OF ITS DIAGNOSIS

R.M. Muratov, S.I. Babenko, M.N. Sorkomov

Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

In recent years, cardiologists and cardiovascular surgeons are increasingly encountering radiation-induced heart disease (RIHD) in their practice. This complication is described in literature but is poorly understood and clinically challenging. Radiation therapy (RT) is widely used in the treatment of many cancers. Despite the considerable risk of RT complications, it is used in 20–55% of cancer patients. Radiation-associated cardiotoxicity appears to be delayed, typically 10 to 30 years following treatment. Mediastinal irradiation significantly increases the risk of non-ischemic cardiomyopathy. Recent reviews estimate the prevalence of radiation-induced cardiomyopathy at more than 10%. Therefore, it is important to understand the pathophysiology of RIHD, consider risk factors associated with radiation injury, and detect the condition early.

Keywords: mediastinal tumors, radiation therapy, radiation-induced cardiomyopathy.

В последние годы кардиологам и сердечно-сосудистым хирургам все чаще приходится сталкиваться в своей практике с радиационно-индуцированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые описаны в литературе, но клинически мало изучены. Лучевая терапия широко используется при лечении многих видов рака, и несмотря на немалый риск осложнений, метод применяется примерно у 20–55% онкологических больных. Основной механизм облу-

чения заключается в подавлении пролиферации или индуцировании апоптоза раковых клеток [4]. При использовании высоких доз облучения средостения может быть поврежден практически любой компонент сердца – миокард, перикард, клапаны, коронарные сосуды или проводящая система. В основном к кардиотоксическому эффекту приводит облучение при таких заболеваниях, как лимфома средостения, рак пищевода, тимомы, рак легких (особенно лево-

Для корреспонденции: Соркомов Максим Ньюгустанович. Адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135. Тел. (495) 414-78-49. E-mail: sorcommn@gmail.com

Corresponding author: Maxim Sorkomov. Address: 135, Rublevskoe Shosse, Moscow, 121552, Russian Federation. Phone: (495) 414-78-49. E-mail: sorcommn@gmail.com

сторонний), рак молочной железы (особенно левосторонний). Суммарная доза облучения средостения является основным фактором риска последующего развития сердечно-сосудистых заболеваний. Хотя осложнения могут наблюдаться при любой дозе, но существует линейное увеличение риска клапанных пороков сердца при суммарной дозе облучения выше 30 Гр/м² [1]. Кардиотоксичность, связанная с облучением, проявляется отсроченно, обычно проходит от 10 до 30 лет после лечения. Так, у пациентов с лимфомой Ходжкина в анамнезе, прошедших лучевую терапию, среднее время от постановки диагноза злокачественного новообразования до возникновения сердечных осложнений составляет около 19 лет [2]. Лимфома Ходжкина является одним из наиболее распространенных видов рака у молодых людей и по оценкам заболеваемости составляет 3 на 100 000 населения. Совокупная заболеваемость радиационно-индуцированной ишемической болезнью сердца в отдаленном периоде составляет почти 60% у выживших после лимфомы Ходжкина через 40 лет после облучения с относительным риском в 3,2 раза выше по сравнению с населением в целом, а у 51,4% пациентов при этом развивается 2 и более сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Многие исследования подтвердили, что такие сердечно-сосудистые факторы риска, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия и ожирение, значительно увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний и связанных с ними осложнений лучевой терапии [3]. Риски увеличиваются также после химиотерапии и/или при наличии двух и более сердечно-сосудистых факторов риска.

Облучение средостения значительно повышает риск развития неишемической кардиомиопатии. Это и прямой фиброз миокарда, и гипертрофия миокарда, вторичная по отношению к клапанному поражению, и диастолическая дисфункция вследствие констриктивного перикардита. Обзоры по проблеме оценивают распространенность радиационно-индуцированной кардиомиопатии более чем в 10%. В связи с этим важно понимать патофизиологию радиационно-индуцированной болезни сердца, учитывать факторы риска, связанные с лучевым поражением, и своевременно диагностировать патологию.

Сердце состоит из трех слоев ткани: эндокард, миокард и эпикард. Миокард представляет собой высокоvascularизованную ткань с плотностью капилляров, приближающейся к 2800 капилляров/мм². Для сравнения, капиллярная плотность скелетных мышц значительно меньше, примерно 350 капилляров/мм². Субъединица миокарда состоит из сердечных миоцитов, капилляров и стромальной ткани. Каждая субъединица миокарда имеет сеть капилляров и зависит от диффузии для метаболизма питательных веществ, поскольку в ткани нет артериол. Капилляры

полностью окружают отдельные миоциты и в норме всегда открыты для перфузии. Кровоснабжение миокарда имеет решающее значение в работе сердечной мышцы и зависит от степени развития капиллярной системы.

Радиационное поражение характеризуется как острыми, так и хроническими изменениями сердечной ткани [11]. В течение нескольких минут после воздействия ионизирующего излучения повреждение клеток вызывает вазодилатацию и повышенную проницаемость сосудов. Известно, что сами кардиомиоциты устойчивы к радиации. Однако при использовании комбинированного лечения лучевой и химиотерапии риск осложнений значительно возрастает. Согласно классификации Suter и Ewer, все цитостатики разделяются по характеру повреждающего действия на сердечно-сосудистую систему. Выделяют два типа кардиотоксичности. Первый тип – необратимая дисфункция миокарда за счет гибели кардиомиоцитов. Таким воздействием обладают антрациклины. Степень повреждения миокарда в этом случае зависит от кумулятивной дозы. Второй тип – обратимая дисфункция кардиомиоцитов за счет митохондриальных и протеиновых повреждений. Этот тип наиболее характерен для трастузумаба и не зависит от кумулятивной дозы. Выделяют факторы риска кардиотоксичности. Для первого типа это высокая кумулятивная доза, внутривенное болюсное введение препарата, высокая разовая доза, совместное использование других кардиотоксичных препаратов (циклофосфамид, трастузумаб, паклитаксел и др.), предшествующая лучевая терапия, женский пол, возраст менее 15 и более 65 лет, имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания (особенно артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца), ожирение, повышение уровня биомаркеров (тропонин) во время или после лечения антрациклинами. Для второго типа: предшествующая или одновременная терапия антрациклинами, фракция выброса левого желудочка менее 55%, имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания (особенно артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца), возраст старше 50 лет, индекс массы тела более 25 кг/м².

Одним из наиболее понятных патофизиологических механизмов лучевого воздействия является повреждение макрососудов. Лучевой ожог эндотелия коронарных артерий вызывает воспалительную реакцию в стенке сосуда, в результате высвобождается большое количество цитокинов, ответственных за активацию макрофагов, и как следствие – отложение липопротеинов. Бляшки могут растрескиваться и вызывать тромбоз. Этот процесс в разной степени уменьшает просвет артерии, что приводит к клиническим проявлениям ишемической болезни сердца: стабильной и нестабильной стенокардии, инфаркту миокарда. Механизм, по сути, аналогичен форми-

рованию атеросклеротических бляшек, которые мы наблюдаем при традиционной ишемической болезни сердца, но при лучевом поражении событие происходит в ускоренном режиме.

Сто четырнадцать пациентов были включены в проспективное IRB клиническое исследование для оценки изменений региональной и общей сердечной сократимости после лучевой терапии по поводу рака левой молочной железы. Сканирование перфузии путем проведения сцинтиграфии миокарда с технецием-99 проводили до и после лучевой терапии. Оказалось, что частота новых дефектов перфузии через 6, 12, 18 и 24 месяца после лучевой терапии составила 27, 29, 38 и 42% соответственно. Значительная разница в перфузии миокарда была и между пациентами, у которых объем лучевого поражения левого желудочка был менее или более 5%. Новые дефекты перфузии со временем возникали примерно у 10–20% пациентов при малом объеме поражения левого желудочка (менее 5%) и у 50–60% при исходном объеме поражения более 5%. Частота дискинезии стенок левого желудочка у пациентов с дефектами перфузии и без них составила от 12 до 40% по сравнению с 0 и 9% соответственно [5].

Помимо повреждения крупных сосудов происходит микроваскулярное повреждение миокарда. Радиационно-индуцированное повреждение эндотелиальных клеток считается первичной и основной причиной повреждения миокарда [8]. Оно характеризуется как острыми, так и хроническими изменениями сердечной ткани. В течение нескольких минут после воздействия ионизирующего излучения повреждение клеток вызывает вазодилатацию и повышенную проницаемость сосудов. Поврежденные эндотелиальные клетки вызывают активацию острой воспалительной реакции. Воспалительные цитокины включают хемотаксический фактор моноцитов, фактор некроза опухоли и интерлейкины, включая IL-1, IL-6 и IL-8. Преобладающими клетками в острой фазе являются нейтрофилы, которые появляются во всех слоях сердца в областях, подвергшихся лучевой терапии. Происходит пролиферация, повреждение, отек и дегенерация капилляров, их количество значительно уменьшается. Хотя эндотелиальные клетки могут регенерировать, повреждение капиллярной сети необратимо, а это, естественно, приводит к значительному уменьшению кровоснабжения миокарда.

Радиационное воздействие на сердце вызывает не только повреждение эндотелиальных клеток и уменьшение количества капилляров, но и изменяет коагуляционную функцию и активность тромбоцитов, что приводит к немедленному отложению фибрина. Отложение и высвобождение фактора фон Виллебранда в эндотелиальных клетках увеличивается. Это в конечном счете приводит к увеличению адгезии тромбоцитов и тромбозу капилляров [9].

Острая фаза протекает в течение нескольких дней после проведения лучевой терапии. После этой острой инфильтрации существует период покоя, когда нет явных микроскопических изменений в ткани.

Острая провоспалительная среда является мощным инициатором фиброза [10]. Фибробласты рекрутируются из целого ряда источников: из мезенхимальных клеток, из костного мозга или из переходных эпителиально-мезенхимальных клеток. Однако радиация изменяет биологию профибробластных клеток. Оказалось, что ионизирующее излучение вызывает преждевременную дифференцировку фибробластов. Для нормальной дифференцировки фибробластов требуется 25–35 циклов клеточного деления. После ионизирующего облучения фибробласты-предшественники дифференцируются в постмитотические фибробласты в течение 2–3 недель, что составляет всего 3–4 клеточных цикла. Продолжительность жизни этих терминально дифференцированных радиационно-индуцированных фиброцитов почти на 40–45% короче, чем у естественно дифференцированных клеток. Показано, что эти постмитотические клетки в пять–восемь раз более активны в продукции интерстициальных коллагенов I, III и IV по сравнению с фибробластами-предшественниками. Миофибробласты постоянно активируются в облученных тканях [12].

Хроническое отложение коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса может привести к образованию фиброзного рубца, снижающего функциональность пораженной ткани. Патологическое исследование этих поражений показывает повышенное содержание воспалительных клеток, фибробластов и избыточное количество внеклеточного матрикса, такого как коллагены, протеогликаны и фибронектин. Отложение внеклеточного матрикса приводит к поздней патологической дисфункции миоцитов, эндотелиальных клеток сосудов и перикарда [11]. Прогрессирующий фиброз миокарда в конечном итоге приводит к снижению эластичности и растяжимости ткани.

Сердечно-сосудистая система по-разному реагирует на повреждение миокарда, связанное с лучевой терапией, по сравнению с сердечной недостаточностью, связанной с ишемией. При повреждении миокарда, не связанном с лучевой терапией, организм непрерывно активирует симпатическую нервную систему, одновременно подавляя β -адренорецепторы. Напротив, повреждение миокарда, связанное с лучевой терапией, не приводит к активации симпатической нервной системы, но активация β -рецепторов в сердце происходит. Эта активация рецепторов может позволить сердцу стабилизировать сердечный выброс, несмотря на повреждение. По мере прогрессирования степени фиброза миокарда происходит дальнейшее снижение сердечного выброса, и это

совпадает с периодом начала застойной сердечной недостаточности [11].

Рестриктивная кардиомиопатия представляет собой позднюю стадию повреждения миокарда вследствие фиброза с тяжелой диастолической дисфункцией и симптомами сердечной недостаточности. Большинство радиационно-индуцированных поражений миокарда длительное время не имеют клинических симптомов, поэтому частота своевременной диагностики заболевания низкая, всего около 10% [6]. Трансторакальная эхокардиография является оптимальным методом визуализации для диагностики систолической и диастолической дисфункции левого желудочка. Наиболее распространенными эхокардиографическими особенностями являются регионарные нарушения движения стенки (обычно нижней стенки левого желудочка), умеренная гипертрофия левого желудочка и диастолическая дисфункция, которые могут проявляться тяжелой застойной сердечной недостаточностью [7]. В исследовании Paul A. Heidenreich et al. [14] распространенность аномалий движения стенки левого желудочка составила 13% (12/89) для лиц с латентным периодом от двух до 10 лет, 18% (24/132) для латентного периода от 11 до 20 лет и 29% (21/73) для латентного периода более 20 лет после лучевой терапии (не менее 35 Гр) средостения по поводу болезни Ходжкина. Аномалии регионарного движения стенки были независимо связаны с большей биологически эквивалентной дозой (отношение шансов 1,07 на единицу увеличения, 95% ДИ 1,02–1,13) и более старшим возрастом (отношение шансов 1,7 на 10-летнее увеличение, 95% ДИ 1,2–2,4) в дополнение ко времени после облучения.

Авторы исследовали влияние облучения на массу миокарда левого желудочка. Масса левого желудочка была ниже у облученных пациентов, чем у представителей аналогичного пола и возраста в общей популяции (исследование Framingham Heart [15]). Гипертрофия левого желудочка (определяемая как более 163 г/м для мужчин и 121 г/м для женщин) присутствовала у 6% (7/121) женщин и 2% (2/104) мужчин по сравнению с 19% женщин и 16% мужчин. Разница в массе миокарда была обусловлена меньшим диастолическим объемом ЛЖ у пациентов после облучения, так как систолический объем и толщина стенки были аналогичны. Также было обнаружено, что масса желудочков с поправкой на возраст оставалась постоянной или незначительно снижалась с течением времени после облучения. Это противоречит обычному увеличению массы миокарда левого желудочка, которое происходит с возрастом [16]. Когда авторы стратифицировали изменения массы миокарда левого желудочка по возрасту, наблюдалась четкая тенденция к снижению массы с увеличением латентного периода. При многомерном анализе масса желудочков уменьшалась на 0,6 г/м ($p = 0,001$) за

каждый год после облучения, но увеличивалась на 0,8 г/м ($p < 0,0001$) за каждый год с увеличением возраста. Аналогичные результаты наблюдались для толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, которая уменьшалась на 0,05 мм ($p = 0,08$) за каждый год после облучения, но увеличивалась на 0,1 мм ($p < 0,001$) за каждый год с увеличением возраста.

Современные методы визуализации по исследованию деформации миокарда показали, что они могут быть более чувствительными для выявления ранней субклинической дисфункции левого желудочка, чем стандартные показатели, такие как измерение фракции выброса. Стрейн является безразмерной величиной, отражающей изменение длины относительно первоначального состояния [17]. Продольный стрейн отражает изменение длины участка миокарда по длинной оси. Определяемый по короткой оси циркулярный стрейн демонстрирует сокращение циркулярно расположенных волокон миокарда. Поперечный (радиальный) стрейн описывает процессы утолщения/истончения миокардиальных волокон в различные фазы цикла, что происходит благодаря принципу несжимаемости сердечной мышцы.

Глобальная продольная деформация и скорость деформации, оцененные с использованием автоматизированной 2D-спекл-трекинговой эхокардиографии, позволяют выявить минимальные изменения систолической функции левого желудочка. Проспективное исследование BACCARAT было направлено на изучение связи между дозами облучения сердца и субклинической дисфункцией левого желудочка на основе снижения глобальной продольной деформации. В исследование вошли 79 пациентов с лучевой терапией рака молочной железы (64 – левосторонний и 15 – правосторонний) без химиотерапии. Эхокардиографические параметры, включая глобальную продольную деформацию, измеряли до лучевой терапии и через 6 месяцев после. Связь между субклинической дисфункцией левого желудочка, определяемой как снижение глобальной продольной деформации более 10%, и дозами облучения сердца выполняли на основе логистической регрессии. Нерадиационные факторы, связанные с субклинической дисфункцией левого желудочка, включали: возраст, индекс массы тела, артериальную гипертензию, гиперхолестеринемию и эндокринную патологию. Они также были учтены при многофакторном анализе, но оказалось, что не имели существенного значения. Авторы делают вывод, что субклиническая дисфункция левого желудочка может быть обнаружена на ранних стадиях после лучевой терапии по поводу рака молочной железы с помощью измерения глобальной продольной деформации на основе 2D спекл-трекинговой эхокардиографии.

Снижение продольной деформации в период от нескольких дней до 14 месяцев после лучевой терапии ранее наблюдали у пациентов с левосторонним раком молочной железы и другие авторы [18, 20]. Средний показатель снижения продольной деформации по их результатам составил от 5% до почти 15%. Suvi Sirkku Tuohinen et al. обращают внимание также и на региональные изменения, вызванные лучевой терапией. Исследование, проведенное авторами, показало, что изменения соответствовали полям проведения лучевой терапии. У пациентов с левосторонним раком молочной железы наблюдались изменения в апикальной части, тогда как у пациентов с правосторонним раком молочной железы наблюдались изменения в базальных сегментах передней и передне-перегородочной областей, что соответствует зоне, наиболее уязвимой для лучевой терапии [18]. A.F. Yu et al. также провели исследование, целью которого было определить, приводит ли лучевая терапия к ранним изменениям функции левого желудочка. Исследование проводили на основе 2D-эхокардиографической оценки таких параметров, как фракция выброса левого желудочка, индексы деформации миокарда, включая продольную (GLS), радиальную (GRS) и циркулярную деформации (GCS), левожелудочковые диастолические индексы и высокочувствительный тропонин. Оказалось, что в непосредственном периоде лучевой терапии не было предикторов изменения фракции выброса левого желудочка или изменений индексов продольной деформации. Аналогичным образом возраст, гипертония, исходное систолическое артериальное давление и прием сердечных препаратов не были предикторами изменения функции левого желудочка [19].

Электрокардиография редко имеет специфические изменения [14]. Однако частота сердечных сокращений в состоянии покоя выше у пациентов с более длительным периодом наблюдения после лучевой терапии (70 ± 13 ударов/мин в течение периода ≤ 10 лет, 74 ± 12 в период 11–20 лет и 81 ± 10 в период > 20 лет). При многомерном анализе (возраст, пол, наличие диабета, гипертония, доза облучения) 10-летний период после облучения независимо предсказывал более высокую частоту сердечных сокращений в состоянии покоя (увеличение на 3,7 удара в минуту, 95% ДИ 1,3–6,1), блокаду правой ветви пучка Гиса (отношение шансов 7,3, 95% ДИ 1,2–45) и наличие аномального зубца Q (отношение шансов 4,9, 95% ДИ 1,7–14).

Магнитно-резонансная томография сердца, выявляя одновременно функциональные и структурные изменения, позволяет диагностировать радиационно-индуцированные коронарные, клапанные, миокардиальные и перикардиальные заболевания. Особенности метода включают характеристику ткани миокарда, основанную на различных релаксацион-

ных свойствах тканей, таких как жир, мышцы и области воспаления. Существенно улучшило диагностику измененного миокарда неишемического генеза использование гадолиния. Изображения, полученные через 5–20 мин после инъекции гадолиния в дозе 0,1–0,2 ммоль/кг, позволяют с беспрецедентным разрешением и высокоспецифичными картинками фиброза и рубцового изменения миокарда описать неишемические кардиомиопатические процессы и предоставить ценную диагностическую и патофизиологическую информацию [21].

Развитие современных методов визуализации позволяет своевременно выявить пациентов с потенциальным риском развития кардиотоксичности, которым требуется дальнейший сердечно-сосудистый мониторинг или кардиопротекторная терапия. Оценка параметров с использованием эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии в динамике может способствовать ранней диагностике поражения сердца, до того как разовьется явная сердечная недостаточность. Оценка и своевременное лечение традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний являются первым шагом для профилактики кардиотоксичности. Наконец, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями высокого риска следует применять первичную профилактику, включая кардиопротекторы и /или препараты, обычно используемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно последним исследованиям [22], раннее начало приема ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов и модификация противораковой терапии могут предотвратить развитие кардиального фиброза и снижение фракции выброса левого желудочка в терминальной стадии развития болезни. Однако необходимы дальнейшие многоцентровые исследования для разработки как профилактических, так и лечебных мероприятий.

Фиброз миокарда и васкулопатия из-за прямого токсического воздействия лучевой терапии приводят к ремоделированию желудочков, что, в свою очередь, может увеличить риск развития клапанной дисфункции [23]. Хотя точные патофизиологические механизмы радиационно-индуцированной вальвулопатии до конца не изучены, считается, что облучение оказывает прямое влияние на патологический фиброз и кальцификацию клапанного аппарата. Из-за отсутствия сосудов в ткани клапанов механизм повреждения эндотелия клапанов отличается от радиационно-индуцированного повреждения миокарда и сосудистой сети. На образцах тканей, удаленных во время операции, отсутствуют гистологические маркеры хронического воспаления или неоваскуляризации [24]. Интересно, что в пораженных клапанах отмечаются гистопатологические различия. Так, у пациентов, перенесших лучевую терапию по поводу рака молочной железы, отмечается дегенеративный

кальциноз, в отличие от преимущественно фиброзного процесса у пациентов с лимфомой. Эта разница, вероятно, связана с молодым возрастом, в котором проводилось облучение при лимфоме Ходжкина.

Стратификация риска хирургического лечения клапанной патологии с помощью современных шкал не учитывает побочные эффекты и осложнения, связанные с предшествующей лучевой терапией, и может недооценивать истинный риск. Ретроспективный анализ, проведенный Wu et al. [25] по результатам хирургического лечения 173 пациентов (средний возраст 63 ± 14 лет, 75% женщин, средний EuroSCORE $7,8 \pm 3$) с радиационно-индуцированной болезнью клапанов сердца в сравнении с 305 прооперированными пациентами, сопоставимыми по возрасту, полу и типу процедуры, выявил более высокую долю смертей в группе с постлучевой болезнью сердца, чем в группе сравнения (55% против 28%; $p < 0,001$) в течение среднего периода наблюдения $7,6 \pm 3$ года, несмотря на сопоставимые показатели EuroSCORE. Анализ результатов хирургического лечения клапанной патологии у 60 пациентов с предшествующей лучевой терапией в исследовании Handa et al. показал повышение уровня ранней смертности у пациентов с констриктивным перикардитом (40% против 6%, $p = 0,011$). В той же когорте снижение фракции выброса левого желудочка до операции и более длительное время пережатия аорты также были связаны с ранней смертностью [26].

Среди 230 пациентов в исследовании A.S.Y. Chang et al. [27], перенесших операцию на сердце после торакального облучения, доля периоперационных осложнений, госпитальной и отдаленной смертности была значительно выше у пациентов, получивших обширное радиационное облучение. Поэтому понимание природы радиационного воздействия на сердце и его структуры прежде всего необходимо для определения степени операционного риска до кардиоторакальной операции, что позволит определить наиболее правильную тактику лечения, подчеркивая необходимость междисциплинарного сотрудничества между радиационным онкологом, кардиологом, кардиохирургом и другими специалистами.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, van Nimwegen FA, Krol AD et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107 (4): djv008. doi: 10.1093/jnci/djv008.
2. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van't Veer MB, Baaijens MHA, Boer JPD et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2007; 109: 1878–1886. doi: 10.1182/blood-2006-07-034405.
3. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 3673–80.
4. Quintero-Martinez JA, Cordova-Madera SN, Villarraga HR. Radiation-Induced Heart Disease. *J Clin Med.* 2022 Jan; 11 (1): 146. doi: 10.3390/jcm11010146.
5. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, Zhou SM, Hardenbergh PH, Blazing M et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Sep 1; 63 (1): 214–223. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.01.029.
6. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ETH. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 2552–2565.
7. Filopei J, Frishman W. Radiation-induced heart disease. *Cardiol Rev.* 2012; 20: 184–188.
8. Boerma M, Sridharan V, Mao XW, Nelson GA, Cheema AK, Koturbash I et al. Effects of ionizing radiation on the heart. *Mutat Res.* 2016; 770: 319–327.
9. Boerma M, Kruse JJ, van Loenen M, Klein HR, Bart CI, Zurcher C et al. Increased deposition of von Willebrand factor in the rat heart after local ionizing irradiation. *Strahlenther Onkol.* 2004; 180: 109–116.
10. Yarnold J, Vozenin Brotons M-C. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. *Radiother Oncol.* 2010; 97 (1): 149–161. doi: 10.1016/j.radonc.2010.09.002.
11. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-Induced Heart Disease: Pathologic Abnormalities and Putative Mechanisms. *Front Oncol.* 2015; 5: 39. doi: 10.3389/fonc.2015.00039.
12. Weigel C, Schmezer P, Plass C, Popanda O. Epigenetics in radiation-induced fibrosis. *Oncogene.* 2014; 55 (12): 1237–1239. doi: 10.1038/onc.2014.145.
13. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med.* 2015; 175: 1007–1017.
14. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, Mariscal CS, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Aug 20; 42 (4): 743–749.
15. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: The Framingham heart study. *Am J Cardiol.* 1987 April 15; 59 (9): 956–960.
16. Fleg JL. Alterations in cardiovascular structure and function with advancing age. *Am J Cardiol.* 1986; 57: 33–44.
17. Снеговой АВ, Виценья МВ, Конн МВ, Ларионова ВВ. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. *Злокачественные опухоли.* 2016; 4 (S2): 418–427. Snegovoy AV, Vitsenya MV, Kopp MV, Larionova VB. Prakticheskie rekomendatsii po korrektsii kardiovaskulyarnoy tok-

- sichnosti, indutsirovannoy khimioterapiy i targetnymi preparatami. *Zlokachestvennye opukholi*. 2016; 4 (S2): 418–427. doi: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-418-427.
18. Tuohinen SS, Skyttä T, Poutanen T, Huhtala H, Virtanen V, Kellokumpu-Lehtinen PL, Raatikainen P. Radiotherapy-induced global and regional differences in early-stage left-sided versus right-sided breast cancer patients: speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017 Apr; 33 (4): 463–472. doi: 10.1007/s10554-016-1021.
19. Yu AF, Ho AY, Braunstein LZ, Thor ME, Lee Chuy K, Eaton A 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: 521–528. doi: 10.1016/j.echo.2018.12.009.
20. Lo Q, Hee L, Batumalai V, Allman C, MacDonald P, Lonergan D et al. Strain Imaging Detects Dose-Dependent Segmental Cardiac Dysfunction in the Acute Phase After Breast Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 99: 182–190.
21. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Oct 6; 54 (15): 1407–1424. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.094.
22. Mavrogeni SI, Sfendouraki E, Markousis-Mavrogenis G, Rigopoulos A, Noutsias M, Kolovou G et al. Cardio-oncology, the myth of Sisyphus, and cardiovascular disease in breast cancer survivors. *Heart Fail Rev*. 2019 Nov; 24 (6): 977–987. doi: 10.1007/s10741-019-09805-1.
23. Patil S, Pingle SR, Shalaby K, Kim AS. Mediastinal irradiation and valvular heart disease. *Cardiooncology*. 2022 Apr 8; 8 (1): 7.
24. Van Rijswijk JW, Farag ES, Bouten CVC, de Boer OJ, van der Wal A, de Mol BAJM, Kluin J. Fibrotic aortic valve disease after radiotherapy: an immunohistochemical study in breast cancer and lymphoma patients. *Cardiovasc Pathol*. 2020; 45: 107176. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2019.107176>.
25. 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 (14): 1476–1484.
26. Handa N, McGregor CGA, Danielson GK et al. Valvular heart operation in patients with previous mediastinal radiation therapy. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71 (6): 1880–1884.
27. Chang AS, Smedira NG, Chang CL, Benavides MM, Myhre U, Feng J et al. Cardiac surgery after mediastinal radiation: extent of exposure influences outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 133 (2): 404–413.

Статья поступила в редакцию 14.07.2022 г.
The article was submitted to the journal on 14.07.2022