

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-1-198-208

ВЛИЯНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОРГАНОВ СРЕДОСТЕНИЯ НА 30-ДНЕВНУЮ ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

М.Н. Соркомов, С.И. Бабенко, Д.А. Титов, А.С. Сачков, М.И. Терехов, Р.А. Серов, Р.М. Муратов

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

Поздние осложнения, затрагивающие сердечно-сосудистую систему, зависят от обширности захвата в радиационное поле структур сердца, кумулятивной дозы воздействия и характеризуются полиморфизмом клинических проявлений. **Цель:** выявление предикторов, влияющих на госпитальную летальность, для оптимизации лечения пациентов с лучевым поражением сердца. **Материалы и методы.** Это исследование одной когорты пациентов, которое с 2004-го по 2018 год носило ретроспективный, а с 2018 года проспективный характер. Конечной точкой исследования считался летальный исход после кардиохирургического лечения клапанной патологии в условиях искусственного кровообращения в течение 30 суток с момента операции. В исследование вошли 86 пациентов (средний возраст 59 ± 13 лет, 81,4% женского пола), подвергшихся кардиохирургической операции клапанной патологии сердца, которые были разделены на 2 группы (обширная, тангенциальная) по этиологии онкологического заболевания. **Результаты.** В послеоперационном периоде в группе с обширным облучением были статистически значимые различия в необходимости проведения пролонгированной вентиляции – отношение шансов (ОШ) 5,17; ДИ 95% 1,7–15,7. Чаще встречались экссудативный плеврит ОШ 3,4 (ДИ 95% 1,1–10,8) и острая почечная недостаточность ОШ 1,2 (ДИ 95% 1,05–1,37). Независимо от послеоперационных осложнений время нахождения в стационаре в группах статистически не отличалось, медиана составила 10,5 (межквартильный интервал 7,25 : 16,75) против 11 (межквартильный интервал 9 : 15,25) дней соответственно. Общая госпитальная летальность – 14 (16,27%) пациентов. В 9 случаях причиной летального исхода была полиорганная недостаточность. В результате многофакторного анализа было выявлено, что обширное облучение при лимфогранулематозе повышает риск госпитальной летальности в 5,099 раза, а увеличение показателя шкалы EuroSCORE II на каждую единицу увеличивает риск госпитальной летальности в 1,19 раза. **Выводы.** Больные с постлучевым поражением клапанов сердца и коронарных артерий с перенесенным тангенциальным облучением в анамнезе могут быть успешно оперированы. Обширное облучение в анамнезе связано с высоким риском развития сердечной и полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: лучевая терапия, кардиохирургические операции, госпитальная летальность.

EFFECT OF MEDIASTINAL RADIOTHERAPY ON 30-DAY MORTALITY AFTER CARDIAC SURGERY

M.N. Sorkomov, S.I. Babenko, D.A. Titov, A.S. Sachkov, M.I. Terekhov, R.A. Serov, R.M. Muratov

Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

Late complications affecting the cardiovascular system depend on the extent of the capture of cardiac structures in the radiation field and the cumulative dose of exposure. They are characterized by polymorphism in clinical manifestations. **Objective:** to identify the predictors influencing in-hospital mortality (IHM) in order to optimize the treatment of patients with radiation-induced heart disease. **Materials and methods.** This is a single-patient cohort study that was retrospective from 2004 to 2018 and prospective from 2018. Death after 30 days following

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. Phone: (495) 414-78-49. E-mail: sorcommn@gmail.com

heart valve surgery (HVS) under artificial circulation was taken as the end point of the study. The study included 86 patients (mean age 59 ± 13 years, 81.4% female) who underwent HVS. They were split into 2 groups (extensive, tangential) depending on the cause of cancer. **Results.** In the postoperative period, the group with extensive irradiation had statistically significant differences in the need for prolonged ventilation, OR 5.17 (CI 95% 1.7–15.7), more frequent exudative pleurisy OR 3.4 (CI 95% 1.1–10.8), and acute renal failure OR 1.2 (CI 95% 1.05–1.37). Regardless of postoperative complications, the length of hospital stay did not differ statistically across the groups, with a median of 10.5 (CI 7.25:16.75) vs. 11 (CI 9:15.25) days, respectively. Overall IHM was 14 (16.27%) patients. Multiple organ failure (MOF) was the cause of death in 9 cases. Multivariate analysis revealed that extensive irradiation for lymphogranulomatosis increased IHM risk by 5.099 times, and an increase in the EuroSCORE II score by every «1» increased IHM risk by 1.19 times. **Conclusion.** Patients with post-radiation damage to heart valves and coronary arteries with a history of tangential irradiation can be successfully operated on. Extensive irradiation in anamnesis is associated with a high risk of heart failure and MOF in the early postoperative period.

Keywords: radiation therapy, cardiac surgery, in-hospital mortality.

ВВЕДЕНИЕ

Лучевая терапия применяется для лечения большинства опухолевых заболеваний грудной клетки. Поздние осложнения, затрагивающие сердечно-сосудистую систему, зависят от обширности захвата в радиационное поле структур сердца, кумулятивной дозы воздействия и характеризуются полиморфизмом клинических проявлений. Многие исследования демонстрируют временную зависимость развития определенных осложнений [1–3]. Так, первым событием лучевого повреждения является ишемическая болезнь сердца, которая может конкурировать с онкологическим заболеванием в первые 5 лет [4]. В отличие от коронарных событий клапанная патология развивается в поздние сроки от момента лучевой терапии и подчиняется «линейно-квадратичной» модели [5, 6]. Лучевое поражение сердца прогрессирует с течением времени и зачастую характеризуется полиморфизмом пораженных структур сердца и экстракардиальной патологии.

Цель: выявление предикторов, влияющих на госпитальную летальность, для оптимизации лечения пациентов с лучевым поражением сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время исследования

В исследование вошли пациенты, проходившие лечение в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ в отделении неотложной хирургии приобретенных пороков сердца (заведующий д. м. н. проф. Р.М. Муратов – 2002–2023 гг., Д.А. Титов – с 2023 г. по настоящее время) в период с июня 2004 года по май 2023 года.

Изучаемая популяция

Основными критериями включения были документированная лучевая терапия в анамнезе, интервал с момента лучевой терапии до развития кардиальной патологии не менее 9 лет, наличие клапанной патологии, требующей хирургической коррекции, 3-я клиническая группа (полное излечение онкологического

заболевания) на момент госпитализации для оперативного лечения клапанной патологии. В соответствии с критериями исследования в настоящее исследование вошли 86 пациентов, которым была проведена лучевая терапия рака молочной железы (тангенциальная) и лимфомы Ходжкина (обширная).

Дизайн исследования

Это исследование одной когорты пациентов, которое с 2004-го по 2018 год носило ретроспективный, а с 2018 года проспективный характер, целью которого явилось выявление предикторов влияющих на госпитальную летальность пациентов с лучевым поражением сердца.

Конечной точкой исследования считался летальный исход после кардиохирургического лечения клапанной патологии в условиях искусственного кровообращения в течение 30 суток с момента операции.

Методы

Все пациенты проходили клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования в соответствии со стандартами оказания помощи пациентам кардиохирургического профиля. Критерии диагностики стеноза и регургитации рассматривались согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (ESC/EACTS) по ведению больных с клапанной патологией сердца, последнее обновление от 2021 года [7]. Для оценки тяжести митрального стеноза был рассчитан морфологический критерий подвижности, толщины створок, степень изменения подклапанных структур и кальциноз фиброзного кольца при помощи эхокардиографии. Для каждого параметра присваивались баллы по степени тяжести поражения от 1 до 4 с суммированием полученных результатов с максимальным значением 16 (критерий Уилкинса) [8]. Для пациентов, имеющих эхокардиографические признаки кальциноза фиброзного кольца митрального клапана, оценивался критерий тяжести поражения, предложенный J. Movva [9]. Оценивалось фиброз-

ное кольцо с присвоением баллов, которые суммировались.

Коронароангиографическое исследование проводилось согласно рекомендациям ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда [10]. Больным с «обширным» облучением показания для выполнения диагностической коронарографии расширялись при наличии клиники ишемической болезни сердца. Для объективной оценки сложности поражения использовалась анатомическая классификация поражения коронарных артерий SYNTAX (Synergy Between PCI With TAXUS and Cardiac Surgery) Score [11].

Для оценки степени тяжести кальциноза структур сердца и пневмофиброза выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки. Подсчет кальция в аортальном клапане, восходящей аорте и коронарных артериях производился по методике, описанной Агатстоуном в 1990 г. [12]. Для определения кальция по шкале Агатстоуна использовался порог затухания 130 Hu (130–199 соответствует 1 баллу, 200–299 – 2 баллам, 300–399 – 3 баллам, 400 и выше – 4 баллам). В соответствии со значением затухания участку кальциноза придавался балл, который в дальнейшем умножался на площадь поражения с суммированием всех значений. Подсчет проводился для каждой структуры с расчетом общего количества кальция для фиброзного кольца митрального клапана, коронарных артерий, восходящей аорты.

Пневмофиброз рассчитывался полуколичественным методом, путем модификации рентгенологических критериев пневмофиброза по шкале от 0 до 3, для каждой доли легкого, где 0 = отсутствие, 1 = линейные полосы, 2 = умеренный фиброз, 3 = тяжелый фиброз с бронхоэктазом. Количество баллов каждой доли суммировалось [13].

Для стратификации риска с учетом характера операции для оценки ожидаемой 30-дневной летальности были применены логистические шкалы EuroSCORE, EuroSCORE II, STS PROM для каждого пациента.

Статистический анализ

Нормальность распределения оценивалась при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Количественные переменные с нормальным распределением обрабатывались методами описательной статистики с расчетом среднего значения, стандартного отклонения, напротив, переменные с иным типом распределения оценивались путем расчета медианы и 1-го и 3-го квартилей. Качественные переменные представлены в виде абсолютных частот и процентов. При сравнении групп с нормальным типом распределения анализ проводили с использованием параметрического метода (t-тест Стьюдента для независимых выборок), остальные данные анализировали с помощью непараметрического метода (тест Манна–Уитни).

Для выявления предикторов госпитальной летальности была использована бинарная логистическая регрессионная модель с исходом «жив/умер» как зависимая переменная. В качестве независимых переменных были использованы сведения о предшествующей лучевой терапии, клинические и инструментальные данные перед оперативным лечением. Для всех статистических результатов был принят уровень значимости 0,05.

Клинический материал

Средний возраст включенных в исследование пациентов составил $58,85 \pm 12,71$ года. Наиболее широко представленной возрастной группой оказались пациенты пожилого возраста – от 60 до 74 лет, они составили 42 (48,84%) пациента. Лица среднего возраста (45–59 лет) – 15 (17,44%), молодого (18–44 лет) возраста – 23 (26,74%) пациента. Самой малочисленной оказалась группа старческого возраста по классификации ВОЗ (75–90 лет), которая была представлена 6 (6,98%) пациентами. Женский пол преобладал над мужским и составил 70 (81,4%) пациентов. По этиологии онкологического заболевания пациенты распределились следующим образом: лимфома Ходжкина (ЛХ) – 41 (46,67%) пациент, рак молочной железы (РМЖ) – 45 (53,33%) – рис. 1.

Для оценки демографических показателей, факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, коморбидной патологии, сочетанных заболеваний, отражающих тяжесть сердечно-сосудистой патологии, и симптомов развития недостаточности кровообращения и функционального состояния в зависимости

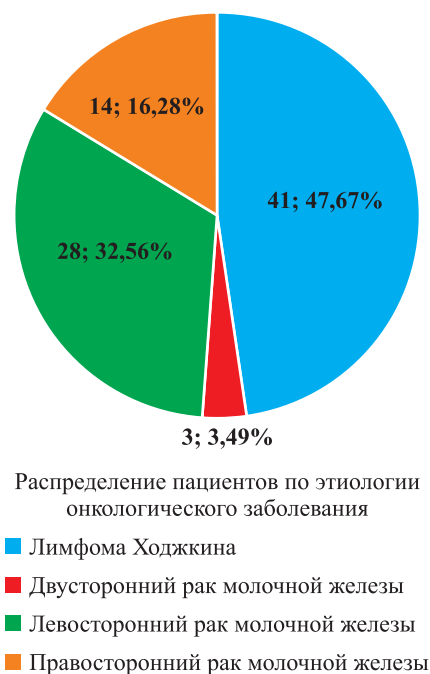


Рис. 1. Структура онкологических заболеваний

Fig. 1. Structure of oncological diseases

ти от типа опухоли и направления ионизирующего облучения по отношению к средостению пациенты были разделены на 2 условные группы: обширное облучение и тангенциальное (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ предоперационных данных показал, что группы имели различия, группа с обширным облучением была значимо моложе, однако при сопоставимой анатомической оценке поражений коронарных артерий в абсолютном значении количество сочетанных поражений было значительно больше. Необходимо отметить, что при обширном облучении поражения коронарных артерий имели проксимальный характер.

При корреляционном анализе Пирсона была выявлена статистическая обратно пропорциональная корреляция между критериями года лучевой терапии

и временем возникновения кардиальной патологии ($r = -0,897$, $p < 0,001$).

Как видно из табл. 2, показатели гемодинамики достоверно не отличались, у большинства пациентов был аортальный стеноз со средним пиковым градиентом 80 ± 28 мм рт. ст. Основными различиями в группах были морфофункциональные показатели левого желудочка. Индексированная масса миокарда была значительно ниже в группе с обширным облучением по сравнению с тангенциальным облучением и составила 122 Гр/м^2 против 156 Гр/м^2 соответственно. Отмечалось также значительно большее число пациентов с концентрической гипертрофией ($84,1\%$ против $46,5\%$, $p < 0,001$). Данный феномен имеет определение «иммобилизирующий интерстициальный фиброз миокарда», при котором нарушается структура эндомизия и перимизия, с постепенным механическим сдавлением миокарда – иммобили-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов Clinical characteristics of patients

Показатель	Тангенциальное (n = 45)	Обширное (n = 41)	Общее (n = 86)	p
Возраст (лет)	67 ± 7	49 ± 11	59 ± 13	0,000
ИМТ (кг/м^2)	$29 \pm 5,06$	$26,33 \pm 4,56$	$27,8 \pm 5$	0,07
ППТ (м^2)	$1,87 \pm 0,15$	$1,87 \pm 0,22$	$1,87 \pm 0,19$	0,910
Интервал между ЛТ и хирургическим лечением кардиальной патологии (лет)	23 ± 9	27 ± 9	25 ± 9	0,044
Возраст на момент ЛТ (лет)	$44,67 \pm 9,29$	$22,37 \pm 9,8$	$34,03 \pm 14,63$	0,000
Женский пол	45 (100)	26 (60,9)	70 (81,4)	0,000
Комбинированная химиотерапия, n (%)	27 (61,4)	36 (87,8)	63 (74,1)	0,005
NYHA III и IV класс, n (%)	44 (53)	39 (47)	82 (95,34)	0,503
Электрокардиостимулятор, n (%)	1 (25)	3 (75)	4 (4,6)	0,262
Артериальная гипертензия, n (%)	37 (62)	23 (38)	60	0,08
Фибрилляция предсердий, n (%)	6 (60)	4 (40)	10 (11,83)	0,605
ИБС, n (%)	5 (26)	14 (74)	19 (22,09)	0,010
Сахарный диабет, n (%)	13 (93)	1 (7)	14 (16,27)	0,001
ХОБЛ ОФВ1 <50–80%	11	19	30	0,006
ОФВ1 <49–39%	2	3	5	
	36,6	63,4	34,88	
	40	60	5,8	
SYNTAX Score	12 [8–16]	10 [3–16,5]	10,5 [4,7–16,2]	0,218
EuroSCORE I	6,35 [3,5–8,4]	3,89 [2,1–6,9]	4,9 [3,2–7,8]	0,008
EuroSCORE II	2,3 [1,6–4,9]	2,4 [1,5–4,4]	2,4 [1,6–4,7]	0,619
STS PROM	4,9 [3,4–6,2]	4,2 [1,9–6,8]	4,7 [2,5–6,9]	0,308
Клиренс креатинина (CKD-EPI)	67 [54–78]	82 [66–104]	72 [57–89]	0,001

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ППТ – площадь поверхности тела; ЛТ – лучевая терапия; NYHA – New York Heart Association; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; SYNTAX Score – систематическая оценка коронарного риска; EuroSCORE I, EuroSCORE II – шкала прогнозирования риска неблагоприятного исхода при операциях на сердце; STS – Общество торакальных хирургов.

Note. ИМТ – body mass index; ППТ – body surface area; ЛТ – radiation therapy; NYHA – New York Heart Association; ИБС – coronary heart disease; ХОБЛ – chronic obstructive pulmonary disease; ОФВ1 – forced expiratory volume in 1 second; SYNTAX Score – Synergy Between PCI With TAXUS and Cardiac Surgery Systematic Coronary Risk Evaluation; EuroSCORE I and EuroSCORE II – European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; STS – Society of Thoracic Surgeons.

заций. Как показывает анализ фракции укорочения средних волокон, имелось незначительное снижение в группе с тангенциальным облучением и сохранная фракция у группы пациентов с обширным облучением, возможно, вследствие высокой доли больных с артериальной гипертензией. Интегральная оценка показателей глобальной продольной деформации левого желудочка показала значительное снижение в группе с обширным облучением ($11,1 \pm 9\%$) и некоторое снижение у пациентов с тангенциальным облучением ($14,5 \pm 3,2\%$). Несмотря на объемную перегрузку у больных с митральной и аортальной недостаточностями, доля пациентов с эксцентрической гипертрофией составила 13,6 и 18,2% при тангенциальном и обширном облучениях соответственно. Таким образом, все вышеописанные показатели можно рассмотреть в контексте фиброза миокарда, развившегося вследствие лучевого воздействия на миокард левого желудочка.

Эхокардиографическая оценка показала высокую частоту встречаемости кальциноза фиброзного коль-

ца митрального клапана у пациентов, перенесших лучевую терапию по поводу рака молочной железы, однако при анализе полуколичественной оценки кальциноза по Мовва значимых различий в группах не было выявлено.

Показатели уровня кальция в структурах сердца имели распространенный характер, в группах статистически значимой разницы не наблюдалось. Следует обратить внимание, что при обширном облучении значительному облучению подвержена легочная ткань. Следствием такого воздействия является распространенный фиброз легочной паренхимы, который достоверно был тяжелее в группе с обширным облучением (табл. 2).

Все больные были оперированы в условиях искусственного кровообращения (табл. 3). При имеющихся различиях медианы времени искусственного кровообращения группы были сопоставимы (137 (105–205) в тангенциальной группе против 177 (130–220) в обширной, $p = 0,084$), однако имелась значимая разница в удлинении пережатия аорты в группе с

Таблица 2

Данные инструментальных методов исследований
Findings from instrumental diagnostic methods

Показатель	Тангенциальное	Обширное	p
<i>Электрокардиографические показатели</i>			
ЧСС до операции (уд/мин)	$78,5 \pm 13,4$	$84,39 \pm 11,1$	0,033
QT (с)	$0,397 \pm 0,05$	$0,404 \pm 0,05$	0,547
QRS (с)	$0,1 [0,09–0,12]$	$0,108 [0,008–0,120]$	0,336
<i>Эхокардиографические данные</i>			
Левое предсердие (см)	$5,1 \pm 1$	$4,2 \pm 0,809$	0,118
Конечный диастолический объем ЛЖ (см)	$122 \pm 35,1$	$127 \pm 41,4$	0,522
ФВ ЛЖ (%)	$64 \pm 10,3$	$62 \pm 11,5$	0,425
Фракция укорочения ЛЖ (%)	$36 \pm 8,05$	$34 \pm 8,03$	0,473
Относительная толщина стенки ЛЖ	$0,55 \pm 0,13$	$0,47 \pm 0,2$	0,016
Фракция укорочения средних волокон (%)	$12,5 \pm 3,16$	$14,29 \pm 3,1$	0,019
Индексированная масса миокарда (г)	$156 \pm 67,1$	$122 \pm 64,2$	0,006
Митральный стеноз (п)	9	10	0,374
Пиковый диастолический градиент на МК (мм рт. ст.)	10 [7,5–13]	11 [9,7–13,5]	0,787
Кальциноз фиброзного кольца (п)	29	12	0,024
Оценка кальциноза, общее количество баллов	7,38 [6,31–8,47]	6,7 [5,15–8,39]	0,802
Оценка Уилкинса	8,9 [7–10,7]	8,37 [7–9,7]	0,454
Недостаточность МК >2-й степени (п)	13	22	0,020
Аортальный стеноз >40 мм рт. ст. (п)	36	27	0,716
Размер фиброзного кольца аортального клапана (мм)	$21,91 \pm 2,44$	$21,7 \pm 2,08$	0,695
Пиковый градиент на АК (мм рт. ст.)	83 [73–93]	75 [65–85]	0,266
Недостаточность АК >2-й степени (п)	8	8	0,916
Систолическое давление ПЖ (мм рт. ст.)	38 ± 23	$46 \pm 17,2$	0,189
<i>Компьютерная томография</i>			
Кальциноз коронарных артерий	681 [204–1158]	857 [442–1273]	0,334
Кальциноз восходящей аорты	3018 [1649–4387]	2136 [1113–3159]	0,785
Кальциноз аортального клапана	3945 [2227–5663]	2802 [1473–4132]	0,895
Кальциноз фиброзного кольца митрального клапана	3872 [1596–6148]	2974 [881–5067]	0,9
Уровень пневмофиброза	3,35 [2,45–4,25]	7,15 [5,9–8,41]	0,0001

обширным облучением (103 (77–124) минуты против 78 (63–109), $p < 0,018$) в силу большого объема операций. В большинстве случаев объем операции ограничивался одноклапанным вмешательством, из которых 51,7% – аортальное протезирование.

В связи с невозможностью выполнения срединной стернотомии (рис. 2) в результате изменений кожи после лучевой терапии в 20,98% ($n = 18$) выполнен альтернативный доступ: J-образная мини-стернотомия по 4-е межреберье и в 1 случае – двухплевральный доступ.

Пролонгированная вентиляция потребовалась 22 (25,58%) пациентам. Наиболее частым осложнением, требующим пролонгированной вентиляции, была сердечная недостаточность, которая развилась у 17 пациентов, внутриаортальная баллонная контрпульсация была применена у 7 пациентов, у 4 экстракорпоральная мембранная оксигенация. Острая

Таблица 3

Объем оперативного вмешательства
Scope of surgical intervention

	Тангенциальное	Обширное	Σ
Одноклапанное вмешательство ($n = 47$)			
Протезирование аортального клапана	30 (66,7%)	14 (34,14%)	44
Пластика митрального клапана	1 (2,2%)	0	1
Протезирование митрального клапана	0	2 (4,9%)	2
Двухклапанное вмешательство ($n = 26$)			
Пластика митрального и трикуспидального клапанов	1 (2,2%)	0	1
Протезирование аортального клапана и пластика трикуспидального клапана	1 (2,2%)	0	1
Протезирование аортального и митрального клапанов	3 (6,7%)	8 (19,5%)	11
Протезирование митрального и трикуспидального клапанов	1 (2,2%)	0	1
Протезирование аортального клапана и пластика митрального клапана	2 (4,4%)	3 (7,3%)	5
Протезирование митрального и пластика трикуспидального клапанов	1 (2,2%)	6 (14,6%)	7
Трехклапанное вмешательство ($n = 13$)			
Протезирование аортального, митрального и трикуспидального клапанов	0	1 (2,2%)	1
Протезирование аортального и митрального клапанов и пластика трикуспидального клапана	4 (8,9%)	5 (12,2%)	9
Протезирование аортального клапана, пластика атриовентрикулярных клапанов	1 (2,2%)	2 (4,9%)	3
Дополнительные процедуры			
Вентрикулопластика по Jatane	0	1	1
Реваскуляризация миокарда	5	14	19
Декальцинация фиброзного кольца с пластикой	3	2	5
Расточка фиброзного кольца аортального клапана	0	1	1
Повторная операция	2	1	3
Перикардэктомия	0	2	2

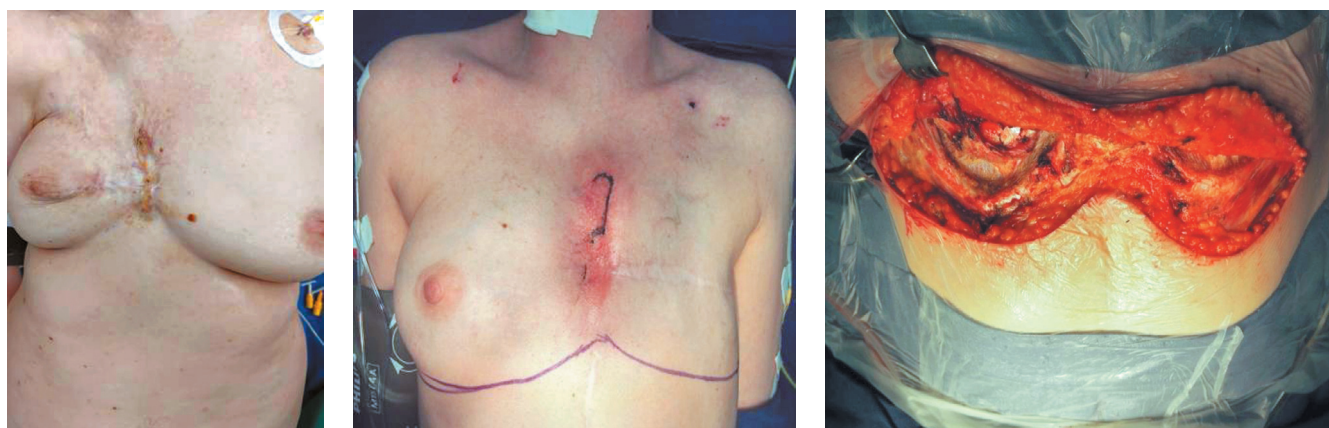


Рис. 2. Лучевое поражение кожных покровов грудной клетки

Fig. 2. Radiation injury to the chest skin

почечная недостаточность развилась у 5 пациентов (рис. 3).

В послеоперационном периоде в группе с обширным облучением были статистически значимые различия в необходимости проведения пролонгированной вентиляции ОШ 5,17 (ДИ 95% 1,7–15,7), чаще встречался экссудативного плеврит ОШ 3,4 (ДИ 95% 1,1–10,8), и острая почечная недостаточность ОШ 1,2 (ДИ 95% 1,05–1,37). Независимо от послеоперационных осложнений время нахождения в стационаре в группах статистически не отличалось, медиана составила 10,5 (межквартильный интервал 7,25 : 16,75) против 11 (межквартильный интервал 9 : 15,25) дней соответственно.

Общая госпитальная летальность 14 (16,27%) пациентов. В 9 случаях причиной летального исхода была полиорганная недостаточность. Причиной развития СПОН в одном случае явилось острое нарушение мозгового кровообращения, в двух случаях – дыхательная недостаточность, в 4 случаях – острая сердечная недостаточность, которая возникла в постперфузионном периоде, для стабилизации гемодинамики которой потребовалось подключение ЭКМО в связи с неэффективностью ВАБК. В 2 случаях ВАБК была подключена уже в отделении ОРИТ в связи с нарастанием признаков сердечной недостаточности.

В 5 случаях непосредственной причиной смерти была острая сердечная недостаточность. Непосредственной причиной сердечной недостаточности у 2 пациентов было возникновение фибрилляции желудочков: в одном случае у больной после аор-

тального протезирования и маммаро-коронарного шунтирования передней межжелудочковой артерии на 3-и сутки и у второго больного с многососудистым поражением коронарных артерий, плохой периферией и аортальным стенозом фибрилляция желудочков возникла на 9-е сутки после ПАК и АКШ. В одном случае возникло ятрогенное повреждение ствола левой коронарной артерии из-за массивного кальциноза артерии. В одном случае на 16-е сутки после двухклапанного протезирования развился ранний протезный эндокардит, было выполнено репротезирование, осложнившееся острой сердечной недостаточностью в постперфузионном периоде. В одном случае острая сердечная недостаточность возникла на этапе восстановления сердечной деятельности после протезирования аортального и митрального клапанов, пластики трикуспидального клапана и аортокоронарного шунтирования передней межжелудочковой артерии. Явления острой сердечной недостаточности не удалось купировать налаживанием внутриаортальной баллонной контрпульсации. Подключение экстракорпоральной мембранной оксигенации не представлялось возможным из-за высокого риска кровотечения.

Патолого-морфологическое исследование проводилось 11 пациентам. Гистологическое исследование сердца выявило замещение интерстициального и периваскулярного пространства коллагеновыми волокнами (рис. 4). Качественный анализ представленных микропрепаратов выявил $33,1 \pm 5,6\%$ замещение коллагеновыми волокнами кардиомиоцитов. У пациентов, подвергшихся «мантийному» облуче-



Рис. 3. Осложнения в послеоперационном периоде и госпитальная летальность

Fig. 3. Postoperative complications and in-hospital mortality

нию, количественный показатель интерстициального фиброза был $32 \pm 3,09\%$. В группе с тангенциальным облучением доля фиброза составила $37 \pm 7\%$.

В результате многофакторного анализа методом пошагового исключения была разработана модель с 2 предикторами (табл. 4), значимо влияющими на

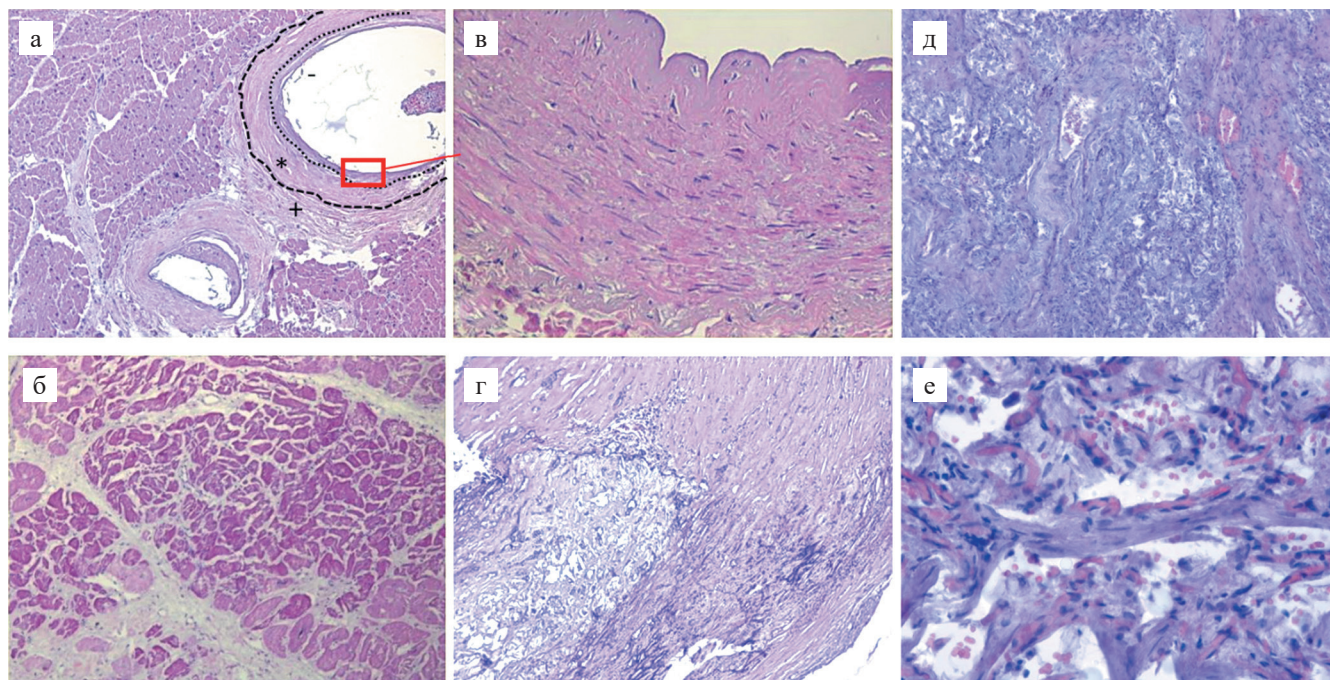


Рис. 4. Гистологическое исследование сердца: а – склероз и гиалиноз всех слоев интрамуральных артерий миокарда, «+» – адвентиция, «*» – медиа, «-» – интима, об. 10, ок. 10; б – фиброз миокарда левого желудочка, фиброз миокарда периваскулярного и интерстициального пространства 42%, об. 20, ок. 10; в – диффузное утолщение и фиброз интимы сосуда, об. 40, ок. 10; г – кальциноз стенки коронарной артерии, об. 20, ок. 10; д, е – фиброз легочной ткани

Fig. 4. Гистологическое исследование сердца: а – sclerosis and hyalinosis of all layers of intramural coronary arteries, «+» – adventitia, «*» – media, «-» – intima lens 10, eyepiece 10; б – left ventricular myocardial fibrosis, myocardial fibrosis of the perivascular and interstitial space 42%, lens 20, eyepiece 10; в – diffuse thickening and fibrosis of the vessel intima lens 40, eyepiece 10; г – coronary artery wall calcification lens 20, eyepiece 10; д and е – pulmonary fibrosis

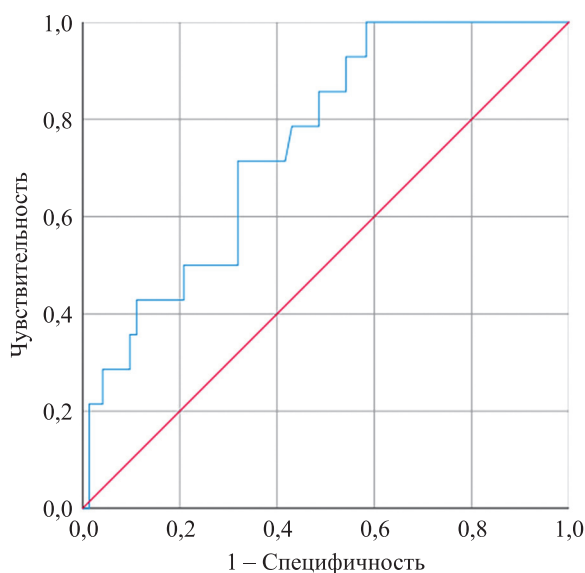


Рис. 5. ROC-кривая прогностической модели развития госпитальной летальности

Fig. 5. ROC curve of the predictive model for the development of in-hospital mortality

Таблица 4

Результаты многофакторного анализа
Multivariate analysis results

	В регрессионный коэффициент	p	ОШ	95% доверительный интервал для ОШ	
				Нижняя	Верхняя
Обширная ЛТ	1,510	0,033	4,526	1,130	18,129
EuroScore II	0,170	0,016	1,185	1,032	1,361
Константа	-3,282	0,000	0,038		

госпитальную летальность, которая показала, что обширное облучение грудной клетки при лимфогранулематозе повышает риск госпитальной летальности в 5,099 раза, а увеличение показателя шкалы EuroSCORE II на каждую единицу увеличивает риск госпитальной летальности в 1,19 раза. Данная прогностическая модель обладала удовлетворительной предсказательной точностью (AUC 75%, ДИ 63–87%) (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с достижениями противораковой терапии заметно значительное снижение смертности от некоторых видов онкологических заболеваний. В контексте долгосрочной перспективы побочные эффекты, связанные с лечением и последующим развитием сердечно-сосудистых осложнений, являются важным аспектом для своевременного выявления и успешного лечения потенциальных пациентов. Именно поэтому в рамках базовой оценки риска сердечной токсичности рекомендуется стратификация перед лечением онкологического заболевания (класс I, уровень доказанности B). Выделение уровней риска при стратификации отдаленных осложнений может частично выделить категорию больных с прогностически неблагоприятным исходом по сердечно-сосудистой системе. Однако ряд принятых мер для улучшения качества лечения, в том числе руководящие документы, были предложены лишь в 1-й декаде XXI века, и как результат 26 августа 2022 года были опубликованы рекомендации Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии, разработанные совместно с Европейским гематологическим обществом (European Hematology Association – EHA), Европейским обществом радиологов-онкологов (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology – ESTRO) и Международным обществом кардиоонкологов (International Cardio-Oncology Society – IC-OS).

Стандарты лечения для данной категории больных не установлены до сих пор, поскольку не существует каких-либо рандомизированных исследований из-за ограниченного количества пациентов (конкурирующее вторичное злокачественное заболевание), а эффект от проведенного лечения мало изучен, в связи с чем для обсуждения и определения хирургических методов лечения рекомендуется использовать мультидисциплинарный командный подход (класс I, уровень доказанности C).

Принципы лечения кардиальной патологии у больных, перенесших радиационную терапию, не отличаются от классических методов, однако несмотря на кажущуюся единичность, парадигма коррекции клапанной патологии, развившейся вследствие лучевого воздействия, имеет ряд своих особенностей. В рекомендациях Европейского кардиологического общества (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии (EACTS) от 2017 года описание клапанной дисфункции после лучевой терапии весьма скудное и ограничивается лишь тем, что она выступает контраргументом для традиционного хирургического лечения аортального стеноза (класс I), предпочтение отдается трансклапанному протезированию аортального клапана на усмотрение команды специалистов. В новых рекомендациях четких ука-

заний по поводу лучевой терапии не предусмотрено. В последних рекомендациях кардиоонкологов ESC от 2022 года для больных, имеющих промежуточный риск осложнений, с тяжелым стенозом аортального клапана, развившимся после лучевой терапии, может рассматриваться альтернативный метод лечения в виде трансклапанного протезирования аортального клапана (класс IIa, уровень B) [14].

В результате корреляционного анализа выявлена обратно-пропорциональная связь ($r = -0,897$, $p < 0,001$) между такими признаками, как год лучевой терапии и интервал развития кардиальной патологии. Установленная корреляционная связь является лишь статистической, не является причинно-следственной связью, непосредственно связанной с лучевой терапией последних лет, так как вызвана наличием совокупности факторов и в первую очередь зависит от усиления контроля после терапии рака у выживших с высоким риском. Так, пациентам, выжившим после лечения рака в детском возрасте, с высоким риском CTR-CVT (сердечно-сосудистая токсичность, связанная с лечением онкологического заболевания) рекомендовано проведение эхокардиографического исследования каждые 2 года (класс IIa, уровень B). Согласно рекомендациям, взрослым ежегодно проводится стратификация риска (класс I, уровень B) с проведением эхокардиографического исследования через 1, 3 и 5 лет после лечения (класс IIa, уровень C).

В настоящее время уделяется повышенное внимание проблемам лечения онкологических заболеваний и, согласно рекомендациям, проводится стратификация риска поздних осложнений. Именно поэтому в нашем исследовании была выделена когорта с обширным облучением. Доказательная база развития сердечной недостаточности после лучевой терапии основывается на дозозависимом эффекте и подчиняется линейной модели развития поздних осложнений. В многоцентровом ретроспективном исследовании «случай–контроль» был продемонстрирован высокий риск развития сердечной недостаточности у лиц, подвергшихся высокому средним дозам облучения левого желудочка [15]. Исследование EBCTCG связало расчетные дозы на сердце с неблагоприятными событиями сердечно-сосудистой системы у 30 000 женщин, наблюдаемых в течение 20 лет. Анализ показал увеличение риска смертей от заболеваний сердечно-сосудистой системы на 3% на каждый 1 Гр средней дозы на сердце [16]. При сравнении групп с обширным и тангенциальным облучениями Brown et al. продемонстрировали, что риск смерти среди пациентов с тангенциальным и минимальным облучением ниже, чем в группе с обширным облучением (ОШ 0,6 95% ДИ: 0,35–1,02, $p = 0,060$) [17].

В проведенном нами метаанализе было продемонстрировано увеличение риска госпитальной ле-

тальности в 4,98 раза (95% ДИ 1,86–13,12; $p < 0,001$) у больных с лучевой терапией в анамнезе в сравнении с контрольной группой, не подвергавшейся лучевой терапии [18].

Также исследование показало, что группа с обширным облучением была значительно моложе, что согласуется с исследованием A. Chang et al., где средний возраст в тангенциальной и обширных группах составил $72 \pm 8,8$ года против 51 ± 13 лет ($p < 0,001$) [19] соответственно. Несмотря на молодой возраст, нарушение кровообращения имело тяжелый характер в связи с сочетанным характером поражения и сопутствующими заболеваниями.

Наши данные косвенно подтверждают, что облучение высокими дозами вызывает значительные изменения со стороны всех структур сердца и является определяющим фактором развития госпитальной летальности. В исследовании госпитальная летальность составила 16,4%, по данным Ejifor, при первичном вмешательстве она достигает 3,8%, а при повторном вмешательстве 17,4% [20]. Потенциальным объяснением такой высокой госпитальной летальности может быть большой объем облучения как следствие высокой кумулятивной дозы облучения левого желудочка. Однако необходимо с осторожностью интерпретировать полученные данные. Во-первых, точная доза облучения структур средостения была известна лишь у части больных из-за давности лучевой терапии. Во-вторых, при лечении рака молочной железы для лучшего контроля опухоли при поражении внутренних квадрантов в период 1970–1980 гг. применялась лучевая терапия внутренней цепи лимфатических узлов (косвенные признаки такого облучения можно наблюдать на рис. 2 в виде кожных проявлений). Возможно, этим объясняется отсутствие различий в кальцинировании структур сердца и восходящей аорты. Тем не менее наши данные указывают на высокую роль интерстициального фиброза миокарда как основополагающего предиктора госпитальной летальности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последствия лучевой терапии, такие как степень кальциноза структур сердца и пневмофиброз легких, а также объем кардиохирургической операции не явились значимыми факторами, влияющими на госпитальную летальность. Больные с постлучевым поражением клапанов сердца и коронарных артерий с перенесенным тангенциальным облучением в анамнезе могут быть успешно оперированы в условиях ИК. Обширное облучение в анамнезе связано с высоким риском развития сердечной и полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде. Для снижения госпитальной летальности необходима более тщательная оценка исходных кар-

диальных и некардиальных осложнений лучевой терапии.

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 Feb 23; 107 (4): djv008. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv008>.
2. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CP, Krol AD, Hauptmann M et al. Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2016 Jan 20; 34 (3): 235–243. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4444>.
3. Van Nimwegen FA, Ntents G, Darby SC, Schaapveld M, Hauptmann M, Lugtenburg PJ et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. *Blood.* 2017 Apr 20; 129 (16): 2257–2265. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-740332>.
4. Atkins KM, Rawal B, Chaunzwa TL, Lamba N, Bitterman DS, Williams CL et al. Cardiac Radiation Dose, Cardiac Disease, and Mortality in Patients With Lung Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jun 18; 73 (23): 2976–2987. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.500.
5. Machann W, Beer M, Breunig M, Störk S, Angermann C, Seufert I et al. Cardiac magnetic resonance imaging findings in 20-year survivors of mediastinal radiotherapy for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Mar 15; 79 (4): 1117–1123. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.054. Epub 2010 Apr 10. PMID: 20385449.
6. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, Tarbell NJ, Treves ST, Diller L et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2004 Aug 1; 22 (15): 3139–3148. doi: 10.1200/JCO.2004.09.109. PMID: 15284266.
7. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022 Feb 12; 43 (7): 561–632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395. Erratum in: *Eur Heart J.* 2022 Feb 18. PMID: 34453165.
8. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J.* 1988 Oct; 60 (4): 299–308. <https://doi.org/10.1136/hrt.60.4.299>.
9. Movva R, Murthy K, Romero-Corral A, Seetha Rammo-han HR, Fumo P, Pressman GS. Calcification of the mitral valve and annulus: systematic evaluation of effects on valve anatomy and function. *J Am Soc Echocardiogr.*

- 2013 Oct; 26 (10): 1135–1142. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.06.014>.
10. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7; 40 (2): 87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>.
 11. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005 Aug; 1 (2): 219–227.
 12. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Mar 15; 15 (4): 827–832. doi: 10.1016/0735-1097(90)90282-t. PMID: 2407762.
 13. Arriagada R, de Guevara JC, Mouriessse H, Hanzen C, Couanet D, Ruffie P et al. Limited small cell lung cancer treated by combined radiotherapy and chemotherapy: evaluation of a grading system of lung fibrosis. *Radiother Oncol*. 1989 Jan; 14 (1): 1–8. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(89\)90002-9](https://doi.org/10.1016/0167-8140(89)90002-9).
 14. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022 Nov 1; 43 (41): 4229–4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
 15. Van Nimwegen FA, Ntents G, Darby SC, Schaapveld M, Hauptmann M, Lugtenburg PJ et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. *Blood*. 2017 Apr 20; 129 (16): 2257–2265. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-740332>.
 16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Long term toxicity of radiation therapy. 2006 Update of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group overview of radiation therapy for early breast cancer; 2007 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 1–5 2007; Chicago.
 17. Brown JA, Aranda-Michel E, Kilic A, Serna-Gallegos D, Bianco V, Thoma FW, Sultan I. Impact of Thoracic Radiation on Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2022 Spring; 34 (1): 136–143. <https://doi.org/10.1053/j.semthvs.2021.01.008>.
 18. Муратов PM, Бабенко СИ, Соркомов МН, Сачков АС. Метаанализ результатов хирургического лечения клапанной патологии после лучевой терапии онкологических заболеваний органов средостения. *Креативная кардиология*. 2023; 17 (4): 453–463. Muratov RM, Babenko SI, Sorkomov MN, Sachkov AS. Meta-analysis of surgical treatment of valvular pathology after radiotherapy for cancer of the mediastinal organs. *Creative cardiology*. 2023; 17 (4): 453–463. doi: 10.24022/1997-3187-2023-17-4-453-463.
 19. 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 Feb; 133 (2): 404–413. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.09.041>.
 20. Ejiofor JI, Ramirez-Del Val F, Nohria A, Norman A, McGurk S, Aranki SF et al. The risk of reoperative cardiac surgery in radiation-induced valvular disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Dec; 154 (6): 1883–1895. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.07.033. Epub 2017 Jul 29. PMID: 28870399.

Статья поступила в редакцию 9.07.2024 г.
The article was submitted to the journal on 9.07.2024