

*В.И. Потиевская<sup>1</sup>, А.А. Ахобеков<sup>2</sup>, Е.В. Хмелевский<sup>1</sup>, Е.В. Кононова<sup>1</sup>*

## **Радиационно-индуцированная ишемическая болезнь сердца**

<sup>1</sup> МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> Клинический Госпиталь Лапино, Группа Компаний «Мать и Дитя», д. Лапино, Московская область, Россия

Лучевая терапия является широко распространенным методом лечения злокачественных новообразований грудной клетки. Сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные лучевой терапией, связаны со значительной заболеваемостью и смертностью. В данном обзоре обсуждается диагностика и лечение радиационно-индуцированной ишемической болезни сердца. Самыми частыми показаниями для проведения лучевой терапии на область средостения являются лимфома Ходжкина и рак молочной железы. Лимфома Ходжкина одна из самых распространенных форм злокачественных новообразований у молодых людей с предполагаемой заболеваемостью 3 на 100 000 населения и 10-летней выживаемостью более 80%. Заболеваемость радиационно-индуцированной ишемической болезнью сердца составляет около 60% среди выживших с лимфомой Ходжкина через 40 лет после лучевой терапии, а риск развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда выше в 3,2 и 2 раза соответственно, по сравнению с общей популяцией.

Рак молочной железы является наиболее распространенной формой злокачественных новообразований среди женщин. В 2017 г. были опубликованы результаты мета-анализа, оценивающего влияние лучевой терапии при раке молочной железы на риск развития ишемической болезни сердца и сердечной смерти. Лучевая терапия при раке молочной железы была связана с увеличением абсолютного риска на 76,4 (95% ДИ 36,8–130,5) случаев ишемической болезни сердца и на 125,5 (95% ДИ 98,8–157,9) случаев сердечной смерти на 100 000 человеко-лет. Риск начал увеличиваться в течение первого десятилетия для смерти от ишемической болезни сердца и со второго десятилетия для общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Существует временной интервал между воздействием лучевой терапии и развитием ишемической болезни сердца. У выживших после лимфомы Ходжкина среднее время развития ишемической болезни сердца может составлять от 2 до 40 лет, а у пациентов с раком молочной

железы около 9–10 лет. Факторы риска для радиационно-индуцированной ишемической болезни сердца включают возраст во время проведения курса лучевой терапии, общую дозу облучения, объем облученной ткани и отсутствие методов экранирования сердца.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, лучевая терапия, онкология, рак молочной железы, лимфома Ходжкина

Лучевая терапия является широко распространенным методом лечения злокачественных новообразований (ЗНО) грудной клетки [1–3]. Сердечно-сосудистые заболевания, индуцированные воздействием лучевой терапии, связаны со значительной заболеваемостью и смертностью [4]. Радиационно-индуцированная кардиотоксичность может проявляться в виде обструктивного поражения коронарных артерий, дегенеративных изменений клапанов сердца с развитием стеноза или недостаточности, рестриктивной кардиомиопатии, перикардита и нарушений проводимости сердца. В данном обзоре обсуждается диагностика и лечение радиационно-индуцированной ишемической болезни сердца (ИБС). Самыми частыми показаниями для проведения лучевой терапии на область средостения являются лимфома Ходжкина и рак молочной железы (РМЖ).

Лимфома Ходжкина — одна из самых распространенных форм ЗНО у молодых людей с предполагаемой заболеваемостью 3 на 100 000 населения и 10-летней выживаемостью более 80% [4–6]. Заболеваемость радиационно-индуцированной ИБС составляет около 60% среди выживших с лимфомой Ходжкина через 40 лет после применения лучевой терапии, а риск развития ИБС и инфаркта миокарда (ИМ) выше в 3,2 и 2 раза соответственно, по сравнению с общей популяцией [5, 7].

РМЖ является наиболее распространенной формой ЗНО среди женщин. Современные методы лечения позволили обеспечить 95% 5-летнюю выживаемость при РМЖ. В 2017 г. были опубликованы результаты мета-анализа, оценивающего влияние лучевой терапии при РМЖ на риск развития ИБС и сердечной смерти. В мета-анализ вошли 39 исследований

с включением 1 191 371 пациента с РМЖ после лучевой терапии. Пациенты, у которых применялась левосторонняя лучевая терапия, по сравнению с пациентами, у которых применялась правосторонняя лучевая терапия, подвергались повышенному риску развития ИБС (ОР 1,29, 95% ДИ 1,13–1,48), сердечной смерти (ОР 1,22, 95% ДИ 1,08–1,37) и смерти от любой причины (ОР 1,05, 95% ДИ 1,01–1,10). При сравнении пациентов с лучевой терапией и без лучевой терапии ОР были 1,30 (95% ДИ 1,13–1,49) для ИБС и 1,38 (95% ДИ 1,18–1,62) для сердечной смертности. Лучевая терапия при РМЖ была связана с увеличением абсолютного риска на 76,4 (95% ДИ 36,8–130,5) случаев ИБС и на 125,5 (95% ДИ 98,8–157,9) случаев сердечной смерти на 100 000 человеко-лет. Риск начал увеличиваться в течение первого десятилетия для смерти от ИБС и со второго десятилетия для общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [8].

Существует временной интервал между воздействием лучевой терапии и развитием ИБС. У пациентов после лечения лимфомы Ходжкина среднее время развития ИБС может составлять от 2 до 40 лет, а у пациентов с РМЖ около 9–10 лет [7, 9, 31].

Факторы риска для радиационно-индуцированной ИБС включают возраст во время проведения курса лучевой терапии, общую дозу облучения, объем облученной ткани и отсутствие методов экранирования сердца. Молодой возраст (<25 лет) во время лучевой терапии и высокая доза облучения связаны с увеличением риска развития радиационно-индуцированной ИБС [5]. До сих пор не установлен безопасный порог облучения. Ранее считалось, что суммарная очаговая доза более 30 Гр повышает риск развития ИБС [10]. Согласно обзору от декабря 2019 г. исследования кардиотоксичности после облучения средостения однозначно показывают линейную зависимость между средней поглощенной дозой для сердца ( $D_{mean}$ ) и риском смерти в результате сердечной недостаточности, особенно когда  $D_{mean}$  превышает 5 Гр [30].

Современные методы визуализации при лучевой терапии помогают минимизировать дозы облучения критических органов, включая воздействие на сердце. Такие методики, как лучевая терапия под визуальным контролем (IGRT), динамическая лучевая терапия с модулированной интенсивностью (IMRT) и стереотаксическая лучевая терапия (SBRT) обеспечивают более эффективное и избирательное лучевое воздействие на опухоль и максимально щадящее воздействие на прилегающие ткани [31].

Новые методы экранирования сердца успешно используются для уменьшения лучевого воздействия на коронарные артерии. Задержка

дыхания с глубоким вдохом и лучевая терапия с модуляцией интенсивности рекомендованы в качестве двух методов, которые должны использоваться для минимизации облучения коронарных артерий [11–14]. Эта комбинация снижает среднюю дозу облучения на сердце примерно на 50% при средней дозе 2–3 Гр [32, 33].

Использование современных технологий протонной терапии вместо традиционного фотонного облучения у пациентов с РМЖ и лимфомой Ходжкина представляется весьма перспективным с точки зрения снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Авторы обзора 13 исследований протонной терапии при лечении РМЖ пришли к выводу, что средние дозы облучения сердца и легких значительно меньше, чем при традиционной фотонной терапии, включая лучевую терапию с модулированной интенсивностью [15].

В другом исследовании наблюдались 138 пациентов с лимфомой Ходжкина после протонной терапии. Уровень 3-летней выживаемости без рецидива для всех пациентов составил 92%, в том числе 96% для взрослых и 87% для педиатрических пациентов ( $p=0,18$ ). В течение 32 мес наблюдения (диапазон 5–92 мес), было отмечено полное отсутствие токсичности, связанной с воздействием радиации, а также отсутствие клинически значимого пневмонита. Для оценки риска развития поздних сердечно-сосудистых и других осложнений требуется более длительное наблюдение за пациентами [16].

Для подтверждения этих потенциальных преимуществ необходимы масштабные сравнительные клинические исследования.

Следует отметить, что при протонной терапии финансовая нагрузка на систему здравоохранения больше, чем при применении фотонных технологий, в том числе новых методик [34].

Патофизиология радиационно-индуцированной ИБС достаточно сложна и плохо изучена. Считается, что ключевым моментом является активизация NF- $\kappa$ B — внутриклеточного сигнального пути, центральным компонентом которого, является транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B). Под воздействием лучевой терапии происходит повышенная продукция провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли-альфа и гамма-интерферон, которые в свою очередь активизируют сигнальный путь NF- $\kappa$ B [17]. В этой связи у пациентов после воздействия лучевой терапии наблюдается хроническое воспаление. Снижение продукции вазоактивных веществ, в том числе оксида азота, наряду с повышением уровня протромботических факторов, приводит к обструкции сосудов микроциркуляторного русла, ишемии, гибели кардиомиоцитов

и фиброзу. В эпикардially расположенных крупных коронарных артериях развивается фиброз всех слоев сосудистой стенки. В отличие от «классической» атеросклеротической бляшки при радиационно-индуцированном поражении коронарных артерий развиваются атеросклеротические бляшки более пролонгированные, гладкие, с выраженным фиброзным компонентом, с меньшим содержанием липидов и более выраженной гиперплазией интимы [18]. Диффузный сосудистый фиброз в результате применения лучевой терапии в сочетании с такими факторами риска развития атеросклероза, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, дислипидемия и курение, приводит к ускоренному развитию стенозов коронарных артерий и ишемии миокарда [19–21].

Диагностика радиационно-индуцированной ИБС имеет некоторые сложности по сравнению с традиционной ИБС. Так, симптомы ИБС у данной категории пациентов могут носить атипичный характер. При этом боли в груди и одышка, являющиеся часто патогномичными для ИБС, могут возникать вследствие перикардита, плеврита, изменений легочной ткани или клапанной патологии, которые тоже являются следствием лучевой терапии. Часто встречаются безболевые формы ишемии миокарда, обусловленные повреждением большого количества нервных окончаний в результате воздействия лучевой терапии. Данная группа пациентов должна вызывать у терапевтов и кардиологов повышенную настороженность в отношении риска развития ИБС. Оценка ишемии миокарда должна проводиться согласно общепринятым рекомендациям по диагностике ИБС. Диагностика включает ЭКГ, ЭхоКГ, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий, МРТ сердца, а также стресс-тесты с физической или медикаментозной нагрузкой.

Характерных для радиационно-индуцированной ИБС ЭКГ-признаков не существует, хотя данный метод исследования может помочь в распознавании бессимптомной ишемии миокарда и ранее перенесенного инфаркта миокарда, что может послужить причиной для более детального обследования пациента. ЭхоКГ помогает в оценке функциональных и структурных изменений сердца. Исследований по использованию стресс — ЭКГ и ЭхоКГ у данной категории пациентов не проводилось, однако можно предположить, что чувствительность и специфичность данных методов обследования будет сопоставима с общей популяцией пациентов с ИБС.

МСКТ коронарных артерий с определением индекса коронарного кальция может быть полезна для динамического наблюдения за состоянием коронарных артерий у пациентов, полу-

чивших лучевую терапию. Однако, необходимо отметить, что исследований, оценивающих прогностическую значимость МСКТ в оценке риска развития радиационно-индуцированной ИБС или инфаркта миокарда, на сегодняшний день нет. МСКТ коронарных артерий с контрастированием в ряде случаев может заменить селективную коронарографию.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца может быть использована для оценки систолической и диастолической функции миокарда, состояния клапанного аппарата, степени распространенности фиброза миокарда, а также изменений в перикарде. Для МРТ сердца, так же, как и стресс методов и МСКТ, специальных исследований у данной категории пациентов не проводилось.

В 2005 г. Marks L. и соавт. были опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования по оценке нарушения перфузии и сократимости миокарда левого желудочка с помощью сцинтиграфии миокарда у пациентов с РМЖ после лучевой терапии [22]. Согласно результатам исследования, нарушения перфузии миокарда через 6, 12, 18, 24 мес после лучевой терапии отмечались у 27, 29, 38, 42% пациентов соответственно. Нарушения перфузии миокарда ассоциировались с нарушением подвижности соответствующих стенок ЛЖ.

В меморандуме европейского кардиологического общества 2016 г. [35] рекомендовано долгосрочное наблюдение у пациентов с медиастинальным облучением в анамнезе, даже в отсутствии симптомов. Для выявления ИБС и поражений магистральных сосудов необходимо начинать скрининг спустя 5 лет после лечения и затем повторять каждые 5 лет. После облучения средостения наблюдается высокая распространенность бессимптомных заболеваний сердца в целом и поражений аортального клапана в частности [36]. Таким образом, скрининг показан всем пациентам в отдаленные сроки после облучения на область грудной клетки.

В консенсусе экспертов EACVI и ASE 2013 г. [37] рекомендованы следующие сроки скрининга:

— перед началом облучения на область грудной клетки пациенты должны пройти скрининг на факторы риска радиационно-индуцированной ишемической болезни сердца (таблица), тщательное клиническое обследование и базовую оценку ЭхоКГ;

— контроль ЭКГ, ЭхоКГ, консультация кардиолога через 5 лет после лечения (если пациенты имеют какие-либо заболевания сердца или высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний) или через 10 лет после лечения (если имеют низкий сердечно-сосудистый риск);

— скрининг следует повторять каждые 5–10 лет, в зависимости от наличия сердечных нарушений и уровня риска сердечно-сосудистых заболеваний;

— при подозрении на ИБС по результатам неинвазивного обследования рекомендуется выполнить коронарографию для оценки анатомии и степени обструкции коронарного русла.

**Факторы риска радиационно-индуцированной ишемической болезни сердца**

1	Облучение на область передней поверхности или левой половины грудной клетки
2	Высокая кумулятивная доза радиации (>30 Гр)
3	Высокая доза облучения (>2 Гр/сут)
4	Возраст <50 лет
5	Расположение опухоли в непосредственной близости от сердца
6	Отсутствие экранирования
7	Сопутствующая химиотерапия (в особенности- антрациклины)
8	Сердечно-сосудистые факторы риска:
	сахарный диабет
	курение
	избыточный вес
	умеренная артериальная гипертензия
	гиперхолестеринемия
9	Предсуществующие сердечно-сосудистые заболевания
	При сочетании лучевой терапии на область передней поверхности или левой половины грудной клетки с любым из остальных факторов риска пациент относится к группе высокого риска

Особенностью поражения коронарного русла после лучевой терапии является вовлечение ствола левой коронарной артерии, проксимальных отделов передней межжелудочковой и правой коронарных артерий. Причиной такого характера поражения является их переднее и центральное расположение в средостении, за счет чего большая доза облучения приходится именно на эти отделы в сравнении с дистально расположенными, боковыми и задними областями коронарного русла. По сравнению с общей популяцией в этой группе пациентов относительный риск смерти от ОИМ оценивается как двойной (ОШ 2,5; ДИ 2,1–2,9), а потребность в реваскуляризации с помощью стентирования или аортокоронарного шунтирования (АКШ) выше в 3,2 и 1,6 раз соответственно [23]. Исследование пограничных поражений коронарных артерий может проводиться с помощью внутрисосудистого ультразвука (ВСУЗИ) или фракционного резервного кровотока (ФРК).

В соответствии с Руководством ESMO в дополнение к подробному медицинскому осмотру, опросу, рутинным анализам крови (например, клинический анализ крови, определение функ-

ций почек и печени) и ЭКГ, базовое обследование для таких пациентов должно включать:

- липидный профиль, тест с физической нагрузкой, коронарография в случае ИБС;
- ЭхоКГ и рентгенография грудной клетки при перикардите;
- ЭхоКГ и МРТ или перфузионная сцинтиграфия сердца при кардиомиопатии;
- 24-часовой холтеровский мониторинг при аритмии;
- Эхо КГ и катетеризация сердца при заболеваниях клапанов [38, 39].

Выбор тактики лечения каждого пациента данной группы должен решаться мультидисциплинарной командой специалистов, с учетом высокого риска осложнений.

Консервативное лечение радиационно-индуцированной ИБС должно проводиться согласно существующим международным рекомендациям и не отличается от подходов в лечении «классической» ИБС. Существуют лишь единичные исследования по консервативной профилактике сердечно-сосудистых осложнений при лучевой терапии. Yu J.M. и соавт. в 2019 г. опубликовали работу по использованию метформина в профилактике сердечно-сосудистых осложнений при лучевой терапии по поводу РМЖ у женщин больных диабетом. В исследование были включены 6993 пациента. Было выявлено статистически значимое снижение частоты всех больших сердечно-сосудистых событий на фоне использования метформина [24]. Boulet J. и соавт. в исследовании с включением 5718 пациентов с ЗНО грудной клетки, головы или шеи, проходящих лучевую терапию, продемонстрировали снижение количества сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений на 15% под воздействием статинов [25].

В 2016 г. были опубликованы результаты обсервационного исследования, в котором сравнивалась долгосрочная смертность после стентирования коронарных артерий у пациентов с ИБС после и без лучевой терапии на область грудной клетки. В исследование вошли 157 пациентов с ИБС после лучевой терапии и 157 пациентов с ИБС без лучевой терапии в анамнезе. Первичной конечной точкой была смертность от всех причин, а вторичной конечной точкой была смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. После наблюдения 6,6±5,5 лет была зарегистрирована 101 смерть; 59 в группе пациентов с лучевой терапией и 42 в группе сравнения (p=0,04). На основе мультивариантного анализа выживаемости пропорциональных рисков Кокса лучевая терапия оставалась независимым предиктором смертности от всех причин (ОР 1,85; 95% ДИ, 1,21–2,85; p=0,004) и сердеч-

но-сосудистой смертности (ОР 1,70; 95% ДИ 1,06–2,89;  $p=0,03$ ). Также независимыми предикторами высокой смертности от всех причин были признаны баллонная ангиопластика или стентирование голометаллическим стентом, балл Syntax >11, функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA >3, курение и возраст >65 лет [26]. В другом исследовании с включением 160 пациентов после стентирования коронарных артерий, которым проводилось медиастинальное облучение перед или после чрескожного коронарного вмешательства, была продемонстрирована сопоставимая с контрольной группой пациентов выживаемость [27].

АКШ при радиационно-индуцированной ИБС имеет худшие результаты по сравнению с общей популяцией. Смертность после любой открытой операции на сердце через 7,6 лет наблюдения выше у пациентов после лучевой терапии чем в общей популяции. При изолированной операции АКШ смертность составила 46% в группе пациентов после лучевой терапии и 28% в общей популяции, а постлучевые изменения сердца и EuroSCORE>8 были связаны с худшими результатами [28, 29]. Хотя проходимость левой маммарной артерии у пациентов после лучевой терапии была хуже, все же ее использование для шунтирования передней межжелудочковой артерии было ассоциировано с лучшими результатами, чем при использовании большой подкожной вены. Существует мнение о плохом заживлении раны после стернотомии у пациентов после лучевой терапии, в связи с чем необходимо учитывать этот риск особенно у пациентов с деформацией грудины и грудной клетки, обусловленной фиброзными изменениями легкого или грудной клетки. Также, на результаты открытых хирургических вмешательств на сердце у пациентов после лучевой терапии влияют фиброзные изменения средостения, усложняющие хирургический доступ, и фиброз легкого, приводящий к респираторным осложнениям в послеоперационном периоде [29].

Кроме ИБС, лучевая терапия может привести к диастолической и систолической дисфункции миокарда. Чаще всего развивается кардиомиопатия по рестриктивному типу, характеризующаяся малым сердечным выбросом и рефрактерностью к стандартной терапии сердечной недостаточности [4]. Сердечная недостаточность может быть также следствием ИБС.

Лучевая терапия может вызывать выраженное атеросклеротическое поражение корня и восходящего отдела аорты. Данная патология в литературе обозначается как «фарфоровая аорта». Она представляет большую проблему при кардиохирургических вмешательствах и чревата

возможными тромбоэмболическими осложнениями, а также диссекцией аорты при интраоперационных манипуляциях, в частности, при ее канюляции по принятой методике. Очень серьезной проблемой является атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий при лучевой терапии опухолей головы и шеи, которое при отсутствии своевременного выявления и лечения может привести к острым нарушениям мозгового кровообращения [4].

С учетом вышеперечисленных данных, вероятно, для пациентов с симптоматической обструктивной ИБС после лучевой терапии при отсутствии тяжелого поражения клапанного аппарата сердца, сначала следует использовать эндоваскулярные методы лечения, если есть технические возможности для их выполнения. Со временем, после присоединения клапанной патологии возможно будет использовать среднюю стернотомию с выполнением открытой операции на сердце.

*Приводим клинический случай лучевого поражения сердца и брахиоцефальных артерий у пациента с лимфомой Ходжкина после лучевой и химиотерапии.*

Пациент А., 55 лет, обратился в стационар в 2018 г. с клиникой сердечной недостаточности высокого функционального класса, возникшей за последние 6 мес и рецидивирующей пневмонией тяжелого течения. Из анамнеза известно, что в 1996 г. проходил лучевую и химиотерапию по поводу лимфомы Ходжкина. На фоне лечения достигнута стойкая ремиссия.

Проведено инструментальное обследование сердечно-сосудистой системы.

ЭКГ: ритм сердца синусовый с ЧСС 85 в 1 мин. Рубцовые изменения по заднебоковой стенке ЛЖ.

ЭхоКГ: нарушение локальной сократимости в виде акинезии задней, и боковой стенок во всех сегментах, и гипокинезии задне-перегородочной стенки во всех сегментах. Глобальная сократимость левого желудочка снижена. ФВ 30%. Дилатация левого желудочка. Кальциноз корня аорты и створок аортального клапана с формированием сочетанного аортального порока (пиковый градиент на аортальном клапане 40 мм рт. ст., недостаточность 2 степени). Недостаточность митрального клапана 3 степени. Эхо-признаки легочной гипертензии, систолическое давление легочной артерии 50 мм рт. ст.

Коронарография и ангиография брахиоцефальных артерий: ИБС. Правый тип кровоснабжения миокарда. Ствол левой коронарной артерии — стеноз тела 55%. передняя межжелудочковая ветвь — сужение на границе с/3-д/3 50% (рис. 1). Огибающая ветвь — на границе

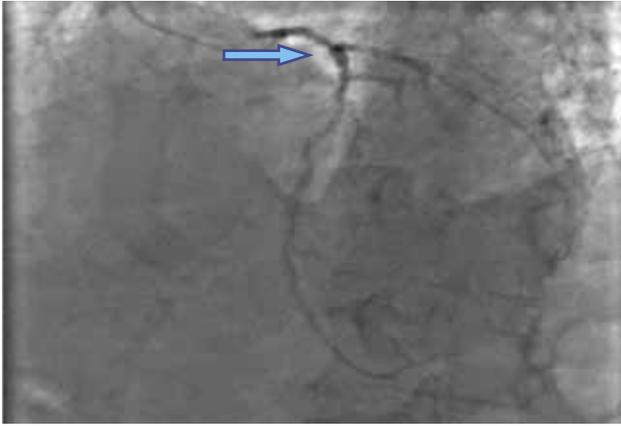


Рис. 1. Стеноз тела ствола ЛКА 55%

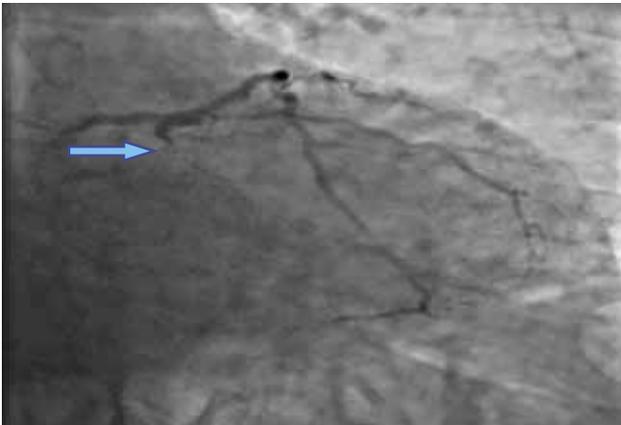


Рис. 2. ОВ окклюзирована, ВТК 1 — 90% стеноз

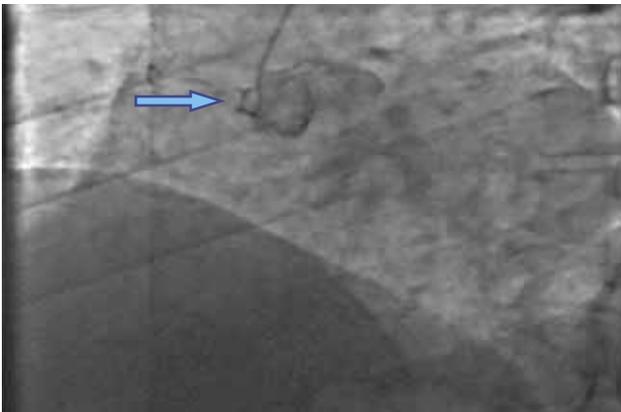


Рис. 3. Окклюзия ПКА

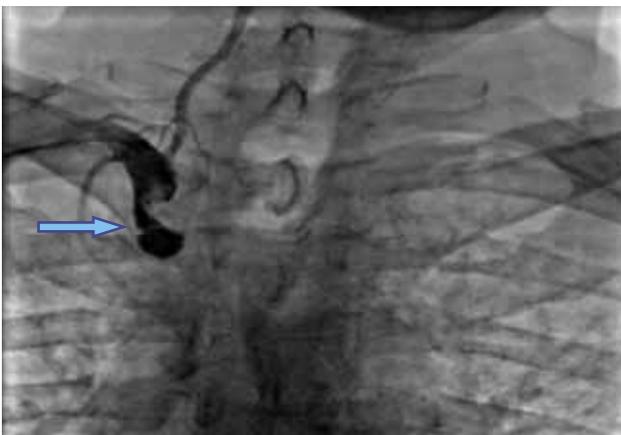


Рис. 4. Стеноз правой подключичной артерии — 95%

п/3-с/3 артерия окклюзирована, постокклюзионный сегмент заполняется по внутрисистемным перетокам. Ветвь тупого края 1 — крупного диаметра, пролонгированное сужение в п/3 90% (рис. 2). Правая коронарная артерия — окклюзирована от устья, постокклюзионный сегмент заполняется по межсистемным перетокам (рис. 3). Стеноз правой подключичной артерии — 95% (рис. 4).

Пациенту выполнено стентирование правой подключичной артерии. Попытка стентирования ОВ и ВТК безуспешна.

Проводилась комплексная терапия ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности, на фоне которой сердечная недостаточность частично разрешилась, ФВ повысилась до 42%.

История данного пациента является ярким примером лучевого поражения коронарных артерий, приведшего к ИБС, ИМ и сердечной недостаточности, поражению аортального и митрального клапана и брахиоцефальных артерий.

### Заключение

Радиационно-индуцированная ИБС является сложной, недостаточно изученной патологией, для которой характерны высокая частота и высокий риск смерти. Медикаментозная профилактика и лечение радиационно -индуцированной ИБС и других сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных мало изучена. Требуется проведение крупных рандомизированных исследований для разработки эффективных мер медикаментозной профилактики и лечения. Вероятно, использование препаратов для лечения ИБС и сердечной недостаточности (иАПФ, БРА, бета-блокаторы, статины, антиагреганты) будет целесообразным перед и во время лучевой терапии для пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений или с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями. Для данной категории пациентов требуется повышенная настороженность терапевтов и кардиологов, поскольку риск развития ИБС сохраняется и увеличивается через десятилетия после лучевой терапии, а симптомы часто могут быть нетипичными для ИБС. Тщательная оценка патологии миокарда, клапанов сердца и коронарной анатомии должна проводиться перед принятием решения о выборе тактики реваскуляризации миокарда у пациентов после лучевой терапии. Такой подход позволит минимизировать осложнения и улучшить прогноз у данной категории пациентов.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

*Финансирование*

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Liljegren G, Holmberg L, Bergh J et al. 10-Year Results After Sector Resection With or Without Postoperative Radiotherapy for Stage I Breast Cancer: A Randomized Trial // *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(8):2326–2329. doi:10.1200 / JCO.1999.17.8.2326
- Афонин Г.В., Рагулин Ю.А., Гулидов И.А. Ускоренные режимы адьювантной лучевой терапии в лечении рака молочной железы // *Исследования и практика в медицине*. 2017;4(3):66–74. doi:org/10.17709/2409-2231-2017-4-3-6 [Afonin GV, Ragulin YuA, Gulidov IA. Accelerated regimens of adjuvant radiation therapy in the treatment of breast cancer // *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2017;4(3):66–74 (In Russ.)]. doi:org/10.17709/2409-2231-2017-4-3-6
- Демина Е.А., Леонтьева А.А., Рябухина Ю.Е. и др. Место лучевой терапии в современном лечении лимфомы Ходжкина // *Злокачественные опухоли*. 2015;4(2):39–43 [Demina EA, Leontyeva AA, Ryabukhina YuE et al. The place of radiation therapy in modern treatment of Hodgkin's lymphoma // *Zlokachestvennyye opukholi*. 2015;4(2):39–43 (In Russ.)].
- Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation // *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2319–2328. doi:org/10.1016/j.jacc.2013.01.090
- 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. doi:10.1001 / jamainternmed.2015.1180
- Авдеев Ю.В., Полтавская М.Г., Шорников С.Б., Сыркин А.Л. Патология сердца в отдаленные сроки после химиолучевой терапии лимфогранулематоза с поражением внутригрудных лимфатических узлов // *Врач*. 2009;9:72–76 [Avdeev YuV, Poltavskaya MG, Shornikov SB, Syркиn AL. Long-term cardiac pathology after chemoradiation therapy of lymphogranulomatosis with damage to the intrathoracic lymph nodes // *Vrach*. 2009;9:72–76 (In Russ.)].
- Mousavi N, Nohria A. Radiation-induced cardiovascular disease // *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2013;15:507–517. doi:10.1007 / s11936-013-0259-0
- Cheng YJ, Nie XY, Ji CC et al. Long-Term Cardiovascular Risk After Radiotherapy in Women With Breast Cancer // *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005633. doi:10.1161 / JAHA.117.005633
- Kupeli S. Risks and diagnosis of coronary artery disease in Hodgkin lymphoma survivors // *World J Cardiol*. 2014;6:555–661. doi:10.4330 / wjc.v6.i7.555
- Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease // *JAMA*. 1993;270:1949–55. doi:10.1001 / jama.1993.03510160067031
- 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. doi:10.1056 / NEJMoa1209825
- Sato K, Mizuno Y, Fuchikami H et al. Comparison of radiation dose to the left anterior descending artery by whole and partial breast irradiation in breast cancer patients // *J Contemp Brachytherapy*. 2015;7:23–28. doi:10.5114 / jcb.2014.47891
- Welsh B, Chao M, Foroudi F. Reducing cardiac doses: a novel multi-leaf collimator modification technique to reduce left anterior descending coronary artery dose in patients with left-sided breast cancer // *J Med Radiat Sci*. 2017;64:114–9. doi:10.1002 / jmrs.191
- Armenian SH, Lacchetti C, Barac A et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline // *J Clin Oncol*. 2017;35:893–911. doi:10.1200 / JCO.2016.70.5400
- Kammerer E, Le Guevelou J, Chaikh A et al. Proton therapy for locally advanced breast cancer: a systematic review of the literature // *Cancer Treat Rev*. 2018;63:19–27. doi:10.1016 / j.ctrv.2017.11.006
- Hoppe B, Tseng Y et al. Consolidative proton therapy after chemotherapy for patients with Hodgkin lymphoma // *Annals of Oncology*. 2017;28:2179–2184. doi:10.1093 /annonc / mdx287
- Napetschnig J, Wu H. Molecular Basis of NF-κB Signaling // *Annual Review of Biophysics*. 2013;42:443–468. doi:10.1146 / annurev-biophys-083012-130338.
- Armanious MA, Mohammadi H, Khodor S et al. Cardiovascular effects of radiation therapy // *Curr Probl Cancer*. 2018;42(4):433–442. doi:10.1016 / j.crrprblcancer.2018.05.008
- Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update // *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:317659. doi:org/10.4061/2011/317659
- Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation // *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2319–2328. doi:org/10.1016/j.jacc.2013.01.090
- 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. doi:10.1136 / hrt.69.6.496
- Marks LB, Yu X, Prosnitz RG et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:214–223. doi:10.1016 / j.ijrobp.2005.01.029.
- Veeragandham RS, Goldin MD. Surgical management of radiation-induced heart disease // *Annals of Thoracic Surgery*. 1998;65(4):1014–1019. doi:10.1016 / s0003-4975 (98) 00082-4
- Yu JM, Hsieh MC, Qin L et al. Metformin reduces radiation-induced cardiac toxicity risk in patients having breast cancer // *Am J Cancer Res*. 2019;9(5):1017–1026.
- Boulet J, Pe a J, Hulten EA et al. Statin use and risk of vascular events among cancer patients after radiotherapy to the thorax, head, and neck // *J Am Heart Assoc*. 2019;8(13):e005996. doi:org/10.1161/JAHA.117.005996
- 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:e003483. doi:10.1161 / CIRCINTERVENTIONS.115.003483
- Liang JJ, Sio TT, Slusser JP et al. Outcomes after percutaneous coronary intervention with stents in patients treated with thoracic external beam radiation for cancer // *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:1412–1420. doi:10.1016 / j.jcin.2014.05.035
- Wu W, Masri A, Popovic ZB et al. Long-term survival of patients with radiation heart disease undergoing cardiac sur-

- gery: a cohort study // *Circulation*. 2013;127:1476–1485. doi:10.1161 / CIRCULATIONAHA.113.001435
29. Chang AS, Smedira NG, Chang CL et al. Cardiac surgery after mediastinal radiation: extent of exposure influences outcome // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:404–413. doi:org/10.1016/j.jtcvs.2006.09.041
  30. Ratoso I, Ivanetic P. Cardiotoxicity of mediastinal radiotherapy // *Rep Pract Oncol Radiother*. 2019;24(6):629–643. doi:10.1016 / j.rpor.2019.09.002.
  31. Menezes KM et al. Radiation Matters of the Heart: A Mini Review // *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:83. doi:10.3389 / fcv.2018.00083
  32. Swanson T, Grills IS, Ye H et al. Six-year experience routinely using moderate deep inspiration breath-hold for the reduction of cardiac dose in left-sided breast irradiation for patients with early-stage or locally advanced breast cancer // *Am J Clin Oncol*. 2013;36:24–30. doi:10.1097 / COC.0b013e31823fe481
  33. Hayden AJ, Rains M, Tiver K. Deep inspiration breath hold technique reduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancer // *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012;56:464–472. doi:10.1111/j.1754-9485.2012.02405
  34. Liao ZX et al. Does Proton Therapy Offer Demonstrable Clinical Advantages for Treating Thoracic Tumors? // *Seminars in Radiation Oncology*. 2018;28(2):114–124. doi:10.1016 / j.semradonc.2017.11.002
  35. Zamorano JL et al. 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 (ESC) // *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):9–42. doi:org/10.1093/eurheartj/ehw211
  36. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation // *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:743–749. doi:org/10.1016/S0735-1097(03)00759-9
  37. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: A report from the European association of cardiovascular imaging and the American Society of echocardiography // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:721–740. doi:org/10.1093/eurheartj/ehw211
  38. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A et al. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: The role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease // *Eur Heart J*. 2014;35:612–623. doi:10,1093 / eurheartj / eht114
  39. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann Oncol*. 2010;21(5):277–282. doi:10,1093 / annonc / mdq200

Поступила в редакцию 15.12.2021 г.

*V.I. Potiyevskaya<sup>1</sup>, A.A. Ahobekov<sup>2</sup>, E.V. Khmelevsky<sup>1</sup>, E.V. Kononova<sup>1</sup>*

### Radiation-induced ischemic heart disease

<sup>1</sup> P.A. Gertsen Moscow Scientific Research Oncology Institute — a Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
<sup>2</sup> Clinical Hospital Lapino, Group of Companies «Mother and Child», village Lapino, Moscow region, Russia

Radiation therapy is a widely used treatment for malignant neoplasms of the chest. Radiation-related cardiovascular disease is associated with significant morbidity and mortality. This review discusses the diagnosis and treatment of radiation-induced coronary artery disease. The most common indications for radiotherapy to the mediastinal region are Hodgkin's lymphoma and breast cancer. Hodgkin's lymphoma is one of the most common forms of malignant neoplasms in young people, with an estimated incidence of 3 per 100 000 population and a 10-year survival rate of more than 80%. The incidence of radiation-induced coronary heart disease is about 60% among survivors with Hodgkin's lymphoma 40 years after radiation therapy, and the risk of coronary heart disease and myocardial infarction is 3.2 and 2 times higher, respectively, compared to the general population.

Breast cancer is the most common form of malignant neoplasm among women. In 2017, a meta-analysis was published evaluating the effect of radiation therapy for breast cancer on the risk of coronary heart disease and cardiac death. Radiation therapy for breast cancer was associated with an increase in the absolute risk of 76.4 (95% CI 36.8–130.5) cases of coronary heart disease and 125.5 (95% CI 98.8–157.9) cases cardiac death per 100 000 person-years. The risk began to increase during the first decade for death from coronary heart disease and from the second decade for overall death from cardiovascular disease. There is a time lag between exposure to radiation therapy and the development of coronary artery disease. In survivors of Hodgkin's lymphoma, the average time to develop coronary artery disease can range from 2 to 40 years, and in patients with breast cancer, about 9–10 years. Risk factors for radiation-induced coronary artery disease include age at the time of radiation therapy, total radiation dose, amount of tissue exposed, and lack of cardiac shielding techniques.

**Key words:** coronary heart disease, radiation therapy, oncology, breast cancer, Hodgkin's lymphoma

### Сведения об авторах

*Потиевская Вера Исааковна*, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, заведующая отделением кардиологии. МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России. Москва, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., д.3

*Ахобеков Альберт Амалиевич*, канд. мед. наук, заведующий отделением кардиологии, Клинический Госпиталь Лапино, Группа Компаний Мать и Дитя, д. Лапино, Московская область, alber-t7@mail.ru

*Хмелевский Евгений Витальевич*, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., д.3

*Кононова Елена Владиславовна*, врач отделения кардиологии. МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., д.3

*Potiyevskaya Vera* Isaakovna, MD, Chief Researcher, Head of the Department of Cardiology. P.A. Gertsen Moscow Scientific Research Oncology Institute — a Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125284, Moscow, 2nd Botkinsky ave., 3

*Ahobekov Al'bert* Amalievich, PhD, Head of the Department of Cardiology. Clinical Hospital Lapino, Group of Companies Mother and Child, village Lapino, Moscow region, Russia, alber-t7@mail.ru

*Khmelevsky Evgenii* Vital'evich, MD, Professor, Head of the Department of Radiation Therapy, P.A. Gertsen Moscow Scientific Research Oncology Institute — a Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125284, Moscow, 2nd Botkinsky ave., 3

*Kononova Elena* Vladislavovna, doctor of the department of cardiology. P.A. Gertsen Moscow Scientific Research Oncology Institute — a Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125284, Moscow, 2nd Botkinsky ave., 3