

12. Krzanowski M. Imaging of all three coronary arteries by transthoracic echocardiography. An illustrated guide / M. Krzanowski, W. Bodziora, P. P. Dimitrow // *Cardiovasc. Ultrasound*. 2003. Vol. 1. 16 p. URL: <http://www.cardiovascularultrasound.com/content/1/1/16> (дата обращения — 27.03.2013).
13. Measurement of coronary flow reserve in the anterior and posterior descending coronary arteries by transthoracic Doppler ultrasound / P. Voci [et al.] // *Am. J. Cardiol*. 2002. Vol. 90. N 9. P. 988–991.
14. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: comparison with invasive technique / T. Hozumi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1998. Vol. 32. N 5. P. 1251–1259.
15. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the right coronary artery by transthoracic Doppler echocardiography: Comparison with intracoronary doppler guide-wire / Y. Ueno [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2002. Vol. 15. N 10. P. 1074–1079.
16. Noninvasive coronary flow reserve assessed by transthoracic coronary Doppler ultrasound in patients with left anterior descending coronary artery stents / F. Pizzuto [et al.] // *Am. J. Cardiol*. 2003. Vol. 91. N 5. P. 522–526.
17. Noninvasive evaluation of internal thoracic artery and left anterior descending coronary artery anatomic sites using transthoracic Doppler echocardiography: comparison with coronary arteriography / N. Hirata [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2003. Vol. 126. N 4. P. 1080–1086.
18. Non-invasive half millimetre 32 detector row computed tomography angiography accurately excludes significant stenoses in patients with advanced coronary artery disease and high calcium scores / M. A. S. Cordeiro [et al.] // *Heart*. 2006. Vol. 92. N 5. P. 589–597.
19. Transthoracic Doppler echocardiography as a noninvasive tool to assess coronary artery stenoses — a comparison with quantitative coronary angiography / M. Saraste [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2005. Vol. 18. P. 679–685.
20. Usefulness of coronary fractional flow reserve measurements in guiding clinical decisions in intermediate or equivocal left main coronary stenoses / J. Courtis [et al.] // *Am. J. Cardiol*. 2009. Vol. 103. N 7. P. 943–949.
21. Value of acceleration flow and the prestenotic to stenotic coronary flow velocity ratio by transthoracic color Doppler echocardiography in noninvasive diagnosis of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty / T. Hozumi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2000. Vol. 35. P. 164–168.
22. Youn H.-J. Demonstration of coronary artery flow using transthoracic Doppler echocardiography / H.-J. Youn, E. Foster // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2004. Vol. 17. N 2. P. 178–185. ■

## Радиационные поражения сердца

М. Н. Левчук, Б. Б. Бондаренко

### Radiation-Induced Heart Damage

М. N. Levchuk, B. B. Bondarenko

**В** последние десятилетия проблема поражений сердца вследствие радиационного воздействия приобрела новое значение, прежде всего в связи с существенным увеличением в современном мире числа лиц, подвергшихся радиационному воздействию, как локальному, так и общему. Вплоть до второй половины прошлого века сердце относили к радиорезистентным органам. **Цель** данного обзора — привлечь внимание широкого круга врачей к актуальной проблеме лучевого поражения сердца.

Первые сообщения о радиационном поражении сердечно-сосудистой системы появились в 1960-е годы. Результаты наблюдений, позволившие прийти к первым клиническим и патологическим обобщениям, относятся к 80-м годам XX века. К настоящему времени признается реальность высокой частоты постлучевых поражений сердца. Их значительная вариабельность (1–80%) обусловлена в первую очередь продолжительностью наблюдений и специализацией источников публикаций (авторы — онкологи, гематологи, кардиологи, хирурги) [2, 6, 8, 9]. Общеизвестно, что среди пациентов с лимфомой Ходжкина, проходивших курс радиационной терапии, сердечно-сосудистые заболевания — одна из основных причин смерти, поскольку этой категории больных свойственен повышенный риск возникновения ИБС, пороков сердца, перикардитов, ХСН и внезапной смерти [14, 16, 17]. Так, Т. Girinsky и J. M. Cosset [9], анализируя собственные и литературные дан-

ные о последствиях лучевой терапии в дозе 40 Гр, нашли, что возникновение хронического перикардита имело место почти у 5% больных, повреждений клапанов сердца различной степени — в 15–30% случаев, стенокардии — у 5–10% и нарушений проводимости — у 5% больных. По данным V. King и соавт. [26], риск фатальных инфарктов миокарда у больных лимфо-гранулематозом спустя 10 лет после лучевой терапии возрастает в 2,8 раза, а согласно результатам метаанализа восьми рандомизированных исследований, среди женщин, прошедших курс лучевой терапии из-за рака грудной железы, выявлено увеличение сердечно-сосудистой смертности на 62% [7]. При этом обращается внимание на прямую зависимость между длительностью наблюдения за больными после радиационного воздействия и частотой и тяжестью поражений сердца.

Принято выделять острые повреждения сердечно-сосудистой системы, возникающие в процессе проведения лучевой терапии или в ближайшее время после ее завершения, и поздние, развивающиеся в отдаленные сроки и характеризующиеся необратимыми морфологическими изменениями структур сердца. Ранним (острым) изменениям свойственна тотальная воспалительная реакция, выражающаяся в развитии перикардита, миокардита или эндокардита и клинически проявляющаяся нарушениями ритма и проводимости, снижением сократительной способности миокарда и его ишемией. В миокарде наряду с воспалительными изменениями обнаруживаются

гистологические признаки дистрофии [1, 8, 9]. Клинические проявления через длительное время после лучевой терапии связаны с прогрессированием атеросклероза и фиброзных изменений миокарда, перикарда, клапанов сердца. В этих условиях формируются рестриктивная миокардиопатия, констриктивный перикардит, ИБС, клапанные пороки, нарушения ритма и проводимости, легочная гипертензия, ХСН.

В последнее десятилетие для обозначения всего комплекса клинически значимых поражений структур сердца, возникающих в результате облучения, в англоязычной литературе предлагается пользоваться термином «радиационно индуцированная болезнь сердца» [13, 19]. Однако актуальна последующая детализация диагноза с указанием остроты, характера и проявлений поражений сердца. С учетом сказанного выше имеет клиническое и прогностическое значение срок, прошедший со времени проведения лучевой терапии, в частности для пациентов с планируемыми интервенционными вмешательствами — ангиопластикой и стентированием коронарных артерий.

При анализе последствий радиационного поражения у лиц, перенесших ядерные бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, было отмечено, что у них риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в период с 1950 по 1990 г. носил дозозависимый характер и увеличивался на 14% начиная с дозы 1 Гр [25]. Согласно опубликованным в 2000 г. результатам многолетнего наблюдения за ликвидаторами аварии на Чернобыльской АЭС, с сердечно-сосудистыми заболеваниями связано 34,6% смертей [21], при этом средние дозы внешнего облучения составили 0,25 Гр в 1986 г., 0,1 Гр в 1987 г. и 0,05 Гр в 1988 г. [4], т. е. значительно меньше доз, используемых при лучевой терапии.

Для обеспечения профилактики постлучевых кардиальных осложнений доза облучения области сердца не должна превышать 30 Гр [9]. Это достигается как ранней диагностикой рака, позволяющей избежать облучения внутригрудных лимфоузлов, так и применением новых методик лучевой терапии (тангенциальные поля, 3D-планирование и др.), при использовании которых уменьшается доза радиации.

Большое значение придается и возрасту пациентов на момент облучения. Многочисленные наблюдения свидетельствуют, что риск поражения сердечно-сосудистой системы при радиационном облучении наиболее высок у лиц молодого возраста, перенесших радиотерапию до 40 лет [14, 16–18]. Облучение зоны средостения у детей и подростков, больных лимфогранулематозом, сопровождается ростом кардиальной смертности уже в течение первых пяти лет после радиотерапии [11].

Радиационные поражения сердечно-сосудистой системы могут возникать в отсутствие других факторов риска кардиологических заболеваний. Наряду с этим считается, что классические факторы риска (артериальная гипертензия, курение и гиперлипидемия) увеличивают риск прогрессирования радиационно обусловленных изменений сердца и требуют более агрессивной терапии [5, 23, 24]. Сочетание радио- и химиотерапии увеличивает риск возникновения и более быстрого прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [9, 12].

Согласно литературным данным, у 5–50% пациентов, подвергшихся радиотерапии, диагностируется острый или хронический перикардит [2, 9]. Возникающие непосредственно после облучения острые перикардиты в случаях быстрого накопления выпота могут сопровождаться развитием тампонады сердца. Это диктует необходимость обязательного эхокардиографического контроля такого рода больных. Хронические перикардиты

отличаются длительным течением, могут возникать в сроки от нескольких месяцев до нескольких лет после лучевой терапии и протекать бессимптомно при медленном накоплении небольшого объема выпота. Описываются и случаи тяжелого констриктивного перикардита, требующего хирургического лечения [10].

Для постлучевой кардиомиопатии характерны интерстициальный фиброз, нарушение диастолической функции желудочков сердца с развитием в дальнейшем ХСН [13, 19, 20]. На ЭКГ изменения обычно выражаются в неспецифических смещениях сегмента ST, низком вольтаже зубцов, появлении и прогрессировании нарушений ритма сердца, развитии внутрижелудочковых блокад. Описано и развитие полной атриовентрикулярной блокады, потребовавшей имплантации кардиостимулятора [6, 20].

На повышенный риск возникновения и прогрессирования ИБС как следствие облучения одними из первых обратили внимание К. J. Totterman и соавт. [27], описавшие острый инфаркт миокарда у 12-летнего мальчика, случившийся спустя семь лет после радиотерапии. В дальнейшем было установлено, что в постлучевом периоде в коронарных артериях наблюдаются усиленная пролиферация интимы и фиброзные изменения наряду с прогрессированием атеросклероза независимо от других факторов риска его развития [5, 23, 24]. По данным ангиографии или КТ находят кальциноз проксимальных сегментов коронарных артерий. Постлучевому повреждению подвергаются и внутренние грудные артерии, что исключает возможность их использования для коронарного шунтирования [24]. Есть все основания предполагать, что пусковая роль принадлежит индуцируемой радиационным воздействием эндотелиальной дисфункции [3].

Что касается радиационного поражения клапанов сердца, то первые изменения в них возникают в среднем через 4,5 года после облучения. Они выражаются в фиброзировании эндокарда створок клапанов и появлении очагов кальцификации при отсутствии утолщения и уплотнения створок, свойственных ревматическим эндокардиальным изменениям [22]. При аутопсии больных молодого возраста, прошедших курс радиационной терапии, частота выявления такого рода изменений достигала 81% [6]. В последующем (в среднем через 11,5 года) при эхокардиографическом исследовании выявляется бессимптомная патология одного или нескольких клапанов в виде гемодинамически незначимых недостаточности или стеноза, которые обычно в течение последующих пяти лет прогрессируют до симптомной формы [15, 20]. Наиболее часто поражение затрагивает митральный и аортальный клапаны при том, что необходимость в кардиохирургическом вмешательстве возникает в большей степени по поводу развития критического аортального стеноза [20]. Резкое прогрессирование клапанной недостаточности характерно для случаев возникновения разрывов фиброзно измененных структур клапанного аппарата [15]. Патология клапанов постлучевой природы часто сочетается с поражением коронарных артерий и проводящей системы сердца, с развитием ХСН. Сочетанные поражения структур сердца определяют худший прогноз пациентов, получавших лучевую терапию, по сравнению с больными с классическими (ревматическими) пороками сердца и значительно более высокую интраоперационную и непосредственную послеоперационную смертность [15]. С учетом характера пострадиационных изменений миокарда есть все основания полагать, что в такого рода условиях особое значение приобретает адекватность интраоперационной защиты сердечной мышцы.

### Заключение

Представленные в настоящем обзоре материалы подтверждают представление о необходимости особой кардиологической настороженности в отношении больных онкологического и гематологического профиля с поражением органов грудной клетки,

получавших по этому поводу лучевую терапию, независимо от сроков ее проведения. Высокая частота развития у этой категории больных сердечно-сосудистой патологии определяет и актуальность особого контроля за такими традиционными факторами риска, как артериальная гипертензия, курение и гиперлипидемия.

### Резюме

Теоретические и клинические аспекты проблемы радиочувствительности сердечно-сосудистой системы приобретают особую значимость в условиях увеличения числа больных, подвергающихся радиационному воздействию при лечении онкологических и гематологических заболеваний.

**Цель обзора** — привлечь внимание широкого круга врачей к актуальной проблеме лучевого поражения сердца. Большое значение имеет участие кардиолога в последующем наблюдении за данной категорией больных для своевременной диагностики кардиологических изменений и контроля за традиционными факторами риска — артериальной гипертензией, гиперлипидемией и курением.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, сердечно-сосудистые заболевания, эндотелиальная дисфункция.

### Summary

The number of patients exposed to radiation as part of the treatment for tumors or hematologic disorders is increasing. This makes theoretic and clinical issues related to radiosensitivity of the cardiovascular system particularly important.

**Objective of the Review:** To raise the level of awareness among a wide range of doctors about the importance of radiation-induced heart damage. These patients require cardiology consultations as part of their follow-up care. Such consultations are extremely important and allow for timely detection of heart problems and control of conventional risk factors, such as hypertension, hyperlipidemia, and smoking.

**Keywords:** radiotherapy, cardiovascular diseases, endothelial dysfunction.

### Литература

- Доценко В. Н. Синдром миокардиодистрофии в позднем периоде хронической лучевой болезни и его исходы / В. Н. Доценко, Н. И. Мизунова // *Радиация и риск*. 2000. С. 47–50.
- Кардиоваскулярные нарушения у больных злокачественными лимфомами в различные сроки после специфического лечения / Б. А. Минько [и др.] // *Вопр. онкологии*. 2006. Т. 52. № 3. С. 357–360.
- Петрищев Н. Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция* / Под ред. Н. Н. Петрищевой. СПб.: изд-во СПбГМУ, 2003. С. 4–39.
- Bennet B. Health effects of the Chernobyl accident and special health care programmes / B. Bennet, M. Repacholi, Z. Carr. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2006. 182 p.
- Between Scylla and Charybdis: long-term cardiovascular complications after radiotherapy for Hodgkin's lymphoma / R. Jurec [et al.] // *Hellenic J. Cardiol*. 2009. Vol. 50. P. 538–543.
- Brosius F. C. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart / F. C. Brosius, B. F. Waller, W. C. Roberts // *Am. J. Med*. 1981. Vol. 70. N 3. P. 519–530.
- Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy / J. Cuzick [et al.] // *J. Clin. Oncol*. 1994. Vol. 12. N 3. P. 447–453.
- Fajardo L. F. Radiation pathology / L. F. Fajardo, M. Berthrong, R. E. Anderson. Oxford: Oxford University Press, 2001. 280 p.
- Girinsky T. Pulmonary and cardiac late effects of ionizing radiations alone or combined with chemotherapy / T. Girinsky, J. M. Cosset // *Cancer Radiother*. 1997. Vol. 1. N 6. P. 735–743.
- Haas J. M. Symptomatic constrictive pericarditis developing 45 years after radiation therapy to the mediastinum: as review of radiation pericarditis // *Am. Heart J*. 1969. Vol. 77. P. 89–95.
- Hancock S. L. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents / S. L. Hancock, S. S. Donaldson, R. T. Hoppe // *J. Clin. Oncol*. 1993. Vol. 11. N 7. P. 1208–1215.
- Harris A. L. Myocardial ischemia, radiotherapy and vinblastine / A. L. Harris, S. Wong // *Lancet*. 1981. Vol. 1. P. 787.
- Heidenreich P. A. Radiation induced heart disease: systemic disorders in heart disease / P. A. Heidenreich, J. R. Kapoor // *Heart*. 2009. Vol. 95. P. 252–258.
- Hoppe R. T. Hodgkin's disease: complications of therapy and excess mortality // *Ann. Oncol*. 1997. Vol. 8. Suppl. 1. P. S115–118.
- Katz N. M. Radiation induced valvulitis with late leaflet rupture / N. M. Katz, A. W. Hall, M. D. Cerqueira // *Heart*. 2001. Vol. 86. N 6. P. E20.
- Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease / B. M. P. Aleman [et al.] // *J. Clin. Oncol*. 2003. Vol. 21. N 18. P. 3431–3439.
- Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger / A. K. Ng [et al.] // *J. Clin. Oncol*. 2002. Vol. 20. N 8. P. 2101–2108.
- Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study / A. J. Swerdlow [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst*. 2007. Vol. 99. N 3. P. 206–214.
- Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management / M. J. Adams [et al.] // *Semin. Radiat. Oncol*. 2003. Vol. 13. P. 346–356.
- Radiation-associated valvular disease / R. G. Carlson [et al.] // *Chest*. 1991. Vol. 99. N 3. P. 538–545.
- Radiation-epidemiological analysis of incidence of non-cancer diseases among the Chernobyl liquidators / V. K. Ivanov [et al.] // *Health Phys*. 2000. Vol. 78. P. 495–501.
- Radiation-induced valvular disease is the logical consequence of irradiation / A. Tamura [et al.] // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2007. Vol. 55. N 2. P. 53–56.
- Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease / P. A. Heidenreich [et al.] // *J. Clin. Oncol*. 2007. Vol. 25. N 1. P. 43–49.
- Severe coronary artery disease after radiation therapy of the chest and mediastinum: clinical presentation and treatment / F. Orzan [et al.] // *Br. Heart J*. 1993. Vol. 69. N 6. P. 496–500.
- Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Noncancer mortality: 1950–1990 / Y. Shimizu [et al.] // *Radiat. Res*. 1999. Vol. 152. N 4. P. 374–389.
- Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease / V. King [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1996. Vol. 36. P. 881–889.
- Totterman K. J. Radiation-related chronic heart disease / K. J. Totterman, E. Pesonen, P. Siltanen // *Chest*. 1983. Vol. 83. N 6. P. 875–878. ■