

Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Части VI–VII*

И.Е.Чазова¹, С.А.Тюляндин², М.В.Вицены³, Е.П.Панченко¹, Ю.А.Федоткина¹, М.Г.Полтавская³, М.Ю.Гиларов³, Т.В.Мартынюк¹, А.Г.Овчинников¹, М.Б.Стенина², О.П.Трофимова^{2,4}, Ф.Т.Агеев¹

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

✉marinavitsenya@gmail.com

Достижения в лечении онкологических заболеваний привели к повышению выживаемости больных со злокачественными новообразованиями. В то же время противоопухолевая терапия сопряжена с риском развития побочных эффектов, среди которых сердечно-сосудистые осложнения занимают лидирующие позиции. Дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность, артериальная гипертония, ишемия миокарда, нарушения ритма сердца, тромбоэмболии и другие сердечно-сосудистые осложнения могут препятствовать проведению жизненно важной противоопухолевой терапии, снижать выживаемость и качество жизни больных. В представленном руководстве отражены диагностические и терапевтические подходы к ведению больных онкологического профиля, получающих потенциально кардиотоксичную противоопухолевую терапию. Представленные части руководства посвящены вопросам диагностики, профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений, связанных с противоопухолевой терапией, и осложнений лучевой терапии.

Ключевые слова: химиотерапия, лучевая терапия, тромбозы, кардиотоксичность, диагностика, профилактика, лечение.

Для цитирования: Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Вицены М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Части VI–VII. Системные гипертензии. 2018; 15 (1): 6–20. DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.6-20

Clinical manual for diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications of cancer therapy. Parts VI–VII

[Guidelines]

I.Ye.Chazova¹, S.A.Tyulyandin², M.V.Vitsenya³, E.P.Panchenko¹, Yu.A.Fedotkina¹, M.G.Poltavskaya³, M.Yu.Gilyarov³, T.V.Martynyuk¹, A.G.Ovchinnikov¹, M.B.Stenina², O.P.Trophimova^{2,4}, F.T.Ageev¹

¹A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a;

²N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

³I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

✉marinavitsenya@gmail.com

For citation: Chazova I.Ye., Tyulyandin S.A., Vitsenya M.V. et al. Clinical manual for diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications of cancer therapy. Parts VI–VII. Systemic Hypertension. 2018; 15 (1): 6–20. DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.6-20

Abstract

Advances in treatment have led to improved survival of patients with cancer but have also resulted in untoward side effects associated with treatment. Cardiovascular diseases are one of the most frequent of these side effects. Myocardial dysfunction and heart failure, myocardial ischaemia, arrhythmias, arterial hypertension, thromboembolic disease and other cardiovascular complications can interfere with the efficacy of treatment, decrease quality of life, or impact the actual survival of the patient with cancer. This manual discusses concepts for timely diagnosis, intervention, and surveillance of patients treated with cardiotoxic cancer therapies. In this part of manual we discuss the diagnostic, prevention and treatment aspects of cancer therapy-related thromboembolism and complications of radiotherapy.

Key words: chemotherapy, radiotherapy, thromboembolism, cardiotoxicity, diagnosis, prevention, treatment.

Содержание

Часть VI. Профилактика и лечение тромбозов у онкологических больных

- 6.1. Артериальные тромбозы
- 6.2. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО)
 - 6.2.1. Факторы риска ВТЭО у онкологических больных
 - 6.2.2. Диагностика ВТЭО у онкологических больных
 - 6.2.3. Профилактика ВТЭО у онкологических больных
 - 6.2.3.1. Профилактика ВТЭО у госпитализированных пациентов

6.2.3.2. Профилактика ВТЭО у онкологических больных, которым планируется хирургическое лечение

6.2.3.3. Профилактика ВТЭО у онкологических больных, получающих лекарственную и другую противоопухолевую терапию

6.2.4. Лечение ВТЭО у онкологических больных

Часть VII. Кардиальные осложнения лучевой терапии

7.1. Распространенность радиационно-индуцированных поражений сердца

*Части I–V данного руководства были опубликованы в журнале «Системные гипертензии» №3–4, 2017 г.

- 7.2. Факторы риска радиационно-индуцированных поражений сердца
- 7.3. Патогенез радиационно-индуцированных поражений сердца
- 7.4. Специфические поражения сердца: характеристика, диагностика и лечение
 - 7.4.1. Поражения миокарда
 - 7.4.2. Поражение коронарных артерий

- 7.4.3. Поражения клапанов сердца
- 7.4.4. Брадиаритмии
- 7.4.5. Инсульт и периферический атеросклероз
- 7.4.6. Перикардит
- 7.4.7. Дисфункция автономной нервной системы сердца
- 7.5. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений лучевой терапии
- 7.6. Наблюдение после проведения лучевой терапии

Часть VI. Профилактика и лечение тромбозов у онкологических больных

Патогенетические факторы, обуславливающие развитие тромботических осложнений у больных со злокачественными новообразованиями, включают комплекс взаимодействий между опухолевой клеткой, больным и системой гемостаза. Основными причинами внутрисосудистого тромбообразования, в соответствии с теорией Р.Вирхова, являются повреждение сосудистой стенки, повышенная склонность крови к свертыванию и замедление скорости кровотока. Из этих элементов триады Вирхова именно гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, является определяющим фактором внутрисосудистого тромбообразования у онкологических больных [1–5]. Помимо этого само противоопухолевое лечение может повышать риск как артериальных, так и венозных тромботических осложнений.

6.1. Артериальные тромбозы

Наличие онкологического заболевания повышает риск развития артериального тромбоза, преимущественно в коронарном и цереброваскулярном русле. Среди патогенетических механизмов данного осложнения рассматривают прямой токсический эффект на эндотелий у некоторых групп химиопрепаратов, прокоагуляционный эффект опухоли, угнетение эндогенного фибринолиза и повышение агрегации тромбоцитов. Важным представляются и активизация воспаления за счет нарастания синтеза медиаторов воспаления и адгезивных молекул, а также вазоспастический и прямой повреждающий эффекты лучевой терапии (ЛТ) на эндотелий [6–8].

Артериальные тромбозы у онкологических больных встречаются примерно в 1% случаев [9]. Наиболее часто артериальные тромбозы встречаются у пациентов с метастатическим раком поджелудочной и молочной желез, легких и толстой кишки, получающих терапию антрациклинами, таксанами и препаратами платины, и усугубляют прогноз этих пациентов [10].

Установлено, что препарат платиновой группы цисплатин, обладающим прямым токсическим действием на эндотелий и прокоагулянтным эффектом, вызывает артериальные тромбозы (ишемия миокарда и нарушения мозгового кровообращения) у 2% пациентов. Абсолютный риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у больных, получавших цисплатин по поводу рака яичек, составляет 8% за 20 лет [11, 12]. Терапия ингибиторами сосудисто-эндотелиального фактора роста также сопряжена с повышенным риском развития артериального тромбоза (3,8% на фоне терапии бевацизумабом, 1,7% на сорафенибе и 1,4% при лечении сунитинибом) [12, 13].

В соответствии с современными представлениями пациенты с ИБС должны неопределенно долго получать ацетилсалициловую кислоту, а при возникновении острого коронарного синдрома – так называемую двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ), состоящую из ацетилсалициловой кислоты и ингибитора P2Y₁₂-рецептора (тикагрелор или клопидогрел). У онкологических пациентов, получающих химиотерапию (ХТ), часто возникает тромбоцитопения, что может создавать проблемы для назначения ДАТТ. Решение о назначении антитромбоцитарной терапии, ее составе и длительности в каждом конкретном случае должно приниматься индивидуально консилиумом врачей, состоящим из кардиолога, онколога и химиотерапевта. У пациентов, перенесших чрескожное коро-

нарное вмешательство с впоследствии обнаруженным онкологическим заболеванием, продолжительность ДАТТ должна ограничиваться минимальными сроками, оговоренными в рекомендациях с целью уменьшения риска геморрагических осложнений (ГО) [14].

6.2. Венозные тромбозоболоческие осложнения (ВТЭО)

6.2.1. Факторы риска ВТЭО у онкологических больных

ВТЭО объединяют тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоз эмболию легочной артерии (ТЭЛА). Онкологические заболевания – один из наиболее значимых факторов риска (ФР) ВТЭО. По данным A.Khorana [15], ВТЭО возникают у 4–20% онкологических больных. Среди факторов, способствующих возникновению ВТЭО, выделяют следующие:

1. Факторы, ассоциированные с онкологическим заболеванием:

- первичная локализация опухолевого процесса (наиболее часто при раке поджелудочной железы, головного мозга, желудка, легких, лимфоме, миеломе);
- гистология (некоторые виды аденокарцином);
- клиническая стадия процесса (наличие метастазов);
- время, прошедшее после установления диагноза рака.

2. Факторы, связанные с пациентом:

- демографические (пожилой возраст, женский пол);
- наличие сопутствующих заболеваний (инфекции, хронические заболевания почек, хроническая обструктивная болезнь легких, атеротромботические заболевания, ожирение);
- анамнез ВТЭО;
- наличие врожденной тромбофилии;
- ограничение подвижности.

3. Факторы, связанные с лечением:

- массивные хирургические операции;
- госпитализация, длительный постельный режим;
- ХТ, антиангиогенные препараты (талидомид, леналидомид), гормональная терапия;
- установка центрального венозного катетера;
- гемотрансфузии.

4. Биохимические показатели, изменения в которых ассоциируются с повышенным риском ВТЭО:

- количество тромбоцитов, лейкоцитов;
- снижение гемоглобина;
- повышение D-димера, продуктов активации протромбина, растворимого Р-селектина, тромбинообразования, а также повышение содержания микрочастиц – носителей тканевого фактора.

6.2.2. Диагностика ВТЭО у онкологических больных

Диагностика ТГВ/ТЭЛА у онкологических больных проводится по общим принципам [16, 17]. Из инструментальных методов «золотым стандартом» в диагностике ТЭЛА является мультиспиральная компьютерная томография (КТ) с введением контраста, а для ТГВ – ультразвуковое дуплексное ангиосканирование вен. Отрицательный D-димер имеет такое же диагностическое значение, как в общей популяции. С другой стороны, повышение уровня D-димера при отсутствии признаков тромбоза любой локализации и других причин для его повышения (недавняя операция, воспалительный процесс, беременность и т.д.) требует проведения онкопоиска.

Таблица 1. Индивидуальная оценка риска ВТЭО у госпитализированных больных [18]

ФР	Число баллов
Активный опухолевый процесс	3
ВТЭО в анамнезе	3
Гиперкоагуляция (фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт или антитела к кардиолипину)	3
Крупная операция (длительностью более 60 мин)	2
Необходимость соблюдения постельного режима, не связанная с операцией	1
Возраст старше 70 лет	1
Продолжение приема заместительной гормональной терапии или пероральных контрацептивов	1
Ожирение (индекс массы тела выше 29 кг/м ²)	1

6.2.3. Профилактика ВТЭО у онкологических больных

Во всех шкалах по оценке риска ВТЭО наличие онкологического заболевания имеет максимальную значимость в баллах. Для проведения первичной медикаментозной профилактики ВТЭО выделяют три категории онкологических пациентов: госпитализированные, пациенты, которым планируется хирургическое лечение, и получающие лекарственную терапию.

Профилактика ВТЭО проводится антикоагулянтами, перед ее началом у каждого пациента необходимо оценить риск кровотечений.

ФР кровотечений у онкологических больных являются наличие массивного опухолевого процесса с распадом тканей, опухоли, локализованные в области шеи и головы, а также обильно васкуляризированные опухоли. Опасность представляют и многочисленные эрозии, расширенный объем онкологических операций с формированием обширных раневых поверхностей со множеством пересеченных и коагулированных или перевязанных сосудов, а также возможность развития постгеморрагической коагулопатии. Поэтому при обширных онкологических операциях необходимость снижения риска ВТЭО следует соотносить с риском развития ГО.

К ФР послеоперационных ГО относят следующие показатели [16]:

- возраст старше 75 лет;
- наличие в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений;
- наличие в анамнезе язвенной болезни;
- геморрагический инсульт в анамнезе;
- хронические заболевания печени или почек с тяжелой функциональной недостаточностью;
- образование стрессовых язв в желудочно-кишечном тракте;
- одновременная терапия антиагрегантами;
- коагулопатии (в том числе синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания);
- медикаментозная гипокоагуляция (международное нормализованное отношение более 3 и/или активированное частичное тромбопластиновое время более 120 с).

Основной мерой профилактики ГО является тщательный интраоперационный гемостаз.

6.2.3.1. Профилактика ВТЭО у госпитализированных пациентов

Профилактику ВТЭО у госпитализированных онкологических больных следует проводить на основе оценки индивидуального риска пациента. Разработана шкала с балльной оценкой риска ВТЭО у данной категории больных (табл. 1).

Полезность профилактики доказана только у больных с суммой баллов 4 и более.

6.2.3.2. Профилактика ВТЭО у онкологических больных, которым планируется хирургическое лечение

ВТЭО – самая частая причина смерти пациентов, оперированных по поводу онкологического заболевания. Профилактика ВТЭО, рекомендованная онкологическим больным, которым планируется хирургическое лечение, включает в себя и механи-

ческие (компрессионный трикотаж, перемежающаяся пневматическая компрессия, венозный насос для стопы), и медикаментозные способы, применение которых зависит от баланса рисков ВТЭО и ГО. Во всех случаях рекомендована ранняя активизация пациентов. С учетом высокого риска ВТЭО у онкобольных и возможности наличия бессимптомного или малосимптомного ТГВ рекомендуется выполнение ультразвукового компрессионного дуплексного ангиосканирования вен нижних конечностей перед хирургическим вмешательством, а также после постельного режима свыше 3 дней и перед активизацией [16].

Профилактика ВТЭО должна проводиться перед операцией и как минимум в течение 4 нед после хирургического вмешательства. Вид профилактики, ее начало и продолжительность должны определяться в индивидуальном порядке в зависимости от локализации опухолевого процесса, характера хирургического вмешательства, вероятной кровопотери и длительности иммобилизации после оперативного лечения. Препараты и их дозы для профилактики и лечения ВТЭО представлены в табл. 2.

Профилактика ВТЭО в плановой онкохирургии

Эксперты рекомендуют придерживаться следующих рекомендаций при проведении хирургического лечения онкологических заболеваний:

1. При низком риске ВТЭО и планировании небольших по объему онкохирургических операций, сопровождающихся ранней активизацией пациентов в день операции или на 1-е сутки после операции (резекция щитовидной железы, мастэктомия, широкое иссечение меланомы и т.п.), достаточно ранней активизации больных.

2. При умеренном риске ВТЭО и планировании стандартных полостных или внеполостных хирургических вмешательств показано введение профилактических доз парентеральных антикоагулянтов.

3. При выполнении длительных и травматичных абдоминальных, торакальных, онкоурологических, онкоортопедических операций, а также при высоком риске тромботических осложнений при внеполостных операциях показано введение профилактических доз парентеральных антикоагулянтов.

4. При планировании обширных травматичных операций с предполагаемой массивной кровопотерей предоперационная профилактика антикоагулянтами не проводится даже при наличии ФР развития ВТЭО. Введение антикоагулянтов может быть начато в ближайшие после операции сутки при отсутствии признаков послеоперационного кровотечения.

5. При длительной послеоперационной иммобилизации (свыше 3 сут) ультразвуковое компрессионное дуплексное ангиосканирование вен бассейна нижней полой вены необходимо повторить перед активизацией больного даже в случае проведения профилактики антикоагулянтами.

Целесообразность и способ профилактики ВТЭО определяются соотношением риска ВТЭО и ГО [16].

Профилактика ВТЭО в неотложной онкохирургии

Все онкохирургические больные, которые оперируются в неотложном порядке, относятся к группе высокого риска ВТЭО.

Таблица 2. Рекомендованные дозы антикоагулянтов для профилактики и лечения ВТЭО у онкологических больных [19]

Терапия	Дозы
Профилактика	
<i>Госпитализированные больные*</i>	
НФГ	5000 МЕ каждые 8 ч**
Дальтепарин	5000 МЕ 1 раз в день
Эноксапарин	40 мг 1 раз в день
Фондапаринукс	2,5 мг 1 раз в день
<i>Хирургические пациенты***</i>	
НФГ	5000 МЕ за 2–4 ч перед операцией и каждые 8 ч после или 5000 МЕ за 10–12 ч перед операцией и 5000 МЕ 1 раз в день после**
Дальтепарин	2500 МЕ за 2–4 ч перед операцией и 5000 МЕ 1 раз в день после или 5000 МЕ за 10–12 ч перед операцией и 5000 МЕ 1 раз в день после
Эноксапарин	20 мг за 2–4 ч перед операцией и 40 мг 1 раз в день после либо 40 мг за 10–12 ч перед операцией и 40 мг 1 раз в день после
Фондапаринукс	2,5 мг ежедневно 1 раз в день перед оперативным лечением и через 6–8 ч после
Лечение ВТЭО	
Начало	
НФГ	80 МЕ/кг внутривенно болюсно, затем 18 МЕ/кг внутривенно в час под контролем активированного частичного тромбопластинового времени
Дальтепарин	100 МЕ/кг каждые 12 ч либо 200 МЕ/кг 1 раз в день
Эноксапарин	1 мг/кг каждые 12 ч либо 1,5 мг/кг 1 раз в день
Тинзапарин	175 МЕ/кг 1 раз в день
Фондапаринукс	Менее 50 кг 5 мг 1 раз в день, 50–100 кг 7,5 мг 1 раз в день, более 100 кг 10 мг 1 раз в день
Продленная терапия	
Дальтепарин	200 МЕ/кг 1 раз в день 1 мес, затем 150 МЕ/кг 1 раз в день
Эноксапарин	1,5 мг/кг 1 раз в день либо 1 МЕ/кг каждые 12 ч
Тинзапарин	175 МЕ/кг 1 раз в день
Варфарин	Под контролем международного нормализованного отношения (2–3)

*Пациенты, находящиеся в стационаре на весь период пребывания в нем до выписки; для хирургических пациентов профилактика должна быть продолжена до 7–10 дней. Длительная профилактика до 4 нед должна быть продолжена у пациентов высокого риска.

**НФГ (5000 МЕ каждые 12 ч) также может использоваться, но эта схема менее эффективна.

***При планировании проводниковой анестезии профилактическая доза НМГ 1 раз в день не должна быть введена позже чем за 10–12 ч перед инструментальными процедурами, включая эпидуральный катетер. После хирургического вмешательства первая доза НМГ должна быть введена через 6–8 ч после операции. После удаления катетера первая доза НМГ должна быть введена не ранее чем через 2 ч.

В зависимости от обстоятельств профилактика ВТЭО может быть начата как до, так и после операции. Механические способы профилактики ВТЭО следует начинать до операции.

При наличии срочных показаний к операции и предполагаемой длительности предоперационной подготовки не менее 6 ч следует проводить профилактику ВТЭО в полном объеме (механическая и медикаментозная), аналогично таковой при плановых вмешательствах.

При наличии экстренных показаний к операции (как правило, по поводу перитонита или кровотечения) до- и интраоперационные профилактические мероприятия сводятся к механической профилактике (эластическая компрессия нижних конечностей). Введение антикоагулянтов должно начинаться как можно раньше в послеоперационном периоде, не позднее 12 ч с момента окончания операции. В случае проведения экстренного вмешательства по поводу продолжающегося кровотечения медикаментозная профилактика возможна лишь при верификации адекватного гемостаза и минимальном риске рецидива кровотечения [16].

Длительность профилактики ВТЭО в онкохирургии

Эластическую компрессию нижних конечностей следует продолжать до полного восстановления двигательной активности.

Медикаментозная профилактика ВТЭО при умеренном риске должна продолжаться до выписки, но не менее 7–10 сут после операции. У больных с высоким риском ВТЭО целесообразно продление медикаментозной профилактики до

28–35 сут, вне зависимости от сроков выписки из стационара, если нет противопоказаний. Для длительной профилактики ВТЭО в этих ситуациях следует использовать препараты низкомолекулярного гепарина (НМГ) [16].

6.2.3.3. Профилактика ВТЭО у онкологических больных, получающих лекарственную и другую противопухольную терапию

ВТЭО могут возникать при использовании целого ряда противоопухолевых препаратов (часть I руководства, табл. 1) [20].

Первичная медикаментозная профилактика у пациентов, получающих ХТ, также проводится после стратификации риска развития ВТЭО. Шкала оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих ХТ, представлена в табл. 3. Эксперты Американского общества клинической онкологии, Европейского общества медицинской онкологии и Национальной всеобщей онкологической сети при принятии решения о необходимости профилактики ВТЭО рекомендуют выделять пациентов с высоким и низким риском.

После оценки риска ВТЭО в соответствии со шкалой, представленной в табл. 3, при наличии показаний (сумма баллов по шкале Khorana ≥ 3) следует начинать профилактику. Средством выбора у онкологических больных, не имеющих чрезмерно высокого риска кровотечений, является парентеральное введение антикоагулянтов (препаратов гепарина или фондапаринукса натрия). В отдельных случаях возможно применение антагонистов витамина К. При наличии проти-

Таблица 3. Шкала Khorana для оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих ХТ [21]

ФР	Баллы
Локализация опухоли	
Очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа)	2
Высокий риск (легкие, лимфома, кровь, яички, яичники, матка)	1
Количество тромбоцитов в крови перед началом ХТ $\geq 350\ 000/\text{мл}^3$	1
Уровень гемоглобина менее 10 г/дл или использование эритропоэтинов	1
Количество лейкоцитов в крови перед началом ХТ $> 11\ 000/\text{мл}^3$	1
Ожирение (индекс массы тела $35\ \text{кг}/\text{м}^2$ и выше)	1
	Риск развития ВТЭО за 2–5 мес (%)
Высокий риск (сумма баллов ≥ 3)	6,7–7,1
Средний риск (сумма баллов 1–2)	1,8–2
Низкий риск (сумма баллов 0)	0,3–0,8

вопоказаний к использованию антикоагулянтов следует применять механические способы профилактики (компрессионный трикотаж, перемежающаяся пневматическая компрессия, венозный насос для стопы). У больных с особенно высоким риском ВТЭО медикаментозная и механическая профилактика могут сочетаться. Если было начато использование профилактических доз антикоагулянтов, их следует продолжать, пока сохраняются ФР ВТЭО и отсутствуют противопоказания. У больных, получающих лекарственную противоопухолевую терапию, кроме указанных в табл. 3 предрасполагающих факторов следует учитывать дополнительные ФР ВТЭО:

- оперативное вмешательство, проводимое в условиях ХТ;
- центральный венозный катетер;
- особенности лекарственной терапии (сочетание талидомида/леналидомида с дексаметазоном, применение доксорубина или полихимиотерапии при миеломе у больных как минимум с 2 ФР);
- гормональная терапия (гормонозаместительное лечение, контрацептивы, применение тамоксифена/ралоксифена, использование дизитилстильбэстрола);
- особенности образа жизни, наличие вредных привычек (курение, ожирение, низкий уровень физической активности);
- врожденные тромбофилии;
- ФР при миеломе (М-градиент $> 1,6$, прогрессирование процесса, высокая вязкость крови).

У госпитализированных больных до начала противоопухолевого лекарственного лечения, а также при появлении новых ФР ВТЭО (смена режима ХТ, ухудшение соматического статуса пациента, назначение стимуляторов эритропоэза и др.) целесообразно проведение компрессионного дуплексного ангиосканирования вен бассейна нижней полой вены для исключения ТГВ [16].

Венозные тромбозы – частые осложнения и у пациентов, которым проводится ХТ в амбулаторных условиях по поводу рака крови, толстой кишки, яичников, легких, желудка и поджелудочной железы, тем не менее значение профилактики ВТЭО у этой категории пациентов продолжает изучаться, и в настоящее время нет данных рандомизированных исследований с этой категорией пациентов. Рекомендации по первичной профилактике ВТЭО основаны на мнении экспертов [22].

Резюме рекомендаций по профилактике ВТЭО

- Профилактику ВТЭО у онкопациентов следует проводить после индивидуальной оценки риска. Рутинная тромбопрофилактика не рекомендована пациентам с высоким риском кровотечений, особенно при наличии рака головного мозга [17].
- Профилактика ВТЭО рекомендована всем онкологическим пациентам в период стационарного лечения с помощью профилактических доз НМГ или нефракционированного гепарина (НФГ). Профилактику проводят в течение всего периода госпитализации при отсутствии противопоказаний [23].

- Онкопациентам, госпитализированным для хирургического лечения, рекомендована рутинная профилактика ВТЭО с помощью НМГ либо НФГ. Профилактику следует начать за 12–2 ч до операции и продолжать 7–10 дней [23].
- Пациентам, подвергнутым большим хирургическим вмешательствам на органах брюшной полости и малого таза по поводу онкологического заболевания с дополнительными факторами высокого риска ВТЭО (иммобилизация, ожирение, ВТЭО в анамнезе), рекомендовано продление профилактики с помощью НМГ на период от 4 нед до неопределенно долгого времени или до возникновения противопоказаний [23].
- У отдельных амбулаторных пациентов высокого риска (сумма баллов по шкале Khorana ≥ 3 либо при распространении процесса на поджелудочную железу), получающих ХТ, возможно проведение профилактики ВТЭО с помощью НМГ [23].
- Всех пациентов с миеломой, получающих талидомид или леналидомид, следует считать пациентами высокого риска ВТЭО, и им рекомендована профилактика ВТЭО [23].
- У больных высокого риска возможность профилактики ВТЭО может обсуждаться даже при наличии тромбоцитопении. Снижение количества тромбоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$ и менее рассматривается как относительное противопоказание к проведению медикаментозной тромбопрофилактики [23].
- Рутинное использование антикоагулянтов для профилактики катетериндуцированных тромбозов не рекомендовано [23].
- У пациентов без анамнеза ВТЭО, получающих для лечения рака вспомогательную гормональную терапию, рутинная тромбопрофилактика не рекомендована [23].
- У онкологических больных без ВТЭО в прошлом проведение тромбопрофилактики с целью увеличения продолжительности жизни не рекомендовано [23].

6.2.4. Лечение ВТЭО у онкологических больных

При развитии ВТЭО, ассоциированных с онкологическим заболеванием, рекомендовано проведение антикоагулянтной терапии. У данной категории пациентов длительное применение НМГ имеет преимущество по сравнению с антагонистами витамина К.

При наличии обоснованного подозрения на ВТЭО парентеральное введение антикоагулянтов следует начать еще до верификации диагноза (в условиях, когда дальнейшая тактика ведения больного еще не определена, разумно использовать НФГ).

В настоящее время нет убедительных доказательств пользы от применения тромболитиков у онкологических больных с ТЭЛА и нестабильной гемодинамикой. Прежде всего это связано с риском кровотечения. Тем не менее из-за высокого риска смерти от ТЭЛА не следует полностью исключать возможность применения тромболитиков у отдельных больных с учетом возможного риска кровотечения и ожидаемой продолжительности жизни, связанной с онкологическим процессом.

Следует иметь в виду, что у больных с первичным и метастатическим опухолевым поражением головного мозга тромболитическая терапия противопоказана. Возможно применение и хирургической эмболектомии, однако данное вмешательство повышает риск смерти, а искусственное кровообращение требует агрессивной антикоагуляции.

Лечение острого эпизода ВТЭО у гемодинамически стабильного больного состоит в назначении НМГ в течение 3–6 мес. Применение НМГ эффективнее антагонистов витамина К в отношении динамики и рецидивов ВТЭО при одинаковой частоте кровотечений и смерти [10].

Наличие активного онкологического процесса является одним из самых сильных ФР рецидива ВТЭО, поэтому лечение при отсутствии противопоказаний должно продолжаться длительно, вплоть до излечения от рака. При принятии решения о прекращении или продлении лечения антикоагулянта следует учитывать достигнутый успех в лечении онкозаболевания, риск рецидива ВТЭО и предпочтения пациента [10].

Пока нет результатов специальных исследований, изучавших эффективность и безопасность так называемых новых или прямых пероральных антикоагулянтов (дабигатрана этаксيلات, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) у онкологических больных. Эти препараты показали сравнимую с варфарином эффективность у больных с ВТЭО и рекомендованы в качестве альтернативы традиционному лечению у больных с ТГВ и ТЭЛА без гипотонии и шока. Субанализ, проведенный в группах онкологических больных, попавших в исследования с дабигатраном и ривароксабаном, показал эффективность и безопасность этих препаратов, сопоставимую с соответствующими показателями у больных без онкозаболевания [24, 25]. Эти данные подтверждают и результаты метаанализа, включавшего 1132 онкологических пациентов, которые получали прямые пероральные антикоагулянты [26].

Тем не менее следует учитывать, что к настоящему времени отсутствуют данные по прямому сравнению прямых пероральных антикоагулянтов и НМГ у онкологических больных. Также следует учитывать, что прямые пероральные антикоагулянты отличаются по фармакологическим свойствам, касающимся лекарственных взаимодействий и механизмов выведения из организма, связанных с функцией почек и печени [27].

При невозможности проведения антикоагулянтной терапии или при ее неэффективности показана имплантация кава-фильтра [28]. При этом, как только риск кровотечений уменьшится до приемлемого, необходимо назначить антикоагулянты в терапевтических дозах с целью профилактики тромбоза фильтра [16]. Предпочтительно использовать съёмные фильтры и планировать при первой возможности их удаление [17].

Специальных исследований, касающихся эффективности и безопасности лечения случайно найденных бессимптомных ТГВ и ТЭЛА у онкологических больных, нет. Тем не менее, учитывая высокий риск рецидива ВТЭО, их лечение проводится в соответствии с рекомендациями для лечения симптомных венозных тромбозов.

В случае тромбоза ветвей легочной артерии и тромбоза поверхностных вен нижних конечностей решение о назначении антикоагулянтов принимается индивидуально [23].

Резюме рекомендаций по лечению ВТЭО

- У пациентов с ВТЭО, возникшим на фоне активного онкозаболевания, при отсутствии противопоказаний рекомендовано лечение НМГ продолжительностью до 6 мес. В данной клинической ситуации антикоагулянтная терапия может быть продолжена неопределенно долго (или до излечения от рака), но с учетом риска кровотечения, состояния и желаний пациента, отдавая предпочтение продлению терапии НМГ.
- Варфарин и новые (прямые) пероральные антикоагулянты могут быть использованы как альтернатива НМГ, если лечение НМГ по каким-то причинам невозможно.
- В остром периоде ВТЭО у пациентов с количеством тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ целесообразно повысить число тромбоцитов до уровня более $50 \times 10^9/\text{л}$ с целью назначения лечебных доз антикоагулянтов.
- У пациентов с количеством тромбоцитов от 25 до $50 \times 10^9/\text{л}$ необходимо проводить более частый мониторинг анализа крови, а вопрос о назначении НМГ решать в индивидуальном порядке на основе баланса риск/польза.
- У пациентов с уровнем тромбоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$ следует избегать назначения полных доз антикоагулянтов.
- Пациентов с бессимптомными ВТЭО следует лечить так же, как и больных с симптомами ВТЭО.
- Онкологическим пациентам с рецидивом ВТЭО, получающим антагонисты витамина К или прямые пероральные антикоагулянты, при отсутствии противопоказаний следует назначить НМГ.
- Онкологическим пациентам с рецидивом ВТЭО, возникшим на терапии НМГ, следует увеличить дозу на 25%. Если получаемая больным доза НМГ была меньше рекомендованной, увеличить ее в соответствии с массой тела пациента.
- Имплантация кава-фильтра рекомендована только в случае абсолютных противопоказаний к проведению антикоагулянтной терапии (активное кровотечение). Предпочтительно использовать съёмные фильтры и планировать при первой возможности их удаление.

Часть VII. Кардиальные осложнения лучевой терапии

ЛТ играет важнейшую роль в онкологии, улучшая непосредственные и отдаленные результаты лечения целого ряда опухолей. Совершенствование методик, внедрение 3D-конформной ЛТ позволили уменьшить негативное воздействие ионизирующего излучения на окружающие опухоль здоровые органы и ткани, однако полностью избежать их радиационно-индуцированных повреждений не удается. К числу наиболее значимых для прогноза относятся сердечно-сосудистые осложнения (ССО) ЛТ. Среди ранних кардиальных осложнений наиболее известен острый перикардит. Поздние поражения имеют большее клиническое и прогностическое значение и включают ИБС, патологию клапанов, хроническую сердечную недостаточность (ХСН), блокады сердца и др. Эти осложнения развиваются, как правило, в очень отдаленные сроки после лечения, что делает их особенно актуальными на фоне увеличения продолжительности жизни онкологических пациентов, достигнутого благодаря совершенствованию диагностики и лечения злокачественных новообразований [29].

Радиационно-индуцированные заболевания сердца (РИЗС) могут наблюдаться после лечения рака молочной железы (РМЖ), легких, пищевода, опухолей средостения – злокачественных тимом, ходжкинских и неходжкинских лимфом. Проблема РИЗС наиболее клинически значима для больных лимфомой Ходжкина или ранними стадиями РМЖ. Эти подгруппы пациентов отличают значительная продолжительность жизни после лечения и относительно молодой возраст, поэтому у них наиболее высока вероятность дожития до клинически выраженных кардиальных осложнений, симптомы которых появляются обычно через 10–15 лет и более после ЛТ [30, 31]. В последние годы возрастает значимость кардиальных осложнений ЛТ и у пациентов с новообразованиями пищевода и легких, у которых все чаще удается достичь длительного контроля опухоли [32].

7.1. Распространенность радиационно-индуцированных поражений сердца

Основной массив данных о радиационно-индуцированной кардиотоксичности получен в исследованиях пациентов с медиастинальными лимфомами и злокачественными новообра-

Таблица 4. Относительный риск патологии сердца, связанной с ЛТ, у больных с лимфомой Ходжкина с поражением медиастинальных лимфоузлов

Типы поражений	Относительный риск
Любая патология сердца	>6,3
Диагноз ИБС	4,2–6,7
Сердечная смерть	2,2–12,7

зованиями молочной железы. Определить частоту поражений сердца, связанных именно с ЛТ, весьма затруднительно по целому ряду причин. Большинство исследований в этой области являются одноцентровыми и часто ретроспективными. Группы пациентов сложно унифицировать по сердечно-сосудистым ФР и объему кардиологического обследования, сопутствующей кардиотоксичной химио- и таргетной терапии, качеству оконтуривания структур сердца и другим методическим особенностям ЛТ в разных клиниках. Выявление и учет РИЗС затрудняют также большой временной интервал между ЛТ и появлением кардиальных симптомов, отсутствие полной медицинской документации, сведений о состоянии сердца до ЛТ и т.д. Гиподиагностика РИЗС может быть также связана с тем, что ни пациенты, ни врачи терапевтических специальностей зачастую не связывают кардиальную патологию с проводившимся много лет назад лечением опухоли. Вместе с тем сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой частой причиной смерти среди неонкологических причин у пациентов, которым проводилась ЛТ на органы грудной клетки. По данным разных исследований, посвященных прежде всего лимфогранулематозу, с ЛТ ассоциированы от 9,3 до 28 смертей на 10 000 человеко-лет [33], а риск развития сердечной недостаточности возрастает в 4,9 раза [34].

Частота поражений сердца не является постоянной величиной, она изменяется вместе с изменением методов ЛТ. Так, большинство исследований, демонстрирующих относительно высокую частоту радиационно-индуцированной кардиальной патологии после лечения РМЖ, относятся к эре так называемой «старой» ЛТ, нередко сопряженной с высокими дозами за фракцию, облучением обеих цепочек парастернальных лимфатических узлов с прямого поля, использованием Собо или низкоэнергетического фотонного излучения и с подведением значительных доз к передним отделам сердца. С 1985 г., с начала так называемой «современной эры» ЛТ с использованием новейших технологий, конформных методик, отмечается снижение частоты ССО [35].

Одно из первых исследований по изучению влияния ЛТ на отдаленные результаты лечения РМЖ опубликовано J.Cuzick и соавт. в 1987 г. По данным метаанализа 8 рандомизированных исследований, включавших 7941 больную, у тех, у кого ЛТ входила в комплекс лечения, 10-летняя выживаемость была значительно ниже, чем у тех, кто ее не получал, причем среди причин смерти лидировали сердечно-сосудистые причины [36]. В дальнейшем в ряде исследований было выявлено достоверное увеличение кардиальной смертности в 1,25–1,59 раза после ЛТ у больных с левосторонней локализацией РМЖ в сравнении с правосторонней, и риск развития ССЗ был наиболее высоким после облучения внутренних маммарных лимфоузлов [37]. В 1995 г. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group вновь сообщила о повышенной неонкологической смертности пациенток, перенесших РМЖ, через 10 лет после ЛТ [38], а позднее по результатам 78 рандомизированных исследований, включавших 42 тыс. женщин, – о том, что возрастание неонкологической смертности через 15 лет после лечения от рака в основном обусловлено РИЗС [39].

В настоящее время убедительно показано, что значение имеет не сторона поражения, а техника проведения ЛТ. Так, по данным регистров NCI и SEER, у больных РМЖ, проходивших лечение в 1973–1979 гг., смертность от ИБС через 15 лет после

окончания ЛТ была достоверно выше при левосторонней локализации опухоли в сравнении с правосторонней (13,1% vs 10,2%, $p=0,02$). У больных же, лечение которых проходило в 1985–1989 гг., в эру «новой» ЛТ, эти показатели оказались гораздо ниже и достоверно не различались в зависимости от стороны поражения и, соответственно, ЛТ (5,8% vs 5,2% $p=0,98$) [40]. Это подтвердил и целый ряд последующих исследований [41–45]. В 2016 г. опубликованы результаты наблюдения за 66 687 больными РМЖ, получившими органосохраняющее лечение, включавшее ЛТ, в 1990–1999 гг. При левосторонней и правосторонней локализации опухоли достоверных различий 15-летней общей выживаемости (63% и 62,8%, $p=0,26$) и кардиальной смертности (8% и 7,7%, $p=0,435$) не выявлено [46].

Целый ряд исследований продемонстрировал повышение риска развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе фатальной, у лиц, получавших лечение по поводу лимфомы Ходжкина в основном в эпоху «старой» ЛТ (табл. 4). При классическом мантиевидном облучении у пациентов с поражением медиастинальных лимфоузлов к сердцу могла подводиться доза, достигавшая 40 Гр и более. Риск развития ССЗ при этом был в 2,2–7,2 раза выше, чем в популяции или в сравнении с больными, не получавшими ЛТ [47–52]. Современные методы радиотерапии предполагают меньшую дозу облучения сердца, чем при применявшемся ранее широкопольном облучении.

Значительно менее изучены поражения сердца после лечения по поводу рака пищевода или легкого, поскольку прогноз при этих опухолях значительно хуже и срок наблюдения меньше [32].

7.2. Факторы риска радиационно-индуцированных поражений сердца

На риск отдаленных ССО ЛТ влияет ряд факторов:

- Облучение передней поверхности или левой половины грудной клетки.
- Кумулятивная доза.
- Возраст.
- Высокая доза облучения за фракцию (>2 Гр в день).
- Облученный объем сердца (расположение опухоли близко к сердцу).
- Большой срок после ЛТ.
- Отсутствие экранирования сердца.
- Применение кардиотоксичной противоопухолевой терапии (антрациклины или трастузумаб).
- Применение гормональной терапии.
- ФР ССЗ: диабет, курение, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия.
- ССЗ в анамнезе.

Риск развития **острых** сердечных осложнений ЛТ также, вероятно, зависит от кумулятивной дозы и ее фракционирования [31, 53–57].

Облучение грудной клетки спереди в сочетании хотя бы с одним из перечисленных дополнительных ФР определяет заведомо высокий риск РИЗС. Вероятность значимого поражения сердца возрастает пропорционально суммарной дозе облучения. Начиная с 1960-х годов считалось, что повреждение структур сердца могут вызывать дозы более 30 Гр (при ЛТ с использованием мантиевидных полей у больных с лимфомой Ходжкина). В настоящее время показано, что радиационно-индуцированное поражение сердца может развиваться и при применении доз менее 20 Гр, особенно после проведения ЛТ в детском возрасте, а также при наличии традиционных ФР ИБС [58]. Характер побочных эффектов и степень риска при применении меньших доз пока мало изучены, и неизвестно, есть ли такой уровень, ниже которого ЛТ полностью безопасна для сердца [31, 49].

Значение имеет, несомненно, не столько общая суммарная доза на грудную клетку, сколько доза, полученная сердцем (объем сердца, получивший достаточно высокую дозу). На основании данных о 2168 больных РМЖ, получавших лечение в

Таблица 5. Значение обычных факторов сердечно-сосудистого риска для развития осложнений ЛТ по поводу лимфомы Ходжкина у взрослых

ФР	Влияние на риск		
	ИБС	поражения артерий шеи	поражения клапанов
АГ	+/-	+	-
Гиперхолестеринемия	++	-	-/+
Более старший возраст на момент ЛТ	+	-	-
Мужской пол	+	-	-
Диабет	+/-	+	-
Курение	+/-	+/-	-
Семейный анамнез	-	-	-

Дании и Швеции в 1958–2001 гг., показано, что доза, подведенная к сердцу, – наиболее важный предиктор его радиационно-индуцированных повреждений и что ее увеличение на 1 Гр повышает риск фатальных коронарных событий на 7,4% [55]. В исследовании L.Marks и соавт. при попадании в зону облучения менее 5% объема левого желудочка (ЛЖ) субклинические дефекты перфузии миокарда выявлялись менее чем у 20%, а при превышении этого значения – более чем у 50% пациентов [59]. Риск коронарных осложнений после ЛТ по поводу РМЖ определяет, вероятно, не столько средняя доза на сердце в целом, сколько доза, приходящаяся на переднюю межжелудочковую артерию [29, 50].

У пациентов с лимфомой Ходжкина наиболее частым кардиальным побочным эффектом ЛТ в прошлом был перикардит, и взаимосвязь между риском его развития и дозо-объемными характеристиками ЛТ показана в работах многих исследователей [50]. Важным для прогноза является показатель объема перикарда, к которому подведена доза не менее 30 Гр (V30). Показано, что при V30<46% (или значении средней дозы на перикард <26 Гр) риск выпотного перикардита составляет 13%, а при V30>46% (или >26 Гр на перикард) он возрастает до 73% [55]. Снижение суммарной очаговой дозы до 30 Гр и меньшая разовая доза, объемное планирование ЛТ и экранирование ниже бифуркации трахеи позволили снизить частоту перикардитов с 20 до 2,5%.

Частота поражения сердца возрастает пропорционально времени, прошедшему после ЛТ. При разных новообразованиях суммарная распространенность клинически значимого РИЗС через 5–10 лет после ЛТ составляет 10–30%, а частота бессимптомных поражений – 88% [29, 50]. Длительность латентного периода может составлять 15–20 лет и более. Через 30 лет после ЛТ по поводу лимфомы Ходжкина кумулятивная частота инфаркта миокарда (ИМ) достигает 10%, а через 40 лет заболеваемость различными ССЗ возрастает до 50% [60].

ЛТ потенцирует кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов, таких как антрациклины [51]. Так, наблюдение за больными РМЖ в период с 1980 по 2000 гг. показало, что вероятность сердечной патологии наиболее высока у пациенток с левосторонней локализацией опухоли при сочетании ЛТ и кардиотоксичной ХТ, что позволяет предполагать синергизм негативных влияний этих двух видов лечения [41]. Существенное значение при этом имеет кумулятивная доза антрациклинов [57].

Данные о влиянии возраста на риск ССЗ после воздействия ионизирующего излучения неоднозначны. Ряд исследований указывают на более высокий риск осложнений в более молодом возрасте. Так, у пациенток с РМЖ в возрасте моложе 35 лет относительный риск РИЗС составил 6,5 по сравнению со всей популяцией больных [41]. Эта же закономерность отмечена и у пациентов с лимфомой Ходжкина [30, 49]. Вместе с тем частота ИМ после ЛТ по поводу РМЖ у пациенток старше 60 лет выше, чем у более молодых [61].

Существенно повышают риск постлучевых кардиальных поражений, в первую очередь коронарных, традиционные ФР

атеросклероза: курение, диабет, АГ, ожирение и гиперхолестеринемия (табл. 5) [34, 58, 62, 63]. Более того, по данным ряда авторов, после поправки на анамнестические факторы кардиального риска влияние ЛТ на риск ССЗ, особенно ИМ, становится незначимым [63].

Ионизирующее излучение и традиционные ФР действуют синергически на риск ИБС. Так, у больных РМЖ курение повышает частоту фатальных ИМ в течение 10 лет после ЛТ в 3,04 раза [41]. У больных с левосторонней локализацией РМЖ и АГ коронарные осложнения развиваются в 11,4 раза чаще, чем при правосторонней локализации и без АГ [64].

7.3. Патогенез радиационно-индуцированного поражения сердца

Лучевая патология сердца может быть острой и хронической [65]. Представления об острых последствиях облучения сердца в основном базируются на экспериментальных данных, однако дозы и продолжительность облучения, изучавшиеся в опытах на животных, могут не соответствовать современной клинической практике [63]. Механизмы, приводящие от острого повреждения к прогрессирующему хроническому заболеванию, а также соотношения между краткосрочными неблагоприятными эффектами и развитием в дальнейшем клинически значимой патологии сердца изучены недостаточно [31]. Показано, что медиаторами острой реакции миокарда на ионизирующую радиацию являются фактор некроза опухоли и интерлейкины-1, 6 и 8 с последующей инфильтрацией нейтрофилами. Большинство значимых осложнений ЛТ – отдаленные. Они обусловлены развитием фиброза, также опосредованного медиаторами воспаления, ведущим из которых является трансформирующий фактор роста β [66]. При гистологическом исследовании в миокарде выявляются воспалительные клетки, фибробласты и коллаген.

Другой путь негативного воздействия ионизирующей радиации практически на все ткани сердца – через микро- и макрососудистое поражение [48, 67]. Облучение повреждает эндотелий, что сопровождается воспалительной реакцией [68]. Повреждение капилляров и снижение плотности капиллярной сети, в свою очередь, приводят к ишемии миокарда, способствующей развитию фиброза, прогрессирующей диастолической дисфункции, рестриктивной кардиомиопатии и ХСН. Таким образом, лучевой фиброз является, скорее, не прямым следствием радиации, а репаративным ответом сердца на повреждение микроциркуляторной системы [47]. Это общая патологическая особенность поздних лучевых осложнений в различных тканях [69].

Воздействие на крупные сосуды, в том числе коронарные, приводит к эндотелиальной дисфункции и в результате – к атеросклерозу и стенозированию [31, 70]. Патогенез коронарной болезни, индуцированной ЛТ, имеет общие пути с «обычным» атеросклерозом, обусловленным генетическими и экзогенными факторами [47]. Предполагается, что и ионизирующая радиация, и экзогенные факторы приводят к дестабилизации генома, что определяет их синергизм.

Таблица 6. Радиационно-индуцированные поражения сердца [53]	
Острые	Хронические
Перикардит	
<ul style="list-style-type: none"> Острый экссудативный перикардит – редко, возникает на фоне ЛТ, обычно как реакция на некроз/воспаление опухоли, прилежащей к сердцу Отсроченный острый перикардит дебютирует в течение недель после ЛТ. Проявляется симптомами перикардита либо бессимптомным выпотом в перикарде. Тампонада сердца редко. Спонтанное излечение может занять до 2 лет 	<ul style="list-style-type: none"> Отсроченный хронический перикардит – спустя недели – годы после ЛТ. Фиброз перикарда, спайки, констрикция, хронический выпот в перикарде. Распространенность до 20% в первые 2 года после ЛТ Констриктивный перикардит – у 4–20% пациентов. Развитие констрикции, вероятно, зависит от дозы облучения и выпотного перикардита в отсроченной острой фазе
Кардиомиопатия	
Острый миокардит, связанный с радиационно-индуцированным воспалением, сопровождающийся преходящими нарушениями реполяризации и нетяжелой дисфункцией миокарда	<ul style="list-style-type: none"> Диффузный фиброз миокарда (часто после доз >30 Гр) с систолической и диастолической дисфункцией Рестриктивная кардиомиопатия – стадия выраженного фиброза миокарда с тяжелой диастолической дисфункцией и симптомами сердечной недостаточности Нарушения проводимости Автономная дисфункция
Поражение клапанов	
Значимые острые поражения неизвестны	<ul style="list-style-type: none"> Утолщение, фиброз, укорочение и кальцинация створок и околоклапанных структур чаще аортального и митрального клапанов (в связи с более высоким давлением в левых полостях сердца) Регургитация развивается чаще, чем стеноз Среди стенозов наиболее распространены аортальные Распространенность симптомного поражения клапанов: 1% через 10 лет, 5% – через 15 лет, 6% – через 20 лет после ЛТ Распространенность резко возрастает через 20 лет после ЛТ и достигает: для аортальной регургитации легкой степени – 45%, умеренной и тяжелой степени – 15%, аортального стеноза – 16%, легкой митральной регургитации – 48%, легкой регургитации на клапане легочной артерии – 12%
ИБС	
<ul style="list-style-type: none"> Значимые острые поражения неизвестны Дефекты перфузии миокарда могут определяться у 47% пациентов через 6 мес после ЛТ и сопровождаться локальными нарушениями кинетики ЛЖ и болями в груди. Отдаленный прогноз и клиническая значимость этих изменений неизвестны 	<ul style="list-style-type: none"> Быстрое развитие ИБС в молодом возрасте Традиционные ФР атеросклероза потенцируют риск ИБС Латентное течение в течение 10 лет после ЛТ (у пациентов моложе 50 лет ИБС возникает в первые 10 лет, в более старшем возрасте латентный период дольше) При лимфоме Ходжкина чаще поражение устьев и проксимальных сегментов коронарных артерий При раке левой молочной железы чаще поражение средних и дистальных сегментов передней межжелудочковой артерии Присоединение ИБС удваивает риск смерти, относительный риск смерти от ИМ 2,2–8,8
Поражение сонных артерий	
Значимые острые поражения неизвестны	<ul style="list-style-type: none"> Более протяженные поражения, чем при обычном атеросклерозе Атипичные локализации Распространенность при лимфоме Ходжкина (включая стенозы подключичных артерий) ≈7,4%
Прочие сосудистые поражения	
Значимые острые поражения неизвестны	<ul style="list-style-type: none"> Кальцификация восходящей аорты и ее дуги («фарфоровая аорта») Поражения любых артерий, попавших в поле ЛТ

7.4. Специфические поражения сердца: характеристика, диагностика и лечение

Ионизирующая радиация может вызывать поражение практически всех структур сердца, чаще в отдаленные сроки после ЛТ (табл. 6).

7.4.1. Поражения миокарда

В патогенезе лучевой кардиомиопатии основное место отдается микроваскулярному поражению, которое приводит к ишемии и фиброзуному замещению кардиомиоцитов. Эту гипотезу подтверждает ряд исследований, выявивших с помощью изотопных методов дефекты миокардиальной перфузии после облучения средостения или левой молочной железы [71]. В ранние сроки после ЛТ, преимущественно высокодозной, могут выявляться изменения электрокардиограммы, в части случаев исчезающие при последующем наблюдении. По данным пилотных исследований последних лет, у ряда пациентов непосредственно после высокодозной ЛТ возрастает содержание сердечных тропонинов в крови [72], speckle-tracking эхокардиография (ЭхоКГ) может выявлять регионарные нарушения сократимости миокарда ЛЖ [73]. В настоящее

время неизвестно, как эти ранние признаки повреждения миокарда соотносятся с развитием клинически значимой кардиомиопатии в отдаленные сроки после ЛТ; необходимо длительное наблюдение.

Морфологически при постлучевой патологии сердца часто выявляется выраженный очаговый и диффузный интерстициальный фиброз миокарда, объем и распространенность которого могут широко варьировать [33]. Фиброз миокарда, в свою очередь, лежит в основе прогрессирующей диастолической дисфункции. Основное ее клиническое проявление – снижение физической работоспособности. Инструментальные методы демонстрируют отсутствие адекватного возрастания сердечного выброса при нагрузке, признаки диастолической дисфункции при ЭхоКГ. При обследовании 1820 человек, перенесших лечение от рака в детстве (средний возраст – 31 год, время от постановки онкологического диагноза в среднем – 23 года), у 22% пациентов, которые получали только ЛТ без ХТ, обнаружена диастолическая дисфункция ЛЖ и у 27,4% – существенное снижение толерантности к физическим нагрузкам [74].

Клиническая картина рестриктивной кардиомиопатии развивается нечасто, как правило, в очень отдаленные сроки (>20 лет) после высокодозной ЛТ на средостение. В развернутой стадии она проявляется ХСН с выраженным застоем в большом круге кровообращения и симптомами малого сердечного выброса.

Диагностика и лечение. Рестриктивную кардиомиопатию отличают повышенная жесткость миокарда, небольшие размеры и высокое давление наполнения ЛЖ. В отличие от других рестриктивных кардиомиопатий (например, амилоидоза), при лучевой кардиомиопатии может отсутствовать расширение левого предсердия, нехарактерна также гипертрофия миокарда. При доплер-ЭхоКГ и тканевой доплер-ЭхоКГ выявляются признаки диастолической дисфункции рестриктивного типа [75]. Помимо рестрикции аналогичные изменения могут быть обусловлены сопутствующей констрикцией перикарда, поэтому их интерпретация может вызывать существенные затруднения [53].

Существенная систолическая дисфункция миокарда, как правило, выявляется у пациентов, которые помимо ЛТ получали антрациклины. Значительное снижение фракции выброса ЛЖ для тех, кто не получал кардиотоксичную ХТ, нехарактерно. Нехарактерно и расширение полостей сердца, наоборот, есть тенденция к уменьшению объема и массы миокарда ЛЖ [76]. Умеренное снижение фракции выброса вследствие лучевого фиброза миокарда возможно при тяжелой, далеко зашедшей рестриктивной кардиомиопатии. Кроме фиброза миокарда существенный вклад в развитие ХСН обычно вносит сопутствующее поражение клапанов, коронарных артерий и перикарда [10].

Лечение лучевой рестриктивной кардиомиопатии симптоматическое и включает в первую очередь диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. При рецидивирующей фибрилляции предсердий предпочтительна стратегия контроля ритма. Патогенетическая терапия не разработана. Стандартная терапия ХСН (блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, β -адренблокаторы) может быть полезна при значимой сопутствующей антрациклининдуцированной систолической дисфункции. При ее отсутствии польза от применения нейрогормональных модуляторов сомнительна. Более того, малый сердечный выброс и артериальная гипотония определяют плохую переносимость блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и препаратов, снижающих частоту сердечных сокращений (тахикардия является единственным механизмом поддержания сердечного выброса). Прогноз после трансплантации сердца при лучевой кардиомиопатии такой же, как при амилоидозе, и хуже, чем при некоторых других видах рестриктивной кардиомиопатии: 4-летняя выживаемость составляет 50% [77].

7.4.2. Поражение коронарных артерий

Облучение выше диафрагмы, а по данным некоторых исследований – и ниже диафрагмы, ассоциировано с повышенной заболеваемостью ИБС, обусловленной выраженным атеросклеротическим и неатеросклеротическим поражением коронарных артерий, которое может осложняться спазмом, разрывом бляшки и тромбозом [62, 78–82]. Распространенность ИБС и срок до появления ее симптомов после ЛТ дозозависимы. Исторически считалось, что поражение сосудов вызывают дозы более 30 Гр [83, 84]. Более новые данные говорят о том, что и значительно меньшие дозы небезопасны, а также свидетельствуют о первоочередной значимости дозы, полученной непосредственно сердцем или даже конкретной коронарной артерией.

В эпоху «старой» ЛТ не только острые, но и хронические формы ИБС после лечения по поводу РМЖ чаще выявляли при левосторонней локализации опухоли, чем при правосторонней [85]. При облучении области левой молочной железы риску наиболее подвержены средние и дистальные отделы передней межжелудочковой артерии. При лечении пациентов с

лимфомой Ходжкина могут поражаться ствол левой коронарной артерии, огибающая и правая коронарная артерии, причем достаточно характерны поражения устьев, что повышает их опасность [55, 86].

У больных, перенесших лимфомы, в типичных случаях коронарная болезнь манифестирует через 10–20 лет после ЛТ, но возможен и более ранний дебют (через 5–6 лет и менее), причем риск заболевания выше у более молодых пациентов [87, 88]. После ЛТ по поводу лимфомы Ходжкина риск ИБС в 4–7 раз выше, чем в популяции, ИМ – в 2–7 раз. Кумулятивная частота ИМ через 30 лет после ЛТ достигает 10%, а сердечно-сосудистая заболеваемость в целом через 40 лет – 50% [34, 58, 60, 89].

Дебют ИБС может быть внезапным, в виде острого коронарного синдрома или внезапной сердечной смерти. При этом морфологически могут выявляться диффузная гиперплазия интимы всех коронарных артерий или значимый стеноз ствола левой коронарной артерии [80, 81, 90]. Значительно чаще заболевание развивается постепенно и длительно остается бессимптомным [90, 91]. Клинические проявления ИБС зачастую атипичны и распространенность безболевого ишемии может быть выше, чем у пациентов с «обычной» ИБС, что связывают с нейротоксичностью ЛТ и ХТ и, в частности, с поражением рецепторов сердца [92, 93]. Это определяет необходимость регулярного скрининга на ИБС начиная с 10 лет после ЛТ и затем пожизненно.

Риск ИБС и связанных с ней неблагоприятных исходов после торакального облучения зависит от ряда факторов, включая сопутствующую терапию антрациклинами, молодой возраст, высокую дозу за фракцию, недостаточное экранирование сердца и наличие ИБС до ЛТ [53]. Существенно увеличивают вероятность развития коронарной болезни традиционные ФР атеросклероза [88] (см. табл. 5). Внедрение современных методов ЛТ с применением меньших доз, тангенциальных полей облучения, экранирования сердца, вероятно, будет способствовать снижению риска развития этого осложнения.

Риск ИБС возрастает не только после облучения грудной клетки. Более чем вдвое повышена заболеваемость ИБС через 10 лет после лечения рака яичка [94]. Эта опухоль характерна для мужчин в возрасте 20–30 лет, а лечение обычно состоит в многокомпонентной ХТ, включающей цисплатин, в сочетании с ЛТ или без нее. При 20-летнем наблюдении у пациентов после ХТ и/или ЛТ существенно чаще выявляются факторы сердечно-сосудистого риска по сравнению с теми, кого лечили только хирургически, а абсолютный риск ишемических событий составляет 8%.

Диагностика и лечение. Диагностические алгоритмы для выявления ИБС у пациентов, перенесших онкологическое заболевание и ЛТ, такие же, как для всех других пациентов. С учетом высокой распространенности атипичных, в том числе безболевого форм ИБС функциональные нагрузочные пробы приобретают особое значение.

Подходы к лечению также общеприняты. При коронароангиографии необходимо оценивать состояние маммарной артерии, которая также может быть поражена вследствие ЛТ (это будет иметь значение при планировании хирургической реваскуляризации миокарда).

7.4.3. Поражения клапанов сердца

Поражение клапанов – достаточно частое позднее осложнение ЛТ, оно выявляется примерно у 6–15% пациентов, подвергнутых облучению средостения [58, 95]. Характерны фиброз и кальцификация корня аорты, створок аортального клапана, фиброзного кольца, базальных и средних отделов створок митрального клапана. Поражения краев створок и комиссур нетипичны, что позволяет отличать постлучевые пороки митрального клапана от ревматических [58, 83, 96]. Чаще встречается регургитация, однако возможны и стенозы, причем наиболее часто необходимость кардиохирургического

вмешательства возникает в связи с аортальным стенозом. Бессимптомные поражения при ЭхоКГ выявляются в среднем через 11,5 года после ЛТ, а симптомы появляются примерно еще на 5 лет позже [97]. В среднем срок от начала ЛТ до диагноза клинически значимого клапанного порока сердца составляет 22 года [98]. Через 20 лет после медиастинального облучения лишь меньшая часть пациентов имеют полностью нормально функционирующий аортальный клапан.

Патогенез радиационно-индуцированного поражения клапанов недостаточно изучен. Предполагается, что облучение инициирует процесс дегенерации, длящийся годами. Лучевое повреждение клеток в сочетании с травматизацией, обусловленной давлением крови, со временем приводит к утолщению, фиброзу и кальцификации клапана [99, 100]. Воспаление и фиброз приводят также к деформации подклапанных структур [101].

У больных, перенесших лимфому Ходжкина, развитие клинически значимого порока сердца может быть первым сердечно-сосудистым событием после облучения, особенно если суммарная очаговая доза на средостение превышала 30 Гр. Можно ожидать, что при использовании современных методик ЛТ и доз в пределах 20–30 Гр риск развития клапанного порока в течение 30 лет будет возрастать лишь на 1,4% по сравнению с теми, кого не подвергали ЛТ [102].

Диагностика и лечение. ЭхоКГ – основной метод диагностики клапанных поражений. В ряде случаев, особенно для оценки состояния комиссур митрального клапана, целесообразно применение 3D-ЭхоКГ. Всем пациентам, у которых планируется ЛТ с предполагаемым облучением области сердца, рекомендуется выполнение ЭхоКГ в исходном состоянии, до начала ЛТ, и последующие повторные исследования после ее окончания для мониторинга состояния клапанов сердца [33, 53, 96, 103]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) и КТ сердца могут применяться для уточнения тяжести клапанного поражения, причем КТ в основном полезна для выявления массивной кальцификации корня аорты, которая повышает операционный риск и может препятствовать выполнению стандартного кардиохирургического вмешательства. Другие факторы, осложняющие хирургическое лечение у этого контингента пациентов, – медиастинальный и легочный фиброз, замедленные процессы заживления, сопутствующая патология коронарных артерий, миокарда и перикарда. Транскатетерная имплантация клапана (аортального) может быть приемлемой альтернативой открытой операции [104].

7.4.4. Брадиаритмии

В разные сроки после ЛТ опухолей средостения могут возникать дисфункция синусового узла и блокады сердца, часто необратимые. Это требует индивидуального подхода к лечению с выявлением и по возможности коррекцией факторов, способствующих брадикардии. Нередко пациенты нуждаются в электрокардиостимуляции, временной и/или постоянной. Пациентам с постлучевой рестриктивной кардиомиопатией может потребоваться имплантация электрокардиостимулятора и при отсутствии стандартных показаний к кардиостимуляции для поддержания тахикардии, достаточной для компенсации малого сердечного выброса.

7.4.5. Инсульт и периферический атеросклероз

После ЛТ с вовлечением средостения, шеи или головы риск развития инсульта возрастает как минимум вдвое [105]. Облучение мелких церебральных сосудов сопровождается повреждением эндотелия и повышением риска тромбоза [106]. В сонных артериях несколько патогенетических механизмов приводят к повышению жесткости и утолщению комплекса интима-медиа, а в дальнейшем, через 10 и более лет после радиотерапии – к гемодинамически значимому сужению. Это окклюзия *vasa vasorum* с некрозом и фиброзом медиа, фиброз адвентиции и ускорение развития атеросклероза [107, 108]. Аналогичные процессы после облучения развиваются в аорте и других периферических артериях – подключичных, бед-

ренных и подвздошных, что может сопровождаться симптомами ишемии конечности [109].

Диагностика и лечение. До начала ЛТ необходимо обследование, направленное на выявление периферического атеросклероза и его ФР с учетом анамнеза, данных объективного обследования, лодыжечно-плечевого индекса.

При наличии ишемии конечности I–II стадии по Фонтейну (бессимптомная или проявляющаяся только перемежающейся хромотой) необходимы коррекция ФР и динамическое наблюдение с периодическим контролем клинических, метаболических и гемодинамических параметров [110]. У пациентов с симптомным атеросклерозом целесообразно назначение антиагрегантов.

Если до онкологического лечения или во время него выявляется тяжелый периферический атеросклероз, необходимо рассмотреть индивидуальные показания к реваскуляризации и ее предпочтительные методы на консилиуме специалистов, включая онкологов, гематологов, сосудистых хирургов, специалистов по чрескожным вмешательствам и кардиологов [111].

Больным, подвергнутым ЛТ по поводу лимфом, опухолей головы или шеи, для скрининга на атеросклероз рекомендуется ультразвуковое исследование магистральных артерий головы, особенно по прошествии 5 лет после облучения и в последующие годы. Если выявляются патологические изменения, дуплексное сканирование следует повторять в дальнейшем как минимум каждые 5 лет (или чаще). Другие артериальные поражения после облучения обычно обнаруживаются при физикальном обследовании или при наличии характерных симптомов.

Пациентам с периферическим атеросклерозом рекомендуется интенсивная коррекция ФР, чтобы замедлить его прогрессирование. Возможно назначение антитромбоцитарных препаратов. Значимый артериальный стеноз (например, каротидный или подключичный) может потребовать эндоваскулярного или хирургического лечения [111, 112]. Методы хирургической и рентгенэндоваскулярной коррекции сосудистых поражений не отличаются от тех, которые применяются при «обычном» атеросклерозе.

7.4.6. Перикардит

Острый перикардит во время ЛТ стал частым осложнением. Распространенность его составляет 2–5%. Чаще он осложняет лечение опухолей средостения с поражением перикарда. Случаи отсроченного острого перикардита с типичной болью в груди, повышением температуры тела, смещением *ST-T* и значительным выпотом, вплоть до тампонады сердца, описаны через 2–145 мес после торакального облучения. Большинство случаев лучевого перикардита разрешаются самопроизвольно, однако по результатам некоторых исследований частота развития хронического и/или констриктивного перикардита после высокодозной радиотерапии (в основном – «старой») достигала 20% [29, 113].

Отсроченный хронический перикардит выявляется спустя месяцы – годы после ЛТ. Возможны массивный фиброз и утолщение перикарда, спайки, констрикция, хронический выпот в перикарде (часто бессимптомный). Нередко сочетание констрикции и экссудата, при этом развитие тампонады сердца возможно даже при небольшом объеме выпота в связи с выраженной ригидностью перикарда [53, 114, 115].

Диагностика и лечение. Диагностика лучевых поражений перикарда проводится на основании общих рекомендаций по диагностике перикардита, и основным методом диагностики является трансторакальная ЭхоКГ. Могут также применяться КТ и МРТ сердца, особенно для выявления кальцификации и утолщения перикарда [113]. Следует проводить дифференциальный диагноз с опухолевым перикардитом (рецидив, метастазы, новая опухоль), а также исключать другую возможную этиологию, в том числе туберкулез, вирусные и бактериальные инфекции и пр. [116]. К редким причинам выпота в перикарде после ЛТ относится хилоперикард (возможно, в сочетании с хилотораксом). По внешнему виду выпота судить о его хилезной природе не сле-

дует, необходимо исследование на нейтральный жир с окраской суданом III или на содержание холестерина и триглицеридов.

Лечение выпотного перикардита состоит преимущественно в назначении нестероидных противовоспалительных препаратов и колхицина (аналогично лечению аутоиммунных и вирусных перикардитов). Пункция перикарда показана при тампонаде сердца, а также может применяться с диагностической целью. При массивном хроническом выпоте с нарушением гемодинамики и неэффективности медикаментозного лечения применяется фенестрация перикарда или частичная перикардэктомия [113].

При развитии констрикции лечение симптоматическое, при выраженном нарушении гемодинамики – хирургическое (перикардэктомия). При решении вопроса о перикардэктомии у пациентов с симптомами правожелудочковой сердечной недостаточности существенные затруднения может вызывать дифференциальный диагноз между констрикцией перикарда и рестриктивной кардиомиопатией. Отсутствие утолщения и кальцификации перикарда не исключает констрикции, так же как их наличие не исключает сопутствующего фиброза миокарда. В большинстве случаев следует рассматривать комплекс признаков, включая данные ЭхоКГ, доплеровской визуализации, КТ и МРТ, а при неясности диагноза – и катетеризации сердца [113, 117].

Выживаемость после перикардэктомии при лучевом констриктивном перикардите может быть ниже, чем при другой этиологии констрикции, поскольку, как правило, имеется сопутствующее поражение миокарда [118].

7.4.7. Дисфункция автономной нервной системы сердца

Ионизирующая радиация нарушает иннервацию сердца, приводя к симпато-вагальному дисбалансу, для которого характерны синусовая тахикардия с неадекватным возрастанием частоты сердечных сокращений при нагрузках, снижение вариабельности ритма сердца, а также снижение болевой чувствительности. Последнее может сопровождаться повышением болевого порога и высокой вероятностью немой ишемии миокарда при поражении коронарных артерий [119]. Подходы к коррекции не отличаются от тех, что применяются у пациентов без онкологических заболеваний и ЛТ в анамнезе.

7.5. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений лучевой терапии

Основным способом минимизации негативных кардиальных эффектов ЛТ является снижение дозы и объема сердца, подвергнутого облучению [49]. Объем сердца, получающий высокую дозу лучевого воздействия, должен быть ограничен до минимально возможного, но без ущерба для лечебных объемов [29]. В настоящее время принято считать, что если объем сердца, получивший 25 Гр и более, – менее 10% ($V_{25} < 10\%$) при классическом фракционировании, то 15-летний риск смерти от ССЗ составит менее 1% [120]. Средняя доза на сердце также должна быть ограничена до минимально возможного значения, но без ущерба для эффективности лечения.

Разработка и внедрение в практику, в частности при РМЖ, 3D-конформной ЛТ и ее усовершенствованных вариантов, таких как ЛТ с контролем по изображению (IGRT), с модуляцией интенсивности (IMRT), с контролем по дыханию (Respiratory gating), позволяют уменьшить лучевую нагрузку на критические органы (сердце и легкие) и, следовательно, снизить частоту и выраженность их повреждения или вообще избежать его [121, 122]. В эру широкого использования 3D-конформной ЛТ средние дозы на сердце варьируют от 1 до 7 Гр. Применение IMRT позволяет снизить дозу на сердце, коронарные артерии и ЛЖ по сравнению с традиционными методами ЛТ [123–125]. При ЛТ, синхронизированной с дыханием, лечение проводится на вдохе, что позволяет отдалить мишень – оставшуюся часть молочной железы – от сердца, тем самым снизив кардиальную дозовую нагрузку [126–128]. При лечении больных ранними стадиями РМЖ было показано

снижение средней дозы на сердце с 4,4 Гр на свободном дыхании до 2,1 Гр при лечении на вдохе, что сопровождалось снижением рассчитанного риска радиоиндуцированных осложнений со стороны сердца и легких с 1,1% до 0,4% [129]. О.П. Трофимов и соавт. на основании анализа гистограмм доза–объем у больных, получавших ЛТ после органосохраняющих операций по поводу рака левой молочной железы, продемонстрировали снижение дозовой нагрузки на сердце на 65% при ЛТ в оптимальной фазе дыхания в сравнении с показателями при свободном дыхании [130].

При лечении больных ранними стадиями РМЖ применяется также методика ускоренного частичного облучения молочной железы, которая подразумевает лучевое воздействие на меньший объем молочной железы, что, в свою очередь, позволяет снизить кардиальную дозовую нагрузку.

Несмотря на эти меры, полностью избежать облучения сердца в тех случаях, когда оно расположено близко к целевому объему, в частности при РМЖ и у пациентов с лимфомой Ходжкина, не удается.

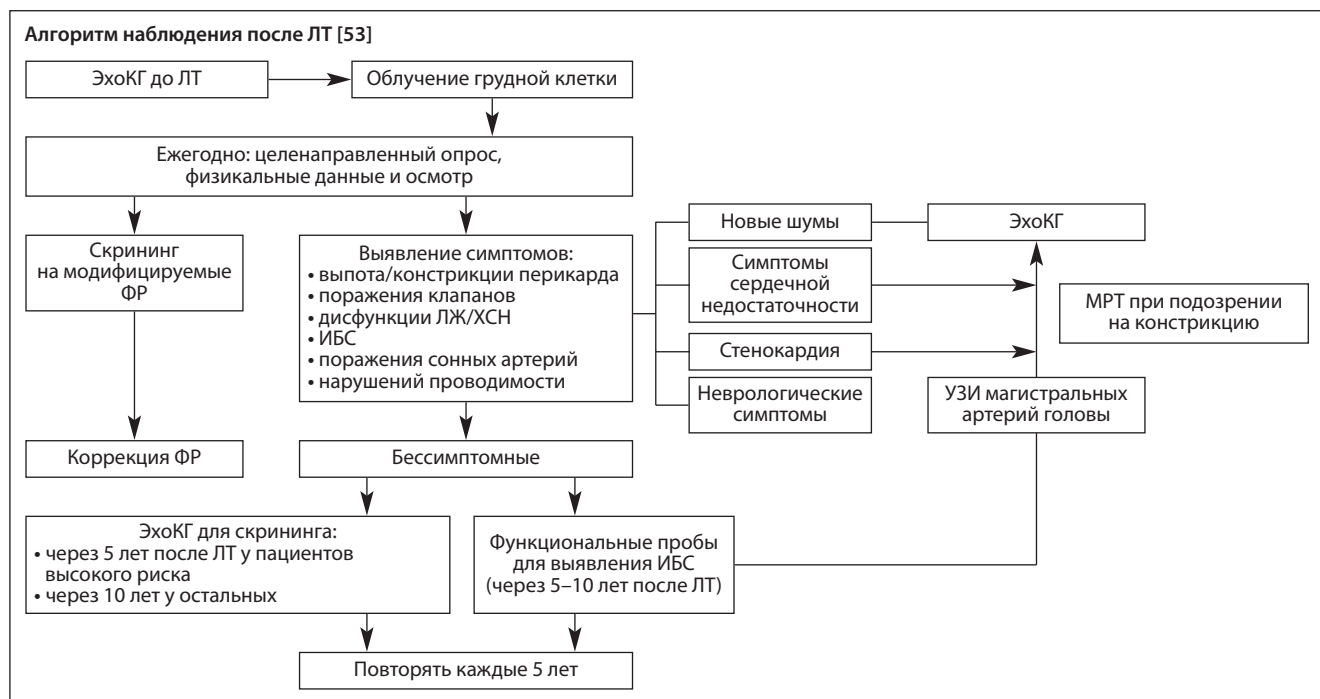
7.6. Наблюдение после проведения лучевой терапии

Распространенность ИБС и инсульта повышена спустя много лет после ЛТ по поводу лимфом, РМЖ, опухолей головы и шеи. Поражения сосудов имеют типичные черты атеросклероза, включая накопление липидов, воспаление и тромбоз. В связи с этим пациентам после ЛТ показана интенсивная коррекция ФР атеросклероза: здоровое питание, прекращение курения, регулярные физические нагрузки, контроль массы тела. Применение статинов может быть целесообразно [131].

Всем пациентам, перенесшим ЛТ с облучением сердца, крупных сосудов, головы и шеи, показано пожизненное наблюдение [10, 53] (см. рисунок). Оно должно, в частности, предусматривать периодическое обследование, направленное на диагностику поражения коронарных и других артерий и ишемии миокарда, в том числе при отсутствии каких бы то ни было симптомов. Обследование следует проводить через 5 лет после облучения и затем повторять не реже, чем раз в 5 лет [132, 133]. У пациентов с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий, перенесших медиастинальное облучение, высока частота немой ишемии миокарда, поэтому особенно важен периодический скрининг на ИБС даже в отсутствие симптомов [134].

После ЛТ образований шейной, над- и подключичной областей в программу обследования для оценки риска инсульта рекомендуется включать ультразвуковое сканирование сонных артерий для исключения субклинического атеросклероза. Следует учитывать, что у пациентов, получавших не только ЛТ, но и ХТ, возможно поражение сосудов и в областях, отдаленных от зоны непосредственного облучения [135].

Лучевое поражение клапанов сердца развивается в очень отдаленные сроки после ЛТ. К моменту постановки диагноза клапанного порока пациенты уже, как правило, не наблюдаются у онколога, и перенесенное онкологическое заболевание, как и проведенное лечение, включая ЛТ, зачастую вообще не упоминаются в текущей медицинской документации [136]. Европейская ассоциация визуализации сердца и Американское общество эхокардиографии рекомендуют ежегодное обследование, включающее ЭхоКГ, пациентам с кардиальными симптомами [53]. При отсутствии симптомов Европейская ассоциация визуализации сердца и Американское общество эхокардиографии рекомендуют скрининг для выявления поражения клапанов, включающий трансторакальную ЭхоКГ, в первый раз – через 10 лет после ЛТ, с последующими повторными исследованиями через каждые 5 лет. Для получения дополнительной информации может потребоваться чреспищеводная ЭхоКГ, особенно при наличии существенной кальцификации и фиброза, ограничивающих диагностические возможности трансторакальной ЭхоКГ. Для оценки морфологии митрального клапана возможно применение 3D-ЭхоКГ [53]. При неоптимальной визуализации или противоречивых результатах ЭхоКГ целесообразно МРТ сердца [137].



Литература/References

- Green KB, Silverstein RL. Hypercoagulability in cancer. *Hemat Onc Clin N Am* 1996; 10: 499-530.
- Hillen HF. Thrombosis in cancer patients. *ESMO Ann Oncol* 2000; 11 (Suppl. 3): 273-6.
- Levine MN, Lee AY, Kakkar AK. Thrombosis and cancer. *American Society of Clinical Oncology, 41 Annual Meeting, 2005, May 13-17*; p. 748-77.
- Bromberg ME, Cappello M. Cancer and blood coagulation: molecular aspects. *Cancer* 1999; 3: 132-8.
- Falanga A, Tickle FR. Pathophysiology of the thrombotic state in the cancer patient. *Semin Thromb Haemostas* 1999; 25: 173-82.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35: 2541-619.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267-315.
- Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569-619.
- Moore RA, Adel N, Riedel E et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3466-473.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016; 37: 2768-801.
- Haugnes HS, Wethal T, Aass N et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4649-57.
- Huddart RA, Norman A, Shahidi M et al. Cardiovascular disease as long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1513-23.
- Cameron D, Brown J, Dent R et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 933-42.
- Levine GN, Bates ER, Bittl JA et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2016; 134: 123-55.
- Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *Clin Oncol* 2009; 27: 4839-47.
- Андряшкин В.В., Кириенко А.И., Явелов И.С. и др. Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. 2014; с. 10-1. / Andriashkin V.V., Kirienko A.I., Javelov I.S. et al. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniu vnoznykh tromboembolicheskikh oslozhenii u onkologicheskikh bolnykh. 2014; s. 10-1. [in Russian]
- Khorana AA, Carrier M, Garcia DA et al. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Tromb Thrombolysis* 2016; 41: 81-91.
- Kucher N, Koo S, Quiroz R et al. Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. *N Engl J Med* 2005; 352: 969-77.
- Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer; American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31 (17): 2189-204.
- Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Вицения М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть I. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 6-20. / Chazova I.Ye., Tyulyandin S.A., Vicenia M.V. et al. Clinical Manual for Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Part I. Systemic Hypertension. 2017; 14 (3): 6-20. [in Russian]
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E. Development and Validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111 (10): 4902-7.
- Khorana AA. Risk assessment and prophylaxis for VTE in cancer patients. *Natl Compr Canc Netw* 2011; 9: 789-97.
- Watson HG et al. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br J Haematol* 2015; 170: 640-8.
- Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. *Thromb Haemostas* 2015; 114: 150-7.
- Prins MH, Lensing AW, Brighton TA et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2014; 1 (1): e37-46.
- Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2015; 147 (2): 475-83.
- Gerotziakas GT, Mahe I, Elalamy I. New orally active anticoagulant agents for the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Haemostas* 2014; 10: 423-36.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest Guidelines and Expert Panel Report*. *Chest* 2016; 149 (2): 315-52.
- Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V et al. Radiation Dose-Volume Effects in the Heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (3; Suppl.): 77-85.
- Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ et al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3431-9.
- Darby SC, Cutter DJ, Boerma M et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 656-65.
- Wei X, Liu HH, Tucker SL et al. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 707-14.
- Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2319-28.
- Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007; 109: 1878-86.
- Taylor CW et al. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950's-1990's. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1484-95.
- Cuzick J, Stewart H, Peto R et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 15-29.
- Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA et al. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end-results cancer registries. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2625-31.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995; 333 (22): 1444-55.
- Clarke M, Collins R, Darby S et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-106.
- Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (6): 419-24.
- Hooning M, Botma A, Aleman B et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 365-75.
- Borger JN, Hooning MJ, Boersma LJ et al. Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast patients: The role of irradiated heart volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69 (4): 1131-8.
- Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005; 6: 557-65.
- Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer de-

- ath: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378 (9804): 1707–16.
45. Patt DA, Goodwin JS, Kuo YE et al. Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (30): 7475–82.
 46. Wright GP, Drinane JJ. Left-Sided Breast Irradiation does not Result in Increased Long-Term Cardiac-Related Mortality Among Women Treated with Breast-Conserving Surgery. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1117–22.
 47. Schultz-Hector S, Trott KR. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 10–8.
 48. Wu W, Masri A, Popovic ZB et al. Long-term survival of patients with radiation heart disease undergoing cardiac surgery: a cohort study. *Circulation* 2013; 127: 1476–84.
 49. Hancock S, Tucker M, Hoppe R. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993; 270: 1949–55.
 50. Carver JR, Shapiro CL, Ng A et al. ASCO Cancer Survivorship Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3991–4008.
 51. Meyer R, Gospodarowicz M, Connors J et al. NCIC Clinical Trials Group, Eastern Cooperative Oncology Group. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 399–408.
 52. Lee CK, Aeppli D, Nierengarten ME. The need for long-term surveillance for patients treated with curative radiotherapy for Hodgkin's disease: University of Minnesota experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 169–79.
 53. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP et al. European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Society of Cardiovascular Computed Tomography. 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: 721–40.
 54. Ridker PM, Buring JE, Rifai N et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: The Reynolds score. *J Am Med Assoc* 2007; 297 (6): 611–9.
 55. Darby SC, Ewertz M, McGalle P et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 987–98.
 56. Marhin W, Wai E, Tyldesley S. Impact of fraction size on cardiac mortality in women treated with tangential radiotherapy for localized breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 483–89.
 57. Shapiro C, Hardenbergh P, Gelman R et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3493–501.
 58. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular Dysfunction and Carotid, Subclavian, and Coronary Artery Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma Treated With Radiation Therapy. *JAMA* 2003; 290 (21): 2831–37.
 59. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG et al. The incidence functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63 (1): 214–23.
 60. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1007–17.
 61. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA. Mortality from myocardial infarction following postmastectomy radiotherapy for breast cancer: A population-based study in Ontario, Canada. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43 (2): 755–61.
 62. King V, Constine L, Clark D et al. Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 881–9.
 63. Heidenreich P, Kapoor J. Radiation induced heart disease: systemic disorders in heart disease. *Heart* 2009; 95: 252–8.
 64. Harris EE, Correa C, Hwang WT. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *J Clin Oncol* 2006; 24 (25): 4100–6.
 65. Baker JE, Moulder JE, Hopewell JW. Radiation as a risk factor for cardiovascular disease. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15: 1945–56.
 66. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol* 2015; 5: 39.
 67. Boerma M, Hauer-Jensen M. Preclinical research into basic mechanisms of radiation-induced heart disease. *Cardiol Res Pract* 2011. DOI: 10.4061/2011/858262
 68. Stewart F, Hoving S, Russell N. Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients. *Radiat Res* 2010; 174: 865–9.
 69. Yusuf S, Sami S, Daher I. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract* 2011; Article ID 317659.
 70. Stewart F, Heeneman S, Te Poele J et al. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE2/2 mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. *Am J Pathol* 2006; 168: 649–58.
 71. Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1023–8.
 72. Gomez DR, Yusuf SW, Munsell M et al. A Prospective Exploratory Analysis of Cardiac Biomarkers and Electrocardiogram Abnormalities in Patients Receiving Thoracic Radiation Therapy with High-Dose Heart Exposure. *J Thorac Oncol* 2014; 9 (10): 1554–60.
 73. Erven K, Florian A, Slagmolen P, Sweldens C et al. Subclinical cardiotoxicity detected by strain rate imaging up to 14 months after breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85 (5): 1172–8.
 74. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2511–22.
 75. Nagueh S, Appleton C, Gillebert T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 165–93.
 76. Constine L, Schwartz R, Savage D et al. Cardiac function, perfusion, and morbidity in irradiated long-term survivors of Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 897–906.
 77. DePasquale EC, Nasir K, Jacoby DL. Outcomes of adults with restrictive cardiomyopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31 (12): 1269–75.
 78. McGale P, Darby SC, Hall P et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiation Oncol* 2011; 100: 167–75.
 79. Virmani R, Farb A, Carter AJ, Jones RM. Comparative pathology: radiation-induced coronary artery disease in man and animals. *Semin Interv Cardiol* 1998; 3: 163–72.
 80. Brosius FC 3rd, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med* 1981; 70: 519–530.
 81. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol* 1996; 27: 766–73.
 82. McEniery PT, Dorosti K, Schiavone WA et al. Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1020–4.
 83. Hering D, Faber L, Horstkotte D. Echocardiographic features of radiation-associated valvular disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 226–30.
 84. Brouwer CA, Postma A, Hooimeijer HL et al. Endothelial damage in long-term survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3906–13.
 85. Correa CR, Litt HI, Hwang WT et al. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3031–7.
 86. Storey MR, Munden R, Strom EA et al. Coronary artery dosimetry in intact left breast irradiation. *Cancer J* 2001; 7: 492–7.
 87. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2016; 34: 235–43.
 88. De Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD et al. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncol* 2010; 11: 193–203.
 89. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA et al. Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1572–82.
 90. 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.
 91. Vijayakumar S, Rosenberg I, Spelbring D, Brandt T. Estimation of doses to heart, coronary arteries, and spinal cord in mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Med Dosim* 1991; 16: 237–41.
 92. Prosnitz RG, Hubbs JL, Evans ES et al. Prospective assessment of radiotherapy-associated cardiac toxicity in breast cancer patients: analysis of data 3 to 6 years after treatment. *Cancer* 2007; 110: 1840–50.
 93. Gyenes G, Fornander T, Carlens P et al. Detection of radiation-induced myocardial damage by technetium-99 m sestamibi scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 286–92.
 94. Hauges HS, Wethal T, Aass N et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4649–57.
 95. Malanca M, Cimadevilla C, Brochet E et al. Radiotherapy-induced mitral stenosis: a three-dimensional perspective. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23 (108): e101–102.
 96. Plana JC, Galderisi M, Barac A et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 1063–93.
 97. Carlson RG, Mayfield WR, Normann S, Alexander JA. Radiation-associated valvular disease. *Chest* 1991; 99: 538–45.
 98. Glanzmann C, Huguenin P, Lutolf UM et al. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiation Oncol* 1994; 30: 43–54.
 99. Brand MD, Abadi CA, Aurigemma GP et al. Radiation-associated valvular heart disease in Hodgkin's disease is associated with characteristic thickening and fibrosis of the aortic-mitral curtain. *J Heart Valve Dis* 2001; 10: 681–5.
 100. Katz NM, Hall AW, Cerqueira MD. Radiation induced valvulitis with late leaflet rupture. *Heart* 2001; 86: E20.
 101. Pohjola-Sintonen S, Totterman KJ, Salmo M, Siltanen P. Late cardiac effects of mediastinal radiotherapy in patients with Hodgkin's disease. *Cancer* 1987; 60: 31–7.
 102. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: djv008.
 103. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A et al. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for noninvasive imaging for detection of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014; 35: 612–23.
 104. Vahanian A, Alferi O, Andreotti F et al. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 2451–96.
 105. De Bruin ML, Dorresteijn LD, van't Veer MB et al. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 928–37.
 106. Yuan H, Gaber MW, Boyd K et al. Effects of fractionated radiation on the brain vasculature in a murine model: blood-brain barrier permeability, astrocyte proliferation, and ultrastructural changes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 860–6.
 107. Louis EL, McLoughlin MJ, Wortzman G. Chronic damage to medium and large arteries following irradiation. *J Can Assoc Radiol* 1974; 25: 94–104.
 108. Fajardo LF. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns. *Acta Oncol* 2005; 44: 13–22.
 109. Jurado JA, Bashir R, Burket MW. Radiation-induced peripheral artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72: 563–8.
 110. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML et al. European Stroke Organisation, ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2851–906.
 111. Fokkema M, den Hartog AG, Bots ML et al. Stenting versus surgery in patients with carotid stenosis after previous cervical radiation therapy: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2012; 43: 793–801.
 112. Gujral DM, Shah BN, Chahal NS et al. Clinical features of radiation-induced carotid atherosclerosis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014; 26: 94–102.
 113. Adler Y, Charron P, Imazio M et al. European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015; 36: 2921–64.
 114. Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM, Constine LS. Radiation injury to the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1205–11.
 115. Applefeld MM, Wiernik PH. Cardiac disease after radiation therapy for Hodgkin's disease: analysis of 48 patients. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1679–81.
 116. Maisch B, Ristic A, Pankuweit S. Evaluation and Management of Pericardial Effusion in Patients with Neoplastic Disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53 (2): 157–63.
 117. Welch TD, Ling LH, Espinosa RE et al. Echocardiographic diagnosis of constrictive pericarditis: Mayo Clinic criteria. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 526–34.

118. Bertog SC, Thambidorai SK, Parakh K et al. Constrictive Pericarditis: Etiology and Cause-Specific Survival After Pericardiectomy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1445–52.
119. Ness KK, Armstrong GT. Screening for cardiac autonomic dysfunction among Hodgkin lymphoma survivors treated with thoracic radiation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 584–5.
120. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (Suppl. 3): S3–9.
121. Prosnitz RG, Chen YH, Marks LB. Cardiac toxicity following thoracic radiation. *Semin Oncol* 2005; 32 (2; Suppl. 3): S71–S80.
122. Louwe RJ, Wendling M, van Herk MB, Mijnheer BJ. Three-dimensional heart dose reconstruction to estimate normal tissue complication probability after breast irradiation using portal dosimetry. *Med Phys* 2007; 34: 1354–63.
123. McDonald MW, Godette KL, Whitaker DJ et al. Three-year outcomes of breast intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 523–30.
124. Tan W, Liu D, Xue C et al. Anterior myocardial territory may replace the heart as organ at risk in intensity-modulated radiotherapy for left-sided breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 1689–97.
125. Baycan D, Karacetin D, Balkanay AY et al. Field-in-field IMRT versus 3D-CRT of the breast. Cardiac vessels, ipsilateral lung, and contralateral breast absorbed doses in patients with left-sided lumpectomy: a dosimetric comparison. *Jpn J Radiol* 2012; 30: 819–23.
126. Bruzzaniti V, Abate A, Pinnaro P et al. Dosimetric and clinical advantages of deep inspiration breath-hold (DIBH) during radiotherapy of breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 88.
127. Xu Q, Chen Y, Grimm J et al. Dosimetric investigation of accelerated partial breast irradiation (APBI) using CyberKnife. *Med Phys* 2012; 39: 6621–8.
128. Bartlett FR, Colgan RM, Donovan EM et al. HeartSpare Study (Stage IB): randomised comparison of a voluntary breath-hold technique and prone radiotherapy after breast conserving surgery. *Radiother Oncol* 2015; 114: 66–72.
129. Utehina O. Healthy tissue sparing postoperative radiotherapy for treatment of early stage breast cancer. Summary of the doctoral thesis. Riga, 2009; p. 32.
130. Трофимова О.П., Чебан О.И., Михина З.П. Кардиоваскулярные осложнения у больных РМЖ после органосохраняющего лечения. Мед. радиология и радиационная безопасность. 2015; 1: 33–8. / Trofimova O.P., Cheban O.I., Mikhina Z.P. Kardiovaskuliarnye oslozhneniia u bolnykh RMZh posle organosokhraniushchego lecheniia. Med. radiologiya i radiatsionnaia bezopasnost. 2015; 1: 33–8. [in Russian]
131. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
132. Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncol* 2008; 26: 1201–3.
133. Lenihan DJ, Cardinale DM. Late cardiac effects of cancer treatment. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3657–64.
134. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 743–9.
135. Koppelmans V, Vernooij MW, Boogerd W et al. Prevalence of cerebral small-vessel disease in long-term breast cancer survivors exposed to both adjuvant radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2015; 33: 588–93.
136. Copeland KA, Hosmane VR, Jurkovic C et al. Frequency of severe valvular disease caused by mediastinal radiation among patients undergoing valve surgery in a community-based, regional academic medical center. *Clin Cardiol* 2013; 36: 217–21.
137. Machann W, Beer M, Breunig M 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; 79: 1117–23.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гипертонии, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, зам. ген. дир. по научной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Тюляндин Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Вицня Марина Вячеславна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. амбулаторных лечебно-диагностических технологий ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: marinavitsenya@gmail.com

Панченко Елизавета Павловна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Федоткина Юлия Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Полтавская Мария Георгиевна – д-р мед. наук, проф. каф. профилактической и неотложной кардиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Гиляров Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, проф. каф. профилактической и неотложной кардиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», зам. глав. врача по терапии, рук. Регионального сосудистого центра ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова»

Мартынюк Тамара Витальевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Овчинников Артем Германович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. амбулаторных лечебно-диагностических технологий ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Стенина Марина Борисовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Трофимова Оксана Петровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. радиологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», проф. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Агеев Фаиль Таипович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. амбулаторных лечебно-диагностических технологий ФГБУ «НМИЦ кардиологии»