



Радиационно-индуцированная болезнь сердца у пациентов с онкопатологией органов грудной клетки: мнение по проблеме

Даниленко С. О.^{1,2}, Николаева А. К.², Логинова И. Ю.¹, Каменская О. В.¹

Постлучевые поражения органов грудной клетки характеризуются развитием осложнений со стороны лёгких и сердца. Радиационно-индуцированные поражения сердечной мышцы и сосудов описаны различными авторами. В настоящее время известно 5 основных вариантов поражения сердца после лучевой терапии: перикардит, кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, приобретённые клапанные пороки и нарушения ритма. Научное сообщество продолжает изучение этой группы заболеваний сердца. Однозначные данные о профилактике данных состояний отсутствуют. Целью работы послужило обобщение современных сведений о патогенезе и последствиях постлучевого поражения сердца.

Ключевые слова: лучевая терапия, постлучевое поражение сердца, функция сердца, радиационно-индуцированная болезнь сердца.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск; ²ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия.

Даниленко С. О.* — ассистент кафедры Фундаментальной медицины Факультета медицины и психологии В. Зельмана Института медицины и медицинских технологий; м.н.с. лаборатории клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0002-0887-0946, Николаева А. К. — студент Факультета медицины

и психологии В. Зельмана Института медицины и медицинских технологий, ORCID: 0009-0008-9446-4979, Логинова И. Ю. — к.б.н., с.н.с. лаборатории клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0002-3219-0107, Каменская О. В. — д.м.н., зав. лабораторией клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-8488-0858.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
s.danilenko@g.nsu.ru

АФК — активные формы кислорода, ЛЖ — левый желудочек, ЛТ — лучевая терапия, ОС — окислительный стресс, РИБС — радиационно-индуцированная болезнь сердца, РМЖ — рак молочной железы.

Рукопись получена 25.06.2024

Рецензия получена 21.10.2024

Принята к публикации 13.12.2024



Для цитирования: Даниленко С. О., Николаева А. К., Логинова И. Ю., Каменская О. В. Радиационно-индуцированная болезнь сердца у пациентов с онкопатологией органов грудной клетки: мнение по проблеме. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(6S):6018. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6018. EDN POPAQV

Radiation-induced heart disease in patients with chest cancer: opinion on the problem

Danilenko S. O.^{1,2}, Nikolaeva A. K.², Loginova I. Yu.¹, Kamenskaya O. V.¹

Post-radiation chest injury is characterized by complications in the lungs and heart. Radiation-induced cardiac and vascular damage has been described by various authors. Currently, there are 5 following main types of heart injury after radiation therapy: pericarditis, cardiomyopathy, coronary artery disease, acquired valvular heart disease and arrhythmias. The scientific community continues to study this group of heart diseases. There are no unambiguous data on the prevention of these conditions. The aim of this work was to summarize current information on the pathogenesis and consequences of post-radiation heart injury.

Keywords: radiation therapy, post-radiation heart injury, heart function, radiation-induced heart disease.

Relationships and Activities: none.

¹Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk; ²Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia.

Danilenko S. O.* ORCID: 0000-0002-0887-0946, Nikolaeva A. K. ORCID: 0009-0008-9446-4979, Loginova I. Yu. ORCID: 0000-0002-3219-0107, Kamenskaya O. V. ORCID: 0000-0001-8488-0858.

*Corresponding author:
s.danilenko@g.nsu.ru

Received: 25.06.2024 **Revision Received:** 21.10.2024 **Accepted:** 13.12.2024

For citation: Danilenko S. O., Nikolaeva A. K., Loginova I. Yu., Kamenskaya O. V. Radiation-induced heart disease in patients with chest cancer: opinion on the problem. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(6S):6018. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6018. EDN POPAQV

Лучевая терапия (ЛТ) является важным компонентом комплексного лечения опухолей грудной клетки. ЛТ улучшает выживаемость при многих видах рака, однако она сопряжена с рядом неизбежных осложнений. ЛТ злокачественных новообразований молочной железы, средостения, легких, головы и шеи сопровождается облучением здоровых тканей сердца,

легких и крупных сосудов с развитием отдаленных сердечно-сосудистых и легочных осложнений.

Одним из наиболее серьезных осложнений ЛТ является радиационно-индуцированная болезнь сердца (РИБС). РИБС — это обобщающий термин, используемый для описания осложнений функционирования сердца, связанных с ЛТ. РИБС может

Ключевые моменты**Что уже известно о предмете исследования?**

- Одним из серьёзных осложнений лучевой терапии (ЛТ) является радиационно-индуцированная болезнь сердца.

Что нового?

- Подробно описан патогенез постлучевого поражения сердца с точки зрения острых и отложенных реакций организма.
- Современная фотонная терапия ограничивает риск развития нарушений функции сердца, а протонная терапия может снизить его до 2,9%.

Возможный вклад в клиническую практику

- Полученные данные могут помочь в разработке более безопасных и эффективных протоколов ЛТ для уменьшения риска кардиотоксичности.
- Оптимизация мониторинга функции сердца у пациентов, прошедших ЛТ, может улучшить их долгосрочное здоровье и выживаемость.

возникать от 5 до 30 лет после завершения ЛТ. Опасность заключается в том, что до 88% пациентов имеют бессимптомное течение болезни. У 10-30% РИБС диагностируется в течение 5-10 первых лет после ЛТ. РИБС является ведущей неонкологической причиной смертности у пациентов со злокачественными новообразованиями органов грудной клетки, получающих ЛТ. Доказано, что использование высоких доз радиации при лечении рака повреждает сердечную ткань, что приводит к нарушению сердечной функции и развитию ишемической болезни сердца. Имеющиеся данные показывают, что чем выше доза облучения, тем сильнее кардиотоксичность.

Цель исследования — обобщить данные о механизмах развития и клинических вариантах сердечно-сосудистых заболеваний вследствие облучения органов грудной клетки.

Методология исследования

В ходе исследования производился анализ научных исследований, приведённых в отечественных и международных базах данных: Russian Science Citation Index (RSCI, <https://www.elibrary.ru/>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Google Scholar (<https://scholar.google.com/>). Применён описательный метод исследования.

В основе поиска статей использовались запросы "radiation induced heart injury" (53 публикации в PubMed), "radiation induced heart disease" (477 публикаций в PubMed), "радиационно-индуцированное по-

Key messages**What is already known about the subject?**

- One of the serious complications of radiation therapy (RT) is radiation-induced heart disease.

What might this study add?

- The pathogenesis of post-radiation heart injury is described in detail from the point of view of acute and delayed body reactions.
- Modern photon therapy limits the risk of cardiac dysfunction, and proton therapy can reduce it to 2,9%.

How might this impact on clinical practice?

- The data obtained can help in the development of safer and more effective RT protocols to reduce the risk of cardiotoxicity.
- Optimization of cardiac function monitoring in patients after RT can improve their long-term health and survival.

ражение сердца" (6 публикаций в RSCI, 3 публикации в Google Scholar), "постлучевое поражение сердца" (9 публикаций в RSCI, 391 публикация в Google Scholar), "радиационно-индуцированная болезнь сердца" (10 публикаций в RSCI, 54 публикации в Google Scholar). Для отбора использованы следующие критерии включения: давность публикации не более 10 лет; тип исследования — оригинальная статья, обзор литературы, клинический случай; доступность полного текста статьи; наличие индексации журнала в RSCI, Scopus или Web of Science. Критерии исключения обратны вышеуказанным критериям включения.

РИБС у пациентов с онкопатологией органов грудной клетки**Патофизиология**

Принято считать, что раннее повреждение ЛТ в основном обусловлено острыми и хроническими воспалительными изменениями, а поздняя токсичность частично вызвана совместным действием окислительного стресса (ОС) и воспаления. Эти изменения могут приводить к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Важную роль в кардиотоксичности играет ОС (рис. 1), который является результатом избыточной продукции активных форм кислорода (АФК) и снижения способности АФК к поглощению антиоксидантной защитной системой клетки, приводящий к различным масштабным воздействиям на структуру и функционирование сердца, включая повреждение клеточных структур, липоидов, белков и ДНК [1, 2].

На субклеточном уровне ОС и воспалительная реакция в эндотелиальных клетках ответственны за

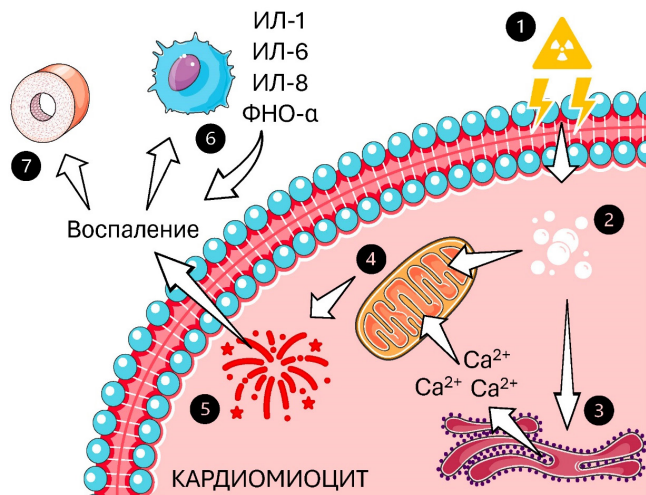


Рис. 1. Патогенез РИБС.

Примечание: 1 — ионизирующее излучение воздействует на бифосфолипидный слой мембраны клетки, а также на некоторые молекулы в цитозоле; 2 — избыточное производство АФК из повреждённых молекул; 3 — повреждение мембраны шероховатой эндоплазматической сети приводит к выбросу ионов кальция; 4 — ионы кальция совместно с АФК атакуют мембраны митохондрий, снижается выработка аденозинтрифосфата; 5 — нарушение работы митохондрий приводит к ОС, запускается процесс апоптоза клетки; 6 — миграция дендритных клеток приводит к выбросу провоспалительных цитокинов; 7 — цитотоксические эффекты распространяются на капиллярную сеть, что приводит к сужению просвета сосудов за счёт их фиброзирования.

Сокращения: АФК — активные формы кислорода, ИЛ — интерлейкин, ОС — окислительный стресс, ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа.

выработку интерлейкинов 1, 6 и 8, фактора некроза опухоли-альфа (провоспалительные цитокины), ассоциированных с радиационно-индуцированной кардиотоксичностью. В дополнение происходит нарушение ферментативной активности и усиливается перекисное окисление липидов. АФК могут усиливать гипертрофию и фиброз, способствовать высвобождению кальция, приводящему к клеточному апоптозу и некрозу, и вызывать окислительное повреждение митохондрий, нарушая их функцию [3]. Примечательно, что 40% объема кардиомиоцитов составляют митохондрии, поэтому их дисфункция может в значительной степени влиять на работу сердца [1].

Несмотря на то, что кардиомиоциты относительно устойчивы к прямому воздействию низких и умеренных доз радиации, радиационно-индуцированное повреждение эндотелия может привести к сужению и утолщению капилляров, и снижению эффективной васкуляризации, что повышает риск повреждения и гибели миоцитов (рис. 1). Это приводит к замещению коллагеновой фиброзной тканью, что повышает жёсткость миокарда [1].

Разновидности РИБС

Перикардит

Заболеваемость тесно связана с дозой облучения, полученной сердцем. При увеличении дозы облучения на 10 Гр заболеваемость возрастает в 5 раз [4, 5].

Констриктивный перикардит является наиболее тяжёлой формой и обычно протекает с латентным периодом в ≥ 10 лет после облучения в виде застойной сердечной недостаточности [6].

С оптимизацией защитных методик и программ радиотерапии частота перикардита снизилась до 6-10% [7]. Stick, et al. (2017) в своём исследовании провели оценку сердечной токсичности после комплексной узловой фотонной и протонной терапии рака молочной железы (РМЖ). Они пришли к выводу, что современная фотонная терапия даёт ограниченный риск развития кардиотоксичности у большинства пациентов, но протонная терапия может снизить прогнозируемый риск сердечной токсичности до 2,9% [8].

Кардиомиопатия

Согласно обзору литературы, проведённому Тарю S. (2016) в центре им. Гельмгольца в г. Мюнхене, инкубационный период повреждения миокарда может достигать >10 лет. В большинстве случаев ЛТ-индуцированное повреждение миокарда не имеет клинических симптомов, поэтому частота клинической диагностики невелика и составляет всего $\sim 10\%$ [9, 10]. Повреждение миокарда характерно для пациентов, получивших антрациклиновую химиотерапию или высокую дозу облучения (>60 Гр). Группа индийских учёных, под руководством Madan R, et al. (2015), в результате литературного обзора выявила, что у пациентов, получивших высокую дозу ЛТ, наблюдалось рестриктивное повреждение миокарда, а при химиорадиотерапии — диастолическая дисфункция миокарда [11].

Ишемическая болезнь сердца

Повреждение коронарных артерий, индуцированное радиацией, соответствует коронарному атеросклерозу, обусловленному повреждением эндотелия, инфильтрацией моноцитов в интиму, индуцирующей отложение липопротеинов низкой плотности и формирование жировых полосок [2]. Дисфункция эндотелия приводит к нарушению сократимости и проходимости сосудов и может развиваться через 10-15 лет после завершения ЛТ. Клинические исследования показали, что распространённость РИБС у пациентов достигает 85%, причём она тесно связана с дозой облучения, местом, временем и другими факторами [4].

Приобретённые (клапанные) пороки сердца

Ишемия и гипоксия миокарда, вызванные фиброзом миокарда и коронарными заболеваниями, являются основными причинами повреждения клапанной функции. Инкубационный период радиационно-индуцированного поражения клапанов сердца значительно длиннее, чем у вышеупомянутых видов сердечно-сосудистых заболеваний. Частота возникновения приобретённых пороков сердца тесно связана с дозами антрациклинов. Уменьшение дозы привело к постепенному снижению накопленной за 30 лет заболе-

ваемости приобретёнными пороками сердца с 12,4% при дозе >40 Гр до 3% при дозе <30 Гр. Наиболее ранние изменения в общей патологии приобретённых пороков сердца, по-видимому, включают стеноз клапанов в течение первых 10 лет после ЛТ с преимущественным поражением митрального и аортального клапанов. Прогрессирование фиброзного утолщения и кальцификации клапанов происходит значительно позже, а стеноз часто возникает через 20 лет после ЛТ. Наиболее частыми пороками являются митральная и аортальная недостаточность [4, 12].

Нарушения ритма

Аномалии проводящей системы, вызванные ЛТ, обычно проявляются в виде атриовентрикулярной блокады, синдрома патологического синусового узла, удлинения интервала QTc, суправентрикулярных аритмий и желудочковых тахикардий. Уровень встречаемости аномалий проводящей системы составляет ~5%, часто они возникают в течение 2 мес. после окончания ЛТ, а 70% электрокардиографических аномалий могут вернуться к норме через полгода после ЛТ, однако частота встречаемости все равно увеличивалась по сравнению с таковой до начала лечения [9]. Это свидетельствует о том, что воздействие ЛТ на сердце частично обратимо, но все же приводит к определённым повреждениям сердца [4].

Научные исследования РИБС

Кардиотоксичность может быть острой или хронической и проявляться спустя годы после окончания лечения злокачественных новообразований органов грудной клетки. Ранние проявления РИБС включают в себя миокардит и эндокардит [9]. Поздние РИБС включают в себя РИБС, фиброз миокарда и кардиомиопатию, заболевания клапанов, перикарда и аритмии [7]. Среди лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний с доказанным кардиотоксическим действием выделяют цитостатические средства (антрациклиновые антибиотики, 5-фторурацил и циклофосфамид), молекулярно-таргетные препараты (трастузумаб и пертузумаб), таксаны и непосредственно ЛТ [13]. Исследования показывают, что при получении только химио- или радиотерапии повышается вероятность развития РИБС, а химиолучевая терапия увеличивает риск развития аритмии и сердечной недостаточности. Левый передний отдел миокарда, лёгочный и атриовентрикулярный клапаны сильно подвержены левому радиационному воздействию [1]. Группа учёных под руководством Skyttä T, et al. (2019) сравнивала результаты эхокардиографии пациентов с правосторонним и левосторонним РМЖ через 3 года только ЛТ [3]. Назначенная доза курса составила 50 Гр. В результате были зарегистрированы ухудшения систолических и диастолических показателей левого желудочка (ЛЖ). Наблюдались уменьшения ударного объема, диастолическая дисфункция и ухудшение глобальной продольной деформации

ЛЖ. Аналогичные изменения произошли и с правым желудочком. Эти изменения при эхокардиографии были более выражены у пациентов с РМЖ с левой стороны, чем с правой [3].

Anthony FYu, et al. (2019) оценивали субклиническую кардиотоксичность, вызванную ЛТ (назначенная доза курса составила 50 Гр) через 6 мес. после лечения, у HER2-положительных пациентов, получавших лечение антрациклинами и трастузумабом. Значительных изменений систолических и диастолических показателей функции ЛЖ не наблюдалось [14].

В исследовании женщин с HER2-положительным и отрицательным левосторонним РМЖ разовая очаговая доза облучения сердца составляла 2 Гр. Время T1 (маркер фиброза) и фракция выброса ЛЖ значительно изменялись при лечении. T2 (маркер отёка) и фракция выброса ЛЖ существенно не изменились. Наблюдалась значимая корреляция между исходным уровнем интерлейкина-6 и средней мощностью сердца в конце ЛТ [8].

Одним из перспективных методов минимизации дозы облучения здоровых тканей сердца является протонная терапия [15]. Разработка новых подходов с использованием передовых методов, таких как FLASH-терапия, может принести ещё большую пользу за счёт уменьшения фиброза после облучения.

Заключение

Частота встречаемости РИБС варьируется от суммарной очаговой дозы ЛТ и объема сердца, попавшего в зону облучения. Осложнения в результате ЛТ могут встречаться как во время лечения, так и спустя 5-30 лет после завершения терапии. На вероятность появления радиационно-индуцированных сердечно-сосудистых заболеваний также влияет наличие факторов риска. РИБС диагностируется у до 30% пациентов в течение первых лет после окончания ЛТ.

Основными проявлениями РИБС являются перикардит, кардиомиопатия, коронарная и клапанные патологии, аритмия и нарушения сердечной проводимости.

Актуальность проблемы для кардиологов и терапевтов, несмотря на появление современных методов лечения и относительно низких доз радиации в сравнении с историческими, остаётся высокой. Это связано с тем, что РИБС способны протекать бессимптомно, впервые проявляться спустя много лет после завершения лечения. Для специалистов важно уметь выявлять радиационно-индуцированные патологии сердца на ранних этапах для составления наиболее подходящих планов лечения и снижения рисков развития дальнейших осложнений.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Ping Z, Peng Y, Lang H, et al. Oxidative stress in radiation-induced cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;3579143. doi:10.1155/2020/3579143.
2. Piroth MD, Baumann R, Budach W, et al. Heart toxicity from breast cancer radiotherapy: Current findings, assessment, and prevention. *Strahlenther Onkol*. 2019;195(1):1-12. doi:10.1007/s00066-018-1378-z.
3. Skyttä T, Tuohinen S, Luukkaala T, et al. Adjuvant radiotherapy-induced cardiac changes among patients with early breast cancer: a three-year follow-up study. *Acta Oncol*. 2019; 58(9):1250-8. doi:10.1080/0284186X.2019.1630751.
4. Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703.
5. Marinko T. Pericardial disease after breast cancer radiotherapy. *Radiol Oncol*. 2018; 53(1):1-5. doi:10.2478/raon-2018-0035.
6. Omid A, Weiss E, Trankle CR, et al. Quantitative assessment of radiotherapy-induced myocardial damage using MRI: a systematic review. *Cardiooncology*. 2023;9(1):24. doi:10.1186/s40959-023-00175-0.
7. Yilmaz M, Turk E, Sana MK, et al. Cardiovascular outcomes associated with exposure to radiation therapy in thoracic malignancies: an insight study using the national inpatient database. *Cureus*. 2023;15(10):e47113. doi:10.7759/cureus.47113.
8. Stick LB, Yu J, Maraldo MV, et al. Joint estimation of cardiac toxicity and recurrence risks after comprehensive nodal photon versus proton therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97(4):754-61. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.12.008.
9. Wang H, Wei J, Zheng Q, et al. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention. *Int J Biol Sci*. 2019;15(10):2128-38. doi:10.7150/ijbs.35460.
10. Tapio S. Pathology and biology of radiation-induced cardiac disease. *J Radiat Res*. 2016; 57(5):439-48. doi:10.1093/jrr/rrw064.
11. Madan R, Benson R, Sharma DN, et al. Radiation induced heart disease: Pathogenesis, management and review literature. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2015;27(4):187-93. doi:10.1016/j.jnci.2015.07.005.
12. Zubarev DD, Sim SV, Krasnov VS, et al. Successful transcatheter aortic valve replacement in a patient with radiation-induced aortic stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5220. (In Russ.) Зубарев Д.Д., Сим С.В., Краснов В.С. и др. Клинический случай успешного транскатетерного протезирования аортального клапана у пациентки с аортальным стенозом, индуцированным лучевой терапией. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5220. doi:10.15829/1560-4071-2023-5220.
13. Bikiewicz A, Banach M, von Haehling S, et al. Adjuvant breast cancer treatments cardiotoxicity and modern methods of detection and prevention of cardiac complications. *ESC heart failure*. 2021;8(4):2397-418. doi:10.1002/ehf2.13365.
14. Yu AF, Ho AY, Braunstein LZ, et al. Assessment of Early Radiation-Induced Changes in Left Ventricular Function by Myocardial Strain Imaging After Breast Radiation Therapy. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(4):521-8. doi:10.1016/j.echo.2018.12.009.
15. Frankart AJ, Nagarajan R, Pater L. The impact of proton therapy on cardiotoxicity following radiation treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(4):877-83. doi:10.1007/s11239-020-02303-4.