

Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией и лучевой терапией

Ю. А. Прус¹, И. В. Сергиенко¹, В. В. Кухарчук¹, Д. К. Фомин²

¹ ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

² Российский научный центр рентгенорадиологии, Москва

Абстракт

В настоящее время смертность от злокачественных новообразований занимает второе место в России. Прогресс в диагностике, лекарственной и лучевой значительно увеличил продолжительность жизни онкологических больных, но вместе с тем увеличилось количество пациентов, с различными осложнениями, в том числе и кардиологическими, в результате проводимой противоопухолевой терапии. Этот факт, в свою очередь, ставит перед врачами новую задачу – своевременное выявление и лечение осложнений, развивающихся в процессе и после терапии у онкологических больных.

Ключевые слова: кардиотоксичность, сердечно-сосудистая патология, химиотерапия, лучевая терапия, онкология.

Cardiotoxicity induced by chemotherapy and radiotherapy

Y. A. Prus¹, I. V. Sergienko¹, V. V. Kukharchuk¹, D. K. Fomin²

1. Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia

2. Russian X-ray and radiology Center, Moscow

Abstract

Currently, mortality from malignant neoplasms ranks second in Russia. Progress in diagnosis and modern drug and radiation therapy in the treatment of malignant tumors that increase the life expectancy of cancer patients. This, in turn, increased the number of patients who have various complications after treatment, including cardiac complications. This fact, in turn, puts before doctors of other specialties a new task – the timely detection and treatment of complications developing after the termination of therapy in patients with cancer.

Keywords: cardiotoxicity, cardiovascular disease, chemotherapy, radiation therapy, oncology.

Введение

Применение новых интенсивных схем лучевой и химиотерапии при лечении онкологических заболеваний способствовало повышению продолжительности жизни и выживаемости больных, которые раньше считались неизлечимыми. Однако с увеличением сроков наблюдения за больными возрастает риск различных осложнений обусловленных специфическим лечением, что является серьезной проблемой как для врачей, так и для онкологических больных. Кардиотоксичность является наиболее часто встречаемым осложнением при проведении лучевой и химиотерапии. Этот факт, в свою очередь, ставит перед врачами различных специальностей новую задачу – своевременное выявление и лечение осложнений со стороны сердечно-сосудистой (ССС) системы у больных с онкологическими заболеваниями.[1–4, 7, 8, 10–13, 17, 36].

Определение понятия и классификация кардиотоксичности.

Кардиотоксичность – термин, который включает в себя различные нежелательные явления с ССС, на фоне противоопухолевой терапии. Кардиотоксичность может развиваться как непосредственно во время проводимого лечения, так и после его окончания.

Согласно классификации Suter и Ewer все цитостатики и таргетные препараты разделяются по характеру кардиотоксического действия на два типа:

I тип – необратимая дисфункция миокарда за счет гибели кардиомиоцитов. Таким воздействием обладают антрациклины. Степень повреждения миокарда в этом случае зависит от кумулятивной дозы.

II тип – обратимая дисфункция кардиомиоцитов за счет частичного повреждения митохондрий и основных протеинов кардиомиоцитов, что чаще

всего наблюдается при применении трастузумаба и не зависит от кумулятивной дозы. Однако эта классификация имеет ограничения. Например, трастузумаб, может также инициировать развитие необратимой дисфункции левого желудочка/сердечной недостаточности (ДЛЖ/СН) у пациентов, имеющих сопутствующую кардиальную патологию,

или потенцировать кардиотоксичность I типа у пациентов с предшествующей терапией антрациклинами [4, 6, 17, 36]. Механизм кардиотоксического действия антрациклинов представлен на схеме 1 [44].

Схема 1. Механизм действия антрациклинов на кардиомиоциты.



В настоящее время определены факторы риска (ФР) развития кардиальных осложнений при применении противоопухолевых препаратов, к которым относятся:

I тип:

- высокая кумулятивная доза;
- внутривенное болюсное введение препарата;
- высокая разовая доза;
- совместное использование других кардиотоксичных препаратов (циклофосфамид, трастузумаб, паклитаксел и др.);
- предшествующая лучевая терапия;
- женский пол;
- возраст <15 и >65 лет;
- имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (особенно артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС, ДЛЖ);
- избыточный вес;
- повышение уровня маркеров (тропонин) во время или после лечения антрациклинами.

II тип:

- предшествующая/одновременная терапия антрациклинами;
- фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <55%;

- имеющиеся ССЗ (особенно АГ и ИБС);
- возраст >50 лет;
- индекс массы тела (ИМТ) >25 кг/м² [1–4, 6, 12, 17, 36].

Однако данная классификация не учитывает все факторы способствующие развитию кардиотоксичности. Так, трастузумаб относится ко II типу кардиотоксичности, но у пациентов, имеющих сопутствующие ССЗ или кардиотоксичность от антрациклинов, он может способствовать развитию кардиотоксичности I типа [6].

Частота кардиотоксичности, обусловленная антрациклинами (КОА), различна, и зависит от препарата и кумулятивной дозы: у пациентов, получающих доксорубицин в дозе 500–550 мг/м² она составляет от 4% до >36%; эпирубицин и идарубицин вызывают СН реже [1, 2, 10, 11, 12, 36]. Возможные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне применения химиотерапевтических препаратов приведены в таблице №1.

Таблица 1. Возможные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне применения химиотерапевтических препаратов.

Сердечно-сосудистые побочные эффекты	Препараты	Частота возникновения	Потенциальный риск (%)
ДЛЖ/СН	Антрациклины (даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин, митоксантрон): • в суммарной дозе до 550мг/м ² ; • в суммарной дозе до 700мг/м ²	++ +++	3–26% 18–48%
	Митоксантрон	++	
	Высокие дозы циклофосфида (~120–200 мг/кг)	++	до 11%
	Митомицин С	++	Влияния на конечные точки не обнаружено
	Трастузумаб	СН ++ ДЛЖ +++	ХСН до 4.1 % ДЛЖ до 34 %
	Цисплатин	++	
	Транс-ретиноевая кислота	++	
	Паклитаксел	++	5–15%
	Доцетаксел + 2,3–8%		
	Бевацизумаб	+	1,7–2,2%
	Цитарабин	+	
	Алемтузумаб	+	
	Иматиниб	+	



ДЛЖ/СН	Сорафениб	+	
	Сунитиниб	++	11–21%
	Лапатиниб	+	
	Интерферон-альфа	+	
Ишемия миокарда / инфаркт миокарда/ инфаркт миокарда	5-фторурацил	+++	1–68%
	Интерферон-альфа	++	
	Цисплатин	+	
	Капецитабин	+	3–9%
	Бевацизумаб	+	
	Паклитаксел	+	до 5%
	Доцетаксел	+	до 1,7%
	Интерлейкин-2	+	
	Винкаалкалоиды	+	
	Сорафениб	+	2,7–2,9%
	Трабектедин	+	не более 1%
	Эрлотиниб	+	до 2,3%
Артериальная гипотония	Интерлейкин-2	++++	
	Алемтузумаб	+++	



Артериальная гипотония	Интерферон альфа	+++	
	Этопозид	++	
	Ритуксимаб	++	
	Транс-ретиноевая кислота	++	
	Паклитаксел	+	
	Цетуксимаб	+	
	Талидомид	+	
АГ	Бевацизумаб	+++	до 34%
	Сорафениб	+++	
	Сунитиниб	+++	до 30%
	Цисплатин	++	
	Интерферон альфа	++	
	Алемтузумаб	++	
	Ритуксимаб	++	
Нарушения ритма и проводимости сердца	Талидомид	++	
	Ифосфамид	++	
	Ритуксимаб	+	
	Интерлейкин-2	++	



Нарушения ритма и проводимости сердца	Паклитаксел	++	
Увеличение интервала QTc / пароксизм – малая желудочковая тахикардия типа «пируэт» (Torsade de Pointe)	Триоксид мышьяка	++++	до 93%
	Паклитаксел	++	до 31%
	Сорафениб	++	
	Сунитиниб	++	
Тромбоз – болевые осложнения	Бевацизумаб	++	5–15,1%
	Талидомид	++	
	Эстрамустин	++	
	Цисплатин	+	
	Эрлотиниб	+	до 3,9%
Перикардит / перикард – диализный выпот	Иматиниб	++	
	Циклофосфамид	+	
	Бусульфан	+	
	Цитарабин	+	
	Транс-ретиноевая кислота	+	
	Блеомицин	+	
Отеки	Иматиниб	++++	
	Талидомид	++	

Отеки	Сунитиниб	++	до 11%
	Панитумумаб	++	до 12%
	Гефитиниб	+	до 2%
	Иматиниб	++++	

Примечание: Частота возникновения: «+» – низкая, «++» – умеренная, «+++» – высокая, «++++» – очень высокая.

Для антрациклиновых антибиотиков по срокам возникновения осложнений со стороны ССС выделяют четыре стадии развития кардиотоксичности: острая, подострая, ранняя хроническая и поздняя хроническая [1, 2, 8, 10, 12–14, 17, 36]. Острая КОА развивается в момент введения или в течение 24–48 ч. после введения препарата и, по сообщениям разных авторов, наблюдается в 0,4–41,0% от общего числа случаев КОА [1, 2, 12–14]. Она проявляется бессимптомным нарушением реполяризации на ЭКГ, снижением вольтажа комплекса QRS, развитием синусовой тахикардии, появлением желудочковой и наджелудочковой экстрасистолы, увеличением интервала QT, а также другими нарушениями ритма и проводимости [10, 14]. Возможно также бессимптомное снижение фракции изгнания левого желудочка (ФИ ЛЖ) [1, 2, 4, 6, 10, 13, 14, 36]. Известны случаи развития острого миокардита или миоперикардита, транзиторной сердечной недостаточности, тромбоэмболии легочной артерии на фоне введения антрациклинов [10, 13, 14]. Исключительно редко наблюдались случаи внезапной смерти и инфаркта миокарда [13]. Описанные изменения на ЭКГ считаются обратимыми, часто протекают бессимптомно и регрессируют в течение 1 месяца после окончания химиотерапии. Однако у некоторых больных имеется опасность развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) в отдаленные сроки после окончания лечения онкологического заболевания. Подострая кардиотоксичность встречается редко, в основном она проявляется токсическим перикардитом и/ли миокардитом спустя несколько недель после последнего введения антрациклиновых антибиотиков. Для ранней хронической, возникшей в течение первого года, и поздней хронической кардиотоксичности, даже спустя десятилетия после окончания противоопухолевого лечения, характерно развитие кардиомиопатии [1, 2].

Пациентов чаще всего беспокоит снижение толерантности к физической нагрузке, одышка различной степени выраженности, что иногда принимается врачом за проявления основного заболевания и остается недооцененным. Согласно

современным рекомендациям, больные с развившейся симптоматикой должны получать стандартную терапию ХСН [1–6, 10–13]. У 65–87% больных происходит улучшение состояния, но функция левого желудочка, по данным многих авторов, восстанавливается редко. Фармакологическое лечение может улучшить качество жизни и снизить количество осложнений, однако антрациклиновая кардиомиопатия плохо поддается лечению и определяет неблагоприятный прогноз. Несмотря на активную терапию ХСН, смертность составляет от 27 до 61%. При развитии кардиологических осложнений в течение первых 4 недель после окончания химиотерапии прогноз наиболее неблагоприятен. Поздняя хроническая кардиотоксичность характеризуется отсутствием выраженных клинических проявлений, однако носит прогрессирующий характер, часто она развивается у пациентов, которые получали относительно низкие дозы антрациклинов – менее 480 мг/м². Следует отметить, что длительное бессимптомное течение кардиотоксичности чаще наблюдается у детей [1, 3].

Учитывая высокий риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне применения химиотерапии, всем пациентам, перед специфическим лечением рекомендуется провести тщательную оценку клинического состояния с выявлением ФР сердечно-сосудистой патологии. Особое внимание следует обратить на сопутствующие заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия, по поводу которых должна проводиться адекватная медикаментозная терапия. Пациентам, перед назначением потенциально кардиотоксичной противоопухолевой терапии, особенно при наличии сердечно-сосудистых факторов риска, в возрасте старше 60-ти лет, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, предшествующей лучевой терапии на область средостения, следует обязательно провести эхокардиографию (Эхо-КГ) для определения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и других возможных патологических состояний сердца. Фракция укорочения ЛЖ и ФВ



ЛЖ являются главными параметрами для оценки сердечной функции перед началом противоопухолевой терапии. ФВ ЛЖ $<54\%$ оценивается как фактор риска развития СН у пациентов получающих трастузумаб. Тем не менее, ФВ ЛЖ является не очень чувствительным параметром для выявления ранних изменений функции миокарда. В целом ряде исследований было показано, что диастолическая дисфункция ЛЖ по результатам ЭХО-КГ, может быть расценена как раннее проявление нарушения функции ЛЖ у пациентов с онкологическими заболеваниями. Таким образом, оценка трансмитрального диастолического потока, отношения скорости раннего диастолического наполнения желудочков к скорости позднего диастолического наполнения желудочков (систола предсердий) (Е/А), а также оценка времени замедления пика Е и времени изоволюметрического расслабления могут быть весьма полезны для выявления изменений диастолической функции ЛЖ. [17, 18, 19].

Последствием кардиотоксического действия на сердце считают снижение ФВ ЛЖ более 20% от исходного уровня или любое снижение ФВ ЛЖ более 50%. Такое определение принято Американским обществом по Эхо-КГ [17–20]. Не до конца изучено прогностическое изменение ФВ во время и после лечения для долгосрочного прогноза. В некоторых исследованиях показана корреляция снижения ФВ ЛЖ более 15% с развитием СН [21], в некоторых – уже начиная с 4% [22], а в отдельных работах не выявлено четкой зависимости между снижением ФВ ЛЖ и развитием СН [23]. В исследовании с участием 850 пациентов, у которых проводилось лечение антрациклинами и трастузумабом, при дальнейшем наблюдении в течение 3 лет развилась СН: у 12,5% пациентов с ФВ ЛЖ до начала терапии 50–54%, у 3,8% с ФВ ЛЖ 55–64% и у 0,9% – с ФВ ЛЖ более 65% [19].

Дополнением к стандартной ЭХО-КГ новым оптимальным методом является импульсная тканевая доплерография. Этот метод был успешно применен в нескольких клинических испытаниях и продемонстрировал надежные результаты при количественной оценке диастолического расслабления миокарда и его систолической функции (Е-пик, А-пик и S-пик). Тканевая доплерография фиброзного кольца митрального клапана в комбинации с импульсно-волновой доплерографией трансмитрального потока дает точную информацию о давлении наполнения ЛЖ. Ранние изменения функции ЛЖ у онкологических пациентов были выявлены при помощи импульсной тканевой доплерографии, выполненной в различных областях ЛЖ [24].

Для оценки функции сердца также могут быть использованы радиоизотопная вентрикулография, магнито-резонансная (МРТ) и компьютерная томографии (КТ). Однако учитывая значительную лучевую нагрузку при проведении КТ и радиоактивное воздействие при использовании радиоизотопов,

данные методы исследования активно не применяются. Магнито-резонансную томографию (МРТ) можно считать методом ранней диагностики кардиотоксичности, так как она дает информацию, которую исследователи разделили на 5 групп [24]:

- обнаружение анатомических и структурных аномалий, включая поражения клапанов сердца, перикарда, наличие метастазов [24, 25];
- выявление травматических повреждений миокарда на клеточном уровне [26, 27];
- контроль за функцией ЛЖ [28, 29];
- оценка повреждения сосудов сердца [30, 31];
- оценка повреждения сердечной мышцы [32, 33].

Таким образом, МРТ сердца представляет данные с высоким пространственным и временным разрешением, не подвергает пациента ионизирующей радиации и подходит для повторного обследования в динамике, вот почему Американский колледж кардиологов и Американская Ассоциация сердца рекомендуют этот метод, как способ выявления дисфункции ЛЖ после химиотерапии [34]. Однако в рутинной практике, МРТ не может быть рекомендована из-за высокой стоимости обследования и из-за невозможности проведения у всех пациентов, например у лиц с электрокардиостимулятором или другими имплантированными металлическими устройствами [24–34].

Самым же надежным методом оценки повреждения миокарда является эндомикардиальная биопсия. Однако в связи со значительными техническими трудностями выполнения процедуры, риском развития осложнений, сложностью интерпритации полученных данных применение биопсии для мониторинга кардиотоксичности в рутинной практике существенно ограничено [2, 17].

Для дальнейшего мониторинга функции сердца в динамике следует пользоваться теми же методами, которые применялись при первичной оценке ФВ ЛЖ. Во всех случаях обязательным условием является регистрация ЭКГ в 12 отведениях, оценка нарушения проводимости и ритма сердца, удлинения интервала QTc ($QTc = QT/\sqrt{RR}$) [1–4, 6, 17].

На фоне химиотерапии целесообразно оценивать уровни кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда и сердечной недостаточности. Одним из специфичных и чувствительных маркеров ишемии миокарда является тропонин, повышение его уровня после терапии антрациклинами является фактором повреждения миокарда прогноза и связано с повышенным риском смертности. Однако определение тропонина имеет свои ограничения, поскольку приходится проводить неоднократное измерение в различные временные промежутки.

Натрийуретический пептид типа-B (BNP) является сердечным гормоном, который вырабатывается сердцем в ответ на перегрузку объемом. Повышение уровня BNP в плазме отражает увеличение давления наполнения ЛЖ, что происходит

при ДЛЖ. Уровень гормона может повыситься, еще до появления симптомов СН, и возрастет по мере нарастания СН. Тем не менее, для подтверждения чувствительности и специфичности этого маркера существует мнение о проведении дополнительных исследований [2].

Согласно практическим рекомендациям Российского общества клинической онкологии (2014 г.) и Европейского общества медицинской онкологии (2012 г.) по коррекции кардио токсичности, все пациенты, получающие противоопухолевую терапию, должны следовать стандартам обследования и терапии, направленным на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний, включающим в себя контроль АД, снижение уровня липидов крови, прекращение курения и изменение образа жизни. [35, 36].

Пациентам с высоким риском развития артериальной гипертонии на фоне применения кардиотоксичных препаратов рекомендовано тщательно контролировать уровень артериального давления, постоянно принимать гипотензивную терапию. В качестве препаратов первой линии для коррекции АД предлагается использовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II (иАПФ/АРА II), бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда. Целевым является достижение уровня АД <140/90 мм. рт. ст. Возможная тактика ведения пациентов с АГ на фоне применения химиотерапии представлена в таблице 2 [6].

Таблица 2. Тактика ведения пациентов с АГ, индуцированной химиотерапией.

Степень АГ	I ст. 140–159 / 90–99 мм. рт. ст.	II ст. 160–179 / 100–109 мм. рт. ст.	III ст. ≥ 180 / 110 мм. рт. ст.
Химиотерапия	Продолжить	1. Рассмотреть приостановление химиотерапии 2. Назначить антигипертензивную терапию	1. Приостановить терапию, рассмотреть альтернативную терапию 2. Назначить антигипертензивную терапию

Необходимо осуществлять регулярный мониторинг состояния ССС, с целью раннего выявления дисфункции ЛЖ. При лечении в адъювантном режиме антрациклинами и/или трастузумабом мониторинг функций ССС (с определением ФВ ЛЖ) следует проводить перед началом терапии и далее через 3, 6, 9, 12, 18 месяцев перед каждым последующим введением антрациклинов и после окончания терапии. Более частый контроль возможен по клиническим показаниям. Особое внимание нужно обратить на пациентов старше 60 лет (уровень доказанности I A). При снижении ФВ ЛЖ на 20% от исходного уровня, несмотря

на нормальную функцию ЛЖ или при значении ФВ ЛЖ <50% необходим повторный контроль или прекращение лечения с последующей клинической оценкой и проведением ЭХО-КГ.

Пациентам, которые получили лечение в возрасте моложе 15 лет или даже старше 15 лет с кумулятивной дозой доксорубицина > 240 мг/м² или эпирубицина > 360 мг/м², оценка сердечной функции рекомендована через 4 и 10 лет после окончания терапии антрациклинами (уровень доказанности II B).

Таблица 3. Рекомендации по ведению пациентов при снижении ФВ ЛЖ на фоне терапии антрациклинами (ESMO 2012) [36].

Снижение ФВ ЛЖ	Тактика	Кардиальная терапия
Снижение ФВ ЛЖ $\leq 15\%$ от исходного значения, но при этом значение ФВ ЛЖ $\geq 50\%$	Терапия антрациклинами может быть продолжена	Не проводится
Значение ФВ ЛЖ $\leq 50\%$ на фоне лечения антрациклинами	Повторная оценка Эхо-КГ через 3 недели. Если это значение подтверждается, химиотерапия временно прекращается	Проводится кардиальная терапия
Значение ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ на фоне лечения антрациклинами	химиотерапия данным режимом прекращается	Проводится кардиальная терапия и обсуждаются альтернативные возможности лекарственной терапии

Определение уровня тропонина I и BNP рекомендовано пациентам, имеющим ФР кардиотоксичности, особенно при лечении антрациклинами. Для этого необходимо оценивать концентрацию биомаркеров до лечения, а также периодически во время и после терапии (для тропонина I — по окончании инфузии препарата, через 12, 24, 36, 72 ч. и через 1 мес. после введения; для BNP — по окончании инфузии и через 72 ч. после введения) (уровень доказанности III B).

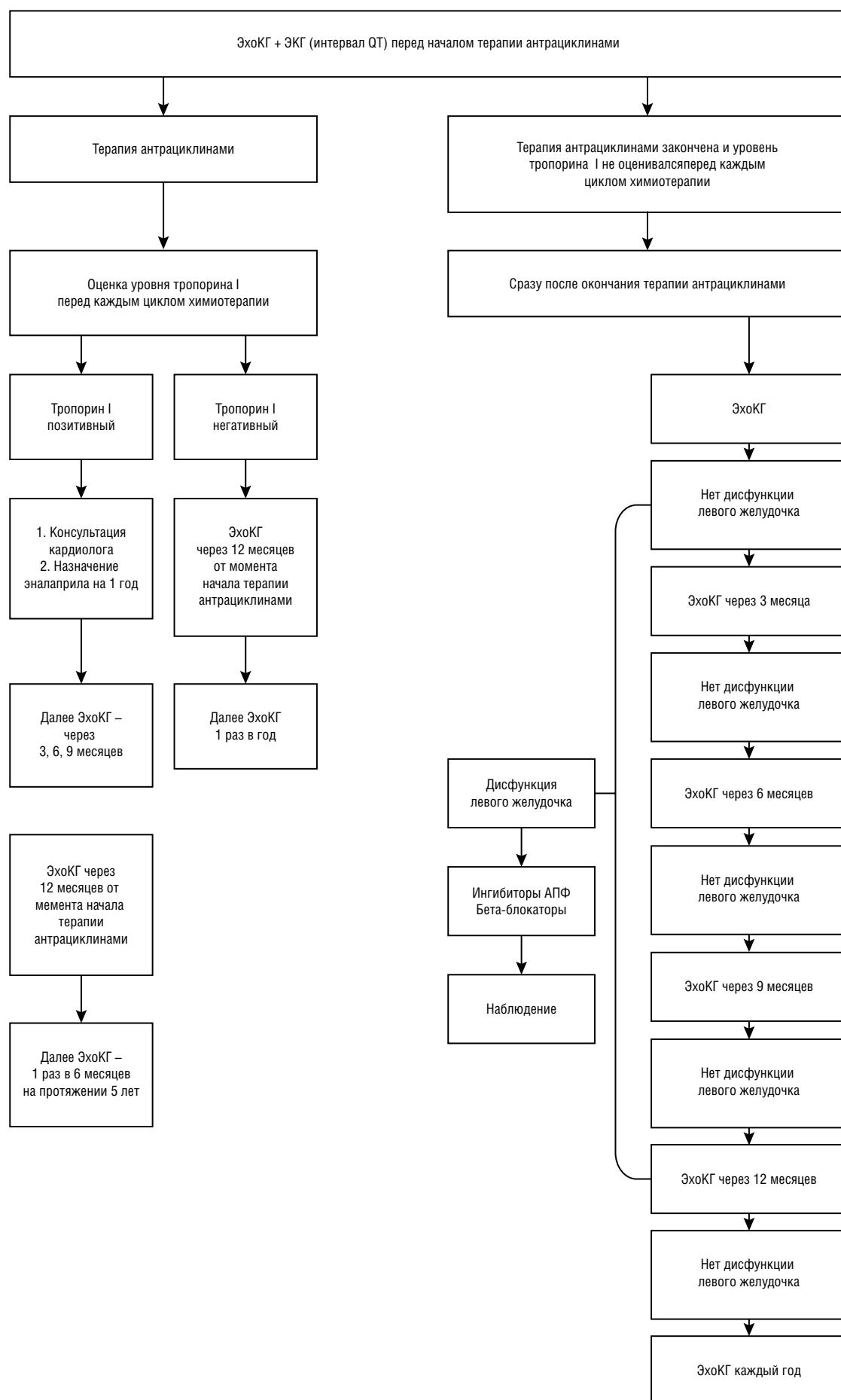
У пациентов с субклинической кардиотоксичностью I типа при повышенном уровне тропонинов применение иАПФ (эналаприл) может предотвратить снижение ФВ ЛЖ и связанные с этим события (уровень доказанности II A). У пациентов с левожелудочковой недостаточностью, обусловленной терапией антрациклинами, даже при отсутствии клинических проявлений лечение необходимо начинать как можно раньше, и оно должно соответствовать принятым рекомендациям по коррекции СН (уровень доказанности II A). Стандартная для СН терапия должна проводиться с использованием иАПФ или АРА II и бета-адреноблокаторов. [1–4, 6, 36].

Примерный алгоритм диагностики и лечения кардиотоксичности на фоне терапии антрациклинами представлен на схеме 2 [36].

Тактика лечения пациентов с дисфункцией ЛЖ, вызванной трастузумабом (без предшествующей терапии антрациклинами), зависит от ФВ ЛЖ и наличия симптомов СН:

- при симптомном снижении ФВЛЖ $< 40\%$ рекомендована стандартная терапия СН с использованием иАПФ/АРА II и бета-адреноблокаторов;
- при бессимптомном снижении ФВЛЖ $< 40\%$ рекомендована терапия иАПФ/АРА II и, возможно, бета-адреноблокаторами;
- при ФВЛЖ от 40 до 50% для профилактики прогрессирования дисфункции ЛЖ рассматривается возможность назначения иАПФ/АРА II [6].

Схема 2. Схема алгоритма диагностики и лечения кардиотоксичности на фоне терапии антрациклинами согласно рекомендациям ESMO 2012.



Кардиологическая токсичность, индуцированная лучевой терапией

Помимо химиотерапии одним из вариантов лечения больных, имеющих злокачественные новообразования, является лучевая терапия (ЛТ). Однако ЛТ также же может приводить к значительным изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы. Так, при лечении злокачественных опухолей средостения, левого легкого, левой молочной железы в область зоны лучевого поражения попадает сердце, несмотря на точность фокусировки зоны облучения [3, 36–38, 49, 51, 52].

ФР повреждения сердца после ЛТ включают: дозу >30–35 Гр, разовая очаговая доза (РОД) > 2 Гр, большой объем облучения сердца, ранний возраст по время облучения, длительный период после облучения, применение цитотоксической химиотерапии, гормональной терапии или трастузумаба, наличие других факторов, таких как диабет, гипертензия, дислипидемия, ожирение, курение и др. [39, 40, 43, 49].

Важную роль в патогенезе воздействия лучевой терапии на сердце принадлежит катехоламинам. Известно, что под влиянием катехоламинов калий выходит из клетки в экстрацеллюлярное пространство, кроме того, катехоламины влияют на концентрацию натрия и магния в сыворотке крови. Таким образом, нарушение функции симпатoadреналовой системы приводит к изменению электролитного баланса и играет важную роль в развитии нарушений ритма сердца [51, 53]. Катехоламины увеличивают потребность сердца в кислороде, стимулируя окислительные процессы в миокарде [53]. В физиологических условиях это сопровождается усилением скорости коронарного кровотока. При стимуляции симпатoadреналовой системы и увеличении концентрации катехоламинов в крови потребность миокарда в кислороде значительно возрастает, но если она не компенсируется увеличением коронарного кровотока, это приводит к развитию гипоксии. Гипоксия сопровождается нарушением физико-химических свойств белков цитоплазмы миокарда, выполняющих ферментативную функцию и обеспечивающих метаболические и пластические процессы в сердечной мышце. Формирующиеся нарушения микромолекулярной структуры сократительных белков миокарда являются одной из причин развития функциональных нарушений сердца не только в острый период после повреждения, но и в последующей стадии восстановления [54, 55].

Повреждение митохондрий, в которых производится большая часть энергии для синтеза белка в кардиомиоците, сопровождается нарушением окисления углеводов, белков и жиров и сопряжением этого процесса с синтезом АТФ. Для функционального состояния сердца уровень энергетического обмена имеет особое значение, т. к. в сердечной мышце интенсивность обмена

в 10–15 раз выше средней величины обмена в тканях других органов. Естественно, что при развитии кардиотоксичности митохондрии являются наиболее ранимыми структурами миокардиальных клеток [54, 55].

Отдаленный период после облучения характеризуется нарастанием фиброзных изменений в структурах сердца. Преобладание патологических изменений в той или иной структуре отражает многообразие возможных проявлений лучевой болезни сердца.

Одним из механизмов радиационного поражения перикарда является дисфункция фибробластов. Механизм радиоиндуцированного разрастания фиброзной ткани тесно связан со структурно-функциональными изменениями клеток, обеспечивающих ее метаболизм. Повышение коллаген-синтетической активности фибробластов в значительной степени определяется радиоиндуцированными изменениями, связанными, по-видимому, с повреждением их генетического аппарата. Перикардиальный фиброз может быть следствием повреждения эндотелиоцитов перикардиальных сосудов, что обуславливает пропотевание белков, включая фибриноген, образующий депозиты фибрина в строме перикарда [56].

Помимо поражения перикарда, осложнением лучевой терапии может быть развитие диффузного фиброза миокарда. Фиброзированные участки могут быть различного размера, но никогда не захватывают всю поверхность сердечной мышцы [57]. В развитии фиброза в миокарде основную роль играет нарушение микроциркуляции. Известно, что количество капилляров на единицу объема миокарда выше, чем в коре головного мозга, а соотношение между количеством мышечных волокон и капилляров составляет 1:1. Изменение функции капилляров выявляется, по экспериментальным данным разных авторов, даже в случае однократного облучения в дозе от 1 до 3,5 Гр. [54].

При лучевом воздействии в дозах, превышающих пороговые, увеличивается проницаемость эндотелиального слоя, происходит повреждение мембран эндотелиоцитов. В результате набухания эндотелиальных клеток капилляров происходит микротромбирование капиллярной сети, что ведет к нарушению микроциркуляции и деструкции кардиомиоцитов.

В условиях нарастающей ишемии развиваются фиброзные изменения миокарда с формированием групп миоцитов, разделенных коллагеновыми волокнами. Происходит постепенное ухудшение функции левого желудочка в покое и, особенно, при нагрузке, которые можно идентифицировать с помощью радиоизотопных методов и ЭХО-КГ [53].

В более отдаленный период возникает клеточная депопуляция на фоне постепенного истощения пролиферации поврежденных эндотелиоцитов с развитием ишемии миокарда и интерстициального фиброза. Основная роль эндотелия

как самостоятельного сердечно-сосудистого нейроэндокринного органа связана с обеспечением соответствующей потребности периферической мускулатуры и внутренних органов, в т. ч. и сердца, адекватным нагрузкам кровоснабжением. При длительном воздействии повреждающих факторов происходит постепенное истощение компенсаторной способности эндотелиального слоя. Дисфункция эндотелия – обязательное звено патогенеза многих ССЗ, включая ИБС, АГ, ХСН [3, 56].

Принципиальным является вопрос об определении, что является лучевыми реакциями и лучевыми повреждениями ССС. Лучевые реакции ССС относятся к ранним изменениям и представляют собой патологический процесс, возникающий непосредственно при проведении лучевой терапии или в ближайшие сроки после ее окончания и проходящий через 2–3 недели самостоятельно или под влиянием специального лечения.

К лучевым повреждениям ССС относят патологические изменения, возникающие в отдаленный период после лучевой терапии и характеризующиеся необратимыми морфологическими или функциональными нарушениями [3, 53].

С патоморфологической точки зрения лучевые реакции ССС можно сравнить с тотальной воспалительной реакцией структур сердца и развитием перикардита, миокардита, эндокардита [3, 36, 58].

На раннем этапе большинство кардиальных изменений протекают скрыто и диагностируются только с помощью инструментальных методов исследования.

Так, изменения ЭКГ при острой лучевой болезни носят неспецифический характер. Они включают снижение вольтажа, расширение комплекса QRS, снижение или повышение сегмента ST, стойкое уплощение зубцов Т и сглаженность зубца Р, замедление внутрисердечной проводимости. Кроме того, в ряде случаев эти изменения могут отсутствовать, несмотря на уже имеющийся выраженный фиброз миокарда [54].

При суточном мониторингировании ЭКГ, проведенном после облучения области сердца, было установлено, что у больных общее число одиночных экстрасистол увеличивалось от нескольких десятков до нескольких сотен в сутки, ранних экстрасистол – с единичных эпизодов до нескольких десятков в сутки. Эпизоды групповых экстрасистол и периодов асистолии, отсутствовавшие до лучевой терапии, после нее выявлялись у 54 % больных. Это свидетельствует о возникновении электрической нестабильности облученного миокарда и риске появления аритмий высоких градаций [59].

Уже при локальном однократном облучении зоны сердца в дозе 2–3 Гр иногда наблюдаются преходящая синусовая аритмия и единичные желудочковые экстрасистолы. В 15 % случаев выявляется снижение сократительной способности миокарда, в 12 % – бессимптомный экссудативный перикардит. Так же нередко наблюдаются снижение АД

и синусовая тахикардия, более выраженные при высоких дозах облучения [60].

Постлучевые миокардиты встречаются в 18–31 % случаев. В их патогенезе большое значение принадлежит нарушению микроциркуляции, связанному с увеличением проницаемости мелких сосудов и сосудистыми стазами, что облегчает проникновение в клетки инфекционных агентов [53].

Клинические проявления поздних лучевых повреждений ССС включают в себя:

- острый перикардит и хронический экссудативный перикардит, который проявляется через 6–12 месяцев после ЛТ с симптомами констрикции или тампонады или же без симптомов;
- миокардит и застойную сердечную недостаточность вследствие неспецифического диффузного интерстициального фиброза;
- стеноз или недостаточность митрального или аортального клапанов;
- рестриктивную кардиомиопатию;
- артериит коронарных артерий, с последующим развитием атеросклероза и ишемической болезни сердца, которые иногда появляются через 10–15 лет после ЛТ. Инфаркт миокарда является главной причиной смерти среди пациентов, вылеченных от лимфомы Ходжкина;
- осложнения в результате облучения соседних структур, чаще других фиброз легкого и средостения, ведущие к развитию дыхательной недостаточности, легочной гипертензии;
- гипотиреоз с нарушением липидного обмена и функции ССС, в виде снижения сократимости миокарда;
- обструкцию венозных и лимфатических сосудов средостения может с возникновением экссудативного плеврита или хилоторакса [3, 36–39, 41, 42, 43–47, 49, 51, 53].

Относительный риск летального сердечно-сосудистого осложнения после облучения средостения при лимфоме Ходжкина составляет от 2 до 7 %, а после ЛТ по поводу рака левой молочной железы от 1,0 до 2,2 % [36].

В Шведском исследовании, в котором участвовало 90 000 пациенток, риск смертности от рака молочной железы был одинаков у женщин с злокачественными новообразованиями правой и левой молочной желез. Однако смертность от ССЗ была выше у женщин с левосторонними опухолями. В первые 10 лет после постановки диагноза половина женщин, участвовавших в исследовании, погибла от ССЗ, в частности от ИБС. Через 10 лет наблюдалось увеличение смертности от сердечно-сосудистой патологии после облучения левосторонней опухоли до 60 % и правосторонней опухоли до 20 %. Другие исследования подтвердили эти результаты [36, 49, 50].

К группе высокого риска осложнений после лучевой терапии относятся пациенты, которым в детстве или юности проводили облучение по поводу лимфомы Ходжкина, при этом доза



на средостение/сердце составила >30 Гр. Такие пациенты должны быть проинформированы о риске развития ССЗ, и они нуждаются в динамическом наблюдении (уровень доказанности III A). Непосредственно во время лучевой терапии явления кардиотоксичности обычно проявляются очень редко, они возникают позднее. Пациенты, получающие цитотоксическую химиотерапию или моноклональные антитела по поводу рака молочной железы периодически должны находиться под мониторным наблюдением. Не существует данных, которые могли бы подтвердить окончательные рекомендации по различным диагностическим тестам и частоте их проведения после проведения ЛТ, однако риск, обусловленный лучевым воздействием, сохраняется на протяжении всей жизни и требует длительного наблюдения. Помимо клинического обследования, набор диагностических тестов зависит от выявляемой сердечно-сосудистой патологии. Так, при подозрении на ИБС.

проводится периодический контроль ЭКГ, Эхо-КГ, толерантности к физической нагрузке, при показаниях выполняется ангиография и исследуется липидный профиль. При подозрении на кардиомиопатию следует проводить периодический контроль с включением ЭКГ, Эхо-КГ, в отдельных случаях радиоизотопной ангиографии, соответственно, при появлении аритмии или признаков клапанной патологии в исследование так же включают ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, Эхо-КГ и при показаниях катетеризацию сердца.

В настоящее время разработаны клинические рекомендации по снижению кардиотоксичности лучевой терапии. Для облучения грудной клетки желательно использовать линейный ускоритель фотонов, проводить многопольную конформную лучевую терапию с модулируемой интенсивностью. Она включает трехмерное планирование с использованием гистограммы доза-объем для точного измерения объема сердца и дозы. Для облучения левой молочной железы/грудной стенки необходимо использовать линейный ускоритель мощностью 6 МВт (иногда с более высокой энергией фотонов – для большой груди). Использование свинцового блока для защиты сердца во время стандартного планирования на симуляторе позволяет, по крайней мере, частично уменьшить дозу облучения для сердца. Использование четырехпольной методики облучения с модулируемой интенсивностью может обеспечить более надежную защиту, чем частичное укрывание, поскольку максимальная глубина расположения сердца при этом увеличивается. Также облучение с модулируемой интенсивностью обеспечивает более однородное распределение дозы при планировании объема облучения, однако может привести к более интенсивному облучению контралатеральной молочной железы. Было предложено считать максимальную дистанцию сердца (???) (МДС) максимальным расстоянием между передним сердечным контуром

и задним тангенциальным полем. Его границы определяются при помощи beams eye view (BEV), который позволяет надежно рассчитать среднюю дозу для сердца в левом тангенциальном поле молочной железы или грудной стенки и может быть использован в центрах, где трехмерное планирование рутинно не применяется. Сильная линейная корреляция была обнаружена между МДС и средней дозой облучения для сердца: при увеличении МДС на 1 см, средняя доза облучения увеличивается в среднем на 2,9%.

Электронный пучок может быть использован для лечения поверхностно расположенных структур, таких как внутренние грудные лимфатические узлы или для дополнительного облучения ложа опухоли молочной железы после резекции в комбинированном лечении РМЖ. Для ЛТ средостения может быть применен линейный ускоритель с фотонами высокой энергии для одинакового распределения дозы через передние и задние поля (вместо подведения дозы только через переднее поле). Каждая фракция ЛТ должна быть подведена через все поля, после дозы 30 Гр должна быть применена технология по уменьшению поля облучения для снижения лучевой нагрузки на сердце, для этого может быть использован блок на уровне бифуркации трахеи.

Лечение сердечно-сосудистых осложнений, возникающих после применения ЛТ, в общем-то, не отличается от лечения другой сердечно-сосудистой патологии, такой как ИБС, АГ и т.д. [36].

Заключение

Увеличение продолжительности жизни онкологических больных на фоне проведения современной химиотерапии и ЛТ может быть сопряжено с высоким риском развития осложнений со стороны ССС.

Многообразие клинических проявлений кардиотоксичности, часто длительный период скрытого течения и прогрессирующий характер заболевания подчеркивают необходимость раннего и продолжительного динамического наблюдения за пациентами, получавшими химиотерапию и лучевую терапию на средостение. Это необходимо для своевременного выявления формирующихся изменений в миокарде и начала соответствующей кардиальной терапии онкологических больных, а также ознакомления практического врача с потенциальными последствиями химиотерапии и ЛТ. Важным условием правильного ведения онкологических больных, которым проводится лучевая и химиотерапия является совместное их наблюдение онкологами и кардиологами.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Шуйкова КВ, Емелина ЕИ, Гендлин ГЕ, Сторожаков Г.И. Кардиотоксичность современных химиотерапевтических препаратов. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2012. N3. С. 9.
2. D. Bovelli, G. Plataniotis, F. Roila. Кардиологическая токсичность химиотерапевтических препаратов и заболевания сердца, обусловленные проведением лучевой терапии. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. С. 423–433.
3. Емелина ЕИ, Шуйкова КВ, Гендлин ГЕ, Сторожаков ГИ, Лепков СВ, Демина ЕА. Поражение сердца при лечении современными противоопухолевыми препаратами и лучевые повреждения сердца у больных с лимфомами. *Клиническая онкогематология*. 2009. N2 (2). С. 152–160.
4. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под редакцией: ВМ Моисеев. – М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2015. – 369–378 с.
5. Поддубная ИВ, Орел Н.Ф. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. НИ Переводчиковой. М., 2011. С. 435–436.
6. Снеговой АВ, Вишня МВ, Копт МВ, Ларионова ВБ. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами // Злокачественные опухоли. – 2016. – N 4. Спецвыпуск 2. С. 418–427.
7. Овчинникова ЕГ, Клейментьева ТП. Проблема профилактики ассоциированной сердечно-сосудистой патологии у онкологических больных в процессе проведения полихимиотерапии. *Медицинский альманах*. 2014. N 3 (33). С. 159–161.
8. Емелина ЕИ. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных лимфопролиферативными заболеваниями, получавших антрациклиновые антибиотики: Дис. канд. мед. наук. М., 2007. С. 10–36.
9. Курмуков ИА, Кашия ШР, Обухова ОА. Нарушение ритма сердца после химиотерапии цисплатином и цитарабином. Клиническое наблюдение. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2011. N1, том 4. С. 38–43.
10. Матяш МГ, Кравчук ТЛ, Высокая ВВ, Чернов ВИ, Гольдберг ВЕ. Индуцированная антрациклиновая кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления. *Сибирский онкологический журнал*. 2008. N6 (30). С. 66–75.
11. Ludovico L, Marcella DP, Daniella B, Enrico B. Target therapies-induced Cardiotoxicity. *European Oncology & Haematology*, 2013. N9 (1). P. 56–60.
12. Yeb ET, Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 53(24). P. 2231–2247.
13. Семенова А.В. Кардио – и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение). *Практическая онкология: ежеквартальный тематический журнал*. – СПб.: АНО «Отечественная школа онкологов», 2009. N 10 (3). – С. 168–176.
14. Орел НФ. Кардиотоксичность антрациклинов: возможности преодоления. *Современная онкология*. 2004. N3. С. 121–124.
15. Пуртова ЛА. Кардиальные осложнения, индуцированные противоопухолевой терапией при лимфогранулематозе: Дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2002. С. 1–24.
16. Селиверстова ДВ, Евсина ОВ. Кардиотоксичность химиотерапии. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016. N15 (1). С. 50–57.
17. Friedman MA, Bozdech MJ, Billingham ME, Rider AK. Doxorubicin cardiotoxicity. Serial endomyocardial biopsies and systolic time intervals. *JAMA*. 1978 Oct 6;240 (15):1603–6.
18. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1;20 (5):1215–21.
19. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer Jr CE, Ewer M, Keefe D et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23 (31):7811–9.
20. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, and branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18 (12):1440–63.
21. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, Goldman L, Johnstone D, Reduto L et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology. *N Engl J Med*. 1979 Feb 8;300 (6):278–83.

22. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Hartikainen J. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. *Br J Cancer*. 2002 Jun 5;86 (11):1697-700.
23. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol*. 2002 May;13 (5):699-709.
24. Vasu S, Hundley WG. Understanding cardiovascular injury after treatment for cancer: an overview of current uses and future directions of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013 Jul 31;15:66.
25. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, Lipsbultz SE. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003 Jan;45 (1):55-75.
26. Thompson RC, Candy RC, Lojeski EW, Ratner AV, Fallon JT, Pobost GM. Adriamycin cardiotoxicity and proton nuclear magnetic resonance relaxation properties. *Am Heart J*. 1987 Jun;113 (6):1444-9.
27. Wassmuth R, Lentzsch S, Erdbruegger U, Schulz-Mendger J, Doerken B, Dietz R, Friedrich MG. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging-a pilot study. *Am Heart J*. 2001 Jun;141 (6):1007-13.
28. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennel DJ. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subject and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 2002 Jul 1;90 (1):29-34.
29. Stoodley PW, Richards DA, Hui R, Boyd A, Harnett PR, Meikle SR et al. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur J Echocardiogr*. 2011 Dec;12 (12):945-52.
30. Chaosuwanakit N, D'Agostino R Jr, Hamilton CA, Lane KS, Ntim WO, Lawrence J et al. Aortic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1; 28 (1): 166-72.
31. Eckman DM, Stacey RB, Rowe R, D'Agostino RJ, Kock ND, Sane DC et al. Weekly doxorubicin increases coronary arteriolar wall and adventitial thickness. *PLoS One*. 2013; 8 (2):e57554.
32. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*. 2005 May 25; 293 (20):2479-86.
33. Jacobi B, Bongartz G, Partovi S, Schulte AC, Aschwanden M, Lumsden AB et al. Skeletal muscle BOLD MRI: from underlying physiological concepts to its usefulness in clinical conditions. *J Magn Reson Imaging*. 2012 Jun;35 (6):1253-65.
34. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 8; 55 (23):2614-62.
35. Стенина М.Б., Гладков О.А., Копп М.В., Королева И.А., Малыгин С.Е., Портной С.М. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. М., 2014; 360-368.
36. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012 Oct; 23 (Suppl 7):vii155-66.
37. Patrizio Lancellotti,* Vuyisile T. Nkomo, Luigi P. Badano, Jutta Bergler, Jan Bogaert, Laurent Davin, Bernard Cosyns, Philippe Coucke, Raluca Dulgheru, Thor Edvardsen, Oliver Gaemperli, Maurizio Galderisi, Brian Griffin, Paul A. Heidenreich, Koen Nieman, Juan C. Plana, Steven C. Port, Marielle Scherrer-Crosbie, Ronald G. Schwartz, Igal A. Sebag, Jens-Uwe Voigt, Samuel Wann, and Phillip C. Yang. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography*. September 2013. 1013-32.
38. Деньгина Н.В., Родионов В.В. Лучевая терапия operableного рака молочной железы после радикальной мастэктомии: Что, Где, Когда? *Практическая онкология*. 2010. N11(4). С. 221-227.
39. Bricker J.T., et al. Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer. 1994.
40. Тарасевич Р.А., Бегун И.В. Проблема антрациклиновой кардиотоксичности противоопухолевой терапии в детском возрасте/ Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2005,4 (1): 58-64.
41. Тимаков А.М. Поздние кардиотоксические эффекты химиолучевой терапии у детей с гемобластозами и другими злокачественными заболеваниями / Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М., 1994.
42. Berthe M.P. Aleman., et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007; 109 (5): 1878-86.
43. Феоктистов Р.И., Щурова О.А., Абугова Ю.Г., Дьяконова Ю.Ю., Макарова О.В., Мякова Н.В., Сенякович Н.Б., Самочатова Е.В. Кардиотоксичность химиолучевой терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков. *Современные технологии в диагностике и лечении*. 2011. N2. С. 15-20.

44. Солодянникова О.И., Шевчук Л.А. Состояние систолической и диастолической функций левого желудочка сердца у онкологических больных при разных режимах химиотерапевтического лечения (состояние проблемы и собственные результаты). Украинский радиологический журнал. 2016. N14 (3). С.9–14.
45. Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н. Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина. Практическая онкология. 2007. N8 (2). С. 96–101.
46. Syed Wamique Yusuf, Shehzad Sami, and Iyad N. Daber. Radiation-Induced Heart Disease: A Clinical Update. Cardiology Research and Practice. 2011; 1: 122–131.
47. Клиническая радиология (учебное пособие для вузов) /Под ред. проф.А.Е. Сосюкина, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
48. Е.С. Киселева, Г.В. Голдобенко, С.В. Канаев и др. Лучевая терапия злокачественных опухолей. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1996, – 464 с.
49. Darby SC, Ewertz M, McGalle P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med 2013; 368: 987–98.
50. Darby S, McGale P, Taylor C, 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.
51. Мясников А. А., Балашов А. Т. Поздние осложнения комплексной терапии лимфогранулематоза. Клин. мед. 1997; 3: 21–3.
52. Moreb J. S., Oblon D. J. Outcome of clinical congestive heart failure induced by anthracycline chemotherapy. Cancer 1992; 70: 2637–41.
53. Fajardo L. F., Berthrong M., Anderson R. E. Radiation pathology. Oxford University press, 2001; 165–80.
54. Elliott P., Anderson B., Arbustini E. et al. Classification of cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. Eur. Heart J. 2008; 29: 270–6.
55. Гогин Е. Е., Емельяненко В. М., Бенецкий Б. А. и др. Сочетанные радиационные поражения. М.: Известия, 2000; 114–27.
56. ACC/AHA 2005 Guidelines Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. www.acc.org
57. Байсоголов Г. Д. Актуальные проблемы лучевой терапии. Мед. радиол. 1987; 3: 3–6.
58. Lipschultz S. Dexrazoxane for protection against cardiotoxic effects of anthracyclines in children. Editorial. J. Clin. Oncol. 1996; 14: 332–3.
59. Важенин А. В. Лучевые реакции в радиологической клинике. Фельдшер и акушерка 1989; 9: 24–6.
60. Дубровская В. Ф. Патогенез радиоиндуцированных склерозов. Мед. радиол. 1991; 11: 53–7.