



Интеграция клинико-морфологического анализа в комплексную разработку междисциплинарной программы кардиоонкологической реабилитации у пациентов с постлучевым поражением сердца

Ю.В. Фролова, д.м.н., К.А. Вилижинская, В.А. Иванов, д.м.н., проф., М.А. Фомин, к.м.н., Я.А. Айдамиров, к.м.н., Т.Г. Никитюк, к.м.н., И.Г. Полозкова, к.м.н., З.В. Гюева, к.м.н., доц., М.А. Козлова, к.б.н., Л.В. Кактурский, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Д.А. Арешидзе, к.б.н., Е.П. Евсеев, к.м.н.

Адрес для переписки: Кристина Александровна Вилижинская, kvilzhinskaya@yandex.ru

Для цитирования: Фролова Ю.В., Вилижинская К.А., Иванов В.А. и др. Интеграция клинико-морфологического анализа в комплексную разработку междисциплинарной программы кардиоонкологической реабилитации у пациентов с постлучевым поражением сердца. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (33): 58–66.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-33-58-66

Цель. Провести комплексный анализ ведения пациентов с постлучевым поражением сердца (ПлПС) на всех этапах кардиохирургического лечения по данным клинико-морфологического анализа и электронной микроскопии интраоперационно иссеченных пораженных структур сердца.

Материал и методы. В исследование включены 35 пациентов с ПлПС, из них 28 (80%) – женского пола, прооперированных с марта 2012 по декабрь 2025 г. (изолированная хирургическая коррекция приобретенных пороков сердца выполнена 33 пациентам, изолированная субтотальная перикардэктомия – 2 пациентам). Срок от первого курса лучевой терапии до кардиохирургического лечения составил $23,1 \pm 11,7$ года. Средний возраст пациентов – $57,3 \pm 8,2$ года. У всех пациентов исходно была диагностирована хроническая сердечная недостаточность. Выполнены общеклиническое обследование, электрокардиография (ЭКГ) в покое, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография, исследование функции внешнего дыхания, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, магнитно-резонансная томография сердца с внутривенным контрастированием, коронарография, лабораторная диагностика с определением уровня сердечного биомаркера NT-proBNP, липидного спектра, С-реактивного белка, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации.

Результаты. По данным гистологического исследования интраоперационно иссеченных поврежденных структур сердца, у всех 33 пациентов отмечены острые повреждения кардиомиоцитов преимущественно по типу миоцитолизиса, в ткани клапанов выраженные склеротические изменения с участками гиалиноза и кальциноза. По результатам трансмиссионной электронной микроскопии, помимо выраженного межфибриллярного отека, наблюдалось выраженное разрастание грубоволокнистой соединительной ткани в сочетании с пролиферацией гладкомышечных клеток.

Заключение. Необходим мультидисциплинарный подход к реабилитации кардиоонкопациентов, направленный на минимизацию осложнений после завершения лучевой терапии. Изучение патофизиологических механизмов ПлПС с помощью патоморфологических исследований способствует разработке персонализированного плана динамического мониторингования, назначению оптимальной лекарственной кардиальной терапии, своевременному определению показаний к кардиохирургическому лечению и последующей успешной реабилитации пациентов с ПлПС.

Ключевые слова: кардиоонкология, хроническая сердечная недостаточность, постлучевое поражение сердца



Введение

Впервые лучевая терапия (ЛТ) как метод лечения злокачественных новообразований (ЗНО) была применена 27 октября 1951 г. в университете Саскачевана (Канада). В качестве источника гамма-лучей высокой энергии использовали радиоактивный кобальт 60. ЛТ органов средостения остается эффективным методом этапного лечения ЗНО органов грудной клетки, включая лимфому, рак молочной и щитовидной желез, тимому, рак легких и пищевода [1]. Известно, что применение ЛТ вызывает фиброз и кальциноз всех структур сердца, приводит к повреждению эндотелия стенки коронарных сосудов, гипоперфузии и ишемии миокарда. С ранней манифестацией постлучевого поражения сердца (ПлПС) ассоциируются: возраст младше 50 лет и суммарная очаговая доза (СОД) > 30 Гр с отсутствием адекватной защиты органов грудной клетки на момент выполнения ЛТ, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких, а также одномоментное выполнение полихимиотерапии [2, 3]. По данным литературы, пороки клапанного аппарата сердца развиваются у 6–15% кардиоонкопациентов, получивших ЛТ, в среднем через 11–16 лет после ее завершения. Чаще всего встречаются поражения аортального клапана: аортальная регургитация (у 16% облученных пациентов), аортальный стеноз (у 60%), трикуспидальная недостаточность (у 4%) [4, 5]. У 5,5–12,5% пациентов с болезнью Ходжкина через 3–8 лет после ЛТ была выявлена ишемическая болезнь сердца (ИБС) с патологией коронарных артерий при выполнении селективной коронарной ангиографии (КАГ) [4]. Частота заболеваний перикарда оценивается примерно в 70%, а констриктивный перикардит наблюдается у 20% пациентов в течение двух лет после завершения ЛТ [6]. На сегодняшний день приоритетным методом лечения ПлПС является кардиохирургия. В исследовании Р.М. Муратова и соавт. хирургическая коррекция постлучевых клапанных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения (ИК) выполнена 46 пациентам. Период от завершения ЛТ до оперативного вмешательства составил $28,9 \pm 6,9$ года (от 10 до 42 лет) [7]. Наличие ЛТ в анамнезе ассоциировано с высоким риском осложнений в раннем и отдаленном послеоперационных периодах, что обусловлено тотальным кальцинозом и фиброзом всех структур сердца, восходящей части аорты и легких. Риск кардиохирургического лечения обусловлен вероятностью эмболии в жизненно важные органы, фиброзом внутренней грудной артерии, делающий ее непригодной для использования в качестве аутоартериального шунта при операции коронарного шунтирования. Кроме того, микроциркуляторное повреждение, вызванное радиоизлучением, нередко приводит к плеввропневмониту и фиброзу легких. Дыхательная дисфункция с развитием полисегментарной пневмонии и рецидивирующими плевральными выпотами становятся причиной трахеостомии и пролонгированной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [8]. Другим, не менее важным, сердечно-сосудистым осложнением у кардиоонкопациентов

в послеоперационном периоде является развитие гемодинамически значимых нарушений ритма сердца и проводимости, приводящих к экстренной имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) [8, 9].

В настоящее время до сих пор отсутствует единое мнение о патофизиологических механизмах развития ПлПС и временного промежутка его формирования. Очень важно разработать в рамках мультидисциплинарного подхода программу реабилитации кардиоонкопациентов, обеспечивающую персонализированное долговременное мониторинговое, включающую клинические рекомендации по модификации образа жизни, назначение оптимальной лекарственной терапии, своевременное определение показаний к кардиохирургическому вмешательству с успешным послеоперационным ведением.

Цель исследования – осуществить междисциплинарный комплексный анализ ведения пациентов с ПлПС на всех этапах кардиохирургического лечения и в отдаленном послеоперационном периоде на основании полученных индивидуальных результатов клинической морфологии, электронной микроскопии клеточного состава интраоперационно иссеченных пораженных структур сердца, анализа физиологических аспектов.

Материал и методы

В отделении хирургии пороков сердца РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского за период с марта 2012 г. по декабрь 2025 г. было обследовано и прооперировано 35 пациентов с ПлПС, из них 28 (80%) лиц женского пола. Средний возраст пациентов составил $57,3 \pm 8,2$ года (95% ДИ 54,5–61,8). У всех пациентов исходно была диагностирована хроническая сердечная недостаточность (ХСН): 5 (14%) относились к III функциональному классу (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA), 27 (77%) – ко II ФК и три (9%) – к IV ФК (табл. 1). Показанием к назначению ЛТ служили: лимфогранулематоз

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, n = 35

Клиническая нозология	Количество пациентов, абс. (%)
Лимфома Ходжкина в анамнезе	23 (66)
Рак левой молочной железы в анамнезе	8 (23)
Рак правой молочной железы в анамнезе	4 (11)
Артериальная гипертензия	8 (23)
ИБС	12 (34)
ОИМ в анамнезе	4 (11)
Сахарный диабет 2 типа	7 (20)
ХОБЛ	9 (26)
ФК II/III/IV (по NYHA)	27/5/3 (77/14/9)
Синусовый ритм	26 (74)
Фибрилляция предсердий	9 (26)
ЭКС	2 (6)
Патология щитовидной железы	9 (26)
Констриктивный перикардит	10 (29)

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ФК – функциональный класс; ЭКС – электрокардиостимулятор.



у 23 (66%) пациентов, рак левой молочной железы у восьми (23%), рак правой молочной железы у четырех (11%). Срок от первого курса ЛТ до кардиохирургического лечения составил $23,1 \pm 11,7$ года (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 18,5–27,7). В анамнезе четыре (11%) пациента перенесли инфаркт миокарда до поступления в отделение, двум (6%) пациентам имплантирован ЭКС в связи с развитием полной поперечной блокады.

Все пациенты на дооперационном этапе получали откорректированную кардиологом-экспертом РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского кардиальную терапию в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества по ХСН 2024 г. Кроме общеклинических методов обследований, всем пациентам были выполнены: электрокардиография (ЭКГ) в покое, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), исследование функции внешнего дыхания, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, магнитно-резонансная томография сердца с внутривенным контрастированием, КАГ, лабораторная диагностика с определением уровня сердечного биомаркера NT-proBNP, липидного спектра, С-реактивного белка, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации.

Таблица 2. Общие данные электрокардиографии покоя и суточного мониторирования электрокардиограммы, n = 35

Изменение	Количество пациентов, абс. (%)
Синусовый ритм	26 (74)
Блокада левой ножки пучка Гиса	7 (20)
Блокада правой ножки пучка Гиса	23 (66)
АВ-блокада I степени	13 (37)
ФП пароксизмальная	5 (14)
ФП постоянная	4 (11)
Постинфарктные изменения	4 (11)

Примечание. АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада; ФП – фибрилляция предсердий.

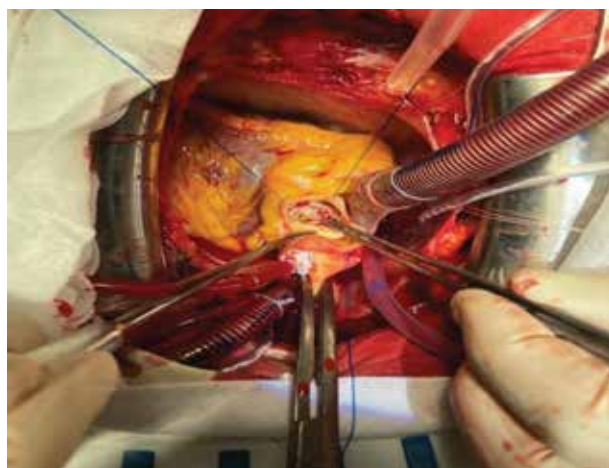


Рис. 1. Интраоперационный вид кальцинированного аортального клапана

Результаты

Результаты выполненного исследования получены на основании анализа данных 35 пациентов с индивидуальной оценкой степени ПЛПС и выполненного кардиохирургического лечения. У 26 (74%) пациентов перед операцией зарегистрирован синусовый ритм со средней частотой сердечных сокращений 85 уд/мин. Основные виды нарушений ритма сердца и проводимости у кардиоонкопациентов представлены в табл. 2. При анализе параметров ЭхоКГ средняя фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составила $57 \pm 3,2\%$. У всех 35 пациентов исходно отмечался выраженный кальциноз клапанного аппарата сердца с нарушением диастолического расслабления миокарда ЛЖ по рестриктивному типу, повышение систолического давления в легочной артерии более 35 мм рт. ст. У 9 (26%) пациентов выявлен гемодинамически значимый стеноз митрального клапана, у 25 (71%) – гемодинамически значимый стеноз аортального клапана. Относительная митральная недостаточность III степени была выявлена у 7 (20%) пациентов. Признаки констриктивного перикардита диагностированы у 10 (29%) пациентов. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с внутривенным контрастированием у всех пациентов выявлено интрамиокардиальное накопление гадолиния со средним процентом фиброза $8,7 \pm 2,1\%$. Уровень NT-proBNP в анализах крови в дооперационном периоде составлял $8667 \pm 5,3$ пг/мл. По данным спирометрии, рестриктивные нарушения вентилизации наблюдались у 16 (46%) пациентов. По результатам дуплексного сканирования артерий брахиоцефального ствола, у всех 35 (100%) пациентов отмечены умеренные атеросклеротические изменения (до 45–50%). По результатам выполненной селективной КАГ, сопутствующее поражение коронарных артерий выявлено у 25 (71%) пациентов.

Показанием к кардиохирургическому лечению были клинические признаки прогрессирующей ХСН, резистентной к оптимальной кардиальной медикаментозной терапии, наличие гемодинамически значимой клапанной патологии, констриктивного перикардита, критического многососудистого поражения коронарного русла. Отдельно хочется отметить, что клиническими особенностями кардиоонкопациентов с постлучевым поражением органов средостения являются высокая частота развития спаечного процесса в полости перикарда, прогрессирующий фиброз и кальциноз всех структур сердца, восходящей аорты, легких, что значительно усложняет общепринятую технику выполнения кардиохирургического вмешательства.

В условиях ИК с применением кардиоплегического раствора «Кустодиол» изолированная хирургическая коррекция приобретенных пороков сердца выполнена 33 пациентам, из них у 30 (86%) отмечался выраженный кальциноз клапанного аппарата (рис. 1); девяти (26%) пациентам одномоментно выполнено коронарное шунтирование: из них шести (17%) пациентам – маммарокоронарное, у трех (9%) использовались аутовенозные шунты из-за невозможности применения левой внутренней грудной артерии в качестве шунта ввиду ее фиброза. Двум (6%)



пациентам была выполнена изолированная субтотальная перикардэктомия (табл. 3). Во время операции после иссечения створок поврежденного кальцинированного клапана (рис. 2) выполняли декальцинацию фиброзного кольца с целью профилактики прорезывания швов, сами швы фиксировали с помощью тefлоновых прокладок. В раннем послеоперационном периоде (отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) № 2) отмечен один летальный исход у пациентки 52 лет с лимфогранулематозом в анамнезе, прошедшей курсы полихимиотерапии и ЛТ 25 лет назад. При поступлении в кардиохирургическое отделение женщина астенизирована и кахексична (индекс массы тела – 18 кг/м²). По данным ЭхоКГ, диагностированы комбинированный порок аортального, митрального и трикуспидального клапанов, фиброз всех структур сердца, снижение глобальной систолической функции правого желудочка (ФВ приточной части 30%), фиброз и кальциноз восходящей аорты, уплотнение листков перикарда, выраженный левосторонний плевральный выпот объемом 1000 мл. С 2016 г. проводились неоднократные госпитализации в стационар по поводу декомпенсации дыхательной недостаточности, рецидивирующих экссудативных плевритов, требовавших проведения плеврореза. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки, выявлены признаки постлучевого фиброза прикорневых отделов обоих легких, по данным спирометрии – резко выраженные рестриктивные вентиляционные нарушения. Мультидисциплинарным кардиоонкологическим консилиумом было принято решение по жизненным показаниям провести радикальное кардиохирургическое лечение. В условиях ИК пациентке выполнены протезирование митрального клапана с сохранением задней створки (механический протез SJM Masters 27), протезирование аортального клапана (механический протез SJM Regent 19), пластика трикуспидального клапана по методике де Вега, субтотальная перикардэктомия. За время наблюдения в ОРИТ состояние пациентки оставалось тяжелым и было обусловлено угнетением сознания, наличием двусторонней полисегментарной пневмонии с продленной ИВЛ, хилотораксом, асцитом. Летальный исход наступил вследствие прогрессирования полиорганной недостаточности (сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной) на фоне сепсиса (по шкале Sequential Organ Failure Assessment, SOFA – 10 баллов). В раннем послеоперационном периоде внутривенная кардиотоническая и вазопрессорная поддержка по поводу ХСН III–IV ФК (по классификации NYHA) проводилась 23 (66%) пациентам; у 12 (34%) пациентов отмечена пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП): восьми пациентам синусовый ритм восстановлен с помощью медикаментозной кардиоверсии, четверем – с помощью электрической. В послеоперационном периоде на 3–5-е сутки у 16 (46%) пациентов, по данным ЭхоКГ и ультразвукового исследования плевральных полостей, диагностирован двусторонний экссудативный плеврит, у одного – гемодинамически значимая парапротезная фистула, потребовавшая повторного оперативного вмешательства.

Таблица 3. Виды хирургического вмешательства, n = 35

Характер хирургического вмешательства	Количество пациентов, абс. (%)
Протезирование АК	6 (17)
Протезирование АК + септальная миоэктомия	1 (3)
Протезирование АК + КШ	3 (9)
Протезирование АК + КШ + септальная миоэктомия	1 (3)
Протезирование МК	1 (3)
Протезирование АК + пластика МК	2 (6)
Пластика МК	1 (3)
Пластика МК из правосторонней миниторакотомии	2 (6)
Протезирование АК + пластика МК + септальная миоэктомия	1 (3)
Протезирование АК + пластика МК + КШ	2 (6)
Протезирование АК + пластика МК + КШ + септальная миоэктомия	1 (3)
Протезирование АК + протезирование МК	3 (9)
Протезирование АК + протезирование МК + септальная миоэктомия	1 (3)
Протезирование АК + протезирование МК + КШ	3 (9)
Протезирование АК + протезирование МК + пластика ТК	2 (6)
Протезирование АК + протезирование МК + пластика ТК + РЧА	1 (3)
Протезирование АК + протезирование МК + протезирование ТК	1 (3)
Протезирование АК + протезирование МК + пластика ТК + перикардэктомия	1 (3)
Перикардэктомия	2 (6)

Примечание. АК – аортальный клапан; КШ – коронарное шунтирование; МК – митральный клапан; ТК – трикуспидальный клапан; РЧА – радиочастотная абляция.



Рис. 2. Иссеченные кальцинированные створки постлучевого аортального клапана



ства; у одного пациента отмечен гемоперикард с последующей успешной перикардальной пункцией; еще одному пациенту экстренно имплантирован ЭКС в связи с развитием атриовентрикулярной блокады III степени. Вышеописанные пациенты ($n = 34$) в удовлетворительном состоянии выписаны домой с рекомендациями по приему лекарственной терапии.

По данным гистологического исследования интраоперационно иссеченных поврежденных структур сердца у всех пациентов отмечены острые повреждения кардиомиоцитов преимущественно по типу миоцитолитизиса, в ткани клапанов – выраженные склеротические изменения с участками гиалиноза и кальциноза (рис. 3). По результатам трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ), помимо выраженного межфибрилярного отека, наблюдалось выраженное разрастание грубоволокнистой соединительной ткани в сочетании с пролиферацией гладкомышечных клеток (рис. 4).

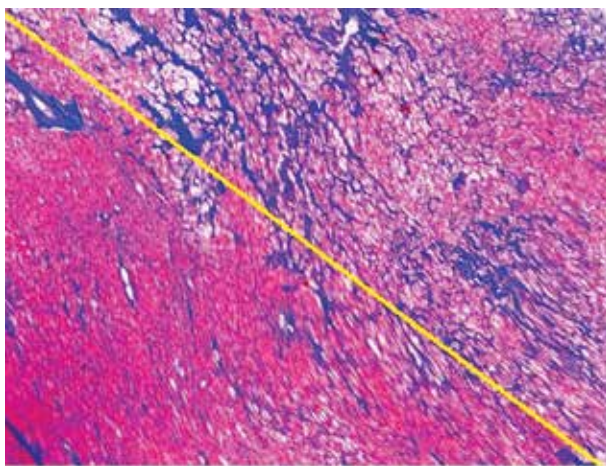


Рис. 3. Участки миоцитолитизиса на фоне диффузного кардиосклероза. Желтой пунктирной линией обозначена граница между сохраненными кардиомиоцитами и участком миоцитолитизиса с очагами кардиосклероза. Окраска пикро Маллори. Увеличение $\times 200$



Рис. 4. Ультраструктура перикарда. Разрастание грубоволокнистой соединительной ткани (фиброз) в сочетании с пролиферацией гладкомышечных клеток и межфибрилярным отеком. Данные трансмиссионной электронной микроскопии, увеличение $\times 2800$

Обсуждение

В 2024 г. в Российской Федерации было выявлено на 3,6% больше случаев ЗНО по сравнению с показателями 2023 г. Основная часть заболеваний (80%) пришлась на рак молочной железы, на втором и третьем месте по распространенности находятся рак щитовидной железы (13,2%) и онкологические заболевания органов лимфатической и кровеносной систем (5,7%) [10]. В настоящее время ЛТ является неотъемлемым этапом в лечении ЗНО. Ее применение показано более чем в 50% случаев, поскольку ЛТ позволяет эффективно контролировать рост первичной опухоли и регионарных метастазов и достигать во многих случаях полной ремиссии онкологического заболевания. Несмотря на то что основной мишенью при выполнении ЛТ являются опухолевые клетки, неизбежно происходит повреждение окружающих здоровых тканей. Одним из наиболее серьезных осложнений, ассоциированных с повышенными показателями сердечно-сосудистых событий и летальности как в раннем, так и в отдаленном периоде после завершения ЛТ, является кардиотоксичность. По данным литературы, период формирования ПЛПС варьирует от двух до 30 лет после завершения терапии [11, 12], что говорит об отсутствии единого мнения относительно сроков манифестации ПЛПС.

На примере собственного клинического опыта считаем, что наиболее распространенной группой пациентов с ПЛПС и прогрессирующей ХСН являются пациенты с лимфомой Ходжкина, перенесшие курсы ЛТ в молодом возрасте. По данным различных авторов, у пациентов, получавших ЛТ по поводу лимфомы Ходжкина, суммарная частота ССЗ достигает 10% через 30 лет и 50% через 40 лет после завершения сеансов ЛТ, при этом отмечается, что спустя 20 лет формируется стойкая кальцификация митрального и аортального клапанов, достигая 90% [13–15]. В настоящее время предполагается, что с внедрением усовершенствованных методов высокотехнологической визуализации снизится количество отдаленных осложнений и последствий ЛТ. Перспективными вариантами снижения дозы облучения сердца служат: использование протонной терапии или терапии тяжелыми частицами (в частности, ионами углерода), техника глубокой задержки дыхания на вдохе, ЛТ с модуляцией интенсивности [16–18]. Не вызывает сомнений, что кардиоонкопациенты с ПЛПС нуждаются в постоянном мультидисциплинарном клиническом долгосрочном мониторингировании, особенно по мере приближения к возрасту, в котором ССЗ становятся более распространенными [6, 19].

Выживаемость среди детей и подростков с онкологическими заболеваниями значительно возросла за последние десятилетия, при этом показатели пятилетней выживаемости в настоящее время превышают 80% [20]. В ретроспективном анализе J.M. Leerink и соавт. показали, что индивидуальная оценка ФВ ЛЖ с помощью ЭхоКГ каждые пять лет после завершения курсов онколучения улучшает долгосрочную стратификацию риска ССЗ у пациентов с уже диагностированными ЗНО в детском возрасте. Так, умеренно сниженная ФВ ЛЖ ассоциируется с восьмикратным повышением риска прогрессирования ХСН и развитием рестриктивной кардиомиопатии по сравнению с пациентами с сохранной ФВ



ЛЖ. Авторы отметили, что для оптимального наблюдения за детьми и подростками с умеренным риском развития ССЗ необходимо проводить динамическое обследование каждые пять лет, при высоком риске – каждые два года [21]. К 45–50 годам риск возникновения ССЗ после перенесенной ранее терапии ЗНО увеличивается на 50% [11]. В ранее описанном клиническом случае мы акцентировали внимание кардиоонкоспециалистов на раннем возникновении ПЛПС у пациентов старческого возраста [22]. Для успешной кардиореабилитации, особенно после ЛТ, важно учитывать полиморбидность данной категории пациентов, которая может не только существенно снизить качество жизни, но и уменьшить выживаемость на ранних стадиях заболевания.

Проведенный анализ позволяет заключить, что основой успешного лечения ПЛПС является как можно более раннее назначение оптимизированной кардиальной лекарственной терапии с использованием группы препаратов, направленных на ограничение процессов хронического воспаления, фиброза и тромбоза. К ним относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты альдостерона, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), колхицин, статины, антиагреганты [23, 24].

Процесс формирования стойкого фиброза миокарда характеризуется преобладанием синтеза коллагена I и III типов над его деградацией. В норме во внеклеточном матриксе кардиомиоцитов содержится примерно 85% коллагена I и 11% коллагена III, что обеспечивает структурную целостность миокарда. В результате ремоделирования сердца при ХСН коллаген III типа начинает преобладать над коллагеном I типа, в результате чего происходит утрата порядка перекрестных связей коллагена, приводящих к прогрессирующему фиброзу миокарда и его необратимой дисфункции [25]. Одним из препаратов с доказанной эффективностью нормализации уровня коллагена в тканях является спиронолактон. В условиях повышенного физиологического стресса, особенно при сердечной недостаточности, повышенный уровень альдостерона приводит к чрезмерной активации минералокортикоидных рецепторов, что, в свою очередь, способствует развитию фиброза миокарда, апоптозу кардиомиоцитов, эндотелиальной дисфункции. Напрямую ингибируя минералокортикоидные рецепторы, спиронолактон способствует замедлению вышеописанных патологических процессов. Кроме того, важным действием спиронолактона является блокирование эффектов норадреналина в симпатических нервных окончаниях и снижение активации воспалительных путей за счет ингибирования перехода макрофагов в миофибробласты [26–28]. Колхицин, широко известный клиницистам своим выраженным противовоспалительным действием, рассматривается группой авторов [29] в качестве потенциального терапевтического средства для подавления воспалительного процесса при ПЛПС. Этот препарат снижает индуцируемую тромбином агрегацию тромбоцитов, ухудшает подвижность лейкоцитов и ингибирует инфильтрацию нейтрофилов в интиму. Таким образом,

у колхицина есть два основных преимущества: первое – снижение риска дестабилизации атеросклеротических бляшек, второе – ингибирование прогрессирования фиброза в тканях, поскольку нейтрофилы являются основными участниками данного патологического процесса.

В то же время, по данным опубликованных метаанализов и систематических обзоров, применение колхицина у пациентов с ИБС сопровождается неоднозначными результатами в отношении смертности. В работе Т. Kofler и соавт. показано, что колхицин по сравнению с плацебо и стандартной терапией у пациентов с ИБС снижал риск инфаркта миокарда (отношение шансов (ОШ) 0,64; 95% ДИ 0,46–0,90; $p = 0,01$; $I^2 = 41\%$) и инсульта/транзиторной ишемической атаки (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,31–0,81; $p = 0,005$; $I^2 = 0\%$). Однако лечение колхицином по сравнению с плацебо/стандартной терапией не оказывало влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,65–1,41; $p = 0,83$; $I^2 = 24\%$ и ОШ 0,82; 95% ДИ 0,55–1,22; $p = 0,45$; $I^2 = 0\%$ соответственно), но повышало риск желудочно-кишечных побочных эффектов ($p < 0,001$) [29]. В более поздних метаанализах подтверждены эти данные: колхицин достоверно снижает частоту повторных сердечно-сосудистых событий, но не оказывает влияния на общую смертность [30, 31]. Кроме того, в ряде исследований отмечена обеспокоенность в отношении внесердечной смертности на фоне терапии колхицином [32, 33]. Окончательного решения в рекомендациях по поводу применения колхицина не принято. Следует с осторожностью рассматривать возможность назначения колхицина для кардиопротекции с индивидуальной оценкой риска и пользы. Таким образом, на основании имеющихся данных в настоящее время нельзя однозначно рекомендовать рутинное применение колхицина у всех пациентов с ПЛПС, однако он может быть рассмотрен в качестве дополнительного средства у отдельных пациентов высокого риска при тщательном мониторинге безопасности.

В обзорной статье M.S. Dabour и соавт. рассматривают иНГЛТ-2 для профилактики и лечения ПЛПС. Дапаглифлозин и эмпаглифлозин как представители класса иНГЛТ-2 вызывают осмотический диурез глюкозы, натрийурез, способствуя снижению преднагрузки на сердце. иНГЛТ-2 увеличивают сердечный выброс благодаря увеличению поглощения миокардом В-гидроксibuтирата и кетоновых тел. Доказано, что дапаглифлозин снижает экспрессию инфламматорных и провоспалительных цитокинов, ослабляет выработку активных форм кислорода и усиливает антиоксидантные механизмы в кардиомиоцитах [34]. Предполагается, что иНГЛТ-2 – одна из перспективных кардиопротекторных групп препаратов для снижения риска сердечно-сосудистых событий в кардиоонкологии, прежде всего из-за благоприятного профиля переносимости пациентами и широкого спектра фармакологического действия. В проведенном исследовании все пациенты ($n = 35$) в дооперационном периоде принимали оптимизированную кардиальную лекарственную терапию, включающую в себя иАПФ, антагонисты альдостерона, иНГЛТ-2, петлевые диуретики, статины и антиагреганты, что, вероятно, позволило избежать эпизодов



декомпенсации ХСН до поступления в стационар для кардиохирургического лечения ПЛПС. В качестве предоперационного обследования всем пациентам выполнены ЭКГ в покое, ЭхоКГ, МСКТ сердца и восходящей части аорты, МРТ сердца с внутривенным контрастированием, по данным которого интрамиокардиальное накопление гадолиния, отражающее степень фиброза в процентном отношении, составило $8,7 \pm 2,1\%$.

В условиях ИК изолированная хирургическая коррекция приобретенных пороков сердца выполнена 33 пациентам. По данным гистологического исследования и ТЭМ интраоперационно забранных поврежденных структур сердца, в миокарде отмечены острые повреждения кардиомиоцитов преимущественно по типу миоцитоллиза, в ткани клапанов – выраженные склеротические изменения с участками гиалиноза и кальциноза, в участках перикарда – выраженный межфибриллярный отек, разрастание грубоволокнистой соединительной ткани в сочетании с пролиферацией гладкомышечных клеток, что, по всей вероятности, связано с высокой активностью в данных тканях тромбоцитарного фактора роста, обеспечивающего не только приток в поврежденную область фибробластов и выработку ими коллагена, но и активную пролиферацию фибробластов и гладкомышечных клеток. Такая патоморфологическая картина подтверждает данные различных литературных источников о патофизиологических механизмах развития ПЛПС. Считается, что ЛТ с высокой СОД приводит к повреждению эндотелиальных клеток, в больших количествах высвобождаются медиаторы воспаления, активизируются гранулоциты, моноциты и макрофаги, что приводит к прогрессирующему фиброзу, утолщению стенок сосудов, запуску каскада свертывания крови, увеличивая риски тромбозов, прогрессирования атеросклероза и кальцификации всех структур сердца [2, 13, 35].

О.В. Dolmaci и соавт. исследовали 59 пациентов с ПЛПС, которым была выполнена кардиохирургическая коррекция клапанной патологии, части пациентов одновременно выполнялась реваскуляризация миокарда в бассейне пораженных коронарных артерий. В послеоперационном периоде у двенадцати (20,3%) пациентов отмечено прогрессирование исходной ХСН на фоне инфаркта миокарда, пяти (8,5%) пациентам потребовалось проведение торакоцентеза, у шести (10,2%) наблюдались неврологические осложнения, у 25 (42,4%) пациентов зафиксирована ФП, у 8 (13,6%) пациентов – атриовентрикулярная блокада III степени, что потребовало имплантации постоянного ЭКС, у двух (3,4%) пациентов диагностирован медиастинит [36]. В нашем исследовании ранний послеоперационный период у большинства кардиоонкопациентов протекал относительно гладко. В соответствии с вышеописанным исследованием среди послеоперационных осложнений у наших пациентов отмечены: сердечная недостаточность, рецидивирующий экссудативный плеврит, пароксизмальная форма ФП и значимые нарушения проводимости сердца. Все пациенты ($n = 34$) были выписаны в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по дальнейшему динамическому мониторингованию и приему оптимальной кардиальной лекарственной терапии ХСН.

Тем не менее, несмотря на успешный исход кардиохирургического вмешательства, этот вид лечения не следует рассматривать в качестве завершающего этапа терапии ПЛПС ввиду прогрессирующего фиброза, атеросклероза и эндотелиальной дисфункции. Послеоперационная кардиореабилитация таких пациентов должна заключаться прежде всего в переходе к постоянному приему лекарственной кардиальной терапии, сопровождаемому систематическим динамическим мониторингованием показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Долгосрочное динамическое наблюдение кардиоонкопациентов должно включать в себя регулярную клиническую оценку их состояния, стандартизированную программу лабораторных (анализы уровня NT-proBNP, тропонина I в крови) и инструментальных исследований, таких как ЭхоКГ-скрининг с оценкой клапанной патологии, ранней систолической и диастолической дисфункции обоих желудочков. В случае выявления клинико-анатомических признаков развития ПЛПС целесообразно выполнение МСКТ сердца и коронарных артерий с целью выявления утолщения перикарда и степени его кальцификации, оценки кальциевого индекса и стеноза коронарных артерий, стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой, МРТ сердца с внутривенным контрастированием с оценкой степени фиброза миокарда.

Временные точки для проведения скрининга определяются периодами наибольшего риска развития отсроченных кардиоваскулярных событий. Обследование целесообразно выполнять на первом, третьем и пятом году после завершения ЛТ. При отсутствии выявленной патологии по истечении пятилетнего периода наблюдения с учетом кумулятивного риска желательно продолжать регулярный мониторинг с выполнением вышеуказанного комплекса исследований с периодичностью каждые пять лет на протяжении всей жизни кардиоонкопациента [37, 38]. Данный структурированный подход позволит осуществлять персонализированный и стратифицированный мониторинг риска развития сердечно-сосудистых событий, направленный на улучшение отдаленного прогноза и повышение качества жизни кардиоонкологических пациентов с ПЛПС.

Заключение

Реабилитация кардиоонкопациентов строится на мультидисциплинарном подходе и направлена прежде всего на минимизацию осложнений после завершения ЛТ. Изучение патофизиологических механизмов ПЛПС с помощью патоморфологических исследований, в том числе ТЭМ, способствует разработке персонализированного плана динамического мониторингования, назначению оптимальной лекарственной кардиальной терапии, своевременному определению показаний к кардиохирургическому лечению и последующей успешной реабилитации пациентов с ПЛПС. Разработка и внедрение стандартизированных реабилитационных программ должны стать приоритетным современным направлением в кардиоонкологии. ☺

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках НИР FURG-2024-0016.



Литература

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021; 71 (3): 209–249.
2. Polomski E.A.S., Heemelaar J.C., de Ronde M.E.S., et al. Increased prevalence of coronary atherosclerosis in cancer survivors: a retrospective matched cross-sectional study with coronary CT angiography. *Am. Heart J.* 2025; 282: 134–145.
3. Lee C., Hahn R.T. Valvular heart disease associated with radiation therapy: a contemporary review. *Struct. Heart.* 2022; 7 (2): 100104.
4. Li X., Wu Y., Wang Q., Li B., Wang J. Radiation-induced cardiac substructure damage and dose constraints: a review. *Radiat. Oncol.* 2025; 20 (1): 94.
5. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation.* 2021; 143 (5): e35–e71.
6. Ellahham S., Khalouf A., Elkhazendar M., et al. An overview of radiation-induced heart disease. *Radiat. Oncol. J.* 2022; 40 (2): 89–102.
7. Муратов Р.М., Бабенко С.И., Сачков А.С. и др. Постлучевое поражение клапанов сердца. Принципы диагностики и результаты лечения. *Кардиология.* 2019; 59 (3): 36–42.
8. Фролова Ю.В., Вилижинская К.А., Иванов В.А. и др. Пациентка среднего возраста с ранней манифестацией постлучевого констриктивного перикардита: клинический случай. *Кардиологический вестник.* 2024; 19 (3): 98–103.
9. Errahmani M.Y., Locquet M., Spoor D., et al. Association between cardiac radiation exposure and the risk of arrhythmia in breast cancer patients treated with radiotherapy: a case-control study. *Front. Oncol.* 2022; 12: 892882.
10. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2025.
11. Mori S., Bertamino M., Guerisoli L., et al. Pericardial effusion in oncological patients: current knowledge and principles of management. *Cardiooncology.* 2024; 10 (1): 8.
12. Belzile-Dugas E., Eisenberg M.J. Radiation-induced cardiovascular disease: review of an underrecognized pathology. *J. Am. Heart Assoc.* 2021; 10 (18): e021686.
13. Siaravas K.C., Katsouras C.S., Sioka C. Radiation treatment mechanisms of cardiotoxicity: a systematic review. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (7): 6272.
14. Stefan M.F., Herghelegiu C.G., Magda S.L. Accelerated atherosclerosis and cardiovascular toxicity induced by radiotherapy in breast cancer. *Life (Basel).* 2023; 13 (8): 1631.
15. Hufnagle J.J., Andersen S.N., Maani E.V. Radiation-induced cardiac toxicity [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
16. Lu K., Sun Z., Yi Y. Multidisciplinary strategies to reduce radiotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer: surgical and technological innovations. *Front. Oncol.* 2025; 15: 1647080.
17. Wei W., Ren Y., Lan J., et al. Ionizing radiation: molecular mechanisms, biological effects, and therapeutic targets. *Mol. Biomed.* 2026; 7 (1): 3.
18. Loap P., Goudjil F., Kirova Y. Radiation exposure of the glandular mammary tissue in women patients with mediastinal Hodgkin lymphoma treated with protons. *Cancer Radiother.* 2024; 28 (4): 380–384.
19. Velusamy R., Nolan M., Murphy A., et al. Screening for coronary artery disease in cancer survivors. *JACC: CardioOncology.* 2023; 5 (1): 22–38.
20. van Dalen E.C., Mulder R.L., Suh E., et al. Coronary artery disease surveillance among childhood, adolescent and young adult cancer survivors: a systematic review and recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Eur. J. Cancer.* 2021; 156: 127–137.
21. Leerink J.M., van der Pal H.J.H., Kremer L.C.M., et al. Refining the 10-year prediction of left ventricular systolic dysfunction in long-term survivors of childhood cancer. *JACC CardioOncol.* 2021; 3 (1): 62–72.
22. Вилижинская К.А., Фролова Ю.В., Иванов В.А. и др. Определяющая роль гистологического анализа и трансмиссионной электронной микроскопии в определении тактики лечения постлучевого поражения сердца. *Эффективная фармакотерапия.* 2025; 21 (34): 72–78.
23. Zhang X., Sun Y., Zhang Y., et al. Cardiac biomarkers for the detection and management of cancer therapy-related cardiovascular toxicity. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2022; 9 (11): 372.
24. Ciappina G., Colarusso L., Maiorana E., et al. Cardiotoxicity induced by anticancer therapies: a call for integrated cardio-oncology practice. *Pharmaceuticals (Basel).* 2025; 18 (9): 1399.
25. Nikolov A., Popovski N. Extracellular matrix in heart disease: focus on circulating collagen type I and III derived peptides as biomarkers of myocardial fibrosis and their potential in the prognosis of heart failure: a concise review. *Metabolites.* 2022; 12 (4): 297.
26. Ferreira J.P., Pitt B., Zannad F. Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: an update. *Circ. Heart Fail.* 2024; 17 (12): e011629.
27. Chang W.T., Lin Y.W., Chen C.Y., et al. Mineralocorticoid receptor antagonists mitigate mitral regurgitation-induced myocardial dysfunction. *Cells.* 2022; 11 (17): 2750.



28. Chilton R.J., Silva-Cardoso J. Mineralocorticoid receptor antagonists in cardiovascular translational biology. *Cardiovasc. Endocrinol. Metab.* 2023; 12 (3): e0289.
29. Kofler T., Kurmann R., Lehnick D., et al. Colchicine in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J. Am. Heart Assoc.* 2021; 10 (16): e021198.
30. Madanchi M., Young M., Tersalvi G., et al. The impact of colchicine on patients with acute and chronic coronary artery disease. *Eur. J. Intern. Med.* 2024; 125: 12–18.
31. Verma S., Eikelboom J.W., Nidorf S.M., et al. Colchicine in cardiac disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015; 15: 96.
32. Ou Z., Wang F., Chen Y., et al. Comparative efficacy of colchicine and intensive low-density lipoprotein cholesterol lowering in patients with atherosclerotic diseases receiving statins: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2025; 39 (4): 811–822.
33. 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.
34. Dabour M.S., George M.Y., Daniel M.R., et al. The cardioprotective and anticancer effects of SGLT2 inhibitors. *JACC CardioOncol.* 2024; 6 (2): 159–182.
35. Badescu M.C., Badulescu O.V., Scripcariu D.V., et al. Myocardial ischemia related to common cancer therapy – prevention insights. *Life (Basel).* 2022; 12 (7): 1034.
36. Dolmaci O.B., Farag E.S., Boekholdt S.M., et al. Outcomes of cardiac surgery after mediastinal radiation therapy: a single-center experience. *J. Card. Surg.* 2020; 35 (3): 612–619.
37. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur. Heart J.* 2022; 43 (41): 4229–4361. Erratum in: *Eur. Heart J.* 2023; 44 (18): 1621.
38. Nkomo V.T., El-Am E.A. The complex treatment of postirradiation valvular heart disease. *JACC Case Rep.* 2022; 8: 101652.

Integration of Clinical and Morphological Analysis into the Comprehensive Development of an Interdisciplinary Program for Cardio-Oncological Rehabilitation in Patients with Radiation-Induced Heart Disease

Yu.V. Frolova, PhD, K.A. Vilzhinskaya, V.A. Ivanov, PhD, Prof., M.A. Fomin, PhD, Ya.A. Aidamirov, PhD, T.G. Nikityuk, PhD, I.G. Polozkova, PhD, Z.V. Gioeva, PhD, Assoc. Prof., M.A. Kozlova, PhD, L.V. Kaktursky, PhD, Prof., Corr. Member of RAS, D.A. Areshidze, PhD, E.P. Evseev, PhD

Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow

Contact person: Kristina A. Vilzhinskaya, kvilzhinskaya@yandex.ru

Aim. To carry out a comprehensive analysis of the management of patients with radiation-induced heart disease (RIHD) at all stages of cardiac surgical treatment according to clinical and morphological analysis and electron microscopy of intraoperatively excised affected structures of the heart.

Material and methods. The study included 35 patients with RIHD, of whom 28 (80%) were female, who underwent surgery from March 2012 to December 2025 (isolated surgical correction of acquired heart defects was performed in 33 patients, isolated subtotal pericardectomy in 2 patients). The period from the first course of radiation therapy to cardiac surgery was 23.1 ± 11.7 years. The average age of the patients was 57.3 ± 8.2 years. All patients were initially diagnosed with chronic heart failure. General clinical examination, electrocardiography (ECG) at rest, daily ECG monitoring, echocardiography, examination of the function of external respiration, duplex scanning of brachiocephalic arteries and arteries of the lower extremities, magnetic resonance imaging of the heart with intravenous contrast, coronary angiography, laboratory diagnostics with determination of the level of cardiac biomarker NT-proBNP, lipid spectrum, C-reactive protein were performed, creatinine with calculation of glomerular filtration rate.

Results. According to the histological examination of intraoperatively excised damaged structures of the heart, acute cardiomyocyte injury was noted in all 33 patients, mainly by the type of myocytolysis, pronounced sclerotic changes in the valve tissue with areas of hyalinosis and calcification. According to the results of transmission electron microscopy, in addition to marked interfibrillary edema, there was a marked proliferation of coarse-fibrous connective tissue in combination with the proliferation of smooth muscle cells.

Conclusion. A multidisciplinary approach to the rehabilitation of cardiac patients is needed, aimed at minimizing complications after the completion of radiation therapy. The study of the pathophysiological mechanisms of RIHD using pathomorphological studies contributes to the development of a personalized dynamic monitoring plan, the appointment of optimal medicinal cardiac therapy, the timely determination of indications for cardiac surgery and subsequent successful rehabilitation of patients with RIHD.

Keywords: cardio-oncology, chronic heart failure, radiation-induced heart disease