

УДК: 616.12-06+615. 849

С. М. Кожухов, О. Є. Бази́ка✉, Н. В. Довганич, О. А. Яринкіна, Н. В. Тхор

Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», вул. Народного Ополчення, 5, м. Київ, 503151

СЕРЦЕВО-СУДИННІ УСКЛАДНЕННЯ, АСОЦІЙОВАНІ З ПРОМЕНЕВОЮ ТЕРАПІЄЮ (огляд літератури)

Огляд присвячений сучасним проблемам радіаційно-індукованих серцево-судинних захворювань - їх діагностиці, частоті виникнення залежно від доз і режимів опромінення, потенційній ефективності скринінгових стратегій моніторингу кардіотоксичності після променевої терапії пацієнтів, хворих на рак, шляхом аналізу статей та досліджень, баз даних, а також рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства медичних онкологів.

Ключові слова: серцево-судинні ускладнення, променева терапія.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2020. Вип. 25. С. 56–74. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-56-74

S. M. Kozhukhov, O. Ye. Bazyka✉, N. V. Dovganych, O. A. Yarynkina, N. V. Tkhor

SI «National Research Center «The Academician M. D. Strazhesko Institute of Cardiology» of the NAMS of Ukraine», 5 Narodnoho Opolchennia St., Kyiv, 03680, Ukraine

RADIOTHERAPY-ASSOCIATED CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN CANCER (review)

The review is devoted to the current issues of radiation-induced cardiovascular complications, their diagnostics and incidence depending on the radiation doses and exposure regimens, potential efficiency of the screening strategies for cardiotoxicity monitoring after radiotherapy in cancer patients by analyzing the data from literature and clinical trials, based on recommendations of European Society of Cardiology and European Society of Medical Oncology.

Key words: cardiovascular complications, radiation therapy.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2020;25:56-74. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-56-74

✉ Бази́ка Ольга Євгенівна, e-mail: olgabazyka@yahoo.com

✉ Olga Ye. Bazyka, e-mail: olgabazyka@yahoo.com

ВСТУП

Цей огляд присвячений сучасним проблемам радіаційно-індукованих серцево-судинних захворювань (ССЗ) – їх діагностиці, частоті виникнення залежно від доз та режимів опромінення, потенційній ефективності скринінгових стратегій моніторингу кардіотоксичності після променевої терапії (ПТ) пацієнтів, хворих на рак, рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства медичних онкологів [1].

Променева терапія є дуже важливою складовою лікування раку та покращує виживання при багатьох онкологічних захворюваннях. Опромінення середостіння з використанням високих доз при медіастинальних лімфомах, раку грудної залози (РГЗ), раку легенів і стравоходу може провокувати розвиток променево-асоційованих уражень серця, ризик виникнення яких підвищується з використанням одночасно ПТ та хіміотерапії.

Прогрес медичної науки та новітні технології покращили прогноз онкологічних хворих. Разом з тим у віддаленому періоді у певної частини пацієнтів проявляються серцево-судинні (СС) ускладнення, індуковані ПТ. У хворих на лімфому Ходжкіна (ЛХ) та РГЗ ССЗ є найбільш поширеною неонкологічною причиною смерті [2–4]. Пізні ефекти опромінення здебільшого проявляються в період від 3 до 29 років після ПТ [4–6]. Сучасні методи зі зниженням дози і зменшенням поля опромінення демонструють безпечність ПТ без збільшення рецидивів онкологічного захворювання [7]. Однак незрозуміло, чи такі методи знижують ризик пізніх СС ускладнень ПТ, чи просто відтермінують їх початок. Для визначення остаточного алгоритму необхідним є раннє виявлення і тривалий моніторинг радіаційно-індукованих ССЗ.

Частота виникнення ССЗ після ПТ

Численні дослідження показали, що СС ускладнення – найбільш поширена причина смерті у віддалений період після ПТ. При цьому ураження, індуковані опроміненням, потенційно можуть розвинути у будь-якому відділі серця – коронарних артеріях (КА), клапанах, перикарді, і проявлятися застійною серцевою недостатністю (СН), порушеннями ритму та провідності, раптовою серцевою смертю [5, 8-10]. Виходячи з цього, рання ідентифікація потенційних серцевих ускладнень після ПТ має вирішальне значення для онкологічних пацієнтів.

Лімфома Ходжкіна – один з найбільш поширених видів раку у молодому віці, з річною частотою приб-

INTRODUCTION

This review is dedicated to the current issues of radiation-induced cardiovascular diseases (CVD), their diagnostics and incidence depending on the radiation doses and exposure regimens, potential efficiency of the screening strategies for cardiotoxicity monitoring after radiotherapy (RT) in cancer patients by analyzing the data from literature and clinical trials, based on recommendations of European Society of Cardiology and European Society of Medical Oncology. [1].

Radiation therapy is important part of antitumor treatment and improves survival in patients with different cancer localizations. Mediastinal radiation with high doses used in lymphomas, breast cancer (BC), lung cancer and esophageal cancer can provoke radiation-induced cardiac complications, and their risk increases in combination of radiation and chemotherapy.

Advances in medical science and emergent technologies have resulted in an increased survival of the cancer patients. However, in some patients radiation-associated CV complications developed in the long term period. CVD is the most common non-oncological cause of death in Hodgkin's lymphoma (HL) and breast cancer (BC) patients [2–4]. Late radiation effects mostly occur in the period from 3 to 29 years after RT [4–6] Modern RT techniques featuring dose reduction and radiation field restriction provide enough safety with no cancer recurrence [7]. However, it is not clear whether the risk of RT late complications is decreased or their onset is simply delayed through the use of such methods. Early detection and long-term monitoring of the radiation-induced CVD are required to determine the appropriate algorithm.

Incidence of radiation-induced CVD

Numerous studies have shown that CVD is the most common cause of death in a long-term period after the RT. At the same time, the radiation-induced lesions can potentially emerge in any part of the heart, e.g. in coronary arteries, valves, pericardium and may manifest as a congestive heart failure (HF), rhythm and conductivity disorders, and sudden cardiac death [5,8-10]. Based on this, the awareness and early identification of the potential cardiac complications is crucial for cancer patients.

The Hodgkin's lymphoma is one of the most common cancers at a young age, with an annual

лизно 3 на 100 000 [2]. В останні роки рання стадія ЛХ здебільшого виліковна, коефіцієнт виживаності наближається до 95 %, загальна п'ятирічна виживаність становить 85 % при сучасній ПТ і хіміотерапії, що застосовуються або окремо, або в комбінації [11]. І на негативний прогноз, крім повторних випадків раку, впливають пізні СС ускладнення, обумовлені ПТ, а саме: прискорений розвиток ішемічної хвороби серця (ІХС) і найтяжчий її прояв – гострий інфаркт міокарда [2, 12]. Відносний ризик СС смертності серед цих пацієнтів збільшується від 2,2 до 12,7 раза, абсолютний ризик становить від 9,3 до більш ніж 28 на 10 000 пацієнто-років спостереження [2, 7, 13]. В ряді досліджень показано, що променево-індуковані СС3 є основною причиною непухлинної смертності пацієнтів з ЛХ, а на СС смерть припадає до третини випадків [14].

Інтегральний показник захворюваності на променево-індуковані СС3 у перші 10 років після лікування варіює від 10 % до 30 %, а наявність асимптомних порушень функції серця досягає 88 % [15]. Кілька досліджень показали значне зростання СС3 у довготривалій перспективі [2, 6, 13], потреба в шунтуванні КА (АКШ) збільшувалась в 3,2 раза, стентуванні – в 1,6 раза, імплантації кардіовертера-дефібрилятора або кардіостимулятора в 1,9 раза, хірургії перикарда в 12,9 раза. Загалом частота раптової серцевої смерті збільшувалась в 4,9 раза [13].

Рак ГЗ є найпоширенішим онкологічним захворюванням, за даними досліджень, його діагностують протягом життя у однієї з восьми жінок [16]. ПТ використовується у стандарті лікування ранньої стадії раку ГЗ, при цьому п'ятирічне виживання при лікуванні на ранніх стадіях хвороби становить 95 % [16]. У найбільшому мета-аналізі з вивчення впливу ПТ дослідницькою групою «Early Breast Cancer Trialists» проаналізована захворюваність на рак і смертність від інших причин [17]. Це дослідження показало, що за відсутності будь-якої смертності від раку ГЗ, 20-річна виживаність становила 69,5 % у групі з ПТ, порівняно з 73,8 % у контрольній групі. Хоча ад'ювантна ПТ зменшила річну смертність від раку ГЗ на 13 %, річна смертність від інших причин була більше на 21 % [18].

Значне збільшення смертності від СС3 після ПТ спостерігалось у пацієнок з наявністю СС факторів ризику, зокрема паління [19]. Існують суперечливі дані щодо підвищеного ризику уражень серця після ПТ у хворих з ліво- та правостороннім раком ГЗ. Так, Correa зі співавт. [20] провели ретроспективний аналіз медичної документації 961 пацієнтки, з яких

incidence of about 3 per 100,000 [2]. In recent years, the early stage of HL is mostly curable, the survival rate reaches up to 95 %, overall five-year survival rate is 85 % due to the advanced RT and chemotherapy either alone or in combination [11]. Additionally, to cancer recurrence, late radiation-associated CV events impact poor surveillance: accelerating incidence of coronary artery disease and the most serious its complication – acute myocardial infarction [2, 12]. The relative risk (RR) of cardiovascular mortality increases from 2.2 to 12.7, and the absolute risk (AER) ranges from 9.3 to more than 28 per 10,000 person-years of the follow-up [2, 7, 13]. Several studies have shown that the radiation-induced CVD is a leading cause of non-cancer mortality in HL patients, and CV death accounting for the one-third of all death cases [14].

The integrated incidence of radiation-induced CVD varies from 10 % to 30 % in the first 10 years after treatment, and the frequency of asymptomatic heart disorders reaches 88 % [15]. Several studies have demonstrated a significant increase in CVD incidence in the long run period [2, 6, 13], the necessity in coronary artery bypass grafting (CABG) has 3.2-fold increase, stenting – 1.6-fold, cardioverter-defibrillator or pacemaker implantation – 1.9-fold, 12.9-fold – in pericardial surgery. The overall incidence of sudden cardiac death had 4.9-fold increase [13].

BC is the most common cancer and is diagnosed in one in eight women during the life according to the trails [16]. RT is the standard option in the early-stage BC treatment, a five-year survival at that in early-stage treatment is 95% [16]. The collaborative group «Early Breast Cancer Trialists» has conducted the largest meta-analysis of RT effects accounting the cancer incidence and mortality from other causes [17]. The study showed a 20-year survival rate of 69.5 % in RT group compared with 73.8 % in control group in the absence of any BC mortality. Although the adjuvant RT resulted in a reduced annual BC mortality by 13 %, the annual mortality from other causes was higher by 21 %. [18].

A significant increase in CVD mortality after RT was in patients with additional risk factors, including smoking [19]. There are conflicting data on an increased risk of heart lesion in the left- and right-sided BC and the RT. Correa et al. [20] have retrospectively studied the BC cases (n = 961), and in previously operated 46 patients with left-sided and

46 пацієнткам з ліво- і 32 з правостороннім ураженням, прооперованим раніше, через 12 років після ПТ був проведений тест для візуалізації порушень міокардіальної перфузії. Ознаки порушень перфузії міокарда було виявлено у 59 % пацієток з лівобічною локалізацією раку проти 8 % з правобічною. Також, у великому дослідженні 4456 жінок, Bouillon зі співавт. [21] виявили значно підвищений віддалений ризик смертності від ССЗ серед жінок, які отримували торакальну ПТ при лівобічному ураженні ГЗ, порівняно з правобічним.

Загалом у багатьох дослідженнях доведено, що поєднання хіміотерапії та ПТ, наявність додаткових СС факторів ризику (артеріальна гіпертензія, куріння, ожиріння, цукровий діабет, попередні ССЗ) погіршують прогноз онкологічних захворювань [14, 22].

Історично ПТ торакальної зони при лікуванні раку проводилась у відносно високих дозах залежно від різновиду патології. До кінця 1980-х років хворі на ЛХ отримували від 35 до 45 Гр на курс лікування. В останніх дослідженнях показано, що менша доза (30 Гр) дає позитивні результати і використовується у складі комбінованого лікування як стандартна у більшості країн [17, 23, 24]. На даний час розглядаються більш низькі дози (20 Гр) в комбінованому лікуванні з оптимістичними попередніми результатами. Доза ПТ до 45–50 Гр використовується при лікуванні раку ГЗ з високим ризиком пролонгації хвороби [21]. У пацієнтів з ЛХ Schellong зі співавт. [25] виявили, що сукупна частота ССЗ через 25 років після опромінення середостіння в дозі 36 Гр складала 21 %, а при дозах 25 і 20 Гр була значно меншою – 6 і 5 %, відповідно.

Протягом останніх років, для мінімізації опромінення серця були введені більш сучасні та безпечніші методи ПТ. Це візуалізаційно-керована терапія, 3D планіметрія терапії, технології наведення променя залежно від змін позиції пухлини при диханні, ПТ модульованої інтенсивності, спрямовані на більш точну локалізацію опромінення при відносному збереженні оточуючих нормальних тканин, проте ще немає віддалених результатів їхнього впливу.

Інші сучасні методи, що використовуються для мінімізації опромінення, включають захист серця свинцевими блоками, зменшений розмір фракції опромінення (< 2 Гр/добу), зменшення загальної дози ПТ (< 30 Гр) і відносної оцінки поля опромінення з метою мінімізації надмірного експонування [15]. Основною метою є зниження інтенсивності терапії з довготривалим контролем захворювання.

32 ones with right-sided BC underwent a test with myocardial perfusion to visualize myocardial abnormality in 12 years after RT. The signs of impaired myocardial perfusion were found in 59 % of patients with the left-sided BC versus 8 % with the right-sided BC. Similarly, Bouillon et al. [21] in a large-scale study (n = 4456) have also found a significantly increased long-term risk of CVD mortality among women with left-sided BC compared with right-sided BC receiving the thoracic RT.

In general, many studies have shown that the combination of chemotherapy and RT, the presence of additional CV risk factors (hypertension, smoking, obesity, diabetes mellitus, previous CVD) negatively impact cancer prognosis [14, 22].

Historically, the thoracic RT in the management of cancer has been performed at the relatively high doses depending on a tumor type. By the end of the 1980s the HL patients received doses from 35 to 45 Gy per course of RT. Recent studies have shown that a lower dose (30 Gy) leads to positive results and is applied as a standard in the combination therapy in most countries [17, 23, 24]. Currently, the lower doses (20 Gy) are considered to use in combination treatment with optimistic preliminary results. A RT of 45–50 Gy is recommended in treatment of BC with a high risk of disease prolongation [21]. Schellong et al. [25] found that the overall incidence of CVD in HL patients 25 years after mediastinal radiation with 36 Gy dose was 21 %, whereas in those who had received 25 Gy and 20 Gy doses it was significantly lower, 6 % and 5 % respectively.

In recent years, the improved and safer RT techniques have been introduced to minimize a cardiac exposure. The imaging-controlled therapy, 3D therapy planning, beam guidance technology depending on changes in tumor position during breathing, and RT of modulated intensity aimed at a more accurate localization of irradiation with comparative preservation of the surrounding normal tissues, however there are no long-term results of their influence.

Other modern methods used to minimize the exposure include protecting of heart with lead blocks, reducing of exposure fraction (< 2 Gy/day), decreasing the RT total dose (< 30 Gy/day), and relative assessment of the exposure field to minimize overexposure [15]. The main goal is reducing the intensity of RT with long-term disease control.

Патофізіологія та гістопатологія ураження серця внаслідок ПТ

Опромінення пошкоджує всі клітини, як пухлинні, так і здорові, впливає на кровоносні судини всіх розмірів, спричиняє збільшення проникності стінок капілярів. Одним з основних механізмів пошкодження є генерація активних форм кисню, які порушують ланцюги ДНК і ведуть до запального каскаду [26]. Схожий процес відбувається і в коронарних судинах: збільшуються запальний клітинний інфільтрат, фільтраційні властивості ендотелію і базальної мембрани, стінки капіляра потовщуються внаслідок відкладення колагену та фіброзу [27]. Послідовність патологічних змін внаслідок ПТ наведена на рис. 1.

Ендотеліальна дисфункція є ще одним негативним фактором ПТ, що сприяє прискоренню розвитку атеросклерозу [26], завдяки поєднанню патологічних змін стінок судин і порушень ендотеліальної функції [28]. При ураженні дрібних судин, спостерігається гіперперфузія з мікросудинним тромбозом та ішемією, результатом чого може бути незворотне пошкодження кардіоміоцитів. Патогістологічно це проявляється у вигляді дифузного фіброзу інтерстицію міокарда і звуження просвіту артерії [29].

Торакальна ПТ може впливати на всі структурні компоненти серця: перикард, міокард, клапани, КА і капіляри, а також провідну систему [8, 10] (табл. 1). Це може проявлятися у вигляді хронічних захворювань перикарда, вад серця, систолічної і діастолічної дисфункції ЛШ, порушень ритму та провідності, а терміни появи – роки або десятиліття після лікування опроміненням [10, 13]. Відомі декілька факторів ризику розвитку кардіотоксичності, пов'язаної з ПТ (табл. 2).

Pathophysiology and histopathology of heart damage induced by RT

The radiation injured all cells, normal and tumor, affects blood vessels of all sizes with increased permeability of capillary wall. The main damage mechanism is generating of reactive oxygen species that disrupt DNA chains and launch the inflammatory cascade [26]. The similar process occurs in cardiac vessels: increase of the inflammatory cellular infiltrate along with the filtration properties of endothelium and basement membrane, thickening of the capillary wall as a result of collagen deposition and fibrosis [27]. Sequence of the radiation-induced pathological changes is presented in Fig. 1.

Endothelial dysfunction is one of the negative factors of RT accelerates the atherosclerosis [26] due to a combination of pathologic vessel changes and endothelial function disturbances [28]. In small vessels there are progressing hypoperfusion with microvascular thrombosis and ischemia resulted in irreversible cardiomyocyte damage. Pathohistologically it manifests as a diffuse fibrosis of myocardial interstitium and a narrowing of the artery lumen [29].

Thoracic RT can affect all structural components of the heart, i.e. pericardium, myocardium, valves, coronary arteries and capillaries, as well as the conduction system [8, 10] (Table 1). The heart damage can manifest in the chronic pericardial diseases, valve lesions, systolic and diastolic LV dysfunction, arrhythmias and conduction disorders, and the time of onset – years or decades after RT [10, 13]. There are several known risk factors of cardiotoxicity associated with RT (Table 2).

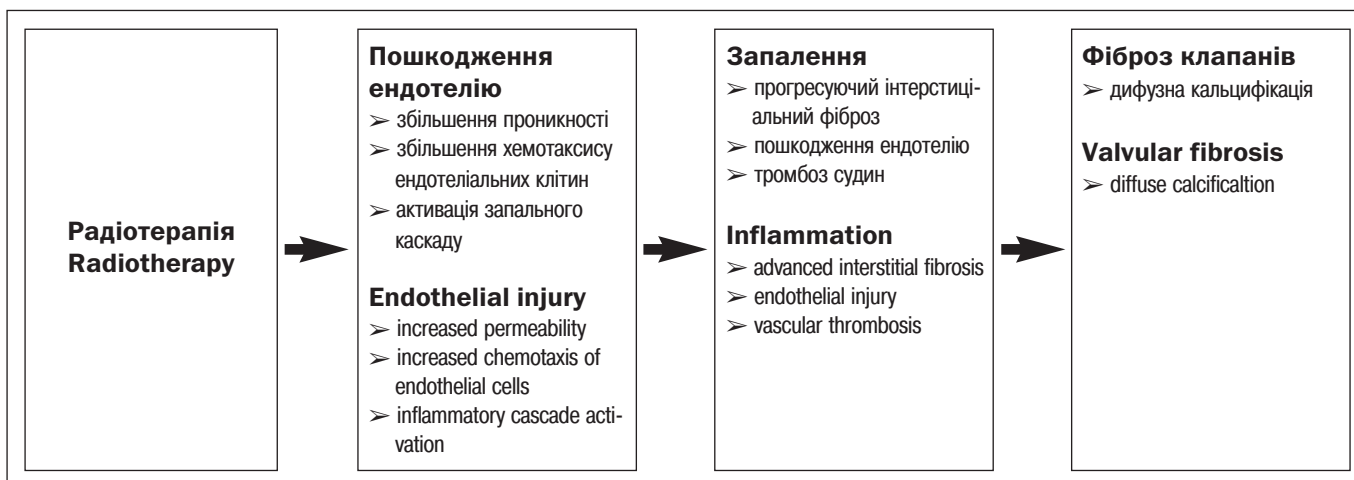


Рисунок 1. Вплив променевого випромінювання на серцеві структури (адаптовано з [10])

Figure 1. Effects of ionizing radiation on heart structures (adapted from [10])

Таблиця 1**Вплив променевого випромінювання на серце****Table 1****Cardiac effects of ionizing radiation**

Судини / Vessels	Ішемічна хвороба серця / Ischemic heart disease Мікросудинна дисфункція / Microvascular dysfunction
Структури серця / Cardiac structures	Захворювання клапанів серця / Valvular heart disease <ul style="list-style-type: none"> ➢ стеноз і недостатність мітрального клапана / mitral valve stenosis and regurgitation ➢ стеноз і недостатність аортального клапана / aortic valve stenosis and regurgitation Захворювання перикарду / Pericardial diseases Захворювання системи провідності / Cardiac conduction system disorders (cardiac conduction disease)
Міокард / Myocardium	Систолічна дисфункція/систолічна серцева недостатність // Systolic dysfunction / systolic heart failure Діастолічна дисфункція/серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка // Diastolic dysfunction / heart failure with preserved LV ejection fraction Рестриктивна кардіоміопатія / Restrictive cardiomyopathy Міокардальний фіброз / Myocardial fibrosis

Таблиця 2**Фактори ризику кардіотоксичності, викликані променевим випромінюванням (адаптовано з [40])****Table 2****Cardiotoxic risk factors of ionizing radiation (adapted from [40])**

Загальна доза > 30–35 Гр Total radiation dose > 30–35 Gy
Вища доза/фракція дози > 2 Гр/день Maximum dose / dose fraction > 2 Gy/day
Розмір поля (обсяг опромінення серця) Irradiated field (size of coverage) i.e. volume of heart exposure
Відносний розподіл поля опромінення (переднє/заднє позиціонування) Relative distribution of irradiated field (front/back positioning)
Наявність пухлини поруч із серцем Tumor localization close to the heart
Молодший вік при експозиції Young age at exposure
Час з моменту експозиції Time since exposure
Тип джерела випромінювання (кобальт) Type of radiation source (cobalt)
Кардіотоксична хіміотерапія (наприклад, антрацикліни) Cardiotoxic chemotherapy (e.g. anthracyclines)
Інші фактори ризику серцево-судинної системи (наприклад, діабет, куріння) Other cardiovascular risk factors, e.g. diabetes mellitus, tobacco smoking

Доведено, що поєднання ПТ і хіміотерапії, особливо антрациклінів і трастузумабу, можуть давати дозозалежний синергічний вплив та провокувати серцеву дисфункцію [15, 30].

Реактивний перикардит може бути одним із перших проявів пошкодження серця опроміненням і найбільш поширеною серцево-судинною маніфестацією ПТ, як правило, проявляється через кілька тижнів після початку лікування. Сучасні методи ПТ, включаючи більш низькі дози та однаково розподілені передні й задні пучки із захисним блокуван-

It is proved that a combination of RT and chemotherapy, especially the anthracyclines and trastuzumab administration, may have a dose-dependent synergistic effect on cardiac dysfunction [15, 30].

Reactive pericarditis may be one of the first signs of radiation heart damage and the most common cardiovascular complication of RT, usually occurs in a few weeks after starting treatment. Application of contemporary RT methods including lower doses and equally distributed anterior and posterior beams with protective blocking have resulted in

ням, знизили частоту перикардитів з 20 % до 2,5 %, пропорційно дозі та обсягу лікування [1, 12]. Перикардит внаслідок ПТ зазвичай є асимптомним процесом, причинно-наслідковим, проте у 10-20 % хворих трансформується в хронічний або констриктивний перикардит через 5 до 10 років після лікування [27]. Перикардальний випіт характеризується високим показником вмісту білка і збільшенням сироваткових запальних маркерів.

Пошкодження судин іонізуючим випромінюванням супроводжується збільшенням проникності стінки капілярів, генерацією активних форм кисню та активацією запального каскаду [26], згодом це призводить до проліферації інтими з відкладенням колагену і фіброзом, ендотеліальної дисфункції, що вважається ключовим фактором розвитку ССЗ [27].

При захворюванні КА їхні стенози можуть бути обумовлені проліферацією інтими, пошкодженням інтими або атеросклеротичним ураженням [26]. Це ініціює каскад патологічних змін, характерних для атеросклерозу, включаючи заміну пошкоджених клітин міофібробластами разом з відкладенням тромбоцитів. Дослідження *in vitro* також виявили протромботичний ефект випромінювання, пов'язаний з більш високим вивільненням фактора Віллебранда, який може спровокувати і сприяти коронарному тромбозу [31]. Вважається, що механізм, який бере участь у формуванні бляшок, відображує спонтанний атеросклероз; однак виявлено, що бляшки у опромінених пацієнтів є більш фібротичними, зі зниженим вмістом ліпідів [12, 32].

Макроскопічно визначають значно вищу частоту патології стовбура лівої КА, але також в процес може залучатись права КА і передньонизхідна гілка лівої КА, що корелює з анатомічним розташуванням ділянки ПТ. Загалом, ураження судин є протяжнішим, проксимальнішим, концентричним тощо [15, 20]. Частота променево-індукованої патології КА збільшується за наявності факторів ризику розвитку ССЗ. Hull зі співавт. [33] спостерігали протягом 9 років 415 пацієнтів з ЛХ після ПТ і виявили, що у хворих з наявними факторами ризику частіше розвивалися коронарні події, такі як нестабільна стенокардія та інфаркт міокарда, і визначався морфологічно більший ступінь стенозування КА.

Відсутність поділу кардіоміоцитів робить міокард умовно стійким до променевого впливу. Проте дифузний інтерстиціальний фіброз може формуватися навіть після відносно низьких доз опромінення через мікросудинну недостатність та ішемію, що включає пошкодження ендотелію капілярів [34, 35]. Це приз-

a reduced incidence of pericarditis from 20 % to 2.5 % in proportion to the dose and volume of treatment [1, 12]. Pericarditis as a consequence of RT is usually an asymptomatic process, however in 10 –20% of patients it transforms into chronic or constrictive pericarditis in 5 to 10 years after treatment [27]. Pericardial effusion is characterized by a high protein level and increased serum inflammatory markers.

Radiation damage of blood vessels is accompanied by the increased permeability of capillary wall, generation of reactive oxygen species, and activation of inflammatory cascade [26], subsequently leading to proliferation of intima with collagen deposition and fibrosis, endothelial dysfunction that is considered to be a key factor in CVD occurrence [27].

In case of coronary artery disease, the stenosis may occur due to proliferation or intima damage or atherosclerotic lesion [26]. This process initiates a cascade of pathological changes specifically attributed to atherosclerosis, including the replacement of damaged cells by myofibroblasts along with platelet deposition. *In vitro* studies have revealed also the prothrombotic effect of radiation associated with a higher release of the Willebrand factor, which can provoke and promote coronary thrombosis [31]. It is noted that the mechanism involved in formation of plaques reflects the spontaneous atherosclerosis; however, it was found that plaques in irradiated patients are more fibrotic with low lipid content [12, 32].

A much higher incidence of abnormalities of the left coronary artery trunk, followed by that of the right coronary artery and stenosis of the left anterior descending artery, correlating with anatomical location of the RT field are macroscopically determined. In general, the vessel lesions are consistently longer, more proximal, smoother, concentric, and tubular [15, 20]. Incidence of the radiation-induced lesions of the coronary arteries increases in the presence of CVD risk factors. Hull et al. [33] studied for 9 years 415 HL patients after RT and revealed that patients with risk factors have developed more frequent unstable angina, myocardial infarction, and detected more severe coronary stenosis.

The lack of cardiomyocytes division makes myocardium relatively resistant to radiation. However, the diffuse interstitial fibrosis due to microvascular insufficiency and ischemia, including damage to the capillary endothelium may occur after exposure to the relatively low doses [34, 35]. As

водить до зниження функції міокарда, що проявляється систолічною та діастолічною дисфункцією ЛШ. Більшість пацієнтів з ураженням міокарда мають певний ступінь інтерстиціального фіброзу, що зазвичай розвивається при дозах опромінення вище 30 Гр. Показано, що діастолічна дисфункція ЛШ збільшується в сім разів у осіб, які отримували торакальну ПТ, у них гірший прогноз і виживання, порівняно з тими, хто не отримував ПТ [36].

ПТ може також пошкоджувати клапани серця і навколоклапанні структури, що призводить до потовщення стулок, обмеження їх руху та кальцинації [8, 10]. Показано, що у пацієнтів, які отримували хіміотерапію в поєднанні з ПТ, ризик розвитку патології клапанних структур був удвічі більшим, порівняно з ізольованою ПТ [22, 37].

Wethal зі співавт. [8, 10] підкреслюють, що ураження клапанного апарату серця, викликане ПТ починається з ушкодження ендотелію і призводить до фіброзу та дифузійної кальцифікації в першу чергу мітрального та аортального клапанів (АК), і доводять, що при ЛХ клінічна маніфестація клапанної дисфункції спостерігається протягом другого десятиліття після медіастинальної ПТ. При десятирічному спостереженні 116 пацієнтів з ЛХ після ПТ, у 36 (31 %) виявили помірну регургітацію клапанів, передусім аортального і мітрального, тоді як жоден не мав ознак стенозу [8]. Висунуто гіпотезу, що більш високий тиск у лівих відділах серця, порівняно з правими, пояснює, чому мітральний і аортальний клапани уражуються більше та частіше, ніж трикуспідальний і клапан легеневої артерії. У низці досліджень доведено більш високу частоту захворювань аорти і мітрального клапана [8, 10]. В іншому дослідженні виявлено, що серед пацієнтів, які отримували при лікуванні щонайменше 35 Гр, 6 % мали клінічно значущу дисфункцію АК, а 26 % – аортальну регургітацію II ступеня. Це дорівнювало 34-кратному підвищенню ризику пошкодження АК, порівняно з популяцією. Крім того, у 26 % продемонстровано значну кальцифікацію аортального та мітрального клапанів [10].

За даними ряду дослідників, постпроменеві вади серця важче піддаються хірургічній корекції, зважаючи на те, що такі пацієнти часто мають інші ускладнення, індуковані опроміненням, такі як перикардит, порушення провідності серця, прискорений атеросклероз, систолічна та діастолічна дисфункція міокарда [14, 38]. Встановлено, що дози близько 40 Гр здатні завдати шкоди серцевим клапанам, дози 35 Гр втручаються в нормальну фізіологію перикарда і міокарда, а 30 Гр – КА. При поєднанні ПТ та хіміоте-

a result, myocardial function impairment occurs, which is manifested by diastolic and systolic dysfunction. Most patients with myocardial injury have some degree of interstitial fibrosis, which usually develops upon exposure at radiation doses above 30 Gy. It has been demonstrated that diastolic dysfunction increases sevenfold in subjects that had received thoracic RT, they have worse prognosis and survival compared with the control group [36].

Radiation therapy can directly damage the heart valves and subvalvular apparatus, leading to the thickening of valves, function abnormalities, and calcification [8, 10]. It was shown that in patients receiving combination of chemotherapy and RT the risk of valvular abnormalities was twice as high as in isolated RT [22, 37].

Wethal et al. emphasize that valve lesion caused by RT begins with endothelial damage and leads to fibrosis and diffuse calcification primarily of the mitral and aortic valves, and proves that clinical manifestation of valvular dysfunction exacerbates during the second decade after the mediastinal RT in HL patients [8, 10]. At a ten-year follow-up of 116 HL patients after RT, in 36 (31 %) a moderate regurgitation, primarily of aortic and mitral valves was revealed while none showed signs of stenosis [8]. It is hypothesized, that higher pressure in the left chambers compared to the right ones is the reason why mitral and aortic valves are affected more severely and more often than pulmonary and tricuspid ones. According to the number of studies a higher incidence of aortic and mitral valves lesions is proved [8, 10]. In other study it was revealed that in patients treated with RT at doses 35 Gy, 6 % developed a clinically significant dysfunction and 26 % of them – grade II aortic regurgitation. This was equal to a 34-fold risk in compared with the overall population. In addition, 26 % of patients showed a significant calcification of aortic and mitral valves [10].

Some researchers emphasize that valve surgery may be difficult in the irradiated patients due to numerous complications, i.e. pericarditis, conductivity disorders, advanced atherosclerosis, systolic and diastolic myocardial dysfunction [14, 38]. It is known that radiation at doses of about 40 Gy can damage the heart valves, at doses of 35 Gy interfere with the normal physiology of pericardium and myocardium, and at doses of 30 Gy affects the coronary arteries. In combination of RT and

рапії, що включає антрацикліни, критичні порогові дози опромінення нижчі [1, 10].

Порушення в системі провідності та ритму серця, такі як атріовентрикулярні блокади різного ступеня, патологія синусового вузла, подовження інтервалу QT, суправентрикулярні та шлуночкові тахікардії внаслідок ПТ, описані в багатьох роботах. Крім того, блокади правої ніжки пучка Гіса спостерігали частіше, ніж лівої, ймовірно, через вищий променевий вплив на правий шлуночок внаслідок його переднього розташування. Серед пацієнтів, які отримували опромінення середостіння, шлуночкова екstrasистолія діагностувалася в 50 % [34]. Crestanello зі співавт. [39] визначили високу поширеність порушень провідності після клапанної хірургії у групі пацієнтів після ПТ, причому 27 % з них потребували імплантації постійного водія ритму.

В окремих роботах описується дисфункція вегетативної нервової системи у пацієнтів після опромінення, що може призводити до стійкої тахікардії, втрати циркадності серцевого ритму, порушень дихальної фазової зміни серцевого ритму. Внаслідок тривалої тахікардії може підвищитися ризик розвитку тахізалежної кардіоміопатії [40].

Профілактика променево-індукованих ССЗ

Тривале пошкодження серця після ПТ залежить від декількох факторів, що включають загальну дозу опромінення, величину однократних доз, розмір і розміщення поля (обсяг опромінення серця та його ділянки), наявність пухлини всередині або поруч із серцем, лівобічне розташування пухлини і застосування супутніх кардіотоксичних хімотерапевтичних препаратів, таких як антрацикліни та трастузумаб [15, 27]. Багатьма дослідниками обговорюються питання нових підходів до надання більш цільових та більш низьких доз ПТ, що призведе до зменшення частоти СС ускладнень на тлі кардіоваскулярних факторів ризику, таких як вік, підвищений індекс маси тіла, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, цукровий діабет, куріння, наявність сімейного анамнезу ССЗ [40]. В результаті захворювання на рак часто змінюється спосіб життя, знижується фізична активність та збільшується маса тіла, що, в свою чергу, може зменшувати СС резерв і підвищувати ризик розвитку ССЗ [1].

Стратегія тривалого кардіоваскулярного моніторингу та скринінгу пацієнтів після проведення опромінення є обов'язковою, з метою ранньої ідентифікації кардіоваскулярних ускладнень.

Перед ПТ повинна проводитись комплексна оцінка стану серця, включаючи детальний анамнез,

chemotherapy with anthracyclines the critical threshold radiation doses are lower [1, 10].

Conduction disorders and rhythm disturbances such as 2nd–3rd degrees atrioventricular block, sinoatrial node pathology, prolonged QT interval, supraventricular arrhythmia, and ventricular tachycardia after RT have been described in many studies. In addition, the right bundle branch block was identified more often than the left one, probably due to the higher radiation influence on the right ventricle because of its anterior location. It is noted that ventricular ectopia occurs in up to 50% of patients who receive mediastinal irradiation [34]. Crestanello et al. [39] determined the high prevalence of conductivity disorders after valvular surgery in a group of patients after RT, 27 % of them required a pacemaker placement.

Some studies describe a dysfunction of autonomic nervous system after irradiation, leading to the persistent tachycardia, loss of circadian heart rhythm, respiratory phase change of the heart rhythm. It is emphasized that prolonged tachycardia may increase the cardiomyopathy risk [40].

Prevention of radiation-induced CVD

Prolonged cardiac damage after RT depends on several factors, including the total radiation dose, dose per day, size and location of irradiation field (the amount of irradiation of the heart and its zone), tumor location inside or near the heart, left-sided tumors, and administration of concomitant cardiotoxic chemotherapeutic drugs such as anthracyclines and trastuzumab [15, 27]. Many researchers are discussing the approaches in providing the more targeted exposure and lower doses of RT that will reduce the incidence of cardiovascular complications in a context of CV risk factors, including age, high body mass index, arterial hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, smoking, and CVD in the family medical history [40]. As a result of cancer, lifestyle can change with reduced physical activity and weight gain, which, in turn, can reduce the CV reserve and increase the risk of CVD [1].

Strategy of the long-term cardiac follow-up and screening of patients after RT is mandatory to facilitate the early identification of cardiovascular complications.

Before RT, a comprehensive assessment of the heart function should be performed, including the

огляд, визначення факторів ризику, проведення ЕКГ та ехокардіографії з дослідженням систолічної і діастолічної функції ЛШ [1, 40]. Крім того, моніторинг пацієнтів, які отримували ПТ, повинен проводитися в процесі лікування та періодично після завершення лікування. Це дасть можливість вчасно застосувати медичні втручання, що забезпечить зниження захворюваності та смертності від променево-індукованих ССЗ [1, 10, 40].

У літературі широко обговорюються питання оптимального методу і частоти скринінгу у пацієнтів після ПТ. Існує думка, що доцільно дотримуватися більш консервативного подальшого підходу до моніторингу хворих за відсутності симптомів. Пропонується проводити скринінг серця через 5 років після ПТ (після 30-річного віку). Інші автори рекомендують щорічний огляд для виявлення потенційних пізніх ефектів ПТ. Перевага надається неінвазивним та широко доступним методам діагностики [1, 40]. Крім того, у будь-якої жінки, яка пройшла торакальне опромінення та/або лікування антрациклінами, перша вагітність повинна контролюватися і оцінюватися кардіологом в першому-другому триместрах, оскільки під час цього періоду може маніфестувати СН [41].

У 2016 році Американське товариство клінічних онкологів та Європейське товариство кардіологів видали рекомендації щодо ведення пацієнтів на рак, з метою виявлення та моніторингу кардіоваскулярної токсичності [1]. Деякі дослідники пропонують скринінг у асимптомних пацієнтів за допомогою ехокардіографії через 10 років після лікування [42, 43]. Крім того, Американський Коледж радіології та National Cancer Comprehensive Network рекомендують проведення базової ЕхоКГ в терміни від 5 до 10 років і 10 років, відповідно, після ПТ, а також 1-3-річне спостереження рівня глюкози та ліпідного профілю [44].

Натрійуретичний пептид В-типу (BNP) і тропоніни можуть бути корисними в якості ранніх і, можливо, доклінічних біомаркерів пошкодження міокарда, що вивчено у хворих, які отримують хіміотерапію. Nellesen зі співавт. [35] оцінювали рівні тропоніну і BNP протягом 6 тижнів у хворих після ПТ. Рівні обох біомаркерів збільшувалися протягом досліджуваного періоду, хоча й без порушень функції ЛШ. Це обумовлює використання біомаркерів у скринінгу лікування і потенційній ідентифікації пацієнтів з високим ризиком розвитку ССЗ [1].

ЕхоКГ є методом вибору для виявлення СС ускладнень, індукованих променевою терапією. ЕхоКГ необхідно проводити до та після ПТ для діагностики і моніторингу структур та функції серця, з оцінкою

detailed medical history, examination, risk factors determination, ECG and echocardiography with evaluation of systolic and diastolic functions [1, 40]. In addition, patients receiving PT should be monitored during treatment and periodically after treatment. This will give the opportunity to apply medical interventions in time and provide the best approach in reducing of radiation-induced CVD morbidity and mortality [1, 10, 40].

Optimal method and frequency of screening in the patients after RT administration have widely discussed in the literature. It is thought, that a more conservative follow-up approach in the absence of symptoms is preferable. It is suggested to provide the heart screening in 5 years after RT (at reaching the age of 30). Screening should include the non-invasive, primarily widely-used methods [1, 40]. In addition, the first pregnancy of any woman who has undergone thoracic irradiation and/or anthracyclines treatment should be monitored and evaluated by a cardiologist in the first and second trimesters, because HF may manifested during these periods [41].

The American Society of Clinical Oncology and the European Society of Cardiology published/issued the screening guidelines (2016) for both chemotherapy and cardiac and pulmonary disorders caused by RT [1]. In asymptomatic patients the screening with echocardiography is proposed in 10 years after RT [42, 43]. In addition, the American College of Radiology and the National Cancer Comprehensive Network recommend providing a baseline echocardiogram in period from 5 to 10 years and 10 years, respectively, after RT, and 1 to 3-year follow-up of glycemic and lipid profile [44].

B-type natriuretic peptide (BNP) and troponins may be used as early and possibly pre-clinical biomarkers of myocardial damage that was studied in patients receiving chemotherapy. U. Nellesen et al. [35] have assayed the plasma levels of troponin and BNP in 6 weeks in patients after RT. Levels of both biomarkers increased during the study period, although without left ventricular (LV) dysfunction occurrence. This substantiates the use of biomarkers in the treatment and potential identification of the patients at a high CVD risk [1].

Echocardiography is the method of choice for identification the RT-induced CV disorders. The echocardiography should be performed before and after RT to diagnose and monitor heart structure

порожнин серця, фракції викиду ЛШ, діастолічної функції ЛШ, патології клапанів і хвороб перикарду [1, 14, 22, 43].

Пізні СС наслідки ПТ можуть бути оцінені за допомогою як ехокардіографії та стрес-ЕхоКГ, так і магнітно-резонансної томографії (МРТ).

Щорічне проведення електрокардіографії (ЕКГ) може виявити прогресуючі порушення провідності та ритму, при необхідності виправданим є 24-годинний амбулаторний моніторинг ЕКГ [1].

Згідно з деякими літературними джерелами, у хворих з неішемічною кардіоміопатією, проведення МРТ серця з контрастуванням гадолінієм може бути використано для уточнення ступеня пошкодження міокарда, скоротливої здатності серця, вираженості фіброзу та визначення функціонального резерву [45, 46].

Також МРТ серця може бути методом вибору для оцінки структур і функції серця при незадовільній візуалізації за допомогою ЕхоКГ – кальцинований перикард, протези клапанів тощо.

Мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) може неінвазивно виявляти та кількісно оцінювати стенозування КА. Нові перспективні методики значно зменшили дозу опромінення при МСКТ, що дозволяє зробити її додатковим неінвазивним методом для пацієнтів, які перенесли рак. У загальній популяції оцінка коронарного кальцинозу корисна (при дуже малому опроміненні) для прогнозування стенозу КА і серцевих подій та додає прогностичну цінність до оцінки ризику ССЗ, проте її корисність у віддалені терміни після ПТ обговорюється.

Отже, для ефективного моніторингу негативного впливу ПТ у хворих на рак в довгостроковій перспективі клініцисти мають достатній обсяг інструментальних і лабораторних досліджень, однак окремі питання, стосовно строків, комбінації методів, визначення прогностичної значущості потребують подальших досліджень.

Лікування

Гострий і хронічний перикардит. В останні роки з використанням більш сучасних стратегій торакальної ПТ гострий перикардит став відносно рідкісним ускладненням. Симптоми є типовими, як при гострому перикардиті іншої етіології – лихоманка, біль у грудній клітці, задишка, тахікардія, присутні характерні ЕКГ та біохімічні ознаки. Трансторакальна ЕхоКГ повинна проводитися для встановлення діагнозу і виключення тампонади серця. МРТ серця також може бути корисною для підтвердження діагнозу і встановлення кількості вільної рідини в пери-

and function with assessment of chambers, LV ejection fraction, diastolic function, valve abnormalities, and pericardial lesions [1, 14, 22, 43].

Late cardiovascular effects of RT can be evaluated using echocardiography, stress echocardiography and magnetic resonance imaging (MRI).

Annually performed electrocardiography (ECG) can detect progressive conduction and rhythm disturbances, and 24-hour outpatient ECG monitoring is justified, if necessary [1].

According to some literature data, in patients with non-ischemic cardiomyopathy, cardiac MRI with gadolinium contrast can be used to clarify the degree of myocardial damage, heart contractility, fibrosis severity and determination of the functional reserve [45, 46].

MRI of the heart can also be the method of choice for assessing heart structures and function in case of complicated imaging on echocardiography – calcified pericardium, prosthetic valves etc.

Computed tomography scanning (CT) can provide a noninvasive detection and quantified assessment of the obstructive coronary artery stenosis. New promising techniques significantly reduced radiation dose in CT, which makes it an additional noninvasive tool for cancer patients. Assessment of coronary calcification is useful (at very low exposure) for predicting the coronary artery stenosis and cardiac events in the overall population, and adds prognostic value to the CVD risk assessment, though its usefulness in the late post-RT period is debatable.

Thus, the clinicians have a sufficient amount of instrumental and laboratory diagnostic tools for effective long-term monitoring of RT negative impact in cancer patients, but some issues regarding terms, methods and determining prognostic significance require further research.

Treatment

Acute and chronic pericarditis. In recent years when using the more advanced strategies of thoracic RT the acute pericarditis has become a relatively rare complication. Its clinical presentation is similar to acute pericarditis of other etiology – fever, chest pain, shortness of breath, tachycardia, specific electrocardiographic and biochemical patterns. Transthoracic echocardiography should be performed to diagnose and rule out the tamponade. MRI of the heart can also be useful to confirm the diagnosis and establish the amount of pericardial

карді разом з оцінкою функції міокарду. Для лікування променево-індукованого перикардиту застосовують нестероїдні протизапальні засоби. Перикардіоцентез необхідно проводити при значному об'ємі перикардiального випоту, а також якщо пацієнт є гемодинамічно нестабільним. Перикардектомія може застосовуватися за наявності констриктивного перикардиту. Важливим є виключення іншої етіології перикардиту, таких як інфекція, інвазія пухлини або рецидив, гіпотиреоз, який може розвинути після опромінення [1].

Ішемічна хвороба серця. ПТ може прискорювати розвиток ІХС або призводити до дестабілізації існуючої. Найтяжчим проявом ІХС є гострий коронарний синдром, тактика лікування якого проводиться відповідно до загальноприйнятих стандартів. Під час моніторингу наявності ІХС застосовують опитування (наявність скарг), ЕКГ і навантажувальне тестування. У разі підозри на ІХС рекомендують коронарну ангіографію. За наявності гемодинамічно значущих стенозів КА, залежно від клінічної ситуації, проводять черезшкірне коронарне втручання або АКШ. Питання стосовно застосування металевих чи покритих лікарськими засобами стентів (елютінг-стентів) є відкритим. За даними дослідження, проведеного Schomig зі співавт. [47], у пацієнтів з променево-індукованим ураженням КА початково виявлено значно вужчий діаметр просвіту КА, а після імплантації металевих стентів – високу частоту рестенозів. При плануванні ревазуляризації із застосуванням АКШ слід враховувати й те, що постпроменевого ураження можуть зазнавати внутрішньогрудні артерії, які можуть бути непридатними для використання в якості анастомозів [48]. З іншого боку, в окремих дослідженнях показано, що внутрішньогрудна артерія слугувала в якості анастомозу вдвічі менший термін, порівняно з аналогічним втручанням у хворих без опромінення [49].

Існує обмежена кількість досліджень з невеликою вибіркою пацієнтів щодо результатів кардіохірургічних втручань і перебігу післяопераційного періоду у опромінених пацієнтів. Siregar зі співавт. [50] показали, що пацієнти з ЛХ після ПТ, мали відносно хороших результати в ранній післяопераційний період з однорічною виживаністю 86 %, проте виживання через 4 роки після АКШ становило лише 46 %.

Найбільш поширені післяопераційні ускладнення після кардіохірургічного втручання (АКШ, протезування клапанів) зустрічалися з більшою частотою у хворих після опромінення, порівняно із загальною популяцією (33 % проти 20 %) [50, 51]. У післяопераційному періоді ці пацієнти мали підвищений ризик

effusion along with the assessment of the myocardial function. Treatment of radiation-induced pericarditis includes the use of non-steroidal anti-inflammatory medications. Pericardiocentesis should be performed in presence of a large pericardial effusion and if the patient is hemodynamically unstable. Pericardiectomy can be provided in case of the constrictive pericarditis. It is important to exclude other etiology of pericarditis, such as infection, tumor invasion or recurrence, hypothyroidism that may occur after irradiation [1].

Coronary heart disease (CAD). RT can accelerate CAD occurrence or lead to destabilization of the present CAD. Acute coronary syndrome is the most severe CAD manifestation; the strategy is similar to the standards of treatment. During CAD screening/monitoring the questionnaires, ECG and exercise tolerance test are used. If CAD is suspected coronary angiography is recommended. A percutaneous coronary intervention or a coronary artery bypass graft (CABG) is provided depending on the clinical situation and hemodynamically significant stenosis of coronary arteries. The issue of using bare-metal or eluting stents is still open. Schomig et al. [47] found that patients with radiation-induced CAD had significantly narrower diameter of the coronary lumen and significant percent of restenosis after placing BMS stents. When planning revascularization with CABG, post-radiation damage of the intrathoracic arteries, which may be unsuitable for using as anastomoses, should be taken into account [48]. On the other hand, several studies have noted that the intrathoracic artery served as an anastomosis for twice less long as in a similar intervention in patients without radiation [49].

Limited number of studies exists with an insufficient number of patients on the results of cardiac surgery and the postoperative period in irradiated patients. Siregar et al. [50] showed that the HL patients after RT had relatively good results in the early postoperative period with one-year survival of 86 %, however the long-term survival for 4 years was only 46 %.

The most common postoperative complications of cardiac surgery (CABG, valve replacement) occurred more frequently in patients after RT than in the overall population (33 % vs. 20 %) [50, 51]. These patients have in the postoperative period an increased risk of pulmonary

легеневих ускладнень, особливо плеврального випоту, пневмонії й дихальної недостатності, частково через наявність раніше існуючого променево-індукованого ушкодження легень і паління [49, 50]. Наявність діастолічної дисфункції ЛШ є ще однією проблемою в цій групі пацієнтів. Високий тиск у лівому передсерді сприяє застою в легенях, тим самим збільшуючи післяопераційну захворюваність. Дослідження, виконане Chang зі співавт. [49], включало 70 пацієнтів з ЛХ в анамнезі. Ці автори відмічають, що велика експозиція серця до випромінювання збільшила післяопераційну захворюваність і зменшила як коротко-, так і довгострокове виживання.

Фактори ризику ССЗ включали високий тиск у центральних венах, лівому передсерді і масу ЛШ. Підвищений центральний венозний тиск також свідчить про те, що супутня дисфункція правого шлуночка є фактором ризику, зокрема завдяки його анатомічному розташуванню при ПТ. Отже, у пацієнтів з попереднім анамнезом опромінення грудної клітки перед кардіоторакальною хірургією слід ретельно розглядати потенційний вплив змін структури і функції тканин середостіння, легенів, внутрішньогрудних артерій і серця [39, 52]. Вибір та обсяг хірургічних втручань мають бути індивідуальними, враховувати вищевказані ризики.

Аритмії та порушення провідності серця. Імплантація постійного кардіостимулятора рекомендована при блокадах високого ступеня або проявах синдрому слабкості синусового вузла, відповідно до загальноприйнятих рекомендацій. За наявності життєнебезпечних аритмій (шлуночкова тахікардія та/або фібриляція шлуночків) показана імплантація кардіовертера-дефібрилятора, з урахуванням тривалості життя. За наявності показань також можуть бути корисними електрофізіологічне дослідження і катетерна абляція [1].

Порушення функції клапанів. Як було зазначено вище, регургітація і стеноз аортального та мітрального клапанів є частими ускладненнями торакального опромінення. Кардіохірургічні втручання ускладнюються внаслідок фіброзу середостіння, порушення процесів загоєння ран і супутніх уражень КА, хвороб міокарда та перикарда. Транскатетерна імплантація клапанів (TAVI) може бути методом вибору у таких хворих [1, 10].

Серцева недостатність. Лікування променево-індукованої СН проводиться згідно з сучасними рекомендаціями щодо ведення пацієнтів із СН. Загальноприйняті підходи базуються на ступінчастому титруванні іАПФ, бета-блокаторів, інгібіторів альдостерону, сечогінних засобів до максимально переноси-

complications, especially pleural effusion, pneumonia, and respiratory failure, partially due to the pre-existing radiation-induced lung disease and smoking [49, 50]. LV diastolic dysfunction is another problem in this group of patients. High pressure in the left atrium contributes to the lung congestion, thereby increasing the postoperative morbidity. Study by Chang et al. [49] included 70 patients with HL history. These authors note that high exposure of heart to radiation has increased the postoperative morbidity and reduced both the short- and long-term survival.

CVD risk factors included high pressure in the central veins and left atrium, along with the LV myocardial mass. The elevated central venous pressure is also suggestive that concomitant right ventricular dysfunction is a risk factor, in particular due to its anterior location in RT. Therefore, in the patients with a previous history of thoracic irradiation a potential role of changes in the structure and function of mediastinal tissues, lungs, intra-thoracic vessels, and heart should be carefully considered before the cardiothoracic surgical intervention [39, 52]. The choice and scope of surgery should be individual, taking into consideration the above risks.

Arrhythmias and conduction disorders. Implantation of a permanent cardiac pacemaker is recommended for the high-grade blockade or sick sinus syndrome. In the presence of life-threatening arrhythmias (ventricular tachycardia and/or ventricular fibrillation), implantation of a cardioverter-defibrillator is indicated, taking into account life expectancy. If indicated, electrophysiological examination and catheter ablation may also be useful [1].

Valves dysfunction. As noted above, regurgitation and stenosis of the aortic and mitral valves are frequent complications of thoracic irradiation. Cardiac surgery is complicated by mediastinal fibrosis, impaired wound healing and concomitant lesions of the CA, myocardial and pericardial diseases. Transcatheter valve implantation (TAVI) may be the method of choice in such patients [1, 10].

Heart failure. Treatment of the radiation-induced HF should follow the recommendations of managing patients with HF. Common approaches are based on the slow dose titration of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone inhibitors, diuretics to the maximum tolerated

мих доз, особливо у пацієнтів зі зниженою систолічною функцією ЛШ. У пацієнтів із СН та збереженою фракцією викиду ЛШ принципи лікування не відрізняються від загальноприйнятих стандартів [53–55]. Показання для ресинхронізуючої терапії чи імплантації кардіовертера-дефібрилятора у хворих з променево-індукованою СН ідентичні до загальноприйнятих рекомендацій. У випадку рефрактерної СН чи на термінальних стадіях СН використовуються інотропна підтримка, допоміжні пристрої та трансплантація серця. [1].

Загалом, для покращення виживання онкологічних хворих, в тому числі тих, які отримували ПТ, необхідним є проведення великих проспективних досліджень для вивчення переваг стратегій первинної та вторинної профілактики, підходів до лікування асимптомних пацієнтів. Також необхідно вдосконалювати методи діагностики і встановлювати чіткі терміни, згідно з якими необхідно моніторувати пацієнтів.

ВИСНОВКИ

Променева терапія є важливою складовою комплексного лікування онкологічних хворих. Нарівні з позитивною дією ПТ має негативний вплив в першу чергу на серцево-судинну систему. Застосування сучасних технологій ПТ дозволило точно фокусувати опромінення, зменшити площу та дозу опромінення. Разом з тим, на фоні застосування ПТ виникають СС ускладнення або дестабілізація ССЗ і, як наслідок, збільшується СС смертність у віддаленому періоді.

На сьогодні клініцисти мають достатньо інструментів для моніторингу променевих ускладнень як в процесі ПТ, так і при довготривалому спостереженні. Використання неінвазивних, широко доступних методів діагностики (ЕКГ, ЕхоКГ, МРТ серця, біомаркери) дає можливість оцінити стан міокарда, клапанів і перикарда, функцію серця в цілому.

Згідно з літературними даними, роль превентивних стратегій не визначена, однак для зменшення СС токсичності слід використовувати всі наявні методи.

Кардіоонкологія – нова субспеціалізація, яка об'єднує зусилля кардіологів і онкологів, має на меті запобігання та лікування ССЗ у онкологічних хворих для покращення якості та тривалості їхнього життя.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)

doses, especially in patients with reduced LV systolic function. In patients with HF and preserved LV ejection fraction the principles of therapy are identical to the standards of treatment [53–55]. Indications for resynchronization therapy or implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with radiation-induced HF are identical to the generally accepted recommendations. In the case of refractory HF or end-stage HF, inotropic support assistive devices and heart transplantation may be required [1].

In order to improve the cancer patient's survival, including those, who have undergone RT, the large prospective studies are needed to determine the benefits of primary and secondary prevention strategies, and approach to the management of asymptomatic patients. It is also necessary to improve diagnostic methods and set clear terms of monitoring for these patients.

CONCLUSIONS

Radiation therapy is an important part of complex treatment of cancer patients. Along with the positive effect RT has a negative impact primarily on the CV system. The use of modern RT technologies allowed focusing the radiation, reducing the area and dose of radiation. However, with the use of RT CV complications or CVD destabilization occur, and as a result, CC death increases in the long-term period.

Today, clinicians have enough tools to monitor radiation complications both during RT and in long-term follow-up. The use of non-invasive widely available diagnostic methods (ECG, echocardiography, cardiac MRI, biomarkers) make it possible to assess heart function.

According to the published data the role of preventive strategy has not been defined, however, all available methods should be used to reduce the CV toxicity.

Cardio-oncology is a new sub-specialization that combines the efforts of cardiologists and oncologists to prevent and treat CV complications in cancer patients to improve their quality and life expectancy.

REFERENCES

1. Zamorano JL, Lancellotti P, Munoz DR, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for can-

- [published correction appears in *Eur Heart J.* 2016 Dec 24;] / J. L. Zamorano, P. Lancellotti, D. Rodriguez Munoz et al. *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37, no. 36. P. 2768–2801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
- Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease / B. M. Aleman, A. W. van den Belt-Dusebout, W. J. Klokman et al. *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21, no. 18. P. 3431–3439. doi:10.1200/JCO.2003.07.131.
 - Ng A. K. Review of the cardiac long-term effects of therapy for Hodgkin lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2011. Vol. 154, no. 1. P. 23–31. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08713.x.
 - Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study / J. L. Patnaik, T. Byers, C. DiGiuseppe et al. *Breast Cancer Res.* 2011. Vol. 13, no. 3. P. R64. doi: 10.1186/bcr2901.
 - Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study / A. J. Swerdlow, C. D. Higgins, P. Smith et al. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007. Vol. 99, no. 3. P. 206–214. DOI: 10.1093/jnci/djk029.
 - Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study / S. M. Castellino, A. M. Geiger, A. C. Mertens et al. *Blood.* 2011. Vol. 117, no. 6. P. 1806–1816. doi: 10.1182/blood-2010-04-278796.
 - Yeoh K. W., Mikhaeel N. G. Role of radiotherapy in modern treatment of Hodgkin's lymphoma. *Adv. Hematol.* 2011. Vol. 2011. P. 258797. doi: 10.1155/2011/258797.
 - Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study / T. Wethal, M. B. Lund, T. Edvardsen et al. *Br. J. Cancer.* 2009. Vol. 101, no. 4. P. 575–581. doi: 10.1038/sj.bjc.6605191.
 - Eleventh biannual report of the Cochrane Haematological Malignancies Group: focus on Hodgkin lymphoma / K. Bauer, C. Herbst, C. Brillant et al. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010. Vol. 102, no. 12. P. E1. doi: 10.1093/jnci/djq188.
 - Heart valve injury induced by mediastinum radiotherapy in cancer treatment / P. F. Paiva, A. A. Soares, G. S. Pinheiro et al. *J. Pharm. Pharmac.* 2018. Vol. 6, no. 6. P. 578–586. DOI:10.17265/2328-2150/2018.06.004.
 - Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease / C. Ferme, H. Eghbali, J. H. Meerwaldt et al. *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357, no. 19. P.1916–1927. doi: 10.1056/NEJMoa064601.
 - van Rijswijk S., Huijbregts M. A., Lust E., Strack van Schijndel R. J. Mini-review on cardiac complications after mediastinal irradiation for Hodgkin lymphoma. *Neth. J. Med.* 2008. Vol. 66, no. 6. P. 234–237.
 - Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation / S. L. Galper, J. B. Yu, P. M. Mauch et al. *Blood.* 2011. Vol. 117, no. 2. P. 412–418. doi: 10.1182/blood-2010-06-291328.
 - cer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [published correction appears in *Eur Heart J.* 2016 Dec 24;] *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-2801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
 - Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, Van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2003;21(18):3431-3439. doi:10.1200/JCO.2003.07.131.
 - Ng AK. Review of the cardiac long-term effects of therapy for Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2011;154(1):23-31. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08713.x.
 - Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppe C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2011;13(3):R64. doi: 10.1186/bcr2901.
 - Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(3):206-214. DOI: 10.1093/jnci/djk029.
 - Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, Leisenring WM, Tooze JA, Goodman P, et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood.* 2011;117(6):1806-1816. doi: 10.1182/blood-2010-04-278796.
 - Yeoh KW, Mikhaeel NG. Role of radiotherapy in modern treatment of Hodgkin's lymphoma. *Adv Hematol.* 2011;2011: 258797. doi: 10.1155/2011/258797.
 - Wethal T, Lund MB, Edvardsen T, Fossa SD, Pripp AH, Holte H, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *Br J Cancer.* 2009;101(4):575-581. doi: 10.1038/sj.bjc.6605191.
 - Bauer K, Herbst C, Brillant C, Monsef I, Kluge S, Skoetz N, Engert A. Eleventh biannual report of the Cochrane Haematological Malignancies Group: focus on Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(12)E1. doi: 10.1093/jnci/djq188.
 - Paiva PF, Soares AA, Pinheiro GS, Paiva CF, Fabri GMC, Paiva EG, et al. Heart valve injury induced by mediastinum radiotherapy in cancer treatment. *J Pharm Pharmac.* 2018;6(6):578-586. DOI:10.17265/2328-2150/2018.06.004.
 - Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2007;357(19)1916-1927. doi: 10.1056/NEJMoa064601.
 - van Rijswijk S, Huijbregts MA, Lust E, Strack van Schijndel RJ. Mini-review on cardiac complications after mediastinal irradiation for Hodgkin lymphoma. *Neth J Med.* 2008;66(6)234-237.
 - Galper SL, Yu JB, Mauch PM, Strasser JF, Silver B, LaCasce A, et al. Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. *Blood.* 2011;117(2):412-418. doi: 10.1182/blood-2010-06-291328.

14. Cuomo J. R., Sharma G. K., Conger P. D., Weintraub N. L. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease. *World J. Cardiol.* 2016. Vol. 8, no. 9. P. 504–519. doi: 10.4330/wjc.v8.i9.504.
15. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects / J. R. Carver, C. L. Shapiro, A. Ng et al. *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25, no. 25. P. 3991-4008. doi: 10.1200/JCO.2007.10.9777.
16. National Breast Cancer Foundation. 2013. Available at: <http://www.nbcf.org.au/Research/About-Breast-Cancer.aspx>. Accessed December 21, 2012. (дата звернення 20.01.2020)
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2000. Vol. 355, no. 9217. P. 1757–1770.
18. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials / M. Clarke, R. Collins, S. Darby, et al. *Lancet.* 2005. Vol. 366, no. 9503. P. 2087–2006. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7.
19. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer / M. J. Hooning, A. Botma, B. M. Aleman et al. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007. Vol. 99, no. 5. P. 365–375. doi: 10.1093/jnci/djk064.
20. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer / C. R. Correa, H. I. Litt, W. T. Hwang et al. *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25, no. 21. P. 3031–3037. doi: 10.1200/JCO.2006.08.6595.
21. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer / K. Bouillon, N. Haddy, S. Delaloge et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 57, no. 4. P. 445–452. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.638.
22. Stewart M. H., Jahangir E., Polin N. M. Valvular heart disease in cancer patients: etiology, diagnosis, and management. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2017. Vol. 19, no. 7. P. 53. doi: 10.1007/s11936-017-0550-6.
23. Eichenauer D. A., Engert A., Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 21, Suppl 6. P. 55–58. doi: 10.1093/annonc/mdr378.
24. Hodgson D. C. Late effects in the era of modern therapy for Hodgkin lymphoma. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2011. Vol. 2011. P. 323–329. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.323.
25. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies / G. Schellong, M. Riepenhausen, C. Bruch et al. *Pediatr. Blood Cancer.* 2010. Vol. 55, no. 6. P. 1145–1152. doi: 10.1002/pbc.22664.
26. Radiation induces endothelial dysfunction in murine intestinal arterioles via enhanced production of reactive oxygen species / O. A. Cuomo JR, Sharma GK, Conger PD, Weintraub NL. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease. *World J. Cardiol.* 2016;8(9):504-519. doi: 10.4330/wjc.v8.i9.504.
15. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3991-4008. doi: 10.1200/JCO.2007.10.9777.
16. National Breast Cancer Foundation. 2013. Available at: <http://www.nbcf.org.au/Research/About-Breast-Cancer.aspx>. Accessed December 21, 2012. (cited 20.01.2020)
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2000;355(9217):1757-1770.
18. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005; 366(9503):2087-2006. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7.
19. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(5):365-375. doi: 10.1093/jnci/djk064.
20. Correa CR, Litt HI, Hwang WT, Ferrari VA, Solin LJ, Harris EE. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3031-3037. doi: 10.1200/JCO.2006.08.6595.
21. Bouillon K, Haddy N, Delaloge S, Garbay JR, Garsi JP, Brindel P, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(4):445-452. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.638.
22. Stewart MH, Jahangir E, Polin NM. Valvular heart disease in cancer patients: etiology, diagnosis, and management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017;19(7):53. doi: 10.1007/s11936-017-0550-6.
23. Eichenauer DA, Engert A, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011;21(Suppl 6):55-58. doi: 10.1093/annonc/mdr378.
24. Hodgson DC. Late effects in the era of modern therapy for Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:323-329. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.323.
25. Schellong G, Riepenhausen M, Bruch C, Kotthoff S, Vogt J, Bolling T, et al. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(6):1145-1152. doi: 10.1002/pbc.22664.
26. Hatoum OA, Otterson MF, Kopelman D, Miura H, Sukhotnik I, Larsen BT, et al. Radiation induces endothelial dysfunction in murine intestinal arterioles via enhanced production of reactive

- Hatoum, M. F. Otterson, D. Kopelman et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26, no. 2. P. 287–294. doi: 10.1161/01.ATV.0000198399.40584.8c.
27. Gaya A. M., Ashford R. F. Cardiac complications of radiation therapy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 2005. Vol. 17, no. 3. P. 153–159. doi: 10.1016/j.clon.2004.09.016.
28. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects / S. C. Darby, D. J. Cutter, M. Boerma et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 76, no. 3. P. 656–665. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.064.
29. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 24-2010. A 56-year-old woman with a history of Hodgkin's lymphoma and sudden onset of dyspnea and shock / A. K. Ng, J. S. Abramson, S. R. Digumarthy et al. *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363, no. 7. P. 664–675. doi: 10.1056/NEJMcp1004087.
30. Lenihan D. J., Cardinale D. M. Late cardiac effects of cancer treatment. *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30, no. 30. P. 3657–3664. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2938.
31. Increased deposition of von Willebrand factor in the rat heart after local ionizing irradiation / M. Boerma, J. J. Kruse, M. van Loenen et al. *Strahlenther. Onkol.* 2004. Vol. 180, no. 2. P. 109–116. doi: 10.1007/s00066-004-1138-0.
32. Cardiovascular calcifications after radiation therapy for Hodgkin lymphoma: computed tomography detection and clinical correlation / S. Apter, J. Shemesh, P. Raanani et al. *Coron. Artery Dis.* 2006. Vol. 17, no. 2. P. 145–151. doi: 10.1097/00019501-200603000-00008.
33. Hull M. C., Morris C. G., Pepine C. J., Mendenhall N. P. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA.* 2003. Vol. 290, no. 21. P. 2831–2837. doi: 10.1001/jama.290.21.2831.
34. Heidenreich P. A., Kapoor J. R. Radiation induced heart disease: systemic disorders in heart disease. *Heart.* 2009. Vol. 95, no. 3. P. 252–258. doi: 10.1136/hrt.2008.149088.
35. Effects of radiation therapy on myocardial cell integrity and pump function: which role for cardiac biomarkers? / U. Nellessen, M. Zingel, H. Hecker et al. *Chemotherapy.* 2010. Vol. 56, no. 2. P. 147–152. doi: 10.1159/000313528.
36. Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation / P. A. Heidenreich, S. L. Hancock, R. H. Vagelos et al. *Am. Heart J.* 2005. Vol. 150, no. 5. P. 977–982. doi: 10.1016/j.ahj.2004.12.026.
37. Lesions cardiaques radio-induites chez la femme : mise au point / S. Marliere, E. Vautrin, C. Saunier et al. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)* 2016. Vol. 65, no. 6. P. 411–419. doi: 10.1016/j.ancard.2016.10.012.
38. Assessment of valvular disorders in survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy ± chemotherapy / J. M. Bijl, M. M. Roos, E. M. van Leeuwen-Segarceanu et al. *Am. J. Cardiol.* 2016. Vol. 117, no. 4. P. 691–696. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.11.027.
39. Mitral and tricuspid valve repair in patients with previous mediastinal radiation therapy / J. A. Crestanello, C. G. McGregor, G. K. Danielson oxygen species. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(2):287-294. doi: 10.1161/01.ATV.0000198399.40584.8c.
27. Gaya AM, Ashford RF. Cardiac complications of radiation therapy. *Clin Oncol. (R Coll Radiol)* 2005;17(3):153-159. doi: 10.1016/j.clon.2004.09.016.
28. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):656-665. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.064.
29. Ng AK, Abramson JS, Digumarthy SR, Reingold JS, Stone JR. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 24-2010. A 56-year-old woman with a history of Hodgkin's lymphoma and sudden onset of dyspnea and shock. *N Engl J Med.* 2010;363(7):664-675. doi: 10.1056/NEJMcp1004087.
30. Lenihan DJ, Cardinale DM. Late cardiac effects of cancer treatment. *J Clin Oncol.* 2012;30(30):3657-3664. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2938.
31. Boerma M, Kruse JJ, van Loenen M, Klein HR, Bart CI, Zurcher C, Wondergem J. Increased deposition of von Willebrand factor in the rat heart after local ionizing irradiation. *Strahlenther Onkol.* 2004;180(2):109-116. doi: 10.1007/s00066-004-1138-0.
32. Apter S, Shemesh J, Raanani P, Portnoy O, Thaler M, Zissin R, et al. Cardiovascular calcifications after radiation therapy for Hodgkin lymphoma: computed tomography detection and clinical correlation. *Coron Artery Dis.* 2006;17(2):145-151. doi: 10.1097/00019501-200603000-00008.
33. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA.* 2003;290(21):2831-2837. doi: 10.1001/jama.290.21.2831.
34. Heidenreich PA, Kapoor JR. Radiation induced heart disease: systemic disorders in heart disease. *Heart.* 2009;95(3):252-258. doi: 10.1136/hrt.2008.149088.
35. Nellessen U, Zingel M, Hecker H, Bahnsen J, Borschke D. Effects of radiation therapy on myocardial cell integrity and pump function: which role for cardiac biomarkers? *Chemotherapy.* 2010;56(2):147-152. doi: 10.1159/000313528.
36. Heidenreich PA, Hancock SL, Vagelos RH, Lee BK, Schnittger I. Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation. *Am Heart J.* 2005;150(5):977-982. doi: 10.1016/j.ahj.2004.12.026.
37. Marliere S., Vautrin E., Saunier C, Chaikh A, Gabelle-Flandin I. [Radiation-related heart toxicity: update in women]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2016;65(6):411-419. doi: 10.1016/j.ancard.2016.10.012. French.
38. Bijl JM, Roos MM, van Leeuwen-Segarceanu EM, Bos WW, Biesma DH, Post MC. Assessment of valvular disorders in survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy ± chemotherapy. *Am J Cardiol.* 2016;117(4):691-696. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.11.027.
39. Crestanello JA, McGregor CG, Danielson GK, Daly RC, Dearani JA, Orszulak TA, et al. Mitral and tricuspid valve repair in patients

- et al. *Ann. Thorac. Surg.* 2004. Vol. 78, no. 3. P. 826–831. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.04.008.
40. Jaworski C., Mariani J. A., Wheeler G., Kaye D. M. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J. Am. College Cardiology.* 2013. Vol. 61, no. 23. P. 2319–2328. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.090.
41. Clinical heart failure during pregnancy and delivery in a cohort of female childhood cancer survivors treated with anthracyclines / E. C. van Dalen, H. J. van der Pal, C. van den Bos et al. *Eur. J. Cancer.* 2006. Vol. 42, no. 15. P. 2549–2553. doi: 10.1016/j.ejca.2006.04.014.
42. Valvular dysfunction in lymphoma survivors treated with autologous stem cell transplantation: A National Cross-Sectional Study / K. Murbraech, T. Wethal, K. B. Smeland et al. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2016. Vol. 9, no. 3. P. 230–239. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.06.028.
43. 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 / P. Lancellotti, V. T. Nkomo, L. P. Badano et al. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2013. Vol. 14, no. 8. P. 721–740. doi: 10.1093/ehjci/jet123.
44. Survivorship, version 2.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology / C. S. Denlinger, T. Sanft, K. S. Baker et al. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2018. Vol. 16, Iss. 10. P. 1216–1247. doi: 10.6004/jnccn.2018.0078
45. Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death / L. Iles, H. Pfluger, L. Lefkovits et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 57, no. 7. P. 821–828. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.062.
46. Association between diffuse myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping and subclinical myocardial dysfunction in diabetic patients: a pilot study / A. C. Ng, D. Auger, V. Delgado et al. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2012. Vol. 5, no. 1. P. 51–59. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.965608.
47. Thoracic radiotherapy in patients with lymphoma and restenosis after coronary stent placement / K. Schomig, G. Ndrepepa, J. Mehilli et al. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2007. Vol. 70, no. 3. P. 359–365. doi: 10.1002/ccd.21109.
48. Yusuf S. W., Sami S., Daher I. N. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol. Res. Pract.* 2011. Vol. 2011. P. 317659. doi: 10.4061/2011/317659.
49. Cardiac surgery after mediastinal radiation: extent of exposure influences outcome / A. S. Chang, N. G. Smedira, C. L. Chang et al. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007. Vol. 133, no. 2. P. 404–413. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.09.041.
50. Siregar S., de Heer F., van Herwerden L. A. Cardiac surgery in patients irradiated for Hodgkin's lymphoma. *Neth. Heart J.* 2010. Vol. 18, no. 2. P. 61–65. doi: 10.1007/BF03091739.
51. Durham S. J., Gold J. P. Late complications of cardiac surgery. New York, NY : McGraw Hill, 2008.
- with previous mediastinal radiation therapy. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(3):826-831. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.04.008.
40. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am College Cardiology.* 2013; 61(23):2319-2328. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.090.
41. van Dalen EC, van der Pal HJ, van den Bos C, Kok WE, Caron HN, Kremer LC. Clinical heart failure during pregnancy and delivery in a cohort of female childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Eur J Cancer.* 2006;42(15):2549-2553. doi: 10.1016/j.ejca.2006.04.014.
42. Murbraech K, Wethal T, Smeland KB, Holte H, Loge JH, Holte E, et al. Valvular dysfunction in lymphoma survivors treated with autologous stem cell transplantation: A National Cross-Sectional Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(3):230-239. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.06.028.
43. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(8):721-740. doi: 10.1093/ehjci/jet123.
44. Denlinger CS, Sanft T, Baker KS, Broderick G, Demark-Wahnefried W, Friedman DL, et al. Survivorship, version 2.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(10):1216-1247. doi: 10.6004/jnccn.2018.0078
45. Iles L, Pfluger H, Lefkovits L, Butler MJ, Kistler PM, Kaye DM, Taylor AJ. Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(7):821-828. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.062.
46. Ng AC, Auger D, Delgado V, van Elderen SG, Bertini M, Siebelink HM, et al. Association between diffuse myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping and subclinical myocardial dysfunction in diabetic patients: a pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(1):51-59. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.965608.
47. Schomig K, Ndrepepa G, Mehilli J, Pache J, Kastrati A, Schomig A. Thoracic radiotherapy in patients with lymphoma and restenosis after coronary stent placement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;70(3):359-365. doi: 10.1002/ccd.21109.
48. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:317659. doi: 10.4061/2011/317659.
49. Chang AS, Smedira NG, Chang CL, Benavides MM, Myhre U, Feng J, et al. Cardiac surgery after mediastinal radiation: extent of exposure influences outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(2):404-413. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.09.041.
50. Siregar S, de Heer F, van Herwerden LA. Cardiac surgery in patients irradiated for Hodgkin's lymphoma. *Neth Heart J.* 2010;18(2):61-65. doi: 10.1007/BF03091739.
51. Durham SJ, Gold JP. Late complications of cardiac surgery. New York, NY : McGraw Hill, 2008.

52. Extensive radiation-induced heart disease in an adult patient treated for lymphoma as a child / F. Poulin, A. Semionov, P. Romeo et al. *Can. J. Cardiol.* 2011. Vol. 27, no. 3. P. 390. e1–4. doi: 10.1016/j.cjca.2010.12.048.
53. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation / S. A. Hunt, W. T. Abraham, M. H. Chin et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 53, no. 15. P. e1–e90. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.013.
54. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study / F. Edelmann, G. Gelbrich, H. D. Dungen et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 58. P. 1780–1791. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.054.
55. Mediastinal radiation and adverse outcomes after heart transplantation / N. Uriel, A. Vainrib, U. P. Jorde et al. *J. Heart Lung Transplant.* 2010. Vol. 29, no. 3. P. 378–381. doi: 10.1016/j.healun.2009.08.011.
52. Poulin F, Semionov A, Romeo P, Demers P, Pressacco J, Basmadjian A. Extensive radiation-induced heart disease in an adult patient treated for lymphoma as a child. *Can J Cardiol.* 2011;27(3):390.e1-4. doi: 10.1016/j.cjca.2010.12.048.
53. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(15):e1-e90. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.013.
54. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD, Frohling S, Wachter R, Stahrenberg R, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1780-1791. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.054.
55. Uriel N, Vainrib A, Jorde UP, Cotarlan V, Farr M, Cheema FH, et al. Mediastinal radiation and adverse outcomes after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(3):378-381. doi: 10.1016/j.healun.2009.08.011.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Кожухов Сергій Миколайович, доктор медичних наук, науковий керівник відділу клінічної фармакології та фармакотерапії, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Бази́ка Ольга Євгенівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фармакології та фармакотерапії, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Довганич Наталія Василівна, кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу клінічної фармакології та фармакотерапії, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Яринкіна Олена Анатоліївна, кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу клінічної фармакології та фармакотерапії, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Тхор Наталія Володимирівна, кандидат медичних наук, лікар відділу клінічної фармакології та фармакотерапії, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Serhii M. Kozhukhov, Doctor of Medical Sciences, PhD, Head of Clinical Pharmacology Department & Cardio-Oncology Expert Center, SI «National Research Center «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Olga Ye. Bazyka, PhD, Senior Researcher of Clinical Pharmacology Department, SI «National Research Center «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Nataliia V. Dovganych, PhD, Researcher of Clinical Pharmacology Department, SI «National Research Center «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Olena A. Yarynkina, PhD, Researcher of Clinical Pharmacology Department, SI «National Research Center «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Nataliya V. Tkhor, PhD, Doctor of Clinical Pharmacology Department, SI «National Research Center «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine