

Министерство науки и высшего образования РФ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования

КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

КАФЕДРА ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ОСНОВ КЛИНИЧЕСКОЙ  
МЕДИЦИНЫ

Направление: 30. 05. 02 – Медицинская биофизика

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРФУЗИОННОЙ СЦИНТИГРАФИИ МИОКАРДА  
В ВЫЯВЛЕНИИ ПОСТЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ СЕРДЦА**

**Работа завершена:**

" \_\_\_ " \_\_\_\_\_ 20\_\_ г. \_\_\_\_\_ (Ю. В. Кузнецова)

**Работа допущена к защите:**

Научный руководитель  
старший преподаватель, к.м.н.

" \_\_\_ " \_\_\_\_\_ 20\_\_ г. \_\_\_\_\_ (С. В. Курочкин)

Заведующий кафедрой  
к.м.н.

" \_\_\_ " \_\_\_\_\_ 20\_\_ г. \_\_\_\_\_ (С. Р. Абдулхаков)

Казань-2020

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>3</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>7</b>
1.1 Лучевая терапия.....	7
1.2 Нормальная анатомия сердца.....	10
1.3 Патофизиология радиационно-индуцированного заболевания сердца..	13
1.4 Ишемическая болезнь сердца.....	18
1.5 Фиброз миокарда и кардиомиопатия .....	23
1.6 Болезни клапанов сердца.....	25
1.7 Болезни перикарда.....	26
1.8 Аритмия сердца.....	28
1.9 Будущее направление деятельности .....	30
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....</b>	<b>31</b>
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>31</b>
2.1 Объект исследования .....	31
2.2 Оборудование и материалы.....	31
2.3 Методика обследования .....	33
2.3.1 Подготовка пациента .....	34
2.3.2 Методика ОФЭКТ миокарда.....	35
2.3.3 Протокол проведения перфузионной ОФЭКТ миокарда.....	35
2.3.4 Интерпретация результатов ОФЭКТ миокарда.....	36
2.4 Статистический анализ данных.....	37
<b>3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>38</b>
3.1 Общие данные.....	38
3.2 Обсуждение результатов.....	41
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>43</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....</b>	<b>44</b>

## **ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ**

В настоящей выпускной квалификационной работе применяют следующие сокращения и обозначения:

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ – интерлейкины

ИФР – инсулиноподобный фактор роста

ЛЖ – левый желудочек

ЛТ – лучевая терапия

МЖ – молочная железа

МЛК – многолепестковый коллиматор

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОФРФ – основной фактор роста фибробластов

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПАБ – пункционная аспирационная биопсия

РИЗ – радиационно-индуцированное заболевание

РМЖ – рак молочной железы

РФП – радиофармпрепарат

ТцФР – тромбоцитарный фактор роста

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ – фракция выброса

ФНО – фактор некроза опухоли

ФРСТ – фактор роста соединительной ткани

ЭКГ – электрокардиограмма

## ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из распространенных диагнозов среди заболеваний у женщин. Лучевая терапия (ЛТ) молочной железы (МЖ) играет главную роль в ведении пациентов, которым была проведена операция по сохранению молочной железы или у которых имеется высокая вероятность рецидива после мастэктомии. У большинства пациентов хороший прогноз, поэтому понимание позднего воздействия радиации на грудную клетку имеет важное значение.

Радиационно-индуцированное заболевание сердца (РИЗ) включает в себя целый спектр кардиальной патологии, включая фиброз, кардиомиопатию, ишемическую болезнь сердца, клапанную болезнь, перикардиты и аритмии [2, 3]. Фиброз тканей является частым осложнением при радиационно-индуцированной болезни. Множественные факторы ведут как к острым, так и к хроническим клеточным, молекулярным и генетическим изменениям в тканях, а также приводят к фиброзу. В данной работе освещается патофизиология заболеваний сердца связанных с РИЗ, и оценивается состояние миокарда у пациентов перенесших ЛТ после РМЖ

Ежегодно примерно у 235000 женщин обнаруживают рак молочной железы, около 40000 случаев из них приводит к летальному исходу [1]. Адьювантная лучевая терапия после операции с сохранением молочной железы или мастэктомии была показана в комплексных мета-анализах для снижения риска местного рецидива приблизительно на 75%. К сожалению, ЛТ для молочной железы и грудной клетки сопровождается с лучевой болезнью и смертностью, которые не могут компенсировать преимущества облучения груди. Недавно опубликованные исследования, указывающие на то, что ЛТ молочной железы может представлять повышенный риск для развития сердечнососудистых заболеваний, вновь подчеркнули важность минимизации дозы облучения сердца [4]. Современные методы, включая трехмерное планирование, конформную ЛТ, задержку дыхания на вдохе и

точное позиционирование пациента, позволили онкологу-радиологу уменьшить дозу радиации на сердце во время ЛТ МЖ, потенциально уменьшая или устраняя РИЗ. Важно также отметить, что РИЗ сердца – это гетерогенная группа заболеваний.

### **Цель работы**

- оценить влияние ЛТ на миокард у пациентов с раком молочной железы (РМЖ) с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ)

### **Задачи:**

1. Определить с помощью сцинтиграфии фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) у пациенток получивших ЛТ на левую МЖ.
2. Выявить признаки нарушения перфузии миокарда на сцинтиграфии в виде снижения степени накопления радиофармацевтического препарата (РФП)
3. Найти корреляцию между степенью поражения миокарда, выявленную при сцинтиграфии, и клиническими проявлениями.

# 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1 Лучевая терапия

Лучевая терапия — это классическая «палка о двух концах». Она существенно уменьшает риск рецидива первичной опухоли, но вместе с тем несет угрозу постлучевого повреждения сердечно-сосудистой системы. Риск сердечной смертности после ЛТ увеличивается со снижением возраста на момент облучения, увеличением продолжительности наблюдения, увеличением дозы радиации и объема облучения. Традиционные факторы риска могут взаимодействовать с постлучевым повреждением сердца и повышать кардиоваскулярный риск. Ранняя диагностика и своевременная терапия радиационно-индуцированной болезни сердца является одной из основных проблем для выживших после рака.

Достижения современной онкологии позволяют добиться стойкой ремиссии у существенной части больных. Но при этом важной проблемой для излеченных от онкологического заболевания становится отдаленная постлучевая патология, в частности сердца, которая ухудшает качество жизни и увеличивает риск сердечной смертности спустя 10 и более лет после (ЛТ).

Для обозначения комплекса клинически значимых поражений тканей сердца, возникших в результате облучения, используется термин РИЗ. [51, 52]. Диагностирование таких нарушений представляет сложности (в силу длительного временного разрыва между причиной и следствием) и не стандартизировано на международном уровне. Вместе с тем, РИЗ сердца является важной проблемой современной медицины, поскольку приводит к ухудшению качества жизни и увеличивает риск сердечной смертности [53, 54].

Обнаружение связи между ЛТ и кардиологической патологией появилось в 80-е годы, когда были опубликованы результаты первых наблюдений за большими группами больных с лимфогранулематозом.

Оказалось, что частота развития постлучевых повреждений сердца достаточно высока. Например, по данным Girinsky Т., изучавшим последствия ЛТ в дозе более 40 Гр, хронический перикардит развивался примерно у 5% больных, клапанные дефекты находили в 15-30% случаев, стенокардию диагностировали у 5-10% и примерно у 5% пациентов регистрировали нарушения проводимости.

Была выявлена важная взаимосвязь между понятиями “доза” и “ответ”. Важно учитывать это дозу облучения. Предполагается, что для профилактики постлучевых сердечных осложнений доза облучения области сердца не должна превышать 30 Гр [55].

В метаанализе Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCCG), который основан на большом количестве рандомизированных клинических исследований, при изучении причин смертности более 23 тыс. женщин, получавших лечение РМЖ в период между 1961 и 1995 г., был выявлен прирост смертельных исходов из-за постлучевого повреждения сердца [56].

Ранняя диагностика РМЖ позволяет использовать вместо мастэктомии органосохраняющие операции, избегать облучения внутригрудных лимфоузлов, что совместно с новыми методиками ЛТ (тангенциальные поля, 3D планирование и др.) ведет к уменьшению полученной дозы радиации.

Но не следует забывать, что и кардиология шагнула далеко вперед. Прогресс в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), без сомнения, играет огромную роль в уменьшении сердечной летальности в обеих группах.

Поскольку современные исследования уже не находили особо повышенного риска сердечной смертности, опасность ЛТ (в плане развития сердечной патологии) в наше время стала принижаться или полностью отвергаться, как несущественная. Но ряд фактов не позволяет придерживаться такого оптимистичного мнения.

Так, в США проанализировали медицинские истории болезни о 961 пациентке, проходивших ЛТ по поводу РМЖ в период между 1977 и 1994 г. Через 10 лет после ЛТ риск смерти от любого сердечного заболевания был почти одинаков для пациенток с левосторонней (1,9%) и правосторонней (1,5%) локализацией онкологического процесса. Однако, через 20 лет риск сердечной смерти в группе пациенток с раком левой молочной железы оказался больше, чем при раке правой молочной железы (6,4% против 3,6%). Это означает, что даже при использовании новых методов лечения риск существует, но заметить его можно при долговременных наблюдениях. Несмотря на уменьшение сердечной смертности, ЛТ связана с развитием нефатальных событий (инфаркт миокарда, хроническая ишемия миокарда), которые ведут к экономическим затратам на лечение, к снижению качества жизни, и повышенному риску развития РИЗ. Анализ заболеваемости показал, что среди пациенток с левосторонней локализацией РМЖ по сравнению с правосторонней существенно чаще встречались ИБС (25% против 10%) и нефатальный инфаркт миокарда (15% против 5%). Кроме того, как свидетельствуют наблюдения, низкая доза облучения не является гарантией надежной защиты от постлучевой сердечной патологии [57].

Также не следует забывать, что обширное медиастинальное облучение (при лимфогранулематозе, тимомы, рака пищевода, легких, молочной железы поздних стадий), несмотря на все достижения современной медицины, по-прежнему с большой долей вероятности приведет к развитию РИЗ сердца, в том числе и бессимптомной. Поэтому терапевтам необходимо иметь представление о РИЗ сердца, так как данные знания являются важными во время курации пациентов после ЛТ [58].

Таким образом, у пациентов, получавших ЛТ, целесообразно более настойчиво модифицировать факторы риска, в надежде предупредить развитие неблагоприятных исходов.

В ходе диспансерного наблюдения онколог должен акцентировать внимание пациента на возможном повышенном риске развития сердечно-

сосудистых заболеваний после ЛТ и настоятельно рекомендовать мероприятия по изменению образа жизни (в первую очередь — отказ от курения).

Терапевты должны помнить о возможности РИЗ сердца после ЛТ (когда сердце попадает в зону облучения) и, помимо мероприятий по модификации образа жизни, проводить активный сердечно-сосудистый скрининг таких пациентов. Особенно это актуально при наличии факторов риска. Хотя у большинства пациентов симптоматика появляется через 10 и более лет после ЛТ, скрининг целесообразно проводить уже через 5 лет после лучевого вмешательства [61, 62].

## **1.2 Нормальная анатомия сердца**

Сердце состоит из трех слоев ткани: эндокарда, миокарда и эпикарда. Эпикард – это поверхностный наружный слой сердца, состоящий из листа мезотелиальных клеток. Он также считается висцеральным слоем серозного перикарда.

Эпикард отвечает за выработку перикардиальной жидкости, которая обеспечивает смазку между внутренним серозным и наружным фиброзным перикардом и защиту сердца от внешнего ушиба. Перикардиальные болезни включают в себя: перикардит (воспаление перикарда), перикардиальный выпот (накопление жидкости в перикардиальной сумке), тампонаду сердца (перикардиальный выпот, приводящий к гемодинамическому компромиссу), констриктивный перикардит и другие менее распространенные патологии [5, 6,].

Эндокард – это внутренняя оболочка, покрытая эндотелием и представляющая собой клетки соединительной ткани. Эндотелиальные клетки модулируют функцию сердечных миоцитов в нижележащем

миокарде. Желудочковый эндокард также содержит волокна проводящей системы сердца.

Миокард представляет собой высоковазкуляризованную ткань с плотностью капилляров, примерно 2800 капилляров на мм<sup>2</sup> (для сравнения: плотность капилляров скелетной мышцы составляет приблизительно 350 капилляров на мм<sup>2</sup>). Капилляры окружают каждый кардиомиоцит полностью и в норме всегда открыты для перфузии. До инициации потенциала действия кардиомиоциты находятся в состоянии покоя, хорошо перфузируются. Потенциал действия начинает серию процессов приводящих к сокращению актин-миозиновых нитей. В норме спонтанная деполяризация в клетках синоатриального узла, наиболее быстрого участка ритмичного выброса, инициирует деполяризацию предсердий, которая распространяется через атриовентрикулярные узлы, к волокнам Пуркинье и к кардиомиоцитам желудочков. Кровоснабжение миокарда является очень важным и зависит от артериальной и капиллярной сети, так как в миокарде нет крупных сосудов, которые проходят через эту ткань. Любое радиационно-индуцированное повреждение эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, расположенных вдоль миокарда, может привести к снижению перфузии миокарда и ухудшению сократительной способности сердца [7, 8].

Основное кровоснабжение сердца осуществляется из коронарных артерий. Правая и левая коронарные артерии берут свое начало от восходящей части аорты в пределах ее луковицы. Левая коронарная артерия делится на левую переднюю межжелудочковую артерию и левую огибающую артерию (рисунок 1).

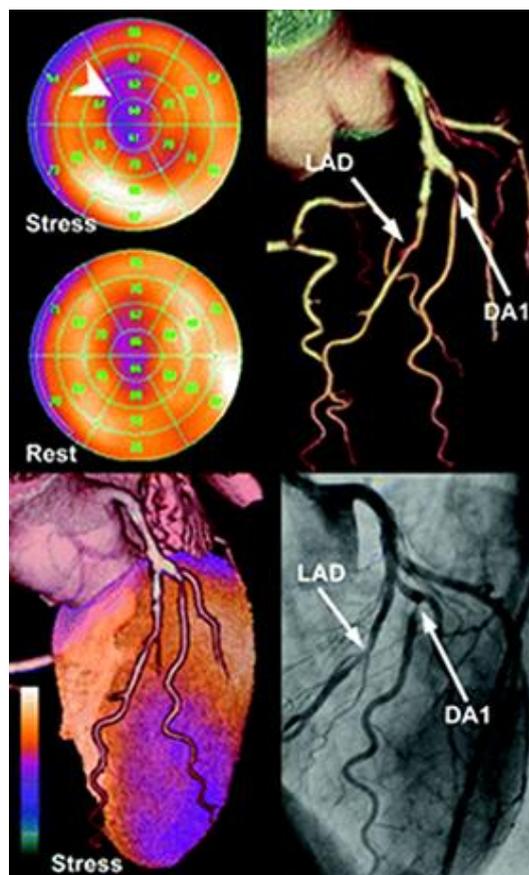


Рисунок 1 – левая передняя межжелудочковая артерия (LAD) и левая огибающая артерия (DA)

Передняя межжелудочковая артерия чаще вовлечена в патологию, связанную с ЛТ, так как она проходит по передней поверхности сердца и чаще всего контактирует с внешним лучевым воздействием. Любое нарушение артериального кровотока, прогрессирующее окклюзионное заболевание или острый тромбоз, вызывающее полную обструкцию, может привести к ишемии и потенциальному инфаркту [9, 10].

### 1.3 Патопфизиология радиационно-индуцированного заболевания сердца

Для обозначения комплекса клинически значимых поражений тканей сердца, которые возникли в результате облучения, используется термин «радиационно-индуцированное заболевание сердца». Поскольку радиация может затронуть все структуры сердца, диапазон постлучевых сердечно-сосудистых проблем довольно широк (таблица 1). В структуре РИЗ описаны перикардит, кардиомиопатия, коронарная и клапанная патология, нарушения ритма сердца и проводимости [59, 60].

Таблица 1– Радиационно-индуцированное заболевание сердца

Уровень патологии	Варианты
Повреждение перикарда	Хронический перикардит (чаще констриктивный). Непосредственно во время облучения возможно развитие острого перикардита
Фиброз миокарда	Субклинические изменения систолической и диастолической функции наблюдаются спустя 1-6 мес после облучения. Через 10–15 лет развивается клинически значимая сердечная недостаточность (особенно после химиотерапии)
Поражение клапанов	Краевой кальциноз с формированием в дальнейшем клапанного порока (чаще поражаются митральный и аортальный клапаны; может быть как недостаточность, так и стеноз). Распространенность увеличивается со временем прошедшим после ЛТ
Стеноз коронарных артерий	Формируется спустя 10 лет и более. Структурные изменения в коронарных артериях вследствие ЛТ подобны изменениям при атеросклерозе, но имеют отличия: — высокая частота проксимального стеноза и устьевой локализации; — высокая частота безболевого ишемии (из-за автономной дисфункции вегетативной нервной системы со сниженным восприятием ангинозной боли)
Нарушения ритма и проводимости	Возникают спустя 10–15 лет после ЛТ: — блокады ножек пучка Гиса (чаще правой); — полная атриовентрикулярная блокада; — персистирующая синусовая тахикардия с фиксированной ЧСС (из-за автономной дисфункции вегетативной нервной системы)

Стратегия ведения пациентов с радиационно-индуцированной болезнью сердца, включая использование лекарственных средств и

кардиохирургические вмешательства, не отличается от лечения пациентов с традиционной кардиоваскулярной патологией (коронарный атеросклероз, приобретенные клапанные пороки и пр.).

Хотя ЛТ у некоторых пациентов повышает риск сердечных заболеваний, очень важно оценить этот риск в связи с главными факторами риска (курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, наследственность) [57].

Основной конечной точкой при РИЗ является фиброз тканей. Облучение тканей является основным методом для изучения фиброза (11). В простом понимании, радиационное воздействие приводит к повреждению эндотелиальных клеток и к последующей микрососудистой дисфункции из-за фиброза.

Лучевое поражение характеризуется как острыми, так и хроническими изменениями тканей сердца. В течение нескольких минут ионизирующего излучения поврежденные клетки вызывают расширение сосудов и повышение проницаемости сосудов. Поврежденные эндотелиальные клетки секретируют молекулы адгезии и факторы роста, которые провоцируют активацию острой фазы воспалительной реакции. Клетки в очаге воспаления секретируют профибротические цитокины [11, 12]. Провоспалительные цитокины включают хемотаксис моноцитов, фактор некроза опухоли (ФНО) и интерлейкины (ИЛ), включая ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8. Преобладающими клетками в острой фазе являются нейтрофилы, которые начинают появляться во всех слоях сердца, в области воздействия ЛТ. В течение нескольких часов после ЛТ высвобождаются профибротические цитокины, такие как тромбоцитарный фактор роста (ТцФР), трансформирующий фактор роста  $\beta$ , основной фактор роста фибробластов (ОФРФ), инсулиноподобный фактор роста (ИФР) и фактор роста соединительной ткани (ФРСТ) и другие [13]. В то время как некоторые факторы способствуют накоплению воспалительных клеток и профибротических клеток, другие, такие как ИЛ-1, действуют в качестве тканевого радиопротектора [14]. Матриксные металлопротеиназы

разрушают эндотелиальную базальную мембрану, что позволяет эффективно рекрутировать провоспалительные цитокины к поврежденным тканям, потреблять поврежденную ткань и инициировать заживление. Начальная стадия повреждения микрососудов также запускает каскад коагуляционных реакций, что приводит к немедленному отложению фибрина. Острая фаза протекает курсами в течение нескольких дней после проведения ЛТ. После острой инфильтрации наступает период покоя, когда нет никаких явных микроскопических изменений в тканях [15].

Острая воспалительная реакция является мощным инициатором фиброза [13]. Фибробласты накапливаются из нескольких разных источников: из мезенхимальных клеток, из костного мозга, а также из клеток эпителиально–мезенхимального перехода. Изменения в ткани характеризуются отложением коллагена и пролиферацией эндотелиальных клеток. Отложение внеклеточного матрикса фибробластами приводит к поздней патологической дисфункции миоцитов, эндотелиальных клеток сосудов и перикарда (рисунок 2).

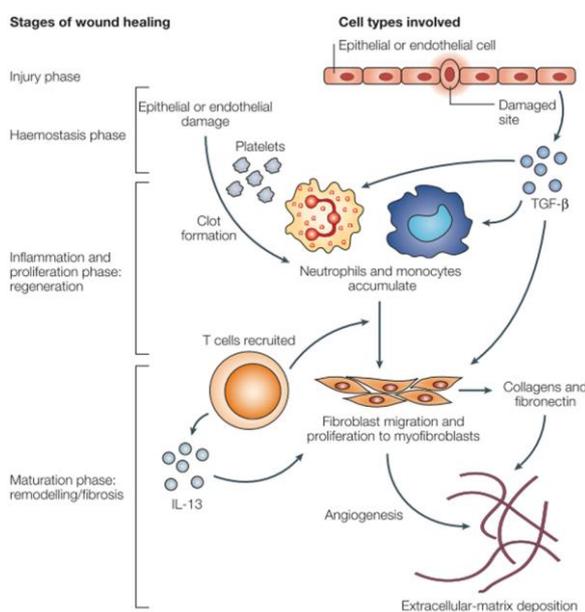


Рисунок 2 – Заживление ран и фиброз в тканях

Помимо острой воспалительной реакции, существует непосредственная экспрессия протоонкогенов, включая *c-myc* и *c-jun*, которые могут вызывать

поздние фиброзные изменения [16, 17]. Большое количество медиаторов в конечном счете приводят к длительному накоплению матричных металлопротеиназ, медиаторов воспаления, таких как ИЛ-4, ИЛ-13 и TGF- $\beta$ , и пролиферации гладкомышечных клеток. ИЛ-13 является известным мощным противовоспалительным медиатором, продуцируемым Т-клетками [11]. TGF- $\beta$  известен как медиатор фибробластов и может индуцировать дифференцировку фибробластов. TGF- $\beta$  может менять баланс внеклеточного матрикса, чтобы производить синтез коллагена, уменьшить продукцию коллагеназы и других протеаз, и увеличить продукцию ингибиторов протеазы. TGF- $\beta$  обладает множеством эффектов и его экспрессия продолжает идти в облученных тканях [18]. После активации миофибробластов, отложение коллагена и дифференцировка фибробластов могут продолжаться независимо от TGF- $\beta$  сигнализации путем аутокринной индукции [13, 16]. Длительный окислительный стресс с продукцией свободных радикалов приводят в дальнейшем к развитию атеросклеротических и сердечно-сосудистых заболеваний. Хорошо известно, что облучение тканей в конечном итоге приводит к фиброзу, однако радиация меняет и структуру профибротических клеток. Ионизирующее излучение вызывает преждевременную дифференцировку фибробластов. При нормальной дифференцировке фибробластов деление идет 25-35 клеточных циклов. После полученного облучения фибробласты-предшественники дифференцируются в постмитотические фибробласты в течение 2-3 недель, представляя собой всего лишь 3-4 клеточных цикла. Продолжительность жизни радиационно-индуцированных фиброцитов почти на 40-45% короче, чем у естественно дифференцированных клеток. Показано, что эти постмитотические клетки в 5-8 раз активнее участвуют в выработке интерстициальных коллагенов I, III и IV типа по сравнению с фибробластами-предшественниками. Ионизирующее излучение само по себе может индуцировать преждевременную терминальную дифференцировку фибробластов-предшественников в постмитотические фиброциты, которые

являются более активными в отложении коллагена [19, 20]. Миофибробласты постоянно находятся в активном состоянии в этих тканях даже после восстановления первоначального очага повреждения, в отличие от обычного заживления раны [21]. Хроническое отложение коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса может привести к образованию фиброза, который снижает функциональные возможности пораженной ткани. Результаты патологоанатомических исследований этих поражений показывают повышенный уровень воспаленных клеток, фибробластов и избыточного внеклеточного матрикса, такие как коллагены, протеогликаны и фибронектин.

В воспалительном процессе, вероятно, преобладающим фактором являются профибротические медиаторы, но другие факторы также вносят значительный вклад. Другим важным медиатором является окислительный стресс, являющийся результатом хронической продукции свободных радикалов. Оксидативный стресс одновременно увеличивает медиаторы воспаления, протеазы и молекулы адгезии, а также уменьшает уровень оксида азота, протективного эффекта сосудов, который блокирует агрегацию тромбоцитов и пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов. Ядерный фактор-каппа В (NF- $\kappa$ B) – белковый комплекс, который регулирует транскрипцию ДНК и участвует в клеточном ответе на различные стрессы, может служить ключевым звеном между окислительным стрессом и воспалительными процессами (рисунок 3)

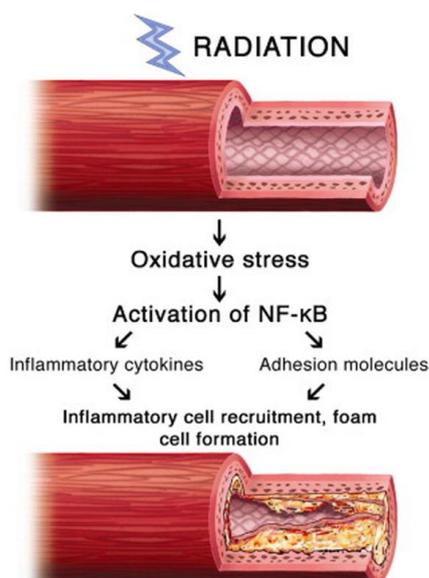


Рисунок 3 – Механизм вовлечения NF-κB в радиационно-индуцированное сосудистое заболевание

В ходе исследования, при облучении артерий шеи человека, NF-κB повышается локально в клетках артерий, получивших лечение в период от 4 до 500 недель после терапии [22, 23].

В дополнение к NF-κB, другие изменения в экспрессии генов опосредуют профибротическую среду. При повреждении мелких сосудов хроническая гипоксия приводит к усилению регуляции гипоксия-индуцибельного фактора  $\alpha$  (HIF1- $\alpha$ ), который является еще одним стимулятором TGF- $\beta$  [13]. Это еще раз доказывает то, как местное излучение может привести к хроническим изменениям в экспрессии генов, приводящим к длительной и тяжелой патологии [22, 23].

Фиброз это результат как острого поражения, так и отдаленного длительного эффекта облучения тканей. Это действие множественных факторов, включая воспаление, окислительный стресс и хронические изменения в экспрессии генов (рисунок 4).

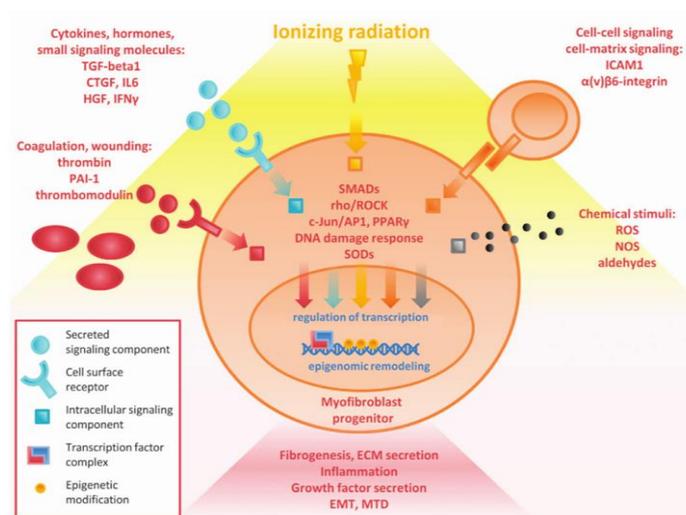


Рисунок 4 – Пути развития фиброза тканей

Острые изменения в значительной степени являются результатом прямого радиационного повреждения и острой воспалительной реакции. Длительные изменения в ткани и характерные эпигенетические изменения, видоизменения клеточной сигнализации и утрата стволовых клеток имеют решающее значение в понимании длительного фиброза на поздних стадиях [21]. Невероятно сложное взаимодействие между несколькими факторами может привести к различным клиническим наблюдениям при борьбе с фиброзом. Однако многие из этих целей имеют плеiotропные эффекты, приводящие к последующей токсичности, и смещению профибротических путей может быть недостаточным для демонстрации клинической пользы.

## 1.4 Ишемическая болезнь сердца

РИЗ в коронарных артериях сходно с таковым, что и в большинстве других тканях, так как облучение приводит к повреждению мелких сосудов, воспалению и последующему фиброзу. В целом, патологические изменения, наблюдаемые при ИБС, морфологически сходны с атеросклеротическими поражениями средних и крупных сосудов (100–500 и > 500 мкм соответственно) [24]. В артериях малого диаметра часто наблюдается субэндотелиальный фиброз, накопление бесклеточного коллагена в средах и накопление липидных макрофагов (пенистых клеток) в интимае [25]. В артериях среднего диаметра пенистые клетки, фибробласты и коллаген накапливаются в интимае. Иногда наблюдается острый васкулит с преимущественно богатым лимфоцитарным инфильтратом в средней стенке и адвентиции. Предполагается, что эта самоограничивающаяся патология на примере животных. В одном из исследований, при анализе коронарных и подвздошных артерий свиней, которые подвергались эндоваскулярной брахитерапии изотопом фосфора, у 51% артериол, выбранных от коронарных артерий, и у 100% артериол у подвздошных артерий были обнаружены васкулиты в дозах от 6 до 40 Гр через 28 дней после воздействия. Было выявлено, что эти васкулиты морфологически отличаются от других системных васкулитов [26]. Отмечается, что гладкомышечный слой в артериях замещается волокнистой соединительной тканью [27]. Артерии крупного калибра поражаются не так часто, как сосуды мелкого калибра, учитывая, что большой диаметр просвета позволяет накапливать бляшки до клинических проявлений заболевания, а сосуды с толстыми стенками могут иметь более радиорезистентные клетки. Тем не менее, крупные бляшки, подвергшиеся облучению, с сопутствующей атеросклеротической болезнью могут привести к разрыву бляшки и тромбозу (рисунок 5).

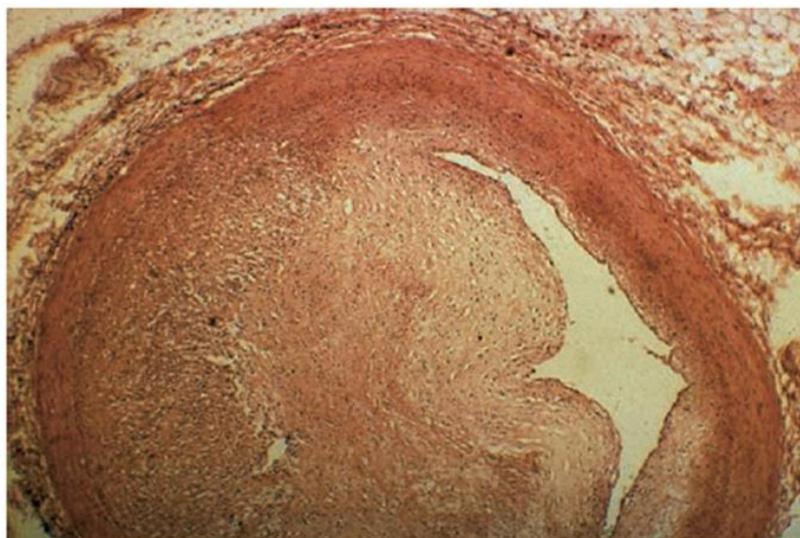


Рисунок 5 – Выраженный фиброз левой передней межжелудочковой артерии после облучения грудной клетки

Эндотелиальные клетки на ЛТ отвечают маркерами воспаления и молекулами адгезии, чтобы привлечь периферические лейкоциты получивших дозу меньше 2 Гр. Как только моноциты попадают в субэндотелиальную оболочку, они могут трансформироваться в активированные макрофаги. Макрофаги могут проглатывать липиды, образуя жировые капли в интимае, что приводит к ранним атеросклеротическим поражениям. Поздняя пролиферация миофибробластов может способствовать активному сужению просвета. Доза ЛТ  $\geq 8$  Гр связана с увеличением размера и количества этих поражений в основных артериях. Кроме того, полученные бляшки в результате воспаления могут быть более нестабильными и нагруженными макрофагами [28]. В отличие от обычных коллагеновых бляшек, бляшки связанные с ЛТ имеют тенденцию к росту, разрыву и чаще приводят к инфаркту миокарда или инсульту [29]. Важно отметить, что наблюдения доза-ответ включают в себя исследования *in vitro* и ограниченную оценку результатов аутопсии. Хотя данные, по-видимому, подтверждают клинические подозрения, все же необходимы дальнейшие поиски, особенно в эпоху современных методов облучения с различными ограничениями дозы и усовершенствование планировании лечения.

Пораженные артерии и расположение в них бляшек отличаются от обычных атеросклеротических поражений. По сравнению с обычным атеросклеротическим заболеванием, в РИЗ чаще вовлекается левая передняя межжелудочковая артерия. Это связано с ЛТ, когда передняя часть грудной клетки подвергается облучению. Поражения при РИЗ имеют тенденцию охватывать большие участки сосудов, чем обычные атеросклеротические бляшки. Максимальное сужение просвета сосудов имеет тенденцию располагаться на дистальных концах, и часто на бифуркациях артерий [10].

Фиброз артерий является хорошо изученным явлением при РИЗ, а радиационное облучение является независимым фактором развития длительных сердечно-сосудистых заболеваний. Фиброз проявляется при ранней стадии РМЖ, болезни Ходжкина и при других детских онкологиях. Имеются эпидемиологические данные, связывающие воздействие высоких доз с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ишемическую болезнь сердца [2, 30, 31]. Взаимосвязь “доза-ответ”, приводящая к клинически значимой заболеваемости, все еще плохо изучена, особенно при воздействии низких доз. Доклинические данные свидетельствуют о том, что доза 2 Гр не изменяет фенотип сосудов при умеренном сроке наблюдения, а воздействие сверхнизких доз  $<0,5$  Гр может даже оказывать антиатеросклеротический эффект [32]. Однако, новые клинические данные у выживших больных после РМЖ позволяют предположить, что не существует порога низких доз, повышающего риск развития РИЗ. Традиционная и трехмерная ЛТ уступила место более новым технологиям, таким как интенсивно-модулированная радиотерапия (ИМРТ), которая обеспечивает повышенную однородность дозы в целевом объеме с потенциалом сохранения нормальной ткани. Остается открытым вопрос, какое влияние на атеросклеротическое заболевание окажет распространение низких доз радиации с помощью IMRT под несколькими углами пучка [4].

## 1.5 Фиброз миокарда и кардиомиопатия

Субъединица миокарда состоит из кардиомиоцитов, капилляров и стромальной ткани. Каждая субъединица миокарда имеет сеть капилляров и зависит от диффузии, которая необходима для метаболизма питательных веществ, так как в ткани нет артериол. Повреждение миокарда происходит после поражения капилляров в результате радиационно-индуцированного повреждения микроциркуляторного русла. Снижение плотности капилляров приводит к появлению островков гипоксии в ткани миокарда [12]. В исследовании Fajardo et al. было отмечено, что через 100 дней после воздействия РТ наблюдалось значительное снижение соотношения капилляров к сердечным миоцитам. Наблюдалось также изменение мембраны эндотелиальных клеток с последующим образованием микротромбов [28]. Возможно, существует некоторая компенсаторная транзиторная пролиферация капилляров, однако этого недостаточно для компенсации прогрессирующего и хронического повреждения мелких сосудов.

Повреждение мелких сосудов также приводит к воспалительным и тромботическим изменениям. После повреждения и гибели клеток патологические изменения свидетельствуют о прогрессирующем фиброзе, замещающем ткань миокарда. Chello et al. провели аутопсийное исследование нормальной ткани сердца в сравнении с тканью левого желудочка у больных с постлучевым перикардитом. В желудочковой ткани сердца после облучения наблюдалось существенное увеличение концентрации общего тканевого коллагена по сравнению с необлученными сердцами, что сочетается с длительным фиброзом. Оба типа коллагена, как и I типа, так и III типа были увеличены, однако наблюдалось непропорциональное увеличение количества коллагена I типа. Тип I чаще встречается в репаративной ткани, тогда как коллаген типа III чаще

встречается в грануляционной ткани. Это может привести к уменьшению растяжения желудочков во время их наполнения [33].

Прогрессирующий фиброз миокарда в конечном итоге приводит к снижению эластичности и растяжимости тканей, особенно после замещения их коллагеном I типа. Это приводит к уменьшению фракции выброса и увеличению конечного диастолического объема левого желудочка. Marks et al. Провели исследование 114 пациенток с левосторонним РМЖ, направленное на изучение изменений регионарной и глобальной сократимости сердца с использованием *Технетрил* ( $^{99m}\text{Tc}$  –MIBI) или тетrafosмина до и после облучения молочной железы. Через 6, 12, 18 и 24 месяца у 27%, 29%, 38% и 42% пациентов соответственно появились новые дефекты перфузии. У этих же пациентов с дефектами перфузии, также чаще наблюдались нарушения движения стенок желудочков сердца [34]. Это говорит о том, что повреждение мелких сосудов приводит к фиброзу тканей, которое обнаруживается клинически. Итоговым результатом является то, что облучение в конечном итоге приводит к потере эластичности тканей. В первую очередь это имеет отношение к желудочкам, в дальнейшем и к коронарным артериям.

Сердечно-сосудистая система по-разному реагирует на связанные с ЛТ повреждения миокарда по сравнению с ишемической болезнью сердца (ИБС). При повреждениях миокарда, которые не связаны с ЛТ, организм активизирует симпатическую нервную систему, одновременно снижая регуляцию  $\beta$ -адренорецепторов. В отличие от этого, связанное с ЛТ повреждение миокарда не приводит к усилению работы симпатической нервной системы в надпочечниках, но  $\beta$ -рецепторы изначально активизируются в сердце. Эта усиленная регуляция рецепторов может позволить сердцу стабилизировать сердечный выброс, несмотря на повреждения. В конечном счете, по мере прогрессирования повреждения, дальнейшее снижение сердечного выброса возникает ближе к началу застойной сердечной недостаточности [35, 36, 37].

Фиброз преобладает как при атеросклеротическом заболевании, так и при повреждении миокарда. Имеются аналогичные споры относительно вклада низких доз облучения в клинические проявления сердечно-сосудистых заболеваний. Облучения высокими дозами левого желудочка (ЛЖ) можно избежать с помощью различных методов щадящего облучения сердца, таких как многолепестковый коллиматор (МЛК), блокировка церробендом, задержка дыхания на глубоком вдохе или положение лежа. Однако некоторые низкие дозы облучения неизбежны. Исследования перфузионной томографии сердца еще не показали перфузионных дефектов в областях с низкой экспозицией [38, 39]. Эта область остается очень важной для исследований, но рекомендуется поддерживать низкую дозу облучения сердца, особенно в эпоху кардиотоксической системной терапии.

## **1.6 Болезни клапанов сердца**

Болезни клапанов не так точно описаны по сравнению с изменениями в миокарде и коронарных артериях. Фиброзное повреждение клапанов не всегда связано с повреждениями мелких сосудов, поскольку клапаны сердца являются аваскулярными. Эти повреждения, чаще всего, связаны с другими заболеваниями миокарда. В одном из примеров, дилатационная кардиомиопатия, связанная с ЛТ, может вызывать регургитацию, хотя точный механизм этого явления недостаточно изучен. Не смотря на то, что клапанная болезнь имеет высокую частоту патологических изменений, большинство пациентов, по-видимому, не испытывают явных клинических симптомов [27, 40]. Одно посмертное исследование тканей сердца пациентов, получивших не менее 35 Гр на сердце, показало, что до 81% пациентов имели признаки клапанной дисфункции и фиброза или дистрофической кальцификации клапанов. Образцы показали очаговое утолщение эндокарда клапанов эластическими волокнами [27]. Winot et al.

провел исследование 27 пациентов с образцами сердечной ткани. У всех этих пациентов был РМЖ, а также лимфомы и другие виды опухоли грудной клетки. У большинства пациентов наблюдалось ЛТ-связанное клапанное заболевание со средней дозой 46 Гр. До развития симптомов наблюдался длительный латентный период в среднем до 98 месяцев. Во всех клапанах сердца пациентов был найден острый диффузный или створчатый фиброз. Не было обнаружено никаких изменений, свидетельствующих о хроническом воспалении или неоваскуляризации, указывающих на то, что другой механизм, связанный с ЛТ, вызывает патологию клапанов. Был выявлен стеноз клапанов от легкого до тяжелой степени [40]. Хотя имеющиеся данные указывают на значительный процент поражения клапанов, частота таких случаев, вероятно, будет ниже при часто используемом касательном облучении молочной железы, учитывая значительно меньшую дозу радиации на сердце по сравнению с облучением грудной клетки и средостения.

### **1.7 Болезни перикарда**

До 70-90% пациентов с воздействием на средостение высокими дозами радиации могут иметь признаки заболевания перикарда [27, 40]. В патоморфологических образцах сердца после получения дозы > 35 Гр в область сердца у молодых пациентов в возрасте 15-33 лет, у 15 из 16 пациентов было обнаружено утолщение перикарда. Из них, у пяти пациентов была проведена пункция тампонады сердца [27]. Исходная группа пациентов с болезнью Ходжкина показала, что до 40% пациентов испытывали клинические признаки перикардита. Применение уменьшенных суммарных и суточных доз, а также конформных методик снизило этот риск почти до 2% [15, 41]. Частота облучения молочной железы, вероятно, еще ниже, учитывая ограниченную дозу облучения сердца по сравнению с облучением средостения.

Существуют как острые, так и хронические повреждения перикарда, вызванные воспалением и немедленным отложением фибрина. Первоначальное повреждение перикарда происходит из-за поражения мелких сосудов, что приводит к ишемическому эпизоду. Неоваскуляризация которая возникает в перикарде в результате облучения, приводит к дополнительной ишемии и хроническому фиброзу. Дополнительный фиброз венозных и лимфатических сосудов сердца снижает способность к дренированию внеклеточной жидкости, что приводит к накоплению богатого фибрином экссудата [15]. Ранние клинические проявления перикардита, как правило, характеризуются выпотами [40].

Почти у 20% пациентов, у которых наблюдался хронический выраженный фиброз перикарда, возможно, изначально была диагностирована жидкость в перикарде [15]. Фибринозный экссудат на висцеральном перикарде позже замещается фибробластами, откладывающими коллаген, что в дальнейшем приводит к хроническому фиброзу перикарда. Нормальная перикардальная жировая ткань замещается коллагеном и фибрином. Избыточное депонирование коллагена I типа в перикарде снижает диастолическую пластичность желудочков, и перикард может быть утолщен от 1 до 7 мм при тяжелых поражениях после облучения [33, 40]. Эти изменения могут привести к целому спектру заболеваний перикарда, включая острый и хронический перикардит, панкардит и, возможно, тяжелый констриктивный перикардит, ведущей к тампонаде [42]. У пациентов, у которых было обнаружено значительное сужение, симптомы начинали появляться примерно через 18 месяцев, что указывает на длительный латентный период [40].

## 1.8 Аритмия сердца

Аномалии проводящей системы сердца не так хорошо описываются или регистрируются, как другие патологии сердца. Аритмии, вероятно, вызываются повреждениями микрососудов, которые приводят к нарушению проводимости кардиомиоцитов или прямому повреждению таких структур, как синоатриальные или атриовентрикулярные (АВ) узлы. Это может привести к АВ-узловой блокаде или всем типам блокад, включая полную блокаду сердца. Наблюдалась блокада правой ножки пучка Гиса из-за прямого повреждения проводящих миоцитов или смежного микрососудистого повреждения, которое приводит к ишемии. В группе из трех пациентов с лимфомой Ходжкина, получавших почти 10 лет назад облучение мантийного поля, двое из трех имели частичную или полную блокаду правой ножки пучка Гиса в возрасте до 35 лет [43]. Фиброз стенки левого желудочка связан с повышенной эктопией желудочков. Спустя 12 лет после облучения грудной клетки, в отчете о шести пациентах была обнаружена полная блокада атриовентрикулярного узла, требующая имплантации кардиостимулятора. Из шести пациентов у пяти была обнаружена блокада правой ножки пучка Гиса. Средняя доза ЛТ составила 52 Гр [44]. Как и ожидалось, все эти пациенты имели множество других патологий, включая фиброз миокарда, перикардит и ишемическую болезнь сердца. В группе из 200 пациентов, перенесших РМЖ, значительное количество имели нарушения проводимости как спустя 6 месяцев, так и через 10 лет после проведенного лечения. 19% пациентов имели нарушения проводимости до проведения лечения, которые увеличились до 45% после лечения спустя 6 месяцев и через 10 лет после терапии. Преобладающими изменениями через 6 месяцев были аномалии зубца Т на электрокардиограмме (ЭКГ) у пациентов с левосторонним РМЖ. Через 10 месяцев наблюдалось меньше изменений зубца Т на ЭКГ, но усилилась депрессия сегмента ST. Хотя эти изменения обнаруживаются у большого

количества больных РМЖ, они были в основном обратимыми и клинически незначимыми [45].

Пациенты с желудочковой экстрасистолией обычно наблюдаются в амбулаторно-поликлинических условиях и часто имеют доброкачественное течение. Такое состояние, как преждевременное сокращение желудочков, приводит к более опасной желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [46]. Хотя облучение грудной клетки может увеличить частоту желудочковых экстрасистолий, для начала необходимо провести комплексную оценку, чтобы исключить другие усугубляющие факторы, такие как ишемическая болезнь сердца, структурные поражения сердца, употребление алкоголя, наркотических веществ и курение.

Чтобы доказать, что АВ-блокады могут быть связаны с предшествующей ЛТ, в исследованиях необходимо придерживаться следующих условий:

- 1) суммарная доза ЛТ для сердца должна быть  $>40$  Гр
- 2) латентность  $>10$  лет с момента проведения ЛТ
- 3) отклонения в ЭКГ
- 4) перенесенные заболевания перикарда
- 5) сопутствующие заболевания сердца или средостения [47]

Однако эти критерии редко будут сочетаться у тех, кто перенёс РМЖ. Таких пациентов, перенесших ЛТ, необходимо наблюдать в течение длительного времени, так как по истечению времени они столкнутся с РИЗ. Так же важно следить за состоянием пациентов, у которых уже имелись сопутствующие заболевания на момент проведения ЛТ МЖ. Необходимо соблюдать большую осторожность при связывании аритмий с ЛТ, если имеются другие заболевания сердца.

## 1.9 Будущее направление деятельности

Существуют четкие механизмы, вследствие которых ЛТ приводит к острым и длительным хроническим изменениям в сердечной ткани. Патологические изменения после облучения с клиническими последствиями были хорошо документированы. Тем не менее, существует огромное количество нерешенных вопросов, которые будут иметь решающее значение для понимания, профилактики и лечения РИЗ. Основная масса повреждений, по-видимому, вызвана острыми и хроническими воспалительными изменениями, окислительным стрессом и генетическими изменениями. Необходимо охарактеризовать относительный вклад каждого метода для оценки изменений, которые будут наиболее значимой целью терапии.

Воздействие высоких доз радиации отчетливо связано с кардиотоксичностью, однако вклад низких доз радиации не до конца охарактеризован. Кроме того, еще не до конца ясно, существует ли порог низких доз, после воздействия которого появляется клинически значимое поражение. Относительный вклад высоких и низких доз облучения может быть дополнительно увеличен кардиотоксической системной терапией, такой как антрациклиновая химиотерапия, или сопутствующими заболеваниями пациента, такими как сахарный диабет, ранее выявленные заболевания сердца, а также курением.

Учитывая множество путей, ведущих к РИЗ, существует целый ряд таргетной терапии. К ним относятся противовоспалительные медиаторы, препараты антифибротического действия и лечение стволовыми клетками [48, 49, 50]. На сегодняшний день исследования в основном носят доклинический характер, а терапевтические методы либо находятся в стадии клинических испытаний, либо в стадии разработки. Однако для создания хорошего терапевтического центра, вероятно, потребуются новые исследования, включающие большое количество пациентов с длительным наблюдением для поиска данных вопросов, связанных с РИЗ.

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ**

### **2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **2.1 Объект исследования**

Исследуемая группа включала в себя 8 пациенток после ЛТ с установленным диагнозом левосторонний РМЖ.

Исследование проводилось на базе Республиканской клинической больницы (РКБ) города Казани.

Исследование проводилось только с разрешения пациенток с подписанным информированным согласием. В исследование не включались лица моложе 18 лет.

Пациенткам была изложена цель и сущность метода, а также ожидаемые результаты исследования. Каждая из пациенток получила разъяснение по результатам сцинтиграфии и имела возможность задать все интересующие вопросы, а также получить необходимые дальнейшие рекомендации.

#### **2.2 Оборудование и материалы**

Обследование проводилось с помощью гамма-камеры Philips BrightView с LEHR-коллиматорами (рисунок 6) в планарном режиме и ОФЭКТ.



Рисунок 6 – гамма-камера Philips BrightView

Необходимым условием для проведения ОФЭКТ сердца является наличие  $\gamma$ -камеры с возможностью ротации детектора вокруг тела пациента и сопряженного со специальным компьютером, снабженным специализированным программным обеспечением по исследованию сердца. Практически исследование сводится к двум этапам.

1. Запись серии нативных плоскостных сцинтиграмм. Для регистрации  $\gamma$ -излучения РФП используется метод пошаговой компьютерной томографии, которая сочетается с синхронизацией записи с R зубцом сердечного цикла. R-R интервал, фиксируемый электрокардиографом, разделяется на заданное количество равных временных фрагментов, в каждом из которых происходит регистрация  $\gamma$ -излучения от области миокарда. Затем производится суммация полученного изображения по аналогичным фрагментам для всех записанных R-R интервалов в каждой из проекций.
2. Компьютерная реконструкция томографических срезов позволяет совместно с перфузией стенки левого желудочка определять параметры его сократительной функции, в том числе, конечно-систолический и конечно-диастолический объемы, величину общей и регионарной фракций выброса, подвижность сердечной стенки, фазовые характеристики и систолическое утолщение.

В ходе исследования использовалась разработанная методика комплексной сцинтиграфии миокарда с оценкой его перфузии и сократительной функции. Полученные изображения были проанализированы на степень патологического накопления РФП.

Исследование пациенток проводили после внутривенного введения (РФП) *Технетрил* ( $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ ) в дозе 185-370 МБк, так как использование РФП дает возможность количественной и качественной оценки тканевой перфузии миокарда и состояния обменных процессов в сердечной мышце. *Технетрил* ( $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ ) имеет ряд важных преимуществ перед другими радионуклидами:

- идеальный для сцинтиграфии энергетический спектр  $\gamma$ -излучения – 140 кэВ,
- незначительное облучение обследуемого, короткий период полураспада (6 часов).
- менее интенсивное накопление в миокарде, по сравнению с другими изонитрильными соединениями.

Оптимальные сцинтиграфические изображения миокарда получаются через 30–60 мин после инъекции. При этом сердце накапливает около 1,2% при исследовании в покое. Период полувыведения из миокарда составляет около 7 ч.

### **2.3 Методика обследования**

Всем пациенткам была проведена перфузионная сцинтиграфия миокарда в состоянии покоя. Все измерения выполнялись врачом-радиологом. Протокол исследования соответствовал методическим рекомендациям общероссийского стандарта описания протоколов ОФЭКТ.

### 2.3.1 Подготовка пациента

За 4 часа до исследования отменить прием пищи. Это необходимо для того, чтобы избежать подъема диафрагмы у больного и появления артефактов. Из рациона исключается употребление пищи и напитков содержащих кофе и какао. Необходима информация обо всех медикаментах, которые назначались пациенту в течение последней недели, случаях непереносимости лекарственных препаратов. Особого внимания требует информация о приеме следующих лекарств: дипиридамола, никотиновая кислота, пентоксифиллин, аминофиллин, препараты из группы  $\beta$ -блокаторов (атенолол, метопролол, бисопролол и их аналоги), антагонисты кальция (нифедипин, дилтиазем, верапамил, амлодипин и их аналоги), нитраты (нитроглицерин, изосорбида динитрат и мононитрат и их аналоги), препараты, содержащие кофеин. Невыполнение перечисленных условий не приводит к возникновению осложнений или побочных явлений в ходе процедуры, но значительно снижает ее информативность, а иногда может привести к ложным результатам. Доза, вводимого РФП, строго соответствует существующим рекомендациям для данного типа исследований и тщательно контролируется персоналом. Радиоактивное вещество быстро выводится из организма естественным путем. Тем не менее, для снижения лучевой нагрузки в течение суток пациентам рекомендовали обильное питье.

Пациенткам внутривенно вводилось РФП Технетрил ( $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ ) в дозе 185-370 МБк. Примерно через 40 минут ожидания проводилось исследование на гамма-камере.

### **2.3.2 Методика ОФЭКТ миокарда**

Метод основан на оценке распределения внутривенно введенного РФП в сердечной мышце, который включается в неповрежденные кардиомиоциты пропорционально метаболизму и коронарному кровотоку. Таким образом, распределение РФП в миокарде отражает распределение коронарного кровотока. Области миокарда с нормальным кровоснабжением создают картину равномерного распределения РФП. Области миокарда с ограниченным коронарным кровотоком вследствие различных причин определяются как области со сниженным включением РФП, т. е. дефекты перфузии. ОФЭКТ миокарда является методом, предназначенным для выявления областей относительного или абсолютного снижения кровотока вследствие ишемии или рубцового повреждения миокарда.

### **2.3.3 Протокол проведения перфузионной ОФЭКТ миокарда**

При выполнении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда, пациент располагается на томографическом столе  $\gamma$ -камеры ( $\gamma$ -томографа), лежа на спине с закинутыми за голову обеими руками для предотвращения экранирования миокарда. Исследование длится 20–25 минут. Под колени пациента подкладываем подушечку чтобы они чувствовали себя комфортно, тем самым предотвращаем движение тела во время исследования.

Причинами артефактов, а следовательно, «ложноположительных» результатов может явиться смещение больного во время сцинтиграфии, а также те или иные структуры, расположенные между гентри  $\gamma$ -камеры и миокардом: металлические предметы, расположенные в карманах, ткань молочной железы у женщин и диафрагма у лиц гиперстенического телосложения.

Для получения качественного изображения миокарда гентри  $\gamma$ -камеры должен располагаться максимально близко к грудной клетке.

- Конфигурация детекторов:  $90^\circ$
- Режим: эллиптическая контурная томография
- Угол вращения:  $180^\circ$  ( $2 \times 90^\circ$ : детектор 1 - от ППК до ЛПК, детектор 2 - от ЛПК до ЛЗК)
- Количество проекций (кадров):  $2 \times 32$  (всего - 64, на  $180^\circ$ )
- Разрешение:  $64 \times 64$  пикселей
- Время записи кадра - 40 интервалов R-R (разделенных на 16 кадров), таким образом, оно зависит от ЧСС конкретного пациента.
- Энергия:  $^{99m}\text{Tc}$  (фотопик  $140\text{кэВ}$ ), ширина окна 20%

### **2.3.4 Интерпретация результатов ОФЭКТ миокарда**

При описании результатов исследования необходимо отметить:

- общее качество исследования;
- размеры правого и левого желудочка в покое;
- описание дефектов перфузии (размеров, обратимости, глубины, локализации);
- функцию левого желудочка (глобальную и регионарную);
- внесердечную активность.

Интерпретация дефектов перфузии производится в рамках каждого сегмента по степени накопления РФП в миокарде:

- норма (перфузия в сегменте  $>75\%$  от максимума)
- начальное нарушение перфузии (75-60%)
- умеренное нарушение перфузии (60-45%)
- выраженное нарушение перфузии (45-30%)
- отсутствие перфузии ( $<30\%$ )

Стойкие дефекты перфузии могут соответствовать зонам некроза или рубцовых изменений. Дефекты накопления, которые полностью или частично исчезают на повторных изображениях, это обратимые дефекты перфузии, обычно отражают обратимую ишемию миокарда. Для оценки результатов исследования обычно используют 10-, 17- или 20-сегментарную модель изображения сердца (рисунок 6).

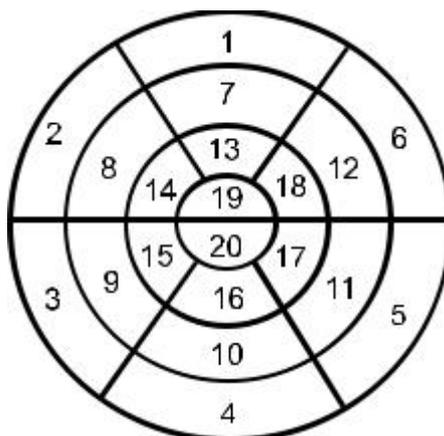


Рисунок 6 – 20-сегментарная модель сердца для оценки кровообращения различных областей левого желудочка

## 2.4 Статистический анализ данных

Полученные в ходе проспективного исследования данные были проанализированы и подвергнуты статистической обработке. Накопление, корректировка, систематизация и регистрация данных проводились в электронной таблице Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc).

Полученные результаты представлены в виде:

- $M \pm \sigma$  (среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение);
- $n$  – количество компонентов выборки;

### 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Общие данные

Исследование было проведено на 8 пациентках после ЛТ с диагностированным РМЖ. Исследование проводилось на базе Республиканской клинической больницы (РКБ) города Казани. Средний возраст пациенток составил –  $50,3 \pm 8,7$  лет.

После произведенного анализа историй болезни всех 8 пациенток было обнаружено:

- 1) у всех пациенток РМЖ был обнаружен при ультразвуковом исследовании (УЗИ) МЖ
- 2) 4 пациенткам было проведено маммографическое исследование МЖ
- 3) всем 8 пациенткам проводилась пункционная аспирационная биопсия (ПАБ)
- 4) предоперационную химиотерапию получили 5 пациентки
- 5) 5 пациенткам была произведена левосторонняя мастэктомия
- 6) послеоперационная ЛТ была проведена всем 8 пациенткам.

На ПАБ было обнаружено:

- 1) внутрипротоковый РМЖ у 2 пациенток
- 2) инфильтрирующая карцинома у 3 пациенток
- 3) медуллярный РМЖ у 2 пациенток
- 4) плоскоклеточный РМЖ у 1 пациентки.

После проведенной ЛТ среднее время до момента проведения сцинтиграфии миокарда составило  $\pm 30$  месяцев. Лучевая нагрузка рассчитывалась исходя из методических рекомендаций (таблица 1)

Таблица 2 – Лучевые нагрузки для взрослых пациентов

РФП и вид исследования	Вводимая активность		Лучевая нагрузка
	МБк	мКи	
Технетрил ( $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ ) – покой	185-370	8-12	**

\*Относительная лучевая нагрузка 0,1–1,0 мЗв;

\*\*1–10 мЗв;

\*\*\*10–30 мЗв.

Таблица 3 – Результаты сцинтиграфии миокарда

Возраст, лет	ФВ ЛЖ, %	Перфузия, %
62	65	64
44	57	54
42	73	72
48	63	69
49	66	70
52	58	58
41	67	66
65	56	52
<b>Средний возраст: 50,3 ± 8,9 лет</b> <b>Средняя ФВ ЛЖ: 63,1 % ± 5,8 %</b> <b>Средняя перфузия: 63,1 % ± 7,6 %</b>		

У всех обследованных пациенток, выявленные на сцинтиграфии изменения – ФВ ЛЖ имели нормальные показатели. В среднем ФВ ЛЖ составила – 63 % ± 5,8 %, при норме > 55 % (рисунок 7).

На сцинтиграфии признаки нарушения перфузии миокарда, в виде снижения накопления РФП, наблюдались у всех 8 пациенток – 63,1 % ± 7,6 %, при норме >75 % (рисунок 8).

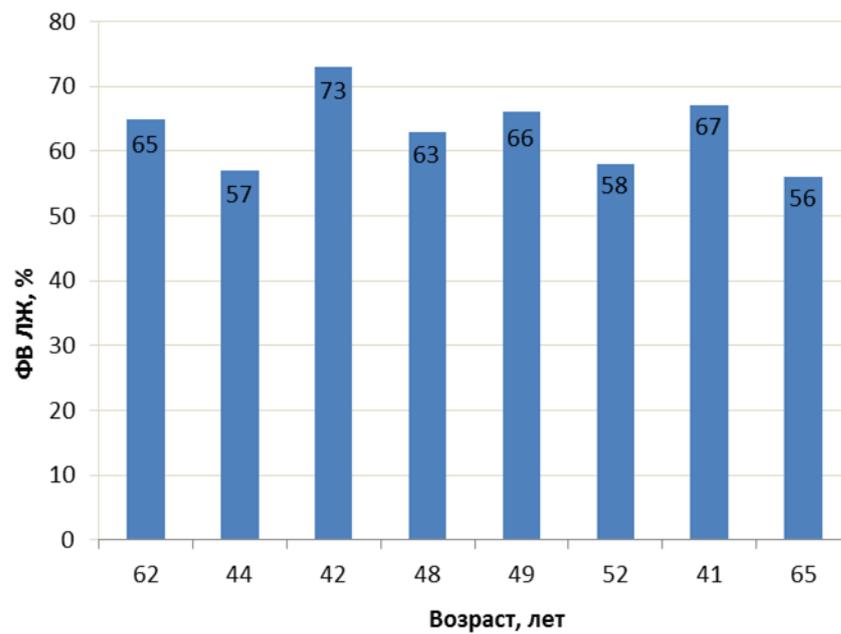


Рисунок 7 – Данные ФВ ЛЖ на сцинтиграфии

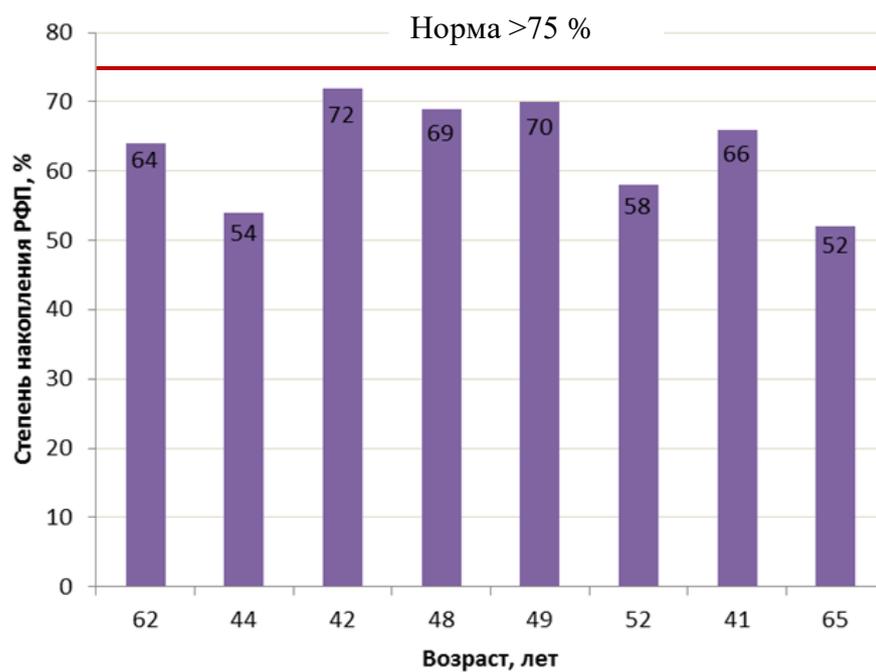


Рисунок 8 – Степень накопления РФП на сцинтиграфии

### 3.2 Обсуждение результатов

Обнаруженные на сцинтиграфии сердца нарушения перфузии говорят о том, что проведенная ЛТ на левую МЖ затронула и миокард ЛЖ, так как у всех пациенток в исследуемой группе была диагностирована гипоперфузия миокарда ЛЖ. Но ФВ ЛЖ у всех пациенток оказалась в пределах нормы. Поэтому можно предположить, что корреляции между гипоперфузией миокарда ЛЖ и ФВ ЛЖ на данный момент нет. Но необходима разработка тактики наблюдения отдаленных результатов полученной ЛТ у пациенток с РМЖ.

Дальнейшая разработка тактики терапевтических манипуляций для предотвращения повреждения мелких сосудов, воспаления и позднего фиброза будет зависеть от глубокого понимания практикующих врачей патофизиологии РИЗ.

Необходимые клинические испытания, для оценки токсичности лучевой терапии у пациенток с РМЖ, должны быть проспективными и включать в себя исследования случай-контроль. Необходимо исследовать отдаленные результаты проведенной ЛТ, для того чтобы оценить степень нарушений и клиническую значимость РИЗ в работе сердца.

РИЗ сердца является совокупностью кардиальных патологий, включая ишемическую болезнь сердца, фиброз миокарда, перикардит, аритмии и клапанные аномалии. Даже если и существуют доказательства того, что РИЗ имеет частую степень выявляемости и может привести к существенным изменениям в сердце, до сих пор точные механизмы развития РИЗ до конца не изучены.

Эти исследования находятся в начале пути, так как на сегодняшний день в нашей стране не имеются данные об исследованиях РИЗ сердца на сцинтиграфии. Также в исследования необходимо включить кардиотесты и нагрузочные тесты в виде стресс-ЭХОКГ.

На сегодняшний день из-за сложившейся эпидемиологической ситуации не удалось завершить исследование до конца. Планировалось

проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца до и после контрастирования этих же пациенток. В дальнейшем было необходимо сравнение результатов сцинтиграфии и МРТ сердца, чтобы оценить более точный характер повреждения миокарда и оценить картину в полном объеме о РИЗ сердца.

## ВЫВОДЫ

1. У всех обследованных пациенток, выявленные на сцинтиграфии изменения в миокарде в виде снижения перфузии – ФВ ЛЖ имели нормальные показатели. В среднем ФВ ЛЖ составила –  $63 \% \pm 5,8 \%$ .
2. Проведенное исследование показало, что у больных с РМЖ воздействие ЛТ приводит к изменениям в миокарде, выявляемых при сцинтиграфии, в виде снижения накопления РФП. Среднее значение составило –  $63,1 \% \pm 7,6 \%$ . Норма  $> 75 \%$ .
3. Степень нарушения перфузии миокарда является главным признаком в оценке поражения миокарда. В представленной группе корреляция между изменения в миокарде и клиническими проявлениями обнаружена не была. Однако, в отдаленный период выявленные изменения могут быть значимыми и поэтому в план динамического наблюдения необходимо включить кардиологические тесты.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Abe O. 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. – Т. 366. – №. 9503. – С. 2087-2106.
- 2 Adams M. J. et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy //Journal of clinical oncology. – 2004. – Т. 22. – №. 15. – С. 3139-3148.
- 3 Adams M. J. et al. Radiation-associated cardiovascular disease //Critical reviews in oncology/hematology. – 2003. – Т. 45. – №. 1. – С. 55-75.
- 4 Adams M. J. et al. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management //Seminars in radiation oncology. – WB Saunders, 2003. – Т. 13. – №. 3. – С. 346-356.
- 5 Borges-Neto S., Coleman R. E., Jones R. H. Perfusion and function at rest and treadmill exercise using technetium-99m-sestamibi: comparison of one-and two-day protocols in normal volunteers //Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine. – 1990. – Т. 31. – №. 7. – С. 1128-1132.
- 6 Brosius III F. C., Waller B. F., Roberts W. C. Radiation heart disease: analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart //The American journal of medicine. – 1981. – Т. 70. – №. 3. – С. 519-530.
- 7 Buessler K. O. et al. Stability of the oxic-anoxic interface in the Black Sea //Deep Sea Research Part I: Oceanographic Research Papers. – 1994. – Т. 41. – №. 2. – С. 283-296.
- 8 Buessler K. O. et al. Stability of the oxic-anoxic interface in the Black Sea //Deep Sea Research Part I: Oceanographic Research Papers. – 1994. – Т. 41. – №. 2. – С. 283-296.

- 9 Burns R. J. et al. Detection of radiation cardiomyopathy by gated radionuclide angiography //The American journal of medicine. – 1983. – T. 74. – №. 2. – C. 297-302.
- 10 Carmel R. J., Kaplan H. S. Mantle irradiation in Hodgkin's disease. An analysis of technique, tumor eradication, and complications //Cancer. – 1976. – T. 37. – №. 6. – C. 2813-2825.
- 11 Chung E. et al. Is there a dose-response relationship for heart disease with low-dose radiation therapy? //International Journal of Radiation Oncology//Biology//Physics. – 2013. – T. 85. – №. 4. – C. 959-964.
- 12 Clarke M. et al. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials //Lancet. – 2005. – T. 366. – №. 9503. – C. 2087-2106.
- 13 Darby S. C. et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects //International Journal of Radiation Oncology//Biology//Physics. – 2010. – T. 76. – №. 3. – C. 656-665.
- 14 Darby S. C. et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer //New England Journal of Medicine. – 2013. – T. 368. – №. 11. – C. 987-998.
- 15 Fajardo L. F. Pathogenesis of radiation induced myocardial fibrosis //Lab. Invest. – 1973. – T. 29. – C. 244-257.
- 16 Fajardo L. F. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns //Acta oncologica. – 2005. – T. 44. – №. 1. – C. 13-22.
- 17 Fajardo L. F., Stewart J. R., Cohn K. E. Morphology of radiation-induced heart disease. – Stanford Medical School, Palo Alto, Calif., 1968.
- 18 Girinsky T., Cosset J. M. Pulmonary and cardiac late effects of ionizing radiations alone or combined with chemotherapy //Cancer radiotherapie: journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique. – 1997. – T. 1. – №. 6. – C. 735-743.

- 19 Gürses İ. et al. Histopathological evaluation of melatonin as a protective agent in heart injury induced by radiation in a rat model //Pathology-Research and Practice. – 2014. – T. 210. – №. 12. – C. 863-871.
- 20 Halle M. et al. Sustained inflammation due to nuclear factor-kappa B activation in irradiated human arteries //Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – T. 55. – №. 12. – C. 1227-1236.
- 21 Hardenbergh P. H. et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results //International Journal of Radiation Oncology, Biology Physics. – 2001. – T. 49. – №. 4. – C. 1023-1028.
- 22 Harris E. E. R. et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment //Journal of clinical oncology. – 2006. – T. 24. – №. 25. – C. 4100-4106.
- 23 Heidenreich P. A. et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation //Journal of the American College of Cardiology. – 2003. – T. 42. – №. 4. – C. 743-749.
- 24 Heidenreich P. A. et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease //Journal of Clinical Oncology. – 2007. – T. 25. – №. 1. – C. 43-49.
- 25 Heidenreich P. A., Kapoor J. R. Radiation induced heart disease //Heart. – 2009. – T. 95. – №. 3. – C. 252-258.
- 26 Horton J. A. et al. Mesenchymal stem cells inhibit cutaneous radiation-induced fibrosis by suppressing chronic inflammation //Stem cells. – 2013. – T. 31. – №. 10. – C. 2231-2241.
- 27 Hoving S. et al. Thalidomide is not able to inhibit radiation-induced heart disease //International journal of radiation biology. – 2013. – T. 89. – №. 9. – C. 685-691.
- 28 Hp R. Bamberg M. Cellular basis of radiation-induced fibrosis //Radiother Oncol. – 1995. – T. 35. – C. 83-90.

- 29 JAMES T. N. Anatomy of the coronary arteries in health and disease //Circulation. – 1965. – T. 32. – №. 6. – C. 1020-1033.
- 30 Jurcut R. et al. Between Scylla and Charybdis: Long-term cardiovascular complications after radiotherapy for Hodgkin's lymphoma //Hellenic J Cardiol. – 2009. – T. 50. – C. 538-543.
- 31 Jurcut R. et al. Detection and monitoring of cardiotoxicity—what does modern cardiology offer? //Supportive Care in Cancer. – 2008. – T. 16. – №. 5. – C. 437-445.
- 32 Kostis J. B. et al. Premature ventricular complexes in the absence of identifiable heart disease //Circulation. – 1981. – T. 63. – №. 6. – C. 1351-1356.
- 33 LG L. F. F. et al. Acute vasculitis after endovascular brachytherapy //International Journal of Radiation Oncology//Biology//Physics. – 2002. – T. 53. – №. 3. – C. 714-719.
- 34 Marks L. B. et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects //International Journal of Radiation Oncology//Biology//Physics. – 2005. – T. 63. – №. 1. – C. 214-223.
- 35 Martin M., Lefaix J. L., Delanian S. TGF- $\beta$ 1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target? //International Journal of Radiation Oncology//Biology//Physics. – 2000. – T. 47. – №. 2. – C. 277-290.
- 36 Mitchel R. E. J. et al. Low-dose radiation exposure and protection against atherosclerosis in ApoE $^{-/-}$  mice: the influence of P53 heterozygosity //Radiation research. – 2013. – T. 179. – №. 2. – C. 190-199.
- 37 Mulrooney D. A. et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort //Bmj. – 2009. – T. 339. – C. b4606.
- 38 Neta R., Douches S., Oppenheim J. J. Interleukin 1 is a radioprotector //The Journal of Immunology. – 1986. – T. 136. – №. 7. – C. 2483-2485.
- 39 Nilsson G. et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer //Journal of clinical oncology. – 2012. – T. 30. – №. 4. – C. 380-386.

- 40 Rodemann H. P. et al. Terminal differentiation of human fibroblasts is induced by radiation //Scanning microscopy. – 1991. – T. 5. – №. 4. – C. 1135.
- 41 Rodemann H. P., Bamberg M. Cellular basis of radiation-induced fibrosis //Radiotherapy and Oncology. – 1995. – T. 35. – №. 2. – C. 83-90.
- 42 Schultz-Hector S. et al. Radiation-induced heart disease: morphology, changes in catecholamine synthesis and content,  $\beta$ -adrenoceptor density, and hemodynamic function in an experimental model //Radiation research. – 1992. – T. 129. – №. 3. – C. 281-289.
- 43 Schultz-Hector S. Radiation-induced heart disease: review of experimental data on dose reponse and pathogenesis //International journal of radiation biology. – 1992. – T. 61. – №. 2. – C. 149-160.
- 44 Schultz-Hector S., Sund M., Thames H. D. Fractionation response and repair kinetics of radiation-induced heart failure in the rat //Radiotherapy and oncology. – 1992. – T. 23. – №. 1. – C. 33-40.
- 45 Schultz-Hector S., Trott K. R. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? //International Journal of Radiation Oncology//Biology//Physics. – 2007. – T. 67. – №. 1. – C. 10-18.
- 46 Schultz-Hector S., Trott K. R. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? //International Journal of Radiation Oncology// Biology// Physics. – 2007. – T. 67. – №. 1. – C. 10-18.
- 47 Shapiro C. L. et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients //Journal of Clinical Oncology. – 1998. – T. 16. – №. 11. – C. 3493-3501.
- 48 Sherman M. L. Datta. R., Hallahan, DE. Weichselbaum, RR, and Kufe, DW Ionizing radiation regulates expression of the c-jun protooncogene //Proc. Nati. Acad. Sci. USA. – 1990. – T. 87. – C. 5663-5666.
- 49 Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012 //CA: a cancer journal for clinicians. – 2012. – T. 62. – №. 1. – C. 10-29.

- 50 Slama M. S. et al. Complete atrioventricular block following mediastinal irradiation: a report of six cases //Pacing and Clinical Electrophysiology. – 1991. – T. 14. – №. 7. – C. 1112-1118.
- 51 Stewart F. A. et al. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE<sup>-/-</sup> mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage //The American journal of pathology. – 2006. – T. 168. – №. 2. – C. 649-658.
- 52 Stewart J. R., Fajardo L. F. Radiation-induced heart disease: an update //Progress in cardiovascular diseases. – 1984. – T. 27. – №. 3. – C. 173-194.
- 53 Strender L. E., Lindahl J., Larsson L. E. Incidence of heart disease and functional significance of changes in the electrocardiogram 10 years after radiotherapy for breast cancer //Cancer. – 1986. – T. 57. – №. 5. – C. 929-934.
- 54 Taylor C. W. et al. Cardiac doses from Swedish breast cancer radiotherapy since the 1950s //Radiotherapy and Oncology. – 2009. – T. 90. – №. 1. – C. 127-135.
- 55 Tötterman K. J., Pesonen E., Siltanen P. Radiation-related chronic heart disease //Chest. – 1983. – T. 83. – №. 6. – C. 875-878.
- 56 Tukenova M. Et al. Long-term overall and cardiovascular mortality following childhood cancer: the role of cancer treatment: O. 070 //Pediatric Blood & Cancer. – 2009. – T. 53. – №. 5.
- 57 Veinot J. P., Edwards W. D. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases //Human pathology. – 1996. – T. 27. – №. 8. – C. 766-773.
- 58 Weigel C. et al. Epigenetics in radiation-induced fibrosis //Oncogene. – 2015. – T. 34. – №. 17. – C. 2145-2155.
- 59 Weintraub N. L., Jones W. K., Manka D. Understanding radiation-induced vascular disease. – 2010.
- 60 Wynn T. A. Fibrotic disease and the TH 1/TH 2 paradigm //Nature Reviews Immunology. – 2004. – T. 4. – №. 8. – C. 583-594.

- 61 Yarnold J., Brotons M. C. V. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis //Radiotherapy and oncology. – 2010. – T. 97. – №. 1. – С. 149-161.
- 62 Yusuf S. W., Sami S., Daher I. N. Radiation-induced heart disease: a clinical update //Cardiology research and practice. – 2011. – T. 2011.