

ОБЗОРЫ

УДК 616-006.04-085

3.1.6 Онкология, лучевая терапия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.25 EDN: PPIXLE

ФАКТОРЫ РИСКА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

© Мешков Н.А., Солодкий В.А., Куликова Т.А.

*Российский научный центр рентгенодиагностики, Россия, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86**Резюме*

Цель. Изучить на основе анализа публикаций зарубежных и отечественных авторов причины и вероятность развития цереброваскулярных осложнений лучевой терапии онкологических больных в долгосрочном периоде.

Методика. Поиск научных публикаций проведен в PubMed/MEDLINE, CrossRef, eLIBRARY/РИНЦ и CyberLeninka по ключевым словам. Было изучено 85 публикаций, отобрано по теме 42, из которых критериям включения соответствовали 12 исследований. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Microsoft Excel 2016. Вероятность инсульта после лучевой терапии оценивали с использованием относительного риска и 95% доверительных интервалов. Выявление взаимосвязи между переменными проводилось с применением корреляционно-регрессионного анализа, оценка значимости различий – критерия χ^2 . Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Наиболее высокий риск инсульта в зависимости от области облучения или вида рака выявлен по сравнению с необлученной группой у пациентов с лимфомой Ходжкина (54,86; $p < 0,001$). Риски у пациентов с облучением в области головы в дозах 22 Гр и 50 Гр составляют 8,68 ($p = 0,014$) и 7,93 ($p < 0,001$) соответственно. Риски инсульта у пациентов с лимфомой Ходжкина и раком легкого соответственно в 1,7 ($p = 0,029$) и 3,17 ($p = 0,009$) раза выше, чем у пациентов, проходивших краниальную лучевую терапию в детском возрасте. Сравнение пациентов с краниальной лучевой терапией в разных дозах выявило, что риск инсульта у облученных в дозе 64,14 Гр в 2,25 ($p = 0,003$) и в 3,51 ($p < 0,001$) раза выше, чем у пациентов с дозами соответственно 22 Гр и 50 Гр.

Заключение. Проблема предупреждения и снижения частоты отдаленных последствий радиационного воздействия продолжает оставаться актуальной. Для её решения необходима разработка современной целенаправленной стратегии диагностики, профилактики и лечения лиц с высоким риском развития цереброваскулярных заболеваний.

Ключевые слова: рак, цереброваскулярные осложнения, лучевая терапия, возраст, доза облучения

LONG-TERM RISK FACTORS FOR CEREBROVASCULAR COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS WHO HAVE RECEIVED RADIATION THERAPY

Meshkov N.A., Solodkiy V.A., Kulikova T.A.

*Russian Scientific Center of Roentgenradiology, 86, Profsoyuznaya St., 117997, Moscow, Russia**Abstract*

Objective. To analyze Russian and foreign research papers to understand the causes and estimate the probability of cerebrovascular complications of radiation therapy in cancer patients arising in the long term.

Methods. We searched for relevant research papers in PubMed/MEDLINE, CrossRef, eLIBRARY/Russian Science Citation Index and CyberLeninka using the following key words: cancer, cerebrovascular complications, radiation therapy, age, and radiation dosage. We reviewed 85 research articles, selected 42 research papers, 12 of which met the entry criteria, and used Microsoft Excel 2016 for statistical processing. The probability of stroke after radiation therapy was estimated using relative risk and 95% confidence intervals. We looked for correlations between variables using the correlation and regression analysis and chose the χ^2 criterion for assessing the significance of difference. The difference was considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Depending on the area exposed to radiation and cancer type, the highest risk of stroke in patients who received radiation compared to the non-irradiated group was found in patients with Hodgkin lymphoma (54.86; $p < 0.001$). The risks in patients who underwent radiotherapy to the head receiving doses of 22 Gy and 50 Gy were 8.68 ($p = 0.014$) and 7.93 ($p < 0.001$), respectively. The risk of stroke in patients with Hodgkin lymphoma and lung cancer was 1.7 ($p = 0.029$) and 3.17 ($p = 0.009$) times higher than in patients who received cranial radiotherapy in childhood. After comparing patients who underwent cranial radiotherapy and received different doses, we found that the risk of stroke in those who received a dose of 64.14 Gy was 2.25 ($p = 0.003$) and 3.51 ($p < 0.001$) times higher than in those who received doses of 22 Gy and 50 Gy, respectively.

Conclusion. Prevention of the long-term consequences of radiation exposure and reduction of their incidence is still an issue that needs to be addressed by developing up-to-date, targeted diagnosis, prevention and treatment strategies for patients with a high risk of cerebrovascular diseases.

Keywords: cancer, cerebrovascular complications, radiation therapy, age, radiation dosage

Введение

Широкое распространение современных методов противоопухолевой терапии, среди которых основным методом является лучевая терапия (ЛТ), применявшаяся более чем у 50% больных раком [14, 22], существенно повысило эффективность лечения больных с онкологической патологией. Вместе с тем в последние годы наблюдается прирост заболеваемости и смертности онкологических больных от сердечно-сосудистых осложнений, вызванных побочными эффектами противоопухолевого лечения [1, 42], и инсультов, частота которых возрастает с увеличением времени выживания и долгосрочной выживаемости пациентов после лучевой терапии [20, 27, 29, 33]. Одной из причин снижения продолжительности жизни после противоопухолевого лечения вследствие возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или отдаленных сердечно-сосудистых осложнений является ускорение развития атеросклеротических процессов после лучевой терапии и кардиотоксичность некоторых видов химиотерапии [11, 18, 31, 37].

В 76,3% случаев смертность от ССЗ вызвана болезнями сердца, риск смертности по этой причине среди выживших был самым высоким у тех, кому диагноз был поставлен в возрасте < 35 лет, высокий риск (3,93; 95%ДИ 3,89-3,97) сохранялся в течение первого года после постановки диагноза рака и продолжал оставаться повышенным на протяжении всего периода наблюдения по сравнению с общей популяцией. Наиболее высокая смертность от ССЗ наблюдалась среди больных раком молочной железы, простаты или мочевого пузыря [36].

Онкологическое заболевание является фактором риска развития цереброваскулярных осложнений, которые могут возникать до, во время или спустя годы после лечения [13, 19]. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания имеют около 15% больных с онкологической патологией. Ишемический инсульт чаще развивается у молодых пациентов с активным онкологическим процессом [19]. По данным Sacho-Díaz B et al. (2018) [15] доля пациентов с коморбидным состоянием, из числа включенных в исследование, составила 71%. Среди коморбидных состояний часто встречаются артериальная гипертензия (58,9%), ишемическая болезнь сердца (36,6%) и хроническая сердечная недостаточность (24,1%) [5].

Острые нарушения мозгового кровообращения и, в частности, ишемический инсульт (далее – ИИ или инсульт) являются заболеваниями с гетерогенными и многочисленными факторами риска, что существенно затрудняет выявление причин так называемого криптогенного инсульта (КИ) и, соответственно, выбор оптимальной антитромботической терапии в качестве вторичной профилактики. Обращает на себя внимание тот факт, что у 10-20% пациентов с КИ при обследовании выявляют онкологическое заболевание (ОЗ), а около 50% ИИ у онкологических больных относятся к криптогенным инсультам, что значительно выше, чем у пациентов без онкологической патологии. Таким образом, причиной развития ИИ могут быть как онкологическое заболевание (ОЗ), так и методы его лечения [8].

Ведущим патогенетическим механизмом в развитии цереброваскулярных осложнений может быть прямой токсический эффект на эндотелий сосудов химио- и лучевой терапии. Отмечается, что вазотоксические эффекты химио- и лучевой терапии могут приводить к преждевременной инвалидизации и смерти среди выживших лиц с ОЗ [6]. Риск возникновения ИИ возможно связан с агрессивностью новообразований – наиболее высокий риск ИИ регистрируется среди пациентов с раком легкого, поджелудочной железы и колоректальным раком [30].

Геморрагический инсульт может возникнуть при метастатическом поражении головного мозга, коагулопатиях вследствие рака или как осложнение химиотерапии. Ишемический инсульт также может быть осложнением метастатического заболевания с местной инвазией в сосуды, протромботическими нарушениями, осложнением химиотерапии или последствием лучевой терапии головы и шеи [9].

Инсульт может быть начальным проявлением рака или следовать за диагнозом рака, при этом риск инсульта остается повышенным даже через 10 лет после постановки диагноза рака [40]. Частота развития инсульта связана с частотой возникновения рака. Чаще встречается ишемический инсульт вследствие тромбоза и кардиоэмболии. Пол, сопутствующие заболевания и тип сердечно-сосудистых заболеваний имеют прогностическое значение [15].

Этиология инсульта, как начального проявления рака, включает традиционные факторы (атеросклероз крупных артерий, окклюзия мелких сосудов, кардиоэмболия) и факторы, ассоциированные с раком – коагулопатия и опухолевая эмболия [4].

Цереброваскулярные осложнения и кардиоваскулярные заболевания, развивающиеся вследствие лучевой терапии, являются основными причинами смертности онкологических больных в отдаленном периоде. Выявлена тесная связь между развитием ССЗ у долговременно выживших после рака и радиационным воздействием [32]. Вероятность развития инсульта у пациентов в отдаленном периоде после краниальной лучевой терапии, проводившейся в детском возрасте, зависит от дозы облучения: при дозе облучения 30-49 Гр отношение рисков составляло 5,9, а при дозе 50 Гр и более – 11,0 [34].

Поздние эффекты противоопухолевой терапии такие, как ишемическая болезнь сердца, инсульт и сердечная недостаточность, хорошо изучены у пациентов в возрасте (<40 лет на момент постановки диагноза). Установлено, что частота больших коронарных событий линейно увеличивалась в течение первых пяти лет и до 30 лет после лучевой терапии – 7,4 % на 1 Грей ($p < 0,001$) [35]. Гораздо меньше известно о ССЗ, развившихся в отдаленной перспективе у пациентов старше 40 лет. Важную роль играет область облучения. Так, в частности, развитие сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, выживших после рака грудной клетки в отдаленном периоде, напрямую связано с облучением грудной клетки [10, 13].

В связи с вышеизложенным проблема побочных эффектов противоопухолевого лечения, в частности лучевой терапии, приобрела в настоящее время высокую актуальность.

Цель исследования – изучить на основе анализа публикаций зарубежных и отечественных авторов причины и вероятность развития цереброваскулярных осложнений лучевой терапии онкологических больных в долгосрочном периоде.

Методика

Проведен поиск научных публикаций в PubMed / MEDLINE, CrossRef. eLIBRARY / РИНЦ и CyberLeninka за период 2002-2023 гг. по ключевым словам: «рак», «цереброваскулярные осложнения», «лучевая терапия», «возраст», «доза облучения». Извлекаемые публикации включали автора(ов), год публикации, объектов исследования и их характеристики (количество, возраст, дозы облучения), размер выборки групп, основные результаты и оценку воздействия.

Критерии включения в обзор: дизайн исследований (поперечное, случай-контроль или когортное), в которых изучалась вероятность развития ЦВБ у получавших и не получавших лучевую терапию; доза облучения; наличие средних групповых значений (M) со стандартным отклонением (SD), стандартной ошибкой среднего (SE), значений относительного риска (OR) или достаточных данных для их расчета. Критерии исключения: небольшой размер выборки, недостаточная информация о воздействии факторов и о результатах исследования.

По названию и аннотации было отобрано 85 исследований, из которых критериям включения соответствовало 42 исследования. Систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов выполнялась в электронных таблицах Microsoft Excel 2016. Вероятность развития инсульта после лучевой терапии оценивали с использованием относительного риска (OR) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Для выявления взаимосвязи между зависимыми и независимыми переменными использовали корреляционно-регрессионный анализ. Оценка значимости различий проводилась при помощи критерия χ^2 . Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

В анализ было включено 12 исследований, содержащих цифровые данные (материал), позволяющие оценить вероятность развития цереброваскулярных осложнений, возникающих в отдаленном периоде после лучевой терапии. В табл. 1 представлены данные из публикаций, включенных в исследование.

Таблица 1. Данные из публикаций, включенных в исследование

Источник	Всего больных	Возраст, лет	Область облучения или вид рака	Средняя доза, Гр	Частота пациентов, %	
					С ЛТ / в т.ч. с инсультом	Без ЛТ / в т.ч. с инсультом
Haynes J.C. et al., 2002 [25]	413	80	Голова (шея)	64,14	70,5 / 6,9	29,5 / 7,4
Campen C.J. et al., 2012 [16]	431	21	Голова (шея)	54	61,0 / 4,9	39,0 / 0,6
Mueller S. et al., 2013 [34]	18204	20	Голова (шея)	50	77,9 / 2,1	22,1 / 0,4
van Dijk I.W. et al., 2016 [39]	1360	18	Голова (шея)	39,2	49,4 / 4,2	50,6 / 0,7
El-Fayech C. et al., 2017 [24]	3172	18	Голова (шея)	22	69,4 / 3,2	30,6 / 0,4
De Bruin M.L. et al., 2009 [21]	2201	52	Лимфома Ходжкина	66	27,7 / 3,4	72,3 / 0,1
Hung S.K. et al., 2014 [28]	560	65	Рак легкого	64,8	20,0 / 6,3	80,0 / 1,1
Arthurs E. et al., 2016 [12]	14069	55	Голова (шея)	Н/д	77,8 / 4,4	22,2 / 4,9
Huang Y.S. et al., 2011 [26]	10172	53	Голова (шея)	Н/д	56,8 / 2,9	43,2 / 2,9
Chu C.N. et al., 2013 [17]	4615	51,2	Голова (шея)	Н/д	77,9 / 1,6	22,1 / 2,0
van den Belt-Dusebout A.W. et al., 2006 [38]	2512	38,3	Рак яичек	Н/д	44,4 / 2,4	48,7 / 1,1
Donnellan E. et al., 2017 [23]	344	63	Средостение	Н/д	50,0 / 8,1	50,0 / 8,7

Примечание: Н/д – нет данных

Как видно из таблицы, в 8-и источниках область облучения являлась голова (шея), но дозы были приведены только в семи источниках. Статистически значимые различия между частотами инсульта среди пациентов с ЛТ и без ЛТ не обнаружены ($p > 0,05$).

Выявлена корреляция между возрастом и частотой инсульта среди пациентов после ЛТ и не получавших ЛТ – соответственно $r = 0,535$ ($p < 0,1$) и $r = 0,697$ ($p < 0,05$). Статистически значимой корреляции между дозой ЛТ и частотой инсульта не обнаружено ($r = 0,513$; $p > 0,05$).

Величину ОР инсульта рассчитывали от количества пациентов, прошедших ЛТ, с учетом области облучения или вида рака. Результаты оценки ОР представлены в табл. 2.

Таблица 2. Оценка взаимосвязи между количеством инсультов у пациентов, прошедших лучевую терапию, и у пациентов, проходивших лечение без облучения

Источник	Область облучения или вид рака	ОР (95% ДИ)	Хи-квадрат	Значение Р
Haynes J.C. et al., 2002 [25]	Голова (шея)	0,93 (0,41-2,1)	0,033	0,835
Campen C.J. et al., 2012 [16]	Голова (шея)	8,68 (1,13-67,01)	6,166	0,014
Mueller S. et al., 2013 [34]	Голова (шея)	4,95 (3,03-8,08)	50,18	<0,001
van Dijk I.W. et al., 2016 [39]	Голова (шея)	5,94 (2,28-15,47)	16,99	<0,001
El-Fayech C. et al., 2017 [24]	Голова (шея)	7,93 (2,89-21,78)	22,63	<0,001
De Bruin M.L. et al., 2009 [21]	Лимфома Ходжкина	54,86 (7,63-408,76)	51,02	<0,001
Hung S.K. et al., 2014 [28]	Рак легкого	5,54 (1,73-17,77)	11,26	0,003
Arthurs E. et al., 2016 [12]	Голова (шея)	0,89 (0,74-1,08)	1,4	0,239
Huang Y.S. et al., 2011 [26]	Голова (шея)	1,01 (0,8-1,27)	0,000	0,954
Chu C.N. et al., 2013 [17]	Голова (шея)	0,84 (0,5-1,39);	0,48	0,490
van den Belt-Dusebout A.W. et al., 2006 [38]	Рак яичек	2,14 (1,12-4,1)	5,5	0,026
Donnellan E. et al., 2017 [23]	Средостение	0,93 (0,43-1,99)	0,04	0,846

Анализ приведенных в табл. 2 данных, показывает, что при облучении головы частота статистически значимых значений ОР составила 50,0%, других локализаций – 75,0%. Наиболее высокий риск инсульта выявлен у пациентов с лимфомой Ходжкина (ОР=54,86, 95% ДИ: 7,63-

408,76; $p < 0,001$) [21], на 2-м и 3-м местах по этому показателю находятся пациенты после краниальной ЛТ – соответственно $OR = 8,68$ (1,13-67,01; $p = 0,014$) [16] и $OR = 7,93$ (2,89-21,78; $p < 0,001$) [24]. Для оценки влияния дозы на частоту инсульта сравнивали количество пациентов с высокой дозой с пациентами, облученными в меньших дозах. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3. Оценка взаимосвязи между дозой облучения и количеством инсультов у пациентов с лучевой терапией

Источник, область облучения или вид рака	Доза, Гр	Источник, область облучения или вид рака	Доза, Гр	ОР (95%ДИ)	χ^2	p
Голова (шея)						
Haynes J.C. et al., 2002 [25]	64,14	El-Fayech C. et al., 2017 [24]	22,0	2,25 (1,35-3,75)	10,08	0,003
		van Dijk I.W. et al., 2016 [39]	39,2	1,7 (0,94-3,07)	3,14	0,105
		Mueller S. et al., 2013 [34]	50,0	3,51 (2,2-5,61)	31,34	<0,001
		Campen C.J. et al., 2012 [16]	54,0	1,42 (0,69-2,91)	0,92	0,372
van Dijk I.W. et al., 2016 [39]	39,2	El-Fayech C. et al., 2017 [24]	22,0	1,32 (0,85-2,07)	1,53	0,216
Mueller S. et al., 2013 [34]	50			0,64 (0,49-0,83)	11,08	<0,001
Campen C.J. et al., 2012 [16]	54			1,58 (0,86-2,9)	2,25	0,133
Лимфома Ходжкина						
De Bruin M.L. et al., 2009 [21]	66,0	El-Fayech C. et al., 2017 [24]	22,0	1,09 (0,66-1,79)	0,11	0,739
		van Dijk I.W. et al., 2016 [39]	39,2	0,82 (0,46-1,46)	0,45	0,560
		Mueller S. et al., 2013 [34]	50,0	1,7 (1,08-2,67)	5,45	0,029
		Campen C.J. et al., 2012 [16]	54,0	0,69 (0,34-1,39)	1,1	0,340
Рак легкого						
Hung S.K. et al., 2014 [28]	64,8	El-Fayech C. et al., 2017 [24]	22,0	2,03 (0,91-4,52)	3,12	0,096
		van Dijk I.W. et al., 2016 [39]	39,2	1,6 (0,68-3,76)	1,19	0,311
		Mueller S. et al., 2013 [34]	50,0	3,17 (1,46-6,88)	9,54	0,009
		Campen C.J. et al., 2012 [16]	54,0	1,28 (0,05-3,3)	0,27	0,619

Из табл. 3 видно, что у пациентов после краниальной ЛТ, риск инсульта у облученных в дозе 64,14 Гр [25] в 2,25 (1,35-3,75; $p = 0,003$) и в 3,51 (2,2-5,61; $p < 0,001$) раза превышал вероятность этого осложнения у пациентов, облученных в дозах соответственно 22,0 Гр [24] и 50,0 Гр [34]. При сравнении пациентов, облученных в дозах 22,0 Гр [24] и 50,0 Гр [34], оказалось, что риск инсульта у облученных в меньшей дозе [24] в 1,56 ($p < 0,001$) раза превышал риск у облученных в более высокой дозе [34].

Риск инсульта у пациентов с лимфомой Ходжкина [21] и раком легкого [28], облучавшихся соответственно в дозах 66,0 и 50,0 Гр, в 1,7 (1,08-2,67; $p = 0,029$) и в 3,17 (1,46-6,88; $p = 0,009$) раза превышал риск этой патологии у пациентов после краниальной ЛТ [34]. Риск инсульта у пациентов с раком легкого [28] в 1,87 ($p = 0,179$) раза выше, чем у пациентов с лимфомой Ходжкина [21].

При сравнении пациентов с облучением головы по возрасту установлено, что вероятность инсульта у пациентов в возрасте 18 лет [39] в 1,46 (0,97-2,2; $p = 0,067$) и 2,61 (1,65-4,12; $p < 0,001$) раза выше, чем у пациентов соответственно 53 [9] и 51,2 [17] лет. Влияние возраста и дозы облучения на частоту инсульта изучали с помощью корреляционно-регрессионного анализа. Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4. Зависимость частоты инсульта от возраста и дозы облучения

Факторы риска инсульта	Итоговые статистики		
	R	R ²	P
Возраст пациентов, проходивших ЛТ	0,535	0,287	0,073
Возраст пациентов, не проходивших ЛТ	0,697	0,486	0,012
Доза облучения	0,602	0,363	0,282

Из табл. 4 видно, что влияние возраста статистически значимо у пациентов, не получавших ЛТ, и довольно близко к этому уровню у пациентов после ЛТ. Доза облучения, как фактор риска возникновения инсульта, статистически не значим. Вклад в дисперсию, объясненную этими факторами, составил соответственно 89,8 и 10,2%.

Обсуждение результатов исследования

В качестве основного показателя связи между лучевой терапией и частотой инсульта использовался относительный риск. Оценить величину эффекта по среднегодовой частоте инсультов не представилось возможным из-за отсутствия или недостаточности таких данных в изученной литературе.

Оценка риска инсульта в отдаленном периоде базировалась в основном на данных источников, в которых исследовались последствия краниальной лучевой терапии. Обнаружена близкая к статистически значимой корреляция между возрастом и частотой инсульта у пациентов после ЛТ ($r = 0,535$; $p < 0,1$), у пациентов, не получавших ЛТ, эта ассоциация более высокая ($r = 0,697$; $p < 0,05$). Статистически значимой корреляции между дозой ЛТ и частотой инсульта не установлено ($r = 0,513$; $p > 0,05$). Возможно, это связано с тем, что дозы были приведены только в семи источниках, кроме того, оказывает влияние и размер выборки, разный во всех анализируемых источниках.

Статистически значимое повышение риска инсульта после ЛТ наблюдалось при некоторых видах рака и более молодом возрасте пациентов, в частности, риск инсульта у пациентов с раком головы и шеи был самым высоким у лиц моложе 40 лет [17]. У пациентов в возрасте > 60 лет риск был ниже, а у пациентов до 60 лет частота инсультов после облучения обратно пропорциональна возрасту [27]. Обратная связь цереброваскулярной болезни с возрастом ($r = - 0,924$; $p = 0,249$) обнаружена и у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС [7].

Важную роль играют такие факторы, как область облучения [13], доза и вид рака. Наиболее высокий риск инсульта в зависимости от области облучения или вида рака выявлен у пациентов с лимфомой Ходжкина (54,86; $p < 0,001$) [21], риск инсульта у пациентов после краниальной ЛТ (8,68; $p = 0,014$) [16] и (7,93; $p < 0,001$) [24] ниже риска при лимфоме Ходжкина соответственно в 6,3 и 6,9 раза. Влияние области облучения на вероятность инсульта было выявлено и в других исследованиях [34, 23]. Оценка влияния дозы у пациентов с облучением головы показала, что риск инсульта у облученных в дозе 64,14 Гр [25] в 2,25 ($p = 0,003$) и в 3,51 ($p < 0,001$) раза превышал риск у пациентов, облученных в дозах соответственно 22 Гр [24] и 50 Гр [34]. При сравнении сопоставимых по возрасту пациентов с дозами 22,0 [24] и 50,0 Гр [34] повышенный риск инсульта (1,56; $p = 0,001$) обнаружен у пациентов с меньшей дозой [24], что, возможно, обусловлено различием в размерах выборки (табл. 1).

Риск инсульта у пациентов с лимфомой Ходжкина [21] и раком легкого [28], облучавшихся соответственно в дозах 66,0 и 50,0 Гр, в 1,7 ($p = 0,029$) и в 3,17 ($p = 0,009$) раза выше риска инсульта у пациентов [34] после краниальной ЛТ. Риск инсульта у пациентов с раком легкого [28] в 1,87 раза выше, чем у пациентов с лимфомой Ходжкина [21], выявленное различие статистически не значимо ($p = 0,179$).

Объяснённая влиянием двух факторных признаков (возраст и доза облучения) дисперсия достигает 66,3%, в том числе 89,8% обусловлено влиянием возраста и 10,2% – дозой облучения.

Возможно [27], что частота инсульта после противоопухолевого лечения связана не только с дозой и областью облучения, но и с интервалом лучевой терапии, а также с другими факторами, такими как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца [41].

Повышенная частота цереброваскулярной патологии наблюдается также и при облучении в малых дозах. Риск заболеваемости цереброваскулярными болезнями (МКБ-10: I60-I69) ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС и смертности по этой причине зависел от дозы

облучения, периода (времени входа в зону аварии) и длительности участия в аварийно-восстановительных работах. К группе повышенного риска по заболеваемости относятся ЛПА 1986 года, облученные в дозе $>0,15$ Гр менее чем за 6 недель, коэффициент избыточного относительного риска у них составляет $ERR/Гр = 0,64$ (95% ДИ: 0,38-0,93; $p < 0,001$) [29]. Избыточный относительного риска (ERR) смертности ликвидаторов от цереброваскулярных заболеваний равен 1,13 (95% ДИ: 0,02-2,59; $p = 0,05$) [2, 3].

Заключение

Рост распространенности цереброваскулярных осложнений среди пациентов с онкологическими заболеваниями ведет к увеличению риска нежелательных последствий противоопухолевого лечения, влияющих на качество жизни и выживаемость в отдаленном периоде. Негативные последствия высокодозной лучевой терапии требуют повышения эффективности диагностики, методов профилактики и лечения цереброваскулярных осложнений в межкурсовой период и по завершении противоопухолевого лечения. Частота развития этих последствий зависит не только от противоопухолевой терапии, но и от факторов риска цереброваскулярной патологии, возникших до онкологического заболевания. Цереброваскулярные заболевания возникают не только у онкологических пациентов после лучевой терапии в высоких дозах, но и при облучении в малых дозах у лиц, профессионально контактирующих с источниками ионизирующего излучения, и участников ликвидации последствий радиационных аварий.

Проблема предупреждения и снижения частоты отдаленных последствий радиационного воздействия продолжает оставаться актуальной. Для её решения необходима разработка на основе современных достижений целенаправленных стратегий диагностики, профилактики и лечения онкологических больных и участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской аварии с высоким риском развития цереброваскулярных заболеваний.

Литература (references)

1. Бокерия О.Л., Жукова Л.Г. Кардиоонкология (обзор современной литературы и собственный опыт) // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2017. – Т.18, №6. – С. 195. [Bokeriya O.L., Zhukova L.G. Byulleten' NTsSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN. *Serdechno-sosudistye zabolovaniya*. Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular diseases. – 2017. – V.18, NS6. – P. 195. (in Russian)]
2. Иванов В.К., Кашеев В.В., Чекин С.Ю. и др. Заболеваемость и смертность участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: оценка радиационных рисков, период наблюдения 1992-2008 гг. // Радиационная гигиена. – 2011. – Т.4, №2. – С. 40-49. [Ivanov V.K., Kashcheev V.V., Chekin S.Yu. i dr. *Radiatsionnaya gigiena*. Radiation Hygiene. – 2011. – V.4, N2. – P. 40-49. (in Russian)]
3. Иванов В.К., Максютов М.А., Чекин С.Ю. и др. Риски цереброваскулярных заболеваний среди ликвидаторов аварии на ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2005. – Т.45, №3. – С. 261-270. [Ivanov V.K., Maksoutov M.A., Chekin S.Yu. i dr. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*. Radiation biology. Radioecology. – 2005. – V.45, N3. – P. 261-270. (in Russian)]
4. Кравченко М.А., Варакин Ю.Я., Гнедовская Е.В., Андреева О.С. Факторы риска, цереброваскулярная и кардиальная патология, выявляемые при скрининге открытой популяции // Здравоохранение Таджикистана. – 2015. – №1(324). – С. 14-20. [Kravchenko M.A., Varakin Yu.Ya., Gnedovskaya E.V., Andreeva O.S. *Zdravookhranenie Tadjikistana*. Health Care of Tajikistan. – 2015. – N1(324). – P. 14-20. (in Russian)]
5. Кушнарева Е.А., Шугинова Т.Н. Оценка сердечно-сосудистой коморбидности онкологических пациентов и анализ потенциальных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений терапии Checkpoint-ингибиторами // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, №12. – С. 4697. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4697> [Kushnareva E.A., Shuginova T.N. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. Russian Journal of Cardiology. – 2021. – V.26, N12. – P. 4697. (in Russian)]
6. Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016 // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №3. – С. 105-139. [*Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. Russian Journal of Cardiology. – 2017. – N3. – P. 105-139. (in Russian)]
7. Мешков Н.А., Куликова Т.А., Вальцева Е.А. Клинико-эпидемиологическая оценка влияния факторов риска на развитие болезней системы кровообращения у ликвидаторов последствий Чернобыльской

- катастрофы // Радиация и риск (Бюллетень НРЭР). – 2016. – Т.25, №1. – С. 94-107. [Meshkov N.A., Kulikova T.A., Valtseva E.A. *Radiatsiya i risk (Byulleten' NRER)*. Radiation and Risk. – 2016. – V.25, N1. – P. 94-107. (in Russian)]
8. Рамазанов Г.Р., Ковалева Э.А., Шамалов Н.А. Онкологические заболевания как фактор риска криптогенного инсульта // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2021. – Т.10, №4. – С. 778–786. [Ramazanov G.R., Kovaleva E.A., Shamalov N.A. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'*. Russian Sklifosovsky journal of emergency medical care. – 2021. – V.10, N4. – P. 778–786. (in Russian)]
 9. Adams H.P. Jr. Cancer and Cerebrovascular Disease // *Current neurology and neuroscience reports*. – 2019. – V.19, N10. – P. 73.
 10. Adams H.P. Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E. 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // *Stroke*. – 1993. – V.24, N1. – P. 35-41.
 11. Albano D., Benenati M., Bruno A. et al. SIRM Working Group. Imaging side effects and complications of chemotherapy and radiation therapy: a pictorial review from head to toe // *Insights Imaging*. – 2021. – V.12, N1. – P. 76.
 12. Arthurs E., Hanna T.P., Zaza K. et al. Stroke After Radiation Therapy for Head and Neck Cancer: What Is the Risk? // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2016. – V.96, N3. – P. 589-96.
 13. Bang O.Y., Chung J.W., Lee M.J. et al. OASIS-Cancer Study Investigators. Cancer-Related Stroke: An Emerging Subtype of Ischemic Stroke with Unique Pathomechanisms // *Journal of Stroke*. – 2020. – V. 22, N1. – P. 1-10.
 14. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report from the American Heart Association // *Circulation*. – 2019. – V.139, N10. – P. e56-e528.
 15. Cacho-Díaz B., Lorenzana-Mendoza N.A., Spínola-Maróño H. et al. Comorbidities, Clinical Features, and Prognostic Implications of Cancer Patients with Cerebrovascular Disease // *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*. – 2018. – V.27, N2. – P. 365-371.
 16. Campen C.J., Kranick S.M., Kasner S.E. et al. Cranial irradiation increases risk of stroke in pediatric brain tumor survivors // *Stroke*. – 2012. – V.43, N11. – P. 3035-3040.
 17. Chu C.N., Chen P.C., Bai L.Y. et al. Young nasopharyngeal cancer patients with radiotherapy and chemotherapy are most prone to ischaemic risk of stroke: a national database, controlled cohort study // *Clinical otolaryngology and allied sciences*. – 2013. – V38, N1. – P. 39-47.
 18. Chu T.F., Rupnick M.A., Kerkela R. et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib // *Lancet*. – 2007. – V.370, N9604. – P. 2011-9.
 19. Dardiotis E., Aloizou A.M., Markoula S. et al. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review) // *International Journal of Oncology*. – 2019. – V.54, N3. – P. 779-796.
 20. Dauer L., Yorke E., Williamson M. et al. Radiotherapeutic implications of the updated ICRP thresholds for tissue reactions related to cataracts and circulatory diseases // *Annals of the ICRP*. – 2018. – V.47, N3-4. – P. 196-213.
 21. De Bruin M.L., Dorresteijn L.D., van't Veer M.B. et al. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2009. – N101, N13. – P. 928-37.
 22. Donkor E.S. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life // *Stroke research and treatment*. – 2018. – N2018. – P. 3238165.
 23. Donnellan E., Masri A., Johnston D.R. et al. Long-Term Outcomes of Patients with Mediastinal Radiation-Associated Severe Aortic Stenosis and Subsequent Surgical Aortic Valve Replacement: A Matched Cohort Study // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – V.6, N5. – P. e005396.
 24. El-Fayech C., Haddy N., Allodji R.S. et al. Cerebrovascular diseases in childhood cancer survivors: role of the radiation dose to Willis circle arteries // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2017. – V.97, N2. – P. 278-286.
 25. Haynes J.C., Machtay M., Weber R.S. et al. Relative risk of stroke in head and neck carcinoma patients treated with external cervical irradiation // *Laryngoscope*. – 2002. – V.112, N10. – P. 1883-1887.
 26. Huang Y.S., Lee C.C., Chang T.S. et al. Increased risk of stroke in young head and neck cancer patients treated with radiotherapy or chemotherapy // *Oral oncology*. – 2011. – V.47, N11. – P. 1092-1097.
 27. Huang R., Zhou Y., Hu S. et al. Radiotherapy Exposure in Cancer Patients and Subsequent Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Frontiers in neurology*. – 2019. – N10. – P. 233.
 28. Hung S.K., Lee M.S., Chiou W.Y. et al. High incidence of ischemic stroke occurrence in irradiated lung cancer patients: a population-based surgical cohort study // *PLoS one*. – 2014. – V.9, N4. – P. e94377.
 29. Kashcheev V.V., Chekin S.Y., Maksioutov M.A. et al. Radiation-epidemiological Study of Cerebrovascular Diseases in the Cohort of Russian Recovery Operation Workers of the Chernobyl Accident // *Health physics*. – 2016. – V.111, N2. – P. 192-197.

30. Kim S.G., Hong J.M., Kim H.Y. et al. Ischemic stroke in cancer patients with and without conventional mechanisms: a multicenter study in Korea // *Stroke*. – 2010. – V.41, N4. – P. 798-801.
31. Koutroumpakis E., Deswal A., Yusuf S.W. et al. Radiation-Induced Cardiovascular Disease: Mechanisms, Prevention, and Treatment // *Current oncology reports*. – 2022. – V.24, N5. – P. 543-553.
32. Liu X.C., Zhou P.K. Tissue Reactions and Mechanism in Cardiovascular Diseases Induced by Radiation // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – V.23, N23. – P. 14786.
33. Miller K.D., Nogueira L., Mariotto A.B. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2019. – V.69, N5. – P. 363-385.
34. Mueller S., Fullerton H.J., Stratton K. et al. Radiation, atherosclerotic risk factors, and stroke risk in survivors of pediatric cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2013. – V.86, N4. – P. 649-655.
35. Nottage K.A., Ness K.K., Li C. et al. Metabolic syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia – from the St. Jude lifetime cohort // *British Journal of Haematology*. – 2014. – V.165, N3. – P. 364-374.
36. Sturgeon K.M., Deng L., Bluethmann S.M. et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients // *European heart journal*. – 2019. – V.40, N48. – P. 3889-3897.
37. Nag T., Taub C., Khan M.H., Aronow W.S. Подходы к лечению сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с онкологическими заболеваниями и с тромбоцитопенией // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. – 2018. – Т.6, №19. – С. 4-16. [*Mezhdunarodnyi zhurnal serdtsa i sosudistykh zabolevanii*. *International Heart and Vascular Disease Journal*. – 2018. – V.6, N19. – P. 4-16. (in Russian)]
38. Van den Belt-Dusebout A.W., Nuver J., de Wit R. et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2006. – V.24, N3. – P. 467-475.
39. Van Dijk I.W., van der Pal H.J., van Os R.M. et al. Risk of Symptomatic Stroke After Radiation Therapy for Childhood Cancer: A Long-Term Follow-Up Cohort Analysis // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2016. – V.96, N3. – P. 597-605.
40. Woock M., Martinez-Majander N., Seiffge D.J. et al. Cancer and stroke: commonly encountered by clinicians, but little evidence to guide clinical approach // *Therapeutic advances in neurological disorders*. – 2022. – N15. – P. 17562864221106362.
41. Wu Y.T., Chen C.Y., Lai W.T. et al. Increasing risks of ischemic stroke in oral cancer patients treated with radiotherapy or chemotherapy: a nationwide cohort study // *Int J Neurosci*. – 2015. – V.125, N11. – P. 808-816.
42. Yeh E.T., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – V.53, N24. – P. 2231-2247.

Информация об авторах

Мешков Николай Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕН, член Российской научной комиссии по радиологической защите при РАН, Заслуженный врач Российской Федерации, главный научный сотрудник ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. E-mail: professor12@yandex.ru

Солодкий Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Заслуженный врач Российской Федерации, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. E-mail: mailbox@mcrr.rssi.ru

Куликова Татьяна Анатольевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением «Российского научного центра рентгенорадиологии» Минздрава России. E-mail: tkulikova61@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24.01.2024

Принята к печати 15.03.2024