

Исследование факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших комплексное лечение по поводу краниальных и краниоспинальных опухолей в детстве

Новикова А. И.¹, Полтавская М. Г.¹, Павлова М. Г.¹, Чомахидзе П. Ш.¹, Сотников В. М.², Потемкина Н. А.¹, Быкова А. А.¹, Салпагарова З. К.¹, Фашафша З. З. А.¹, Соболева Т. В.¹, Андреева О. В.¹, Желудкова О. Г.³, Андреев Д. А.¹

Цель. Изучить традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), показатели эндотелиальной функции и толерантности к нагрузке у пациентов, перенесших в детстве комплексное лечение по поводу краниальных и краниоспинальных опухолей, включавшее лучевую терапию.

Материал и методы. Сопоставлены данные обследования 48 пациентов, перенесших в детстве лечение по поводу опухолей мозга с применением краниального и краниоспинального облучения (средний возраст 21,7±4,3 года, средний срок после окончания лечения 6,9±5,4 года), и 20 здоровых добровольцев. Методы обследования включали анализ липидного профиля, исследование жесткости сосудов и эндотелиальной функции с применением фотоплетизмографического метода и окклюзионной пробы, кардиопульмональный тест, а у пациентов, перенесших краниоспинальное облучение, — также эхокардиографию (ЭхоКГ) и ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов.

Результаты. У пациентов, перенесших лечение по поводу опухоли головного мозга, по сравнению со здоровыми лицами выявлены более низкое артериальное давление, более высокая частота сердечных сокращений (ЧСС), значительно более низкая физическая работоспособность (пиковое потребление кислорода 19,8±6,4 мл×мин⁻¹×кг vs 30,3±5,8 мл×мин⁻¹×кг, p<0,0001) и более высокая распространенность дислипидемии (56% vs 5%, p<0,0001), а также повышение индекса аугментации, свидетельствующего о большей жесткости крупных сосудов (-7,3±16,3 vs -20,3±7,9, p=0,001), и тенденция к снижению индекса окклюзии (p=0,051). При ЭхоКГ и ультразвуковом дуплексном сканировании сосудов радиоассоциированных изменений не выявлено.

Заключение. Определение механизмов и прогностической значимости выявленных факторов риска ССЗ (дислипидемия, снижение толерантности к физической нагрузке, повышение ЧСС и жесткости сосудистой стенки) у данной категории пациентов требует дальнейших исследований. Следует рекомендовать регулярный мониторинг факторов риска, в первую очередь, липидного профиля, и применение профилактических мер, рекомендуемых лицам с повышенным риском ССЗ.

Ключевые слова: опухоли головного мозга у детей, риск сердечно-сосудистых заболеваний, лучевая терапия, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, кардиопульмональное тестирование.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБУ Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России, Москва; ³ГБУЗ НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Москва, Россия.

Новикова А. И.* — ассистент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-2972-1795, Полтавская М. Г. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-4463-2897, Павлова М. Г. — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-6073-328X, Чомахидзе П. Ш. — д.м.н., профессор кафедры

кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, г.н.с. научно-исследовательского центра мирового уровня "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0003-1485-6072, Сотников В. М. — д.м.н., профессор, зав. отделом Методический аккредитационно-симуляционный центр по специальности "радиотерапия", ORCID: 0000-0003-0498-314X, Потемкина Н. А. — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-5296-9313, Быкова А. А. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-2035-2340, Салпагарова З. К. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-3279-7566, Фашафша З. З. А. — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, н.с. научно-исследовательского центра мирового уровня "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0001-5473-3101, Соболева Т. В. — студентка 5 курса лечебного факультета 84 группы, ORCID: 0000-0003-4509-1068, Андреева О. В. — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-3028-7124, Желудкова О. Г. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-8607-3635, Андреев Д. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0276-7374.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alena.ru89@inbox.ru

АД — артериальное давление, ЗНО — злокачественное новообразование, ЛТ — лучевая терапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХТ — химиотерапия, ЦНС — центральная нервная система, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭСМ — эргоspiromетрия, ЭхоКГ — эхокардиография, VO_{2peak} — пиковое потребление кислорода.

Рукопись получена 31.07.2022

Рецензия получена 24.09.2022

Принята к публикации 29.09.2022



Для цитирования: Новикова А. И., Полтавская М. Г., Павлова М. Г., Чомахидзе П. Ш., Сотников В. М., Потемкина Н. А., Быкова А. А., Салпагарова З. К., Фашафша З. З. А., Соболева Т. В., Андреева О. В., Желудкова О. Г., Андреев Д. А. Исследование факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших комплексное лечение по поводу краниальных и краниоспинальных опухолей в детстве. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5175. doi:10.15829/1560-4071-2022-5175. EDN FTMPUO

Risk factors for cardiovascular diseases in patients received complex treatment for cranial and craniospinal tumors in childhood

Novikova A. I.¹, Poltavskaya M. G.¹, Pavlova M. G.¹, Chomakhidze P. Sh.¹, Sotnikov V. M.², Potemkina N. A.¹, Bykova A. A.¹, Salpagarova Z. K.¹, Fashafsha Z. Z. A.¹, Soboleva T. V.¹, Andreeva O. V.¹, Zheludkova O. G.³, Andreev D. A.¹

Aim. To study the traditional risk factors for cardiovascular disease (CVD), indicators of endothelial function and exercise tolerance in patients received complex treatment for cranial and craniospinal tumors in childhood, including radiation therapy.

Material and methods. We compared examination data of 48 patients who underwent treatment for brain tumors using cranial and craniospinal irradiation in childhood (mean age, 21,7±4,3 years, mean period after the end of treatment, 6,9±5,4 years), and 20 healthy volunteers. Examination methods included assessment of lipid profile, vascular stiffness and endothelial function using the Photoplethysmography and occlusion test, cardiopulmonary test, and in patients who underwent craniospinal irradiation, also echocardiography and duplex ultrasound of extracranial arteries.

Results. Compared to healthy individuals, patients after a brain tumor were found to have lower blood pressure, higher heart rate (HR), significantly lower exercise performance (peak oxygen consumption, 19,8±6,4 ml×min⁻¹×kg vs 30,3±5,8 ml×min⁻¹×kg, p<0,0001) and a higher prevalence of dyslipidemia (56% vs 5%, p<0,0001), as well as an increase in the augmentation index, indicating higher stiffness of large vessels (-7,3±16,3 vs -20,3±7,9, p=0,001), and a trend towards a decrease in the occlusion index (p=0,051). Echocardiography and duplex ultrasound revealed no radiation-associated abnormalities.

Conclusion. Determining the mechanisms and prognostic significance of the identified risk factors for CVD (dyslipidemia, decreased exercise tolerance, increased heart rate and vascular stiffness) in this category of patients requires further research. Regular monitoring of risk factors, primarily the lipid profile, and the use of preventive measures for individuals with an increased risk of CVD should be recommended.

Keywords: brain tumors in children, risk of cardiovascular disease, radiation therapy, dyslipidemia, endothelial dysfunction, cardiopulmonary testing.

Relationships and Activities: none.

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²Methodological accreditation and simulation center of the Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology, Moscow; ³Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia.

Novikova A. I.* ORCID: 0000-0003-2972-1795, Poltavskaya M. G. ORCID: 0000-0003-4463-2897, Pavlova M. G. ORCID: 0000-0001-6073-328X, Chomakhidze P. Sh. ORCID: 0000-0003-1485-6072, Sotnikov V. M. ORCID: 0000-0003-0498-314X, Potemkina N. A. ORCID: 0000-0001-5296-9313, Bykova A. A. ORCID: 0000-0002-2035-2340, Salpagarova Z. K. ORCID: 0000-0002-3279-7566, Fashafsha Z. Z. A. ORCID: 0000-0001-5473-3101, Soboleva T. V. ORCID: 0000-0003-4509-1068, Andreeva O. V. ORCID: 0000-0002-3028-7124, Zheludkova O. G. ORCID: 0000-0002-8607-3635, Andreev D. A. ORCID: 0000-0002-0276-7374.

*Corresponding author:
alena.ru89@inbox.ru

Received: 31.07.2022 **Revision Received:** 24.09.2022 **Accepted:** 29.09.2022

For citation: Novikova A. I., Poltavskaya M. G., Pavlova M. G., Chomakhidze P. Sh., Sotnikov V. M., Potemkina N. A., Bykova A. A., Salpagarova Z. K., Fashafsha Z. Z. A., Soboleva T. V., Andreeva O. V., Zheludkova O. G., Andreev D. A. Risk factors for cardiovascular diseases in patients received complex treatment for cranial and craniospinal tumors in childhood. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5175. doi:10.15829/1560-4071-2022-5175. EDN FTMPUO

У лиц, перенесших злокачественное новообразование (ЗНО) в детском и подростковом возрасте, повышен риск инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности, в первую очередь в связи с применением антрациклинов и лучевой терапии (ЛТ) на область грудной клетки и шеи [1]. Ионизирующая радиация вызывает повреждение и дисфункцию эндотелия, и риск сердечно-сосудистых осложнений зависит от дозы, полученной сердцем и сосудами. К другим факторам риска (ФР) относятся особенности самой опухоли, тип операции, количество курсов и вид химиотерапии (ХТ); пересадка стволовых клеток, сочетание нескольких видов лечения, Вероятность неблагоприятных эффектов со временем увеличивается¹. Для сердечно-сосудистого прогноза у больных, перенесших комплексное лечение в детстве, значение имеют традиционные ФР, включая дислипидемию и инсулинорезистентность [2]. Одним из неблагоприятных предикторов является снижение толерантности к физической нагрузке,

генез которого, вероятно, многофакторный и включает токсичность ЛТ и ХТ [3].

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) занимают одно из ведущих мест среди всех ЗНО у детей и подростков. Благодаря современному лечению, включающему оперативное удаление образования, ЛТ и ХТ, пятилетняя выживаемость пациентов в возрасте до 20 с краниальными и краниоспинальными опухолями составляет 74% [1]. Одновременно с улучшением онкологического прогноза возрастает актуальность проблемы поздних осложнений терапии, в т.ч. сердечно-сосудистых. Известно, что после перенесенной в детстве ЛТ на область головы и шеи пропорционально кумулятивной дозе облучения возрастает риск инсульта [1, 4], как в связи с ранним атеросклерозом магистральных артерий головы, так и за счет поражения микроциркуляторного русла [5].

Вопросы кардиоваскулярного прогноза, ФР и возможности профилактики у этой специфической группы пациентов изучены мало. В частности, неизвестно, повышает ли риск кардиальных осложнений краниоспинальная ЛТ, при которой сердце может получать некоторую дозу ионизирующей радиации.

¹ PDQ® Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Late Effects of Treatment for Childhood Cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/late-effects-pdq>.

Недостаточно изучено прогностическое значение характерных для пациентов гормональных нарушений. Отсутствуют данные о доклинических поражениях сосудов и их значимости, о толерантности к физической нагрузке и механизмах ее снижения, о ранних предикторах и возможности специфической первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Целью исследования было изучение ФР ССЗ, показателей эндотелиальной функции и толерантности к нагрузке у пациентов, перенесших комплексное лечение по поводу краниальных и краниоспинальных опухолей в детстве.

Материал и методы

Одномоментное сравнительное исследование проведено на базе кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, кафедры эндокринологии № 1, Университетских клинических больниц № 1 и № 2 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России. В исследование включено 68 человек: 48 пациентов, перенесших комплексное лечение по поводу краниальных и краниоспинальных опухолей в детстве (основная группа), и 20 здоровых лиц (контрольная группа).

Критериями включения в основную группу были: возраст от 16 до 40 лет, перенесенное краниальное и/или краниоспинальное облучение в детском или подростковом возрасте, завершение ЛТ ≥ 1 года до включения в исследование. Критерии включения в контрольную группу: здоровые добровольцы, сравнимые по полу и возрасту. Не включали беременных, пациентов с психическими заболеваниями, препятствовавшими проведению исследования.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол был одобрен Этическим комитетом Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Несовершеннолетние подписывали согласие в присутствии родителей.

Обследование включало сбор анамнеза, физикальное исследование, регистрацию электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях (аппарат CS-200 Office, Schiller, Швейцария), исследование липидного профиля (за дислипидемию принимали наличие хотя бы одного показателя, выходящего за пределы нормы), гормонального профиля, кардиопульмональный нагрузочный тест (эргоспирометрия, ЭСМ), исследование эндотелиальной функции и жесткости сосудов. У пациентов основной группы проведена также трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), а у пациентов, перенесших краниоспиналь-

Таблица 1

Характеристика пациентов, перенесших лечение по поводу краниальных и краниоспинальных опухолей в детстве

Параметр	Значение
Возраст на момент постановки диагноза, лет	13,6±4,3
Средний срок от постановки диагноза, лет	7,9±5,3
Средний срок после окончания лечения, лет	6,9±5,4
Гистологический диагноз, n (%):	
— медуллобластома	25 (52,1)
— астроцитомы	5 (10,4)
— герминомы	8 (16,7)
— примитивные опухоли	3 (6,2)
— другой тип опухолей	7 (14,5)
Гормональные изменения, n (%):	
— соматотропная недостаточность	32 (66,7)
— вторичный гипокортицизм	25 (52,1)
— вторичный гипотиреоз	28 (58,3)
— гипогонадизм	28 (58,3)
Перенесенные типы лечения, n (%):	
— химиотерапия	43 (89,6)
— лучевая терапия	48 (100)
— гамма-нож	1 (2,1)
— хирургическое вмешательство	40 (83,3)
Противоопухолевые препараты, n (%):	
— карбоплатин	3 (6,4)
— цисплатин	31 (64,6)
— этопозид	9 (18,7)
— ифосфамид	6 (12,6)
— циклофосфамид	4 (8,4)
— эндоксан	2 (4,2)
— темодал	9 (18,7)
— ломустин	28 (58,3)
— винкристин	29 (60,4)
— этограй	2 (4,2)
— цитозар	1 (2,1)
Среднее количество циклов химиотерапии, n	9,1±6,9
Средняя доза ЛТ в зависимости от региона облучения, Грей:	
КОД	32,9±9,9
КСОД	33,9±3,6
ЗДКЛТ-КСО	35,2
ЗДКЛТБ	60,0
ЗДКЛТМ	40,0
ЛООД	50,2±9,7
ЗЧЯОД	58,1±13,9
Доза на метастазы	36,4±18,0

Сокращения: КОД — общая краниальная доза, КСОД — общая краниоспинальная доза, ЛООД — общая доза на ложе опухоли, ЛТ — лучевая терапия, ЗЧЯОД — общая доза на область задней черепной ямки, ЗДКЛТ-КСО — 3D конформная лучевая терапия краниоспинальной области, ЗДКЛТБ — 3D конформная лучевая терапия буст, ЗДКЛТМ — 3D конформная лучевая терапия на метастазы.

ное облучение — дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов (Philips iU22, США).

ЭхоКГ выполнялась на сканере "Dimension/Vivid 7 PRO" (General Electric Medical System, Норвегия) с определением размеров камер, толщины стенок сердца, состояния магистральных сосудов, клапан-

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов, перенесших онкологическое лечение в детстве, и здоровых лиц

Параметр	Основная группа (n=48)	Контрольная группа (n=20)	Значение p
Возраст, лет	21,7±4,3	25,2± 2,4	0,0003
Мужчины, n (%)	20 (42)	7 (35)	0,6008
Рост, см	162,5±12,9	173,6±7,9	0,0007
Вес, кг	59,3±17,7	66,2±10,7	0,1082
Индекс массы тела, кг/м ²	22,0±4,2	21,9±2,7	0,9035
Курение, n (%)	1 (2,1)	8 (40)	0,0001
Среднее АД	75,8±8,8	82,1±8,3	0,011
Число сердечных сокращений	81,3±12,7	74,2±7,8	0,011
Показатели переносимости физической нагрузки			
VO ₂ реак, мл×мин ⁻¹ ×кг	19,8±6,4	30,3±5,8	<0,0001
VO ₂ реак, % от нормы	50,6±16,8	85,8±11,4	<0,0001
Анаэробный порог, мл×мин ⁻¹ ×кг	14,5±3,7	16,4±3,9	0,3147
Mets	7,1±2,6	8,9±1,5	0,0032
PetCO ₂ rest, мм рт.ст.	26,5±4,8	28,8±5,4	0,3005
PetCO ₂ peak, мм рт.ст.	36,3±5,2	40,6±4,0	0,0093
VE/VCO ₂ , %	29,9±5,1	23,6±3,6	0,0437
Данные липидного спектра			
Общий холестерин, ммоль/л	5,4±1,3	4,8±2,4	0,1275
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,2±1,0	2,8±0,9	0,2171
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,5±0,5	1,5±0,4	0,3877
ХС-ЛОНП, ммоль/л	0,6±0,5	0,3±0,1	0,0035
ТГ, ммоль/л	1,2±0,6	0,7±0,3	0,0044
Дислипидемия, n (%)	27 (56)	1 (5)	<0,0001
Показатели функции эндотелия и жесткости сосудов			
Сдвиг фазы, msec	-11,5±10,6	-11,9±12,8	0,3280
Индекс окклюзии	2,0±0,7	2,4±0,7	0,0511
SPa, мм рт.ст.	93,7±10,1	100,3±6,6	0,0058
SI, msec	7,7±0,7	7,3±0,7	0,7358
RI, %	37,5±17,8	29,3±8,2	0,0951
Alp75, %	-7,3±16,3	-20,3±7,9	0,001
Наличие эндотелиальной дисфункции, n (%)	23 (47)	9 (45)	0,7879

Сокращения: АД — артериальное давление, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности, Alp75 — индекс аугментации, нормализованный для частоты пульса 75 уд./мин, METS — метаболический эквивалент нагрузки, SI — индекс жесткости крупных артерий, SPa — систолическое давление в проксимальном отделе аорты, PetCO₂ rest — парциальное давление CO₂ в выдыхаемом воздухе в покое, PetCO₂ peak — парциальное давление CO₂ в выдыхаемом воздухе при нагрузке, RI — индекс отражения, VE/VCO₂ — вентиляторный эквивалент по CO₂, VO₂ реак — пиковое потребление кислорода, % VO₂ реак — пиковое потребление кислорода в % от нормы.

ного аппарата, легочной гипертензии; фракции выброса методом Симпсона, интеграла линейной скорости кровотока, диастолической функции.

ЭСМ выполняли с помощью системы Schiller CS-200 (Швейцария) в режиме анализа каждого дыхательного цикла с автоматическим усреднением данных каждые 30 сек до появления критериев остановки и/или жалоб выраженностью ≥7 баллов по 10-балльной шкале Борга. Применяли различные протоколы нагрузки — BRUCE, modified BRUCE, Naughton, в соответствии с физическим состоянием исследуемых. Оценивали переносимость и продолжительность нагрузки, основной

лимитирующий симптом, метаболический эквивалент потребления кислорода (METS), пиковое потребление кислорода (VO₂peak), потребление кислорода при достижении анаэробного порога, объем минутной вентиляции (VE), объем выделяемого CO₂, вентиляционный эквивалент CO₂ (VE/VCO₂). Пациентам с противопоказаниями к физической нагрузке, а также с выраженными ортопедическими и неврологическими нарушениями нагрузочный тест не проводился.

Импульсно-волновые характеристики сосудов измеряли с помощью пальцевого фотоплетизмографического устройства (Ангиоскан-01, "АнгиоСкан-

Электроникс", Россия). В основе метода — неинвазивная регистрация пульсовой волны объема оптическим сенсором, работающим в ближней инфракрасной области спектра. Исследовались показатели индекса жесткости крупных артерий, индекса аугментации (также свидетельствует о жесткости артерий), индекса отражения мелких резистивных артерий. Проводилась окклюзионная проба с реактивной гиперемией на плечевой артерии, индекс окклюзии <2 свидетельствовал об эндотелиальной дисфункции.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Prism 9.2.0. Значения количественных параметров представлены в виде среднего арифметического \pm среднеквадратичное отклонение (Mean \pm SD). Для проверки на нормальность распределения использовали тест Андерсона-Д'Арлинга. При сравнении двух групп для частотных переменных использовали точный тест Фишера, для количественных — критерий Манна-Уитни или t-критерий Стьюдента. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

В исследование включено 48 пациентов в возрасте от 16 до 40 лет. Данные их онкологического анамнеза и эндокринных нарушений представлены в таблице 1. Все пациенты находятся под наблюдением в клинике эндокринологии Университетской клинической больницы № 2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова и получают при необходимости заместительную терапию. У одного пациента в анамнезе инсульт, еще у одного пациента при ЭхоКГ выявлен двустворчатый аортальный клапан. Других ССЗ, артериальной гипертензии и структурной патологии сердца не выявлено. Атеросклеротических бляшек или изменения толщины комплекса интима-медиа у пациентов не обнаружено.

Сравнительная характеристика лиц, перенесших онкологическое лечение, и здоровых представлена в таблице 2. Представители контрольной группы несколько старше по возрасту, хотя относятся к той же возрастной группе, что больные, среди них больше курящих. Пациенты основной группы ниже ростом, что связано, вероятнее всего, с дефицитом соматотропного гормона и облучением позвоночника. Кроме того, у них наблюдалось более низкое артериальное давление (АД) и более высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое.

При сопоставлении показателей липидного спектра концентрации липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов у пациентов, перенесших онкологическое лечение, были существенно выше, чем у здоровых. Дислипидемия выявлена у 56% пациентов, в то время как только 5% здоровых людей имели нарушения липидного обмена (табл. 2).

При исследовании функции эндотелия и жесткости сосудов у пациентов при более низком систолическом давлении в проксимальном отделе аорты оказался существенно выше индекс аугментации, нормализованный для ЧСС 75 уд./мин, отражающий жесткость крупных сосудов. Кроме того, у пациентов, перенесших онкологическое лечение, имелась тенденция к более низкому индексу окклюзии. Распространенность эндотелиальной дисфункции была достаточно высокой в обеих группах (табл. 2).

При ЭСМ данные физической работоспособности у пациентов, перенесших онкологическое лечение, были существенно ниже, чем у здоровых, отмечалось также снижение эффективности вентиляции (табл. 2).

Обсуждение

У лиц, перенесших в детстве ЛТ по поводу опухоли ЦНС, значительно повышен риск инсульта. По данным различных исследований распространенность нарушений мозгового кровообращения составляет от 1,1% через 10 лет до 14,2% через 30 лет после лечения и зависит от дозы облучения [1, 4].

Нами обследовано 48 пациентов в возрасте от 16 до 40 лет (в среднем $21,7 \pm 4,3$ года), перенесших в детском возрасте комбинированное лечение по поводу опухолей ЦНС (преимущественно медуллобластом), через год и более после окончания ЛТ (средний срок $6,9 \pm 5,4$ года) для оценки сердечно-сосудистых ФР, эндотелиальной дисфункции и других доклинических поражений сердца и сосудов. Все пациенты получали краниальное или краниоспинальное облучение в дозах, способствующих повышению риска инсульта и атеросклероза церебральных сосудов [1, 4]. 90% больных получали ХТ без антрациклинов, но с использованием потенциально вазотоксичных препаратов, в частности, цисплатина [6]. Более чем у половины пациентов имелись эндокринные нарушения (соматотропная недостаточность, гипогонадизм, вторичный гипокортицизм и вторичный гипотиреоз), по поводу которых проводилась заместительная терапия.

Среди обследованных больных курил 1 человек, не было лиц с артериальной гипертензией, ожирением и сахарным диабетом. При сравнении с контрольной группой, состоящей из здоровых лиц, отмечались более низкий уровень АД и более высокая ЧСС в покое, что нередко встречается после лечения по поводу ЗНО и может быть связано, в частности, с вегетативной дисфункцией [7]. Пациенты, перенесшие опухоль ЦНС, были ниже ростом, вероятнее всего, в связи с эндокринными нарушениями и облучением позвоночника в анамнезе.

По сравнению с контрольной группой пациентов отличала значительно более высокая частота дислипидемии (56% vs 1%, $p < 0,0001$) в основном за счет повышения уровня холестерина липопротеидов очень низ-

кой плотности и триглицеридов. В предшествующих исследованиях отмечена высокая распространенность дислипидемии и метаболического синдрома у лиц, перенесших ЗНО в детстве. Так, распространенность дислипидемии у лиц с острым лимфобластным лейкозом в анамнезе варьирует от 16 до 23,3% [3, 8]. В отдаленном периоде после лечения детских опухолей головного мозга Lin PY, et al. (2022) отмечали повышение уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) по сравнению с контрольной группой [9]. Cacciotti C, et al. (2022) установили, что у 25% таких пациентов повышены уровни общего холестерина, ХС-ЛНП и АД. Была обнаружена связь краниально-го облучения с гиперхолестеринемией, повышением ХС-ЛНП и АД и метаболическим синдромом [10]. По данным Siviero-Miachon A, et al. (2011) у пациентов, перенесших в детстве лечение по поводу медуллобластомы, выявлялось абдоминальное ожирение и снижение ХС-ЛВП [11]. Дислипидемию, ожирение и метаболический синдром связывают прежде всего с применением глюкокортикоидов, имеет значение также недостаточность гормона роста и снижение физической активности [2, 3, 12].

Один из пациентов имел в анамнезе инсульт. Ни у него, ни у других пациентов, перенесших краниоспинальную ЛТ, не выявлено не только атеросклеротических бляшек, но и увеличения толщины комплекса интима-медиа в магистральных артериях головы. Толщина комплекса интима-медиа сонной артерии может быть увеличена уже через 1-2 года после ЛТ [7], однако это показано в основном у пациентов с лимфомой Ходжкина, у которых вероятность получить высокую дозу на крупные сосуды значительно выше, чем у пациентов с ЗНО головного мозга. По этой же причине (малая доза на область сердца) нами не выявлено радиоассоциированных изменений при ЭхоКГ. Вместе с тем признаки эндотелиальной дисфункции по данным окклюзионной пробы обнаружены у 47% пациентов, перенесших ЗНО. Это достаточно высокий показатель для молодых людей, однако у здоровых он был практически таким же (45%), что мы связали с высокой распространенностью курения в контрольной группе. Тем не менее у больных имелась тенденция к более низкому среднему значению индекса окклюзии ($p=0,051$), а также существенно более высокий индекс аугментации, соответствующий большей сосудистой жесткости. В популяции и у целого ряда категорий пациентов признаки эндотелиальной дисфункции и повышение сосудистой жесткости рассматриваются как предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Определение их прогностического значения после перенесенного лечения по поводу ЗНО требует дальнейших исследований.

У пациентов, перенесших онкологические заболевания, зачастую снижена физическая работоспособность, и это влияет на прогноз. В исследовании Ness K, et al. (2020) среднее VO_2peak у 1041 пациента через 10 и более лет после перенесенного рака было значительно ниже, чем в группе сравнения, независимо от использования в анамнезе кардиотоксичной ХТ или ЛТ. Снижение толерантности к нагрузке было выявлено у 63,8% пациентов, получавших кардиотоксичное лечение, у 55,7% перенесших рак, но не подвергавшихся кардиотоксичной терапии, и у 26,3% "здоровых" и было ассоциировано с повышением смертности (отношение рисков =3,9; 95% доверительный интервал 1,09-14,14) [13]. В нашем исследовании у всех пациентов с опухолью головного мозга в анамнезе, которые выполнили кардиопульмональный нагрузочный тест, выявлено снижение VO_2peak , средний уровень этого показателя был значительно ниже, чем в группе сравнения. Кроме того, у онкологических пациентов более высокий уровень вентиляторного эквивалента и более низкое парциальное давление CO_2 при нагрузке свидетельствовали о меньшей эффективности вентиляции. Учитывая отсутствие существенных изменений при ЭхоКГ, снижение толерантности к нагрузке не было связано с сердечными причинами. Более вероятна роль эндокринной и вегетативной патологии, а также достаточно низкого уровня физической активности по сравнению со здоровыми.

Заключение

У пациентов молодого возраста, перенесших в детстве комплексное лечение по поводу опухолей ЦНС, которое включало краниальное или краниоспинальное облучение, по сравнению со здоровыми лицами выявлено повышение ЧСС, значительное увеличение распространенности дислипидемии, более высокие уровни триглицеридов, холестерина липопротеидов очень низкой плотности и показателя жесткости артериальной стенки. Кроме того, результаты ЭСМ свидетельствуют о существенном снижении толерантности к физической нагрузке, не связанном с кардиальной патологией. Уточнение механизмов и прогностического значения этих изменений, а также их возможной коррекции требует дальнейших исследований. Вместе с тем полученные результаты подтверждают необходимость регулярного мониторинга факторов сердечно-сосудистого риска, включая контроль липидного спектра, у данной категории пациентов и целесообразность применения профилактических мер, рекомендуемых лицам с повышенным риском ССЗ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Raghunathan D, Khilji MI, Hassan SA, et al. Radiation-Induced Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(5):22. doi:10.1007/s11883-017-0658-x.
- Nottage KA, Ness KK, Li C, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia — From the St. Jude Lifetime Cohort. *Br J Haematol.* 2014;165(3):364-74. doi:10.1111/bjh.12754.
- Warris LT, van den Akker EL, Bierings MB, et al. Acute Activation of Metabolic Syndrome Components in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Treated with Dexamethasone. *PLoS One.* 2016;11(6):e0158225. doi:10.1371/journal.pone.0158225.
- van Dijk IW, van der Pal HJ, van Os RM, et al. Risk of Symptomatic Stroke After Radiation Therapy for Childhood Cancer: A Long-Term Follow-Up Cohort Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96(3):597-605.
- Fullerton HJ, Stratton K, Mueller S, et al. Recurrent stroke in childhood cancer survivors. *Neurology.* 2015;85(12):1056-64.
- van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):467-75. doi:10.1200/JCO.2005.02.7193.
- Coumbe BGT, Groarke JD. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients with Cancer. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(8):69. doi:10.1007/s11886-018-1010-y.
- Bayram C, Yarali N, Fettah A, et al. Evaluation of Endocrine Late Complications in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors: A Report of a Single-Center Experience and Review of the Literature. *Turk J Haematol.* 2017;34(1):40-5. doi:10.4274/tjh.2015.0332.
- Lin PY, Cheng PC, Hsu WL, et al. Risk of CVD Following Radiotherapy for Head and Neck Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2022;12:820808. doi:10.3389/fonc.2022.820808.
- Cacciotti C, Chordas C, Valentino K, et al. Cardiac dysfunction in medulloblastoma survivors treated with photon irradiation. *Neurooncol Pract.* 2022;9(4):338-43. doi:10.1093/nop/npac030.
- Siviero-Miachon AA, Monteiro CM, Pires LV, et al. Early traits of metabolic syndrome in pediatric post-cancer survivors: outcomes in adolescents and young adults treated for childhood medulloblastoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(8):653-60. doi:10.1590/s0004-27302011000800022.
- Tselovalnikova TYu, Pavlova MG, Zilov AV, et al. Metabolic disorders in patients after complex treatment of medulloblastoma and acute lymphoblastic leukemia. Obesity and metabolism. 2015;12(3):3-9. (In Russ.) Целовальникова Т.Ю., Павлова М.Г., Зилов А.В. и др. Метаболические нарушения у пациентов после комплексного лечения медуллобластомы и острого лимфобластного лейкоза. Ожирение и метаболизм. 2015;12(3):3-9. doi:10.14341/omet201533.
- Ness KK, Plana JC, Joshi VM, et al. Exercise Intolerance, Mortality, and Organ System Impairment in Adult Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):29-42. doi:10.1200/JCO.19.01661.