DOI: 10.33667/2078-5631-2022-1-60-63

Церебральный инсульт у больных со злокачественными новообразованиями (обзор литературы)

А.П. Борсуков

И.А. Лебедев

Д.А. Некрасов

Е.В. Захарчук

Ю.В. Болдырева

З.Н. Таривердиева

А.П. Борсуков[1], И.А. Лебедев[1], Д.А. Некрасов[2], Е.В. Захарчук[1], Ю.В. Болдырева[1], З.Н. Таривердиева[1]

[1]Кафедра неврологии с курсом нейрохирургии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень
[2]ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень

РЕЗЮМЕ
В статье отражены результаты анализа значимых российских и зарубежных литературных данных на тему развития церебрального инсульта на фоне злокачественных новообразований и выявления специфических факторов риска острых сосудистых поражений мозга у больных с онкологическими заболеваниями.
Цель. *Анализ литературных данных о церебральном инсульте и специфических факторах риска его развития у больных со злокачественными новообразованиями.*
Материалы и методы. *Изучались российские и зарубежные литературные источники по тематике влияния онкопатологии на возникновение церебрального инсульта.*
Результаты. *Наличие злокачественного новообразования, по-видимому, является независимым фактором риска смерти больных с инфарктом мозга, а ее риск одинаков у мужчин и женщин. Основным звеном острого ишемического повреждения мозга у больных с ЗНО является экспрессия тканевого фактора, запускающего каскад свертывания с повышением уровня D-димера и других продуктов деградации фибрина. Риск инсульта наиболее высок в первые 3 мес. после выявления опухоли и значительно снижается к году.*
Выводы. *Научные исследования влияния онкопатологии на развитие церебрального инсульта в основном касаются изучения гемостаза без оценки его тромбоцитарного компонента и типа онкопатологии у данной категории больных, но недостаточно отражают структуру острых нарушений мозгового кровообращения. Анализ литературы показал отсутствие исследований связи частоты инсультов с гистологическими и иммуногистохимическими данными.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *инсульт, онкология, рак, гиперкоагуляция.*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Cerebral stroke in patients with malignant neoplasms (literature review)

A.P. Borsukov[1], I.A. Lebedev[1], D.A. Nekrasov[2], E.V. Zakharchuk[1], Yu.V. Boldyreva[1], Z.N. Tariverdiyeva[1]

[1]Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia
[2]Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia

SUMMARY
The article reflects the significant domestic and foreign literature data result on the development of cerebral stroke against the background of malignant neoplasm analysis and the identification of specific risk factors for brain acute vascular lesions in patients with cancer.
Aim. *Literature data analysis on cerebral stroke and specific risk factors for its development in patients with malignant neoplasms.*
Materials and methods. *Domestic and foreign literature sources on the influence of oncopathology on the cerebral stroke occurrence subject were studied.*
Results. *The presence of a malignant neoplasm seems to be an independent risk factor for death in patients with cerebral infarction, and its risk is the same in men and women. The main link in acute ischemic brain injury in patients with malignant neoplasms is the tissue factor expression that triggers a coagulation cascade with an increase in the level of D-dimer and other fibrin degradation products. Stroke risk is highest in the first 3 months after the detection of the tumor and significantly decreases by the year.*
Conclusions. *Scientific research of the oncopathology on the cerebral stroke development influence mainly concern the hemostasis study without assessing its platelet component and the oncopathology type in this category of patients, but do not sufficiently reflect the structure of acute cerebrovascular accidents. Literature analysis showed the absence of studies on the relationship between the strokes' frequency and histological and immunohistochemical data.*

KEY WORDS: *stroke, oncology, cancer, hypercoagulation.*

CONFLICT OF INTEREST. *The authors declare no conflict of interest.*

Актуальность

Злокачественные новообразования (ЗНО) и инсульты являются важнейшими медико-социальными проблемами как в мире, так и в Российской Федерации (РФ), что обусловлено высокими показателями заболеваемости, смертности и инвалидизации населения [1].

По данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, цереброваскулярные заболевания занимают второе место в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (39,0%), а доля инсультов в структуре общей смертности населения составляет 21,4%. В острый период церебральных сосудистых

катастроф мозга летальность достигает 35%, и к первому году с момента развития заболевания умирают около 50% больных [2].

Увеличение в обществе доли лиц пожилого и старческого возраста неизбежно ведет к росту встречаемости цереброваскулярной и онкологической патологии, что ведет к повышению социально-экономической нагрузки на общество. При этом исследований особенностей предикторов развития, течения, структуры и исходов острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у лиц с ЗНО недостаточно.

Материалы и методы

Изучена российская и зарубежная научная литература по проблеме инсульта у больных со злокачественными новообразованиями.

Результаты и обсуждение

В 1992–2015 годах в США было проведено наиболее крупное популяционное исследование с использованием репрезентативных на национальном уровне данных Программы наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов (SEER), включающее в себя 7529 481 онкобольного, из которых 80513 человек умерли от инсульта. Было показано, что риск инсульта у онкологических больных в два раза выше, чем у населения в целом. Относительный риск смертельного инсульта по сравнению с населением в целом наиболее высок у людей с опухолями головного мозга и желудочно-кишечного тракта. Вероятность смерти от инсульта у женщин и мужчин была почти одинаковой и более высокой у заболевших в возрасте до 40 лет. Наибольшая частота ОНМК встречалась у больных старше 40 лет с раком предстательной железы, молочных желез и толстой кишки. Пациенты любого возраста, у которых диагностированы опухоли головного мозга и лимфомы, имеют повышенный риск инсульта на протяжении всей жизни. Несмотря на масштаб работы, SEER не содержит данных о подтипе инсульта и факторах риска [3].

Lindvig *et al.,* в 1990 г. в Дании обследовали 113732 пациентов с перенесенным инсультом, среди которых было 5151 онкобольных, и наблюдали за ними в течение 2,4 года после верификации опухоли. Прямой связи между онкопатологией и инсультом обнаружено не было. В данной выборке, по мнению авторов, имелось, завышенное количество риска опухолей головного мозга через год после обнаружения инсульта, что связывают с диагностически неверной интерпретацией инсульта вместо наличия опухоли в головном мозге [4].

Группа ученых Chaturvedi *et al.* проводившая исследование в 1994 году в США (штат Массачусетс) на 33 онкобольных с наличием инсульта, сделала выводы, что такие пациенты составили 3,5% госпитализаций и большинство из них страдало от рака женских половых органов, мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта. Наблюдение в течение 9 месяцев показало, что повторные церебральные эпизоды ишемического характера имелись только у 6% пациентов [5].

Cestari *et al.* в 2004 году в США обследовали 96 онкобольных с перенесенным инсультом. У большинства из них был диагностирован рак легких, молочной железы и простаты. За время наблюдения средняя выживаемость пациентов составляла 5 месяцев, 54% пациентов перенесли кардиоэмболический инсульт, частично ввиду гиперкоагуляции и наличия у 11 из 12 пациентов повышенного уровня D-димера [6].

Jagsi *et al*. в 2006 году в США закончили наблюдение, продолжавшееся 6,8 года, за 820 онкобольными с ранними стадиями рака молочной железы, среди которых у 35 в анамнезе был перенесенный инсульт. Стандартизованный коэффициент смертности составил 1,7–2,8. Значимыми факторами возникновения инсульта являлись возраст и артериальная гипертензия [7].

В 2007 году Zhang *et al.* из Австралии приводят данные о наблюдении за 69 больными, большинство из которых страдали раком простаты и лимфомой. Было показано, что сочетание острого очагового сосудистого поражения мозга и онкологического процесса характеризуется высокой летальностью в течение 30 дней после развития инсульта. Среди больных с инфарктом мозга на фоне ракового заболевания летальность составила 30%, а среди пациентов без онкологического процесса – 14% ($p = 0{,}078$). Исследователи отметили тенденцию к более высокому риску внутричерепного излияния и более высоким показателям активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) [8].

В работе O. Stefan 2009 года, проводившейся в Австрии, среди 1274 пациентов с перенесенным инсультом, среди которых у 12% был диагностирован рак, отмечено, что цереброваскулярные факторы риска значительно не различаются между онкологическими и здоровыми пациентами [9].

Доказано, что наличие фибрилляции предсердий является независимым фактором риска развития инфаркта мозга, увеличивающим риск более чем в пять раз. Также доказано, что фибрилляция предсердий чаще возникает у онкологических пациентов, чем в общей популяции. Многие противоопухолевые лекарственные препараты (цисплатин, 5-фторурацил, доксорубицин, паклитаксел/доцетаксел, ифосфамид, гемцитабин и митоксантрон, кортикостероиды в высоких дозах) могут сами вызывать развитие фибрилляции предсердий, тем самым повышая вероятность инсульта.

Группа ученых из Медицинского колледжа Уэйла Корнелла (Weill Cornell Medical College) (США) во главе с Б. Нави (B. Navi) опубликовала в журнале *Annals of Neurology* результаты исследования, согласно которым больные раком поджелудочной железы, легкого, и колоректальным раком, имеют повышенный риск развития инсульта. Этот риск наиболее высок в первые 3 месяца после выявления опухоли и далее он снижается, а после 1 года полностью исчезает. Авторы статьи объясняют это наибольшей агрессивностью онкологического процесса и, возможно, наибольшей активностью иммунного ответа на новообразование в первые месяцы, а также с применением химиотерапии, радиации и других методов терапии. Точные механизмы такого эффекта неясны, но считается, что рак влияет на фибринолитическую систему крови, а также повреждает артериальный эндотелий.

Исследование включало ретроспективный анализ данных 327389 пациентов с установленным раком легко-

Таблица 1

Частота встречаемости инсульта в основной и контрольной группах больных

Тип рака	Больные раком, %	Контрольная группа, %
Рак молочной железы	1,5	1,1
Колоректальный рак	3,3	1,3
Рак легкого	5,1	1,2
Рак поджелудочной железы	3,4	1,3
Рак предстательной железы	1,2	1,1

Таблица 2

Характеристики пар онкологических больных и контрольной группы

Характеристики	Пациенты с раком (*n* = 374331)*	Контрольная группа без рака (*n* = 374331)
Возраст	76 (7)	76 (7)
Пол		
Женщины	193726 (52)	193726 (52)
Мужчины	180605 (48)	180605 (48)
Раса		
Белая (Европеоидная)	314387 (84)	314387 (84)
Другие расы	59944 (16)	59944 (16)
Индекс коморбидности Чарлсона		
0	260814 (70)	260814 (70)
1	79136 (21)	79136 (21)
2 или более	34381 (9)	34381 (9)
Артериальная гипертензия	221127 (59)	221127 (59)
Мерцательная аритмия	16426 (4)	16426 (4)
Сахарный диабет	92915 (25)	96338 (26)
Заболевания периферических сосудов	36444 (10)	35463 (9)
ХОБЛ	54300 (15)	42736 (11)
Хроническая сердечная недостаточность	15458 (4)	15537 (4)
Приобретенные пороки сердца	27287 (7)	29352 (8)
Заболевания печени	1481 (0.4)	1592 (0.4)
Хроническое заболевание почек	14218 (4)	14405 (4)
Уровень бедности участков переписи менее 10%†	182239 (49)	N/A
Тип онкопатологии		
Рак груди	74638 (20)	N/A
Рак легкого	74633 (20)	N/A
Рак простаты	82099 (22)	N/A
Колоректальный рак	56366 (15)	N/A
Рак мочевого пузыря	26503 (7)	N/A
Неходжкинская лимфома	21560 (6)	N/A
Рак тела матки	13473 (4)	N/A
Рак поджелудочной железы	16386 (4)	N/A
Рак желудка	8673 (2)	N/A
Стадия рака‡		
0	26685 (7)	N/A
I	115783 (31)	N/A
II	72636 (19)	N/A
III	44854 (12)	N/A
IV	67121 (18)	N/A
Неизвестно	47252 (13)	N/A

Примечание: * – из-за округления некоторые значения не дают в сумме 100; † – количество и доля пациентов, проживающих в районах, где менее 10% населения находится за чертой бедности, по данным переписи 2000 года; ‡ – относится к шестому изданию Американского объединенного комитета по раку, стадийной схеме, за исключением пациентов с раком предстательной железы, которые были стадированы в соответствии с Т- (клинической) стадийной классификацией, пациентов с неходжкинской лимфомой стадировали в соответствии с классификацией Анн – Арбор [11].

го, толстой кишки, молочной железы и предстательной железы, являющимися наиболее распространенными видами рака, и рака поджелудочной железы, при котором гиперкоагуляция наблюдается несколько чаще, че при других формах ЗНО. Информация о больных была взята из базы Национального регистра рака США. Сведения о случаях ОНМК у больных в возрасте старше 65 лет получены из базы Medicare. В контрольную группу вошли пациенты соответствующего возраста, пола, расы и места проживания, но без онкозаболевания в анамнезе (*табл. 1*).

В этой же работе была показана корреляция частоты развития инсульта с агрессивностью рака. Так, наибольший риск ОНМК был выявлен у пациентов с раком легкого, поджелудочной железы и колоректальным раком, которые часто выявляются на поздних стадиях. При этом не менее агрессивный рак предстательной железы сильнее связан с развитием геморрагического, а не ишемического инсульта [10].

В 2019 году коллективом во главе с B. Navi исследовались артериальные тромбоэмболические осложнения, предшествующие диагностике рака у пожилых людей, используя данные Программы наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов (SEER), связанные с национальной программой медицинского страхования Medicare. Был выявлен 374331 пациент в возрасте старше 67 лет с основным диагнозом в виде рака молочной железы, легких, предстательной железы, мочевого пузыря, матки, поджелудочной железы, желудка, колоректального рака или неходжкинской лимфомы. Онкобольные были индивидуально сопоставлены по демографическому критерию и сопутствующим заболеваниям с группой контроля, отобранной из Medicare без наличия онкопатологии (*табл. 2*).

Оценка общего отношения шансов Мантеля – Гензеля использовалась для сравнения рисков артериальных тромбоэмболических событий между пациентами с онкопатологией и без в 30-дневные периоды в течение 360 дней до даты постановки диагноза рака. От 360 до 151 дня до постановки диагноза рака 30-дневный интервал риска артериальных тромбоэмболических осложнений был одинаковым у больных раком и контрольной группы. От 150 до 1 дня до постановки диагноза онкопатологии 30-дневный интервал риска артериальных тромбоэмболических осложнений был выше у больных раком по сравнению с контрольной группой, прогрессивно увеличиваясь по мере приближения даты постановки диагноза рака, достигая пика в течение 30 дней непосредственно перед диагнозом рака, когда у 2313 (0,62%) онкологических больных была диагностирована артериальная тромбоэмболия по сравнению с 413 (0,11%) пациентами контрольной группы (отношение шансов равно 5,63; 95% доверительный интервал: 5,07–6,25). Было сделано заключение, что риск артериальных тромбоэмболических осложнений начинает увеличиваться за 150 дней до даты постановки диагноза рака у пожилых людей и достигает пика за 30 дней до этого.

Ретроспективное наблюдение за 161 больным, перенесшим инсульт, большинство которых страдали раком

легких, желудка и толстой кишки, (Kim *et al.*, 2010) показало, что инсульт у пациентов без кардиоваскулярных факторов риска возникал у большого числа онкобольных и уровень D-димера был выше у пациентов с перенесенным инсультом. Отношение шансов (OR): 10–11 [12].

В работе тюменских исследователей 2016 года, включившей 61 больного с острым сосудистым поражением головного мозга и онкологической патологией со средним возрастом 69,7 ± 5,2 года (мужчины составили 54 %), показано, что в структуре ОНМК ишемический инсульт имелся в 88,5 % случаев, ТИА – в 3,3 %, геморрагический – в 8,2 %. Атеротромботический подтип инфаркта мозга выявлен в 35,2 %, кардиоэмболический – в 27,8 %, лакунарный – в 3,7 %, другой этиологии – в 1,8 % случаев. Частота криптогенного инсульта – в 31,5 %. Поражение в бассейне сонных артерий наблюдалось у 73 % пациентов, в вертебробазилярной системе – у 16 %.

Летальность в исследуемой группе больных была в 1,5 раза выше такого же показателя в общей группе пациентов с инсультом.

Выраженность последствий инсульта среди выживших была выше, чем в общей группе больных с инсультом. Так, в группе исследования доля пациентов с баллом шкалы Рэнкин (отражающей степень инвалидизации) 0–2 равнялась 41,0 %, в то время как в общей группе больных с ОНМК – 56,2 %.

Наиболее распространенными сосудистыми факторами риска были артериальная гипертония (95,0 %), значимое атеросклеротическое поражение брахиоцефальных (34,0 %) и коронарных (29,0 %) артерий, а также артерий нижних конечностей (15,0 %). Почти у четверти больных имелась мерцательная аритмия (23,7 %), такая же часть пациентов страдали сахарным диабетом (25,4 %). У 37,0 % больных данный инсульт был повторным, 10,0 % пациентов ранее перенесли инфаркт миокарда, 3,4 % – ТЭЛА.

Анемия тяжелой степени имелась у 17,0 % больных. Гиперкоагуляционные сдвиги в коагулограмме отмечены у 72,4 % пациентов.

В структуре онкологической патологии частота встречаемости опухолей ЖКТ (31,1 %) в три раза превышала такую же частоту рака легких (11,5 %) и рака органов женской половой сферы (13,1 %) [13].

Таким образом, по данным многих международных исследований, можно считать, что активный онкологический процесс является независимым фактором риска смерти пациентов с ишемическим инсультом, а ее риск одинаков у мужчин и женщин. Последствия инсульта у пациентов с раковыми заболеваниями тяжелее, чем в общей группе больных с инсультом. Основным звеном патогенеза инфаркта мозга у больных с ЗНО является экспрессия тканевого фактора, запускающего каскад свертывания с повышением уровня D-димера и других продуктов деградации фибрина. Риск инсульта наиболее высок в первые 3 месяца после выявления опухоли и значительно снижается к 1 году.

Список литературы / References

1. *https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer*
2. *Пирадов М. А., Максимова М. Ю., Танашян М. М. Инсульт. Пошаговая инструкция, 2019.*
   Piradov M. A., Maksimova M. Yu., Tanashyan M. M. Stroke. Step by step instructions, 2019.
3. *Zaorsky, N.G., Zhang, Y., Tchelebi, L.T. et al. Stroke among cancer patients. Nat Commun 10, 5172 (2019).*
4. *Lindvig K., Moller H., Mosbech J. & Jensen O. M. The pattern of cancer in a large cohort of stroke patients. Int. J. Epidemiol. 19, 498–504 (1990).*
5. *Chaturvedi S., Ansell J. & Recht L. Should cerebral ischemic events in cancer patients be considered a manifestation of hypercoagulability? Stroke 25, 1215–1218 (1994).*
6. *Cestari D. M., Weine D. M., Panageas K. S., Segal A. Z. & DeAngelis L. M. Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. Neurology 62, 2025–2030 (2004).*
7. *Jagsi R., Griffith K. A., Koelling T., Roberts R. & Pierce L. J. Stroke rates and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. J. Clin. Oncol. 24, 2779–2785 (2006).*
8. *Zhan, Y.Y. et al. Risk factor, pattern, etiology and outcome in ischemic stroke patients with cancer: a nested case-control study. Cerebrovasc. Dis. 23, 181–187 (2007).*
9. *Stefan O., Vera N., Otto B., Heinz L. & Wolfgang G. Stroke in cancer patients: a risk factor analysis. J. Neurooncol. 94, 221–226 (2009).*
10. *Navi B. B., Reiner A. S., Kamel H. et al. (2014) Association between incident cancer and subsequent stroke. Ann. Neurol. December 4 [Epub ahead of print].*
11. *Babak B. Navi, Anne S. Reiner, Hooman Kamel, Costantino Iadecola, Peter M. Okin, Scott T. Tagawa, Katherine S. Panageas, Lisa M. DeAngelis; Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. Blood 2019; 133 (8): 781–789.*
12. *Kim S. G. et al. Ischemic stroke in cancer patients with and without conventional mechanisms: a multicenter study in Korea. Stroke 41, 798–801 (2010).*
13. *Журавлев М. Н., Вальц И. А., Солодовник А. С., Доян Ю. И., Пономарева Е. А., Хацкелевич М. М. Особенности течения инсульта у пациентов с онкологической коморбидностью. Неврология Сибири, 2018. № 1 (3), с. 69.*
    Zhuravlev M. N., Valts I. A., Solodovnik A. S., Doyan Yu. I., Ponomareva E. A., Khatskelevich M. M. Features of the course of stroke in patients with oncological comorbidity. Neurology of Siberia, 2018. No. 1 (3), p. 69.

Статья поступила / Received 20.01.22
Получена после рецензирования / Revised 27.01.22
Принята к публикации / Accepted 28.01.22

Сведения об авторах

Борсуков Артем Петрович, *аспирант*[1]. *ORCID: 0000–0002–4200–1162*
Лебедев Илья Аркадьевич, *д.м.н., проф.*[1] *E-mail: lebedef@inbox.ru. ORCID: 0000–0001–5405–7182*
Некрасов Дмитрий Александрович, *рук. регионального сосудистого центра*[2]. *ORCID: 0000–0002–8179–2059*
Захарчук Екатерина Владимировна, *ассистент*[1]. *ORCID: 0000–0002–1317–5219*
Болдырева Юлия Викторовна, *доцент*[1]. *ORCID: 0000–0002–3276–7615*
Таривердиева Зухра Небиевна, *студентка*[1]. *ORCID: 0000–0002–7442–8726*

[1]*Кафедра неврологии с курсом нейрохирургии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень*
[2]*ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень*

Автор для переписки: *Лебедев Илья Аркадьевич. E-mail: lebedef@inbox.ru*

About authors

Borsukov Artem P., *post-graduate student*[1]. *ORCID: 0000–0002–4200–1162*
Lebedev Ilya A., *DM Sci (habil.), professor at Dept*[1]. *E-mail: lebedef@inbox.ru. ORCID: 0000–0001–5405–7182*
Nekrasov Dmitry A., *head of the Regional Vascular center*[2]. *ORCID: 0000–0002–8179–2059*
Zakharchuk Ekaterina V., *assistant*[1]. *ORCID: 0000–0002–1317–5219*
Boldyreva Yulia V., *associate professor*[1]. *ORCID: 0000–0002–3276–7615*
Tariverdieva Zukhra N., *student*[1]. *ORCID: 0000–0002–7442–8726*

[1]*Tyumen State Medical University, Department of Neurology with Neurosurgery course, Tyumen, Russia*
[2]*Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia*

Corresponding author: *Lebedev Ilya A. E-mail: lebedef@inbox.ru*

Для цитирования: Борсуков А. П., Лебедев И. А., Некрасов Д. А., Захарчук Е. В., Болдырева Ю. В., Таривердиева З. Н. Церебральный инсульт у больных со злокачественными новообразованиями (обзор литературы). *Медицинский алфавит.* 2022; (1): 60–63. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-60-63

For citation: Borsukov A. P., Lebedev I. A., Nekrasov D. A., Zakharchuk E. V., Boldyreva Yu. V., Tariverdiyeva Z. N. Cerebral stroke in patients with malignant neoplasms (literature review). *Medical alphabet.* 2022; (1): 60–63. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-60-63