

Отдаленные последствия лучевой терапии в поликлинической практике

Н.Д. Карселадзе², О.А. Тиганова^{1,3}, Л.И. Ильенко¹, Н.В. Орлова¹, С.Ж. Данелян⁴

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² Медицинский центр аэропорта Московского авиационного узла, Московская область, Россия

³ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁴ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр „Коммунарка“ ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Лучевая терапия является одним из основных методов лечения злокачественных новообразований. Наряду с высокой эффективностью лучевая терапия приводит к осложнениям в раннем и позднем периоде. Врачи общей практики и терапевты в недостаточной мере знакомы с отдаленными радиационно-индуцированными осложнениями. В статье представлены данные о патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении лучевых поражений костной системы, легких, миокарда, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, системы кроветворения, а также о хроническом болевом синдроме. Симптомы поздних осложнений лучевой терапии неспецифичны и сходны с симптомами соматических заболеваний. Знание клинических проявлений радиационно-индуцированных осложнений в отдаленном периоде позволяет своевременно провести диагностику и лечение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лучевая терапия, радиационно-индуцированные осложнения, диагностика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term effects of radiation therapy in outpatient practice

N. D. Karseladze², O. A. Tiganova^{1,3}, L. I. Ilyenko¹, N. V. Orlova¹, S. Z. Danelyan⁴

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

² Medical Center of the Airport of the MOW, Moscow, Russia

³ Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

⁴ Moscow multidisciplinary clinical center «Kommunarka», Moscow, Russia

SUMMARY

Radiation therapy is one of the main methods of treating malignant neoplasms. Along with high efficiency, radiation therapy leads to complications in the early and late period. General practitioners and therapists are insufficiently familiar with long-term radiation-induced complications. The article presents data on the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of radiation lesions of the bone system, lungs, myocardium, gastrointestinal tract, genitourinary system, hematopoiesis system, as well as chronic pain syndrome. The symptoms of late complications of radiation therapy are nonspecific and similar to the symptoms of somatic diseases. Knowledge of the clinical manifestations of radiation-induced complications in the long term allows timely diagnosis and treatment.

KEYWORDS: radiation therapy, radiation-induced complications, diagnosis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Лучевая терапия (ЛТ) наряду с химиотерапией и хирургическим вмешательством является одним из основных методов лечения злокачественных новообразований (ЗНО). ЛТ применяется в качестве неoadъювантной, адъювантной и паллиативной терапии. Было показано, что локализованное облучение влияет на здоровые ткани, прилегающие к месту облучения, при этом около половины локализованной дозы поглощается здоровыми мягкими тканями и костями. В настоящее время сделан акцент на цель лучевой терапии, которой является доставка летальной дозы облучения к опухоли, минимизируя при этом повреждение здоровых тканей. Минимизация повреждения нормальных тканей особенно важна, когда опухоли находятся вблизи критических структур, таких как головной и спинной мозг, мягкие ткани головы и шеи, сердце, желудок, тонкая

кишка, простатическая часть уретры, яичники, прямая кишка, мочевого пузыря. Но особенное значение минимизация повреждения здоровых тканей имеет у пациентов детского и подросткового возраста. В последние десятилетия новые технологии сделали ЛТ более точной, что значительно снизило риск радиационно-индуцированных осложнений. В современной онкологии отмечается снижение роли ЛТ в связи разработкой современных эффективных противоопухолевых препаратов. Однако ЛТ остается основой протокола лечения опухолей центральной нервной системы, опухоли Вильмса, сарком, гемобластозов и опухолей глаза. Успехи традиционной лучевой терапии обусловлены комбинацией высоковольтных линейных ускорителей, способных доставлять пучки излучения к глубоко расположенным опухолям, и компьютерной томографии для трехмерной разметки перед

Таблица 1

Рекомендации по скринингу для выявления часто встречающихся поздних осложнений у детей, перенесших онкологические заболевания (лечившихся с применением метода лучевой терапии).
 Рекомендации по скринингу основаны на рекомендациях по долгосрочному наблюдению Children's Oncology Group в версии 5 (www.survivorshipguidelines.org)

Неблагоприятные исходы		Воздействие, связанное с повышенным риском развития осложнений	Рекомендуемое скрининговое обследование	
Неблагоприятные психосоциальные последствия/ влияние на качество жизни (расстройства психического здоровья, неадекватное поведение, инвалидизация, связанная с болевым синдромом или утомляемостью, проблемы со сном)		Любой метод лечения ЗНО	Ежегодная психосоциальная оценка состояния пациента с уделением внимания прогрессу в образовании или профессиональной деятельности, выявление стремления к социальной изоляции, тревоги, депрессии, посттравматического стресса, суицидальных мыслей	
Ототоксичность		Краниальное облучение ≥ 30 Гр	Комплексное аудиологическое обследование (аудиометрические тесты)	
Катаракта, ухудшение зрения		Краниальное облучение, тотальное облучение тела	Ежегодные осмотры врачом-офтальмологом	
Патологические изменения зубов		Краниальное облучение	Осмотр врача-стоматолога каждые 6 месяцев	
Нейрокогнитивный дефицит		Краниальное облучение, тотальное облучение тела	Ежегодная психосоциальная оценка состояния пациента с уделением внимания прогрессу в образовании или профессиональной деятельности	
Ожирение		Краниальное облучение	Определение роста, массы тела и индекса массы тела	
Дефицит гормона роста		Краниальное облучение, тотальное облучение тела	Ежегодные тщательные осмотры, определение роста, массы тела и индекса массы тела. Оценка по шкале полового созревания Таннера каждые 6 месяцев, далее ежегодно	
Преждевременное половое созревание		Краниальное облучение	Ежегодные тщательные осмотры, определение роста, массы тела и индекса массы тела. Оценка по шкале полового созревания Таннера каждые 6 месяцев, далее ежегодно	
Надпочечниковая недостаточность центрального генеза		Краниальное облучение ≥ 30 Гр	Контроль уровня кортизола в сыворотке крови в 8 часов утра	
Гипотиреоз		Краниальное облучение, облучение области шеи/позвоночника, тотальное облучение тела, I-131, МИБГ	Контроль уровня свободного Т4, ТТГ в сыворотке крови ежегодно	
Гипертиреоз		Краниальное облучение, облучение области шеи/позвоночника	Контроль уровня свободного Т4, ТТГ в сыворотке крови ежегодно	
Кардиомиопатия, аритмии, атеросклероз сосудов сердца, ИБС (инфаркт миокарда)		Облучение средостения, грудного отдела позвоночника	ЭКГ, Эхо-КГ	
Легочная дисфункция		Облучение подмышечной области, средостения, легких, тотальное облучение тела	Функциональные легочные тесты	
Нарушение функции печени		Облучение брюшной полости, печени	Контроль показателей биохимического анализа крови (о. белок, альбумин, АЛТ, АСТ, ЩФ, АДГ, общий билирубин и его фракции)	
Нарушение метаболизма глюкозы/ сахарный диабет		Облучение брюшной полости, тотальное облучение тела	Контроль показателя уровня глюкозы в крови натощак или гликированный гемоглобин HgA1C	
Нарушение функции почек		Облучение брюшной полости и/или забрюшинного пространства, тотальное облучение тела	Контроль показателей биохимического анализа крови (о. белок, альбумин, мочевины, креатинин, электролиты), определение роста, массы тела и индекса массы тела, клиренса по эндогенному креатинину	
Дисфункция мочевого пузыря		Облучение забрюшинного пространства, спинного мозга	Анамнез, жалобы	
Нарушение функции половых желез		Краниальное облучение, облучение брюшной полости и/или забрюшинного пространства, половых желез	Мужчины	Женщины
Нарушение сперматогенеза, тестикулярная гормональная дисфункция	Дисфункция яичников, преждевременное развитие яичников		Исследование сексуальной функции (эрекция, ночные поллюции, либидо)	Исследование менструального цикла, сексуальной функции, данные о беременности
Отставание в росте		Краниоспинальное облучение, тотальное облучение тела	Определение роста	
Сколиоз/кифоз		Облучение органов грудной клетки, брюшной полости, спинного мозга	Обследование позвоночника (осмотр, визуализирующие методы)	
Снижение минеральной плотности костной ткани		Краниоспинальное облучение, облучение половых желез, тотальное облучение тела	Денситометрия	
Аваскулярный некроз		Высокие дозы лучевой терапии	Регулярные осмотры, знание анамнеза	
Тяжелые инфекционные процессы		Облучение области селезенки (≥ 40 Гр)	Посевы крови, определение оппортунистических инфекций	
Рак кожи (базальноклеточный рак кожи, меланома)		Лучевая терапия (любая область)	Ежегодные тщательные осмотры	
Вторичные опухоли головного мозга		Краниальное облучение	Знание анамнеза первичного заболевания и осмотры врача-невролога	

Рак щитовидной железы	Облучение области шеи, воротниковой зоны, системная МИБГ в терапевтических дозах	Регулярные осмотры щитовидной железы
Рак молочной железы	Облучение подмышечной области, средостения, тотальное облучение тела	Осмотр молочных желез. Ежегодно, начиная с периода полового созревания до 25 лет, затем каждые 6 месяцев
Рак легких	Облучение подмышечной области, средостения, тотальное облучение тела	Визуализация органов грудной клетки
Колоректальный рак	Облучение брюшной полости и/или забрюшинного пространства, спинного мозга, тотальное облучение тела	Колоноскопия или анализ ДНК кала, через 5 лет после облучения или в возрасте 30 лет

облучением. Это привело к созданию таких методов, как 3D-конформная лучевая терапия, стереотаксическая лучевая терапия и радиотерапия с модулированной интенсивностью, которые позволяют доставлять к опухоли высокие дозы облучения при минимуме облучения окружающих нормальных тканей [1]. Благодаря этим методам глубоко расположенные ЗНО лечат, фокусируя лучи на опухоли под разными углами, используя вращающийся портал [2]. Однако и при применении даже наиболее современных методов рентгеновского облучения повреждение здоровых тканей является неизбежным. Так, значимым недостатком интенсивно-модулированной лучевой терапии является риск увеличения числа радиационно-индуцированных вторичных онкологических заболеваний. Причинами этого потенциала являются большой объем мониторов и, следовательно, большая доза общего объема из-за утечки радиации. Кроме того, поскольку интенсивно-модулированная лучевая терапия включает в себя больше полей, больший объем нормальной ткани подвергается воздействию более низких доз облучения. Интенсивно-модулированная лучевая терапия может удвоить частоту случаев солидного рака у долгожителей. Этот результат может быть приемлемым для пожилых пациентов, если он сбалансирован улучшением местного контроля над опухолью и снижением острой токсичности. Необходимо отметить, что интенсивно-модулированная лучевая терапия представляет собой особый случай для детей по трем причинам. Во-первых, дети более чувствительны к радиационно-индуцированному раку, чем взрослые. Во-вторых, излучение, рассеянное от объема обработки, более важно в маленьком теле ребенка. В-третьих, вопрос генетической восприимчивости возникает из-за того, что многие онкологические заболевания детского возраста связаны с мутациями зародышевых линий.

В связи с улучшением прогноза ЗНО у детей и увеличением общей пятилетней выживаемости возрастает роль долгосрочных побочных эффектов ЛТ. Врачи общей практики и узкие специалисты в недостаточной мере знакомы с отдаленными последствиями ЛТ. Особенно актуальны отдаленные осложнения для детей. Дети, перенесшие ЗНО, переходя во взрослую жизнь, сталкиваются с проблемами лечения последствий ЛТ (табл. 1) [3].

ЛТ онкологических заболеваний часто сопровождается развитием осложнений, обусловленных вредным воздействием излучения на организм человека. При ЛТ злокачественных опухолей могут возникнуть общая лучевая реакция и изменение органов и тканей в зоне облучения. Эффекты облучения обычно рассматриваются в контексте времени проведения терапии и делятся на *острые* реакции (непосредственно во время курса лучевой терапии), *подострые* реакции (в течение 2–12 месяцев после окончания ЛТ)

и *поздние* эффекты (обычно более 1 года после окончания лечения). Поздние эффекты зависят от разовой фракционной дозы и суммарной общей дозы. Факторы, связанные с нежелательными явлениями, вызванными облучением, включают параметры лечения (суммарная общая доза (СОД), разовая общая доза (РОД), график фракционирования), статус пациента (генетические синдромы, предрасполагающие к лучевой травме, сопутствующие заболевания), комбинации методов лечения (хирургия, химиотерапия, включая их последовательность и сроки проведения), а также соматическое состояние, на фоне которого проводится лечение (например, гипоксия, нутритивный статус). Также лучевые осложнения зависят от индивидуальной чувствительности пациента к лучевому воздействию, возраста пациента, поглощенной дозы, размера поля излучения, энергии пучка и фракционирования и методики ЛТ.

О лучевой реакции говорят в том случае, если последствия от воздействия ЛТ проходят самостоятельно в течение 2–3 недель. Если осложнения сохраняются более длительный период, то их относят к лучевым повреждениям. Лучевые осложнения могут иметь латентный период и проявиться спустя какое-то время после воздействия. Лучевые повреждения могут быть значительными, приводить к инвалидизации и являться причиной летального исхода.

Осложнения раннего лучевого периода отмечаются в течение первых трех месяцев после лечения и обусловлены гибелью клеток, нарушением репарации и микроциркуляции. Подострые и поздние лучевые осложнения могут развиваться через два и более месяцев, а иногда через несколько лет. Эти осложнения обусловлены сосудистыми нарушениями, развитием фиброза и склероза в поврежденных лучевым воздействием тканях. Осложнения включают поражение кожи, слизистых оболочек, глаз, центральной нервной системы, сердца, легких, желудочно-кишечного тракта, костной ткани, мочеполовой системы, эндокринной системы и органов кроветворения. Например, прогрессирующий фиброз является вторичным по отношению к продукции цитокинов, частично опосредующих развитие острых и поздних лучевых реакций, в первую очередь TGF- β , который играет центральную роль в активации и пролиферации фибробластов. Все чаще биологические механизмы, определяющие отдаленные эффекты лучевой терапии, оказываются вторичными по отношению к сложным взаимодействиям между паренхиматозными и эндотелиальными клетками, при этом воспалительные цитокины (особенно TGF- β) опосредуют большую часть поздних повреждений внутренних органов. Проявления позднего повреждения отражают радиационно-индуцированное уменьшение паренхиматозных клеток и образование избыточного фиброза, вызванного TGF- β . Потенциальная роль антагонистов TGF- β (например,

ангиотензинпревращающего фермента [АПФ] или ингибиторов АПФ) в снижении поздних эффектов на нормальные ткани остается в стадии изучения.

Немецкий хирург Георг Клеменс Пертес в начале XX века впервые описал вредное воздействие ионизирующих лучей на растущий скелет подопытного животного. Поражение костей при воздействии ЛТ в большей степени затрагивает растущие кости, может проявляться нарушением их роста, остеорадионекрозом, патологическими переломами и радиационно-индуцированными новообразованиями [4]. Наиболее часто наблюдаемые аномалии включают позвоночник, подвздошную кость и прилегающие ребра, облученные по поводу сарком мягких тканей, опухоли Вильмса или нейробластомы. Реже последствия облучения встречаются у детей, которые лечились от опухолей центральной нервной системы, лимфомы, саркомы Юинга и сарком мягких тканей. После воздействия радиации на растущую кость происходит радиационно-индуцированная острая гибель клеток, остановка пролиферативной деятельности, а также ускоренная дифференцировка и созревание хондроцитов, которые впоследствии теряются в продолжающемся процессе удлинения кости. У детей с онкологическими заболеваниями, получавших ЛТ, наблюдаются нарушения роста, асимметрия грудной клетки и ребер, сколиоз, кифоз, структурные изменения тел позвонков, экзостоз, эпифизарная деструкция, гипоплазия подвздошной кости, грудной клетки и орбиты, боль в месте облучения, неравенство длины ног, развитие вторичных опухолей костной ткани (радиационно-индуцированные саркомы и др.). Сколиотические изменения часто наблюдаются у пациентов, подвергшихся облучению в возрасте двух лет. В подростковом возрасте происходит прогрессирование сколиоза. У взрослых пациентов ЛТ ухудшает функцию остеообластов, что приводит к снижению выработки матрикса. Это проявляется как остеопения и обычно наблюдается через один год после облучения. Поздние радиационно-индуцированные изменения в костной ткани характерны для доз ЛТ 3000 кГр, гибель клеток и деваскуляризация кости происходят при дозах свыше 5000 кГр. Большинство случаев остеорадионекроза возникает в нижней челюсти, ключице, головке плечевой кости, ребрах и бедренной кости. Отсутствие образования мягких тканей помогает отличить остеорадионекроз от опухолевого рецидива [5].

Изменения скелета в первую очередь связаны с дозой и распределением излучения. Эпифизарное облучение вызывает остановку хондрогенеза. Метафизарное облучение приводит к нарушению абсорбционных процессов кальцифицированного хряща и кости. Облучение диафиза вызывает изменения в надкостничной активности, что, в свою очередь, приводит к ошибкам моделирования. Данные изменения относятся к трубчатым костям, а также к позвонкам, где максимальное воздействие излучения приходится на эпифизарные пластинки [6].

Последствиями ЛТ может быть развитие радиационно-индуцированных новообразований костей. К доброкачественным опухолям при воздействии ЛТ относятся остеохондромы, которые встречаются у детей с проведенным лечением в возрасте до двух лет. Остеохондромы, как правило, проявляются в течение пяти лет после ЛТ. К злокачественным опухолям после ЛТ относят радиационно-индуцированную

саркому. Саркома может развиваться как в пораженных до ЛТ костях, так и в здоровых. Частота их развития относительно невелика, так, риск развития радиационно-индуцированной саркомы после лечения рака молочной железы составляет 0,2%. Фибросаркомы составляют более 90% всех радиационно-индуцированных сарком. Латентный период радиационно-индуцированных сарком длится около 11–14 лет. Пациенты со злокачественной фиброзной гистиоцитомой жалуются на боль, припухлость или пальпируемое образование мягких тканей. Гистологический анализ позволяет от дифференцировать радиационно-индуцированную саркому от рецидива исходной опухоли [7].

Пациенты, перенесшие ЛТ, в дальнейшем подлежат наблюдению для раннего выявления нежелательных явлений ЛТ. На ранних этапах осложнения со стороны костной ткани протекают бессимптомно. Признаки ЛТ можно увидеть при рентгенологическом обследовании. Mitchell M. J. et al. систематизировали рентгенологические изменения в зависимости от локализации. Осложнения со стороны костной системы у взрослых включают остеорадионекроз, патологические переломы и радиационно-индуцированные новообразования. Рентгенологические признаки остеорадионекроза нижней челюсти включают плохо выраженную деструкцию коры без секвестрации. При остеорадионекрозе рентгенография ребер, ключицы, лопатки и плечевой кости может продемонстрировать остеопению, дезорганизацию и огрубение трабекулярной архитектуры и неправильность строения коры; компьютерная томография более четко показывает тонкие переломы, изменения в архитектуре костей и дистрофическую кальцификацию мягких тканей. При остеорадионекрозе позвоночника гемопозитические клеточные элементы спинного мозга замещаются жиром, который имеет высокую интенсивность сигнала на T1-взвешенных магнитно-резонансных изображениях и промежуточную интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях. Радиационно-индуцированные изменения в малом тазу включают остеопению, повышенную плотность костной ткани, а также расширение и неправильную форму крестцово-подвздошных суставов. Радиационно-индуцированные остеохондромы рентгенологически идентичны тем, которые возникают спонтанно. Рентгенологические данные при радиационно-индуцированной саркоме демонстрируют агрессивную картину разрушения кости, часто выявляется распространение опухоли на мягкие ткани. Знание различных рентгенологических проявлений радиационно-индуцированных изменений в кости и корреляция с клиническими особенностями и полем излучения обычно позволяют отличить эти изменения от тех, которые связаны с другими патологическими состояниями. Радиологическое обследование является ключевым для выявления характерных паттернов лучевого поражения костей [8].

Радиационно-индуцированные заболевания легких являются частыми осложнениями ЛТ грудной клетки по поводу злокачественных новообразований органов грудной клетки (особенно опухоли средней и нижней доли легкого, рак молочной железы, рак пищевода) и поражают 5–50% пациентов, что значительно ограничивает доступные варианты лечения даже после успешного уничтожения самой опухоли [9]. Описаны острые осложнения, которые проявляются

пневмонитом, и поздние осложнения (радиационно-индуцированный фиброз легких, радиационно-индуцированный рак легких). Прогрессирующий необратимый радиационно-индуцированный фиброз легких является клинически значимым побочным эффектом ЛТ, возникающим на средней или поздней стадии, и встречается относительно часто. Клинические проявления радиационно-индуцированного фиброза легких обычно наблюдаются через 6–12 месяцев после завершения курса ЛТ и могут продолжаться и прогрессировать до двух лет и более. Манифестировать фиброз после ЛТ может как пневмонит, а затем постепенно перерасти в хронический фиброз, характеризующийся потерей альвеолярной структуры, дезорганизованным утолщением перегородок, коллапсом альвеолярного пространства и заменой нормальной паренхимы фиброзной тканью [10]. Паренхима легкого – одна из наиболее радиационно-чувствительных тканей, при этом альвеолярно-капиллярный отдел является наиболее уязвимой частью легкого. Считается, что гибель клеток при фиброзе обусловлена апоптозом, вызванным прямым повреждением ДНК в результате облучения. Радиационное поражение в результате окислительного стресса вызывает отложение внеклеточного матрикса, апоптоз, старение пневмоцитов и потерю барьерной функции. Эти процессы приводят к нарушению регуляции воспалительной реакции, инфильтрации лейкоцитов, выработке и секреции цитокинов, хемокинов и факторов роста, способствуя развитию хронической гипоксии. Острая воспалительная реакция, хотя и необходима для заживления ран и ремоделирования тканей, может перейти в хроническое воспаление, приводя к дополнительному повреждению в результате окислительного стресса. В развитии фиброза принимает участие ренин-ангиотензиновая система. Окислительный стресс индуцирует выработку воспалительных цитокинов и ангиотензина II, что приводит к активации передачи сигналов профибротических цитокинов и вазоконстрикции [11].

К факторам риска развития радиационно-индуцированного фиброза легких относится возраст старше 65 лет, курение, наличие сопутствующих заболеваний дыхательной системы, одновременная химиотерапия. На ранних стадиях фиброза симптомы могут отсутствовать или может наблюдаться сухой кашель. По мере прогрессирования заболевания может возникнуть одышка во время физической нагрузки, появляются усталость, депрессия, тревога, дискомфорт в грудной клетке, потеря аппетита, необъяснимая потеря веса [12]. Диагностика включает обзорную рентгенограмму, на которой наблюдаются консолидация легочной ткани, снижение объема легких, смещение средостения, бронхоэктазы, затемнение в прилежащей к зоне облучения области (инфекция или рецидивирующая опухоль), наличие резкой границы, отделяющей радиационное повреждение легких от нормальной легочной ткани. На компьютерной томографии можно выявить радиационное повреждение до того, как оно станет очевидным при рентгенографии. На КТ выявляются консолидация легочной ткани с прогрессирующим объемным уменьшением легкого, нарушение архитектоники легкого, тракционные бронхоэктазы. Дифференциальный диагноз радиационно-индуцированного фиброза легких проводится с идиопатическим фиброзом легких, бронхоэктатической болезнью, туберкулезом, рецидивирующим течением ЗНО.

Лечение состоит из комбинированной терапии, включающей глюкокортикостероиды, антифиброзные препараты, ингибирующие синтез коллагена (D-пеницилламин, тетрациклин, пирфенидон), антиоксидантные средства, цитокиновые препараты, антибиотики, ростовые факторы и их ингибиторы, гипотензивные средства, являющиеся мощным индуктором апоптоза эпителиальных клеток и стимулятором продукции проколлагена фибробластами легких (ангиотензиноген), ингибиторы тирозиновых протеинкиназ, трансмембранных белков (иматиниб, инфликсимаб, гефитиниб). Проводятся новейшие экспериментальные исследования препаратов, влияющих на тонкие механизмы радиационного поражения – моноклональные антитела (памревлумаб), мезенхимальные стволовые клетки и другие сигнальные молекулы [13].

Радиационно-индуцированный рак легких является редким поздним осложнением лучевой терапии грудной клетки как у пациентов с послеоперационным раком молочной железы, так и у пациентов с лимфомой Ходжкина. Опухоль развивается через 5–10 лет (или позже) после лечения. Описан случай радиационно-индуцированной злокачественной мезотелиомы плевры. Помимо расположения в поле облучения, нет других специфических особенностей визуализации самих опухолей, которые отличали бы радиационно-индуцированный рак легких от спорадического рака легких. Обнаружение нового помутнения или образования в легких внутри или на границе облученной области после торакальной лучевой терапии у пациентов, выживших в течение длительного времени, должно вызвать подозрение на радиационно-индуцированный рак легких [14].

По оценкам, через 5–10 лет после лучевой терапии распространенность заболеваний сердца, вызванных лучевой терапией, составляет от 10 до 30%. Регистры рака США SEER (Наблюдение за эпидемиологией и конечными результатами) сообщили о повышенном риске смерти от сердечно-сосудистых заболеваний после лучевой терапии рака молочной железы в течение первых двух десятилетий. Прямое радиационное поражение сердца может поражать коронарные артерии, клапаны, перикард и/или миокард. ЛТ сопровождается развитием перикардального выпота, острого перикардита, фиброза перикарда, констриктивным перикардитом, эндокардиальным фиброзом, дисфункцией проводящей системы, ранним атеросклеротическим поражением сосудов сердца. Эти сердечные эффекты связаны с повышенной смертностью и могут сказаться спустя годы после лучевой терапии; таким образом, они обычно наблюдаются у пациентов, выживших в течение длительного времени, средостение которых было облучено в молодом возрасте [15].

Факторы риска радиационно-индуцированных заболеваний сердца включают дозу облучения сердца (>30 Гр), объем лучевого поля и сопутствующую химиотерапию. Факторы риска, связанные с пациентом, включают ЛТ в возрасте младше 50 лет, наличие у пациента факторов сердечно-сосудистого риска или заболеваний сердца.

ЛТ способствует внутрисосудистому воспалению, что приводит к раннему формированию атеросклеротических бляшек, развитию ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. ЛТ может напрямую воздействовать на миокард, вызывая фиброз миокарда.

У 50–63 % пациентов ЛТ вызывает радиационно-индуцированный фиброз миокарда. Фиброз является результатом аномального отложения коллагенового внеклеточного матрикса активированными миофибробластами. Сердечно-сосудистый фиброз представляет собой хронический, но динамичный процесс, который распространяется под действием профибротических цитокинов, фенотипических изменений в различных типах клеток, а также при наличии хронической гипоксии и окислительного стресса. Центральное место в этом процессе занимает терминальная дифференцировка фибробластов в миофибробласты, которые секретируют больше коллагена типа I и III, а также альфа-актина гладких мышц, другого белка внеклеточного матрикса, чем их предшественники. Заболевание может длительно не беспокоить пациентов и проявляться клинически спустя более 10 лет после ЛТ. В настоящее время разработаны рекомендации по скринингу кардиотоксичности, при этом визуализационный мониторинг функции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) проводится каждые два года и предлагается пациентам, проходящим комбинированную химиотерапию и лучевую терапию. Рекомендовано проведение ЭхоКГ в качестве метода скрининга для оценки исходной фракции выброса левого желудочка и диастолической функции. В настоящее время нет убедительных данных о пользе того или иного препарата для профилактики и лечения радиационно-индуцированного фиброза миокарда. Проводится симптоматическая терапия ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II, селективными β -адреноблокаторами, антагонистами альдостерона [16].

Выпотной констриктивный перикардит является частым осложнением ЛТ. Его развитие коррелирует с размером и дозой радиационного поля. Случаи развития констриктивного перикардита через 12 лет после лечения подчеркивают важность тщательного длительного наблюдения за пациентами, получавшими лучевую терапию грудной клетки. Симптомы длительное время могут отсутствовать. Пациентов могут беспокоить боль в груди, лихорадка, тахикардия, одышка, ортопноэ. Длительное течение перикардита приводит к сердечной недостаточности. Наиболее тяжело протекает констриктивный перикардит. Эхокардиография является методом выбора для оценки перикардальной жидкости, оценки объема жидкости, а также оценки тампонады сердца и ее гемодинамического эффекта. При лечении перикардита, ассоциированного с ЛТ, применяют глюкокортикостероидную терапию.

Радиационное поражение сердца включает не только констриктивный перикардит и фиброз миокарда, но и значительные поражения клапанов и коронарных артерий. ЛТ приводит к фиброзу и кальцификации клапанов. Частота поражения клапанов, по данным литературных источников, составляет от 2 до 80 %. Чаще поражаются аортальный и митральный клапаны. На начальных стадиях симптомы могут не наблюдаться, при прогрессировании процесса утолщение и кальцификация клапанов приводит к стенозу клапанных отверстий. Формирование пороков сердца, индуцированных ЛТ, наблюдается спустя 20 лет после лечения [17].

Радиационно-индуцированное заболевание печени, известное как радиационный гепатит, представляет собой токсическое воздействие лучевой терапии на нормальные

гепатоциты. Повреждение печени, как правило, чаще встречается у пациентов с дозами радиации более 30 Гр или при облучении всей печени. Обычно это наблюдается в результате терапии соседних органов, таких как карцинома поджелудочной железы, карцинома желчного пузыря, забрюшинная лимфома, мезотелиома плевры, дистальный отдел пищевода и другие злокачественные новообразования нижних отделов грудной клетки. Радиационный гепатит гистологически характеризуется жировой инфильтрацией, панлобулярным застоем с геморрагическими очагами. При сохранении повреждения развивается веноокклюзионная болезнь, которая может прогрессировать до фиброза воротных вен с дезорганизацией дольковой архитектуры, макроскопически характеризующейся выраженной атрофией печени. В большинстве случаев, когда печень подвергается только фокальному облучению, у пациентов нет симптомов. При более тяжелом остром гепатите пациенты могут жаловаться на дискомфорт в правом подреберье. Результаты КТ при остром радиационно-индуцированном гепатите обычно включают резкую демаркацию на краю радиационного портала и снижение ослабления в поле лучевой терапии у пациентов, у которых в часть печени доставлено более 45 Гр радиации. Остро пораженная паренхима печени в радиационном портале имеет меньшее усиление по сравнению с соответствующей паренхимой печени во время артериальной и портальной венозной фаз. На поздней стадии случаев тяжелой токсичности могут наблюдаться последствия в виде очаговой атрофии печени и ретракции капсулы [18].

У 5–15 % пациентов, получавших лучевую терапию (обычно >4500 сГр), развивается хроническая лучевая энтеропатия. В острой фазе радиация поражает слизистую оболочку кишечника, вызывая гибель клеток с образованием язв. Это также вызывает воспаление с отеком слизистой и подслизистой оболочки. В подострой и хронической фазах происходит заживление и фиброз. Хроническая форма может проявиться уже через два месяца или через 30 лет после заражения. ЛТ может вызывать облитерирующий эндартериит, что приводит к состоянию хронической мезентериальной ишемии, приводящей к стриктурам кишечника. Хронический лучевой энтерит характеризуется выраженным подслизистым фиброзом и может проявляться образованием свищей, локальных абсцессов, перфораций и кровотечениями. Клиническая картина неспецифична и проявляется болью в животе, рвотой, кровавым поносом и стеатореей. У пациентов с хроническим радиационным энтеритом может развиваться дефицит кальция, железа и витамина B12. Дифференциальная диагностика проводится с болезнью Крона, метастазами в кишечник, кишечной лимфомой, мезентериальной ишемией. Диагностическое обследование включает определение сывороточных маркеров, эндоскопию. Варианты лечения включают диетические манипуляции, средства, замедляющие моторику, коррекцию электролита, пробиотики, парентеральное питание, хирургическую резекцию и трансплантацию тонкой кишки. Лечение также может потребоваться при сопутствующих состояниях, включая дефицит витамина B12, мальабсорбцию желчных кислот и депрессию [19].

При различных видах рака, включая нейроэндокринные опухоли, применяется радионуклидная терапия путем

введения в организм пациента радиофармпрепаратов. Почки особенно чувствительны к радиационной токсичности из-за клубочковой фильтрации, канальцевой абсорбции и удержания радионуклидов в проксимальных канальцах. После клубочковой фильтрации примерно 3% общей активности реабсорбируется и удерживается в проксимальных канальцах, что приводит к длительному лучевому воздействию на почки. Гистопатологические особенности радиационной нефропатии включают сосудистое, гломерулярное и тубуло-интерстициальное повреждение. Ионизирующее излучение вызывает двухпочечные разрывы ДНК с последующей гибелью клеток, включая апоптоз и некроз эндотелиальных, тубулярных и клубочковых клеток почек. В качестве предполагаемых патомеханизмов были предложены окислительный стресс и воспаление, особенно в латентной фазе. Конечной стадией радиационной нефропатии является фиброз. Первые клинические повреждения проявляются через 6–18 месяцев после ЛТ. При наличии симптомов у пациентов могут отмечаться утомляемость, отеки, головные боли и тяжелая анемия, гипертония. Азотемия или протеинурия могут быть обнаружены до появления симптомов. Хроническая болезнь почек после ЛТ клинически неотличима от заболевания другой этиологии. В лечении применяют ингибиторы РААС, эпоксиэйкозатриеновые кислоты [20].

В настоящее время ЛТ в некоторых случаях является первым методом лечения, предлагаемым как подросткам, так и молодым женщинам (<45 лет) с различными опухолями (например, саркомами, медуллобластомами, распространенным раком шейки матки, раком прямой кишки, раком анального канала и лимфомой Ходжкина). ЛТ оказывает гонадотоксическое действие и может вызывать долгосрочные побочные эффекты на репродуктивные органы, которые могут вызывать недостаточность яичников, остановку полового созревания и последующее бесплодие, гормональную регуляцию и сексуальную функцию, влияя на качество жизни. Краниальное облучение может привести к нарушению работы гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси с последующим нарушением регуляции нормальной гормональной секреции. Матка также может быть повреждена лучевой терапией. Фактически радиационное облучение в детстве приводит к изменению васкуляризации матки, уменьшению ее объема и эластичности, фиброзу и некрозу миометрия, атрофии и недостаточности эндометрия. Влияние облучения на репродуктивную функцию зависит от нескольких факторов, таких как возраст пациентки, поле облучения, тип, доза и продолжительность лечения. Облучение таза влияет как на яичник, так и на матку, а краниальное облучение может повлиять на ось гипоталамо-гипофиз-гонады. Даже если дисфункции репродуктивных органов после облучения могут быть временными, восстановление часто непредсказуемо, а в некоторых случаях повреждение может быть постоянным. Около 70–75% молодых людей, переживших рак, заинтересованы в будущем иметь детей, но процент пациентов, которые проходят методы сохранения фертильности до или во время лечения рака, значительно ниже. В настоящее время доступен последовательный набор стратегий сохранения фертильности (защита области гонад, контролируемая стимуляция яичников, криоконсервация эмбрионов, ооцитов и ткани яичников). Проводящиеся

исследования, преимущественно на животных моделях, сосредоточены на разработке дальнейших альтернатив – мезенхимальные стволовые клетки, созревание примордиальных фолликулов *in vitro* [21].

Лейкемия была одним из первых видов рака, признанных радиационно-индуцированным злокачественным новообразованием в области радиационной биологии. Лучевая терапия может повредить ткани костного мозга, которые производят клетки крови. Это особенно актуально, если лучевой терапии подвергаются области, содержащие большое количество костного мозга, например кости таза. ЛТ связана с повышенным риском развития миелодиспластического синдрома и острого миелолейкоза. Связанные с кровью виды рака, такие как острый миелолейкоз, хронический миелолейкоз и острый лимфоцитарный лейкоз, являются редким побочным эффектом лучевой терапии, чаще всего возникавшим в прошлом в результате облучения при болезни Ходжкина или раке молочной железы. Whang-Peng et al. выявили семь случаев острого нелимфоцитарного лейкоза и один злокачественный миелопролиферативный синдром среди 189 случаев неходжкинской лимфомы и ходжкинской лимфомы, которые лечились преимущественно обширной лучевой терапией в Клиническом центре Национального института здравоохранения. Все восемь пациентов имели цитогенетические отклонения, а серийные хромосомные исследования показали, что гиподиплоидия была наиболее часто наблюдаемой хромосомной аномалией [22]. Миелодиспластический синдром также был зарегистрирован при лечении различных видов рака, таких как неходжкинская лимфома, рак эндометрия, рак яичников, рак простаты и опухоли головного мозга, рак желудка, колоректальный рак, рак печени и почек. Связанный с терапией миелодиспластический синдром является серьезным долгосрочным последствием ЛТ. Пик риска наступает через 5–9 лет после завершения лучевой терапии. Исследования показывают, что канцерогенез, связанный с радиационным воздействием, может иметь разные механизмы в разном возрасте, в результате чего молодые женщины более восприимчивы к развитию опухоли, чем женщины старшего возраста [23].

Одним из осложнений ЛТ является хроническая боль. Хроническая боль, вызванная повреждением тканей, наблюдается при лучевом фиброзе, энтерите, дерматите, лимфедеме. Дети, получающие лучевую терапию в области головы и шеи, могут страдать от тризма и дисфагии. Долгосрочные побочные эффекты ксеростомии, возникающие в результате дозы облучения слюнных желез, могут вызывать хронический дискомфорт при еде и глотании. Между тем у пациентов, получающих лучевую терапию конечности, может возникнуть фиброз, ведущий к мышечной контрактуре, вызывая хроническую боль и уменьшая диапазон движений. Около трети пациентов, перенесших ЛТ, страдают различными формами нейропатической боли. У развивающегося ребенка нейропатическая боль и ее последствия могут привести к нарушению равновесия, координации и двигательных навыков. Радиационно-индуцированная лимфедема часто приводит к хроническому дискомфорту и нарушению функции конечностей. У подростков, страдающих радиационным дерматитом, могут возникнуть дополнительные проблемы с самооценкой, возникающие

из-за плохой косметики. Хроническая боль может существенно повлиять на качество жизни детей не только во время ЛТ, но и в отдаленном будущем. Хроническая боль может оказывать негативное воздействие на способность молодых людей учиться, формировать отношения и интегрироваться в общество, приводить к развитию депрессий. Необходимы раннее выявление хронических болевых симптомов и комплексный подход для их облегчения [24].

Заключение

В последние десятилетия новые технологии сделали ЛТ более точной и свели к минимуму случайное попадание радиации в нормальные ткани. Использование современного оборудования значительно снижает риски радиационно-индуцированных осложнений. Тем не менее риски осложнений ЛТ сохраняются. Симптомы поздних осложнений ЛТ неспецифичны и сходны с симптомами соматических заболеваний. В отдаленном периоде после успешного лечения ЗНО врачи часто не связывают симптомы поздних осложнений ЛТ с радиоактивным поражением органов. Особенно это актуально в случаях перенесенного ЗНО в детском возрасте при появлении симптомов спустя более 5–10 лет после ЛТ. Знание клинических проявлений радиационно-индуцированных осложнений в отдаленном периоде позволяет своевременно провести диагностику и лечение.

Список литературы / References

- Thariat J, Hannoun-Levi JM, Sun Myint A, Vuong T, Gérard JP. Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2013 Jan; 10 (1): 52–60. DOI: 10.1038/nrclinonc.2012.203
- Jermann M. Particle therapy statistics in 2014. *Int J. Particle. Ther.* 2015; 2: 50–4.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD. <https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975-2012>.
- Etschmaier V, Glänzer D, Eck N, Schäfer U, Leithner A, Georg D et al. Proton and Carbon Ion Irradiation Changes the Process of Endochondral Ossification in an Ex Vivo Femur Organotypic Culture Model. *Cells.* 2023 Sep 18; 12 (18): 2301. DOI: 10.3390/cells12182301
- Dalinka MK, Edelken J, Finkelstein JB. Complications of radiation therapy: adult bone. *Semin Roentgenol.* 1974 Jan; 9 (1): 29–40. DOI: 10.1016/0037-198x(74)90007-8
- Rutherford H, Dodd GD. Complications of radiation therapy: growing bone. *Semin Roentgenol.* 1974 Jan; 9 (1): 15–27. DOI: 10.1016/0037-198x(74)90006-6

Сведения об авторах

Карселадзе Наталья Джамшеровна, к.м.н., врач-терапевт². E-mail: karseladze@yandex.ru ORCID: 0000-0001-8124-109X

Тиганова Ольга Александровна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии педиатрического факультета¹, врач детский онколог-гематолог³. E-mail: svudy@yandex.ru. SPIN-код: 8929-9020. ORCID: 0000-0002-7833-935X

Ильенко Лидия Ивановна, д.м.н., проф., декан педиатрического факультета, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета¹. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8375-4569

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф., проф. кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4293-3285

Данелян Соня Жорговна, к.м.н., заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи⁴. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8594-6406

¹ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² Медицинский центр аэропорта Московского авиационного узла, Московская область, Россия

³ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁴ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр „Коммунарка“ ДЗМ», Москва, Россия

Автор для переписки: Орлова Наталья Васильевна. E-mail: vrach315@yandex.ru

Для цитирования: Карселадзе Н.Д., Тиганова О.А., Ильенко Л.И., Орлова Н.В., Данелян С.Ж. Отдаленные последствия лучевой терапии в поликлинической практике. *Медицинский алфавит.* 2024; (13): 34–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-34-41>

- Huvos AG, Woodard HQ. Postradiation sarcomas of bone. *Health Phys.* 1988 Oct; 55 (4): 631–6. DOI: 10.1097/00004032-198810000-00004
- Mitchell MJ, Logan PM. Radiation-induced changes in bone. *Radiographics.* 1998 Sep-Oct; 18 (5): 1125–36; quiz 1242–3. DOI: 10.1148/radiographics.18.5.9747611
- Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM, Bradley JD, Vogelius IS. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 76: S70–6. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.091
- Prasanna PGS, Aryankalayil M, Citrin DE, Coleman CN. Radiation-induced pulmonary fibrosis: roles of therapy-induced senescence and microRNAs. *Int J. Radiat. Biol.* 2023; 99 (7): 1027–1036. DOI: 10.1080/09553002.2023.2177768
- Wang J, Chen L, Chen B, Meliton A, Liu SQ, Shi Y, Liu T, Deb DK, Solway J, Li YC. Chronic Activation of the Renin-Angiotensin System Induces Lung Fibrosis. *Sci Rep.* 2015 Oct 23; 5: 15561. DOI: 10.1038/srep15561
- Jarzebska N., Karetnikova E. S. Scarred Lung. An Update on Radiation-Induced Pulmonary Fibrosis/Pulmonary Medicine. 15 January 2021; 7: 2020. | <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.585756>
- Li X, Duan L, Yuan S, Zhuang X, Qiao T, He J. Ferroptosis inhibitor alleviates Radiation-induced lung fibrosis (RILF) via down-regulation of TGF-β1. *J. Inflamm (Lond).* 2019 May 29; 16: 11. DOI: 10.1186/s12950-019-0216-0
- Benveniste MF, Gomez D, Carter BW, Betancourt Cuellar SL, Shroff GS, Benveniste APA, Odio EG, Marom EM. Recognizing Radiation Therapy-related Complications in the Chest. *Radiographics.* 2019 Mar-Apr; 39 (2): 344–366. DOI: 10.1148/rq.2019180061. PMID: 30844346.
- Cheng YJ, Nie XY, Ji CC, Lin XX, Liu LJ, Chen XM, Yao H, Wu SH. Long-Term Cardiovascular Risk After Radiotherapy in Women With Breast Cancer. *J. Am. Heart. Assoc.* 2017 May 21; 6 (5): e005633. DOI: 10.1161/JAHA.117.005633
- Cuomo JR, Sharma GK, Conger PD, Weintraub NL. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease. *World J. Cardiol.* 2016 Sep 26; 8 (9): 504–519. DOI: 10.4330/wjc.v8.i9.504
- Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol.* 1996 Aug; 27 (8): 766–73. DOI: 10.1016/s0046-8177(96)90447-5
- Iyer RB, Balachandran A, Bruzzi JF, Johnson V, Macapinlac HA, Munden RF. PET/CT and hepatic radiation injury in esophageal cancer patients. *Cancer Imaging.* 2007 Nov 26; 7 (1): 189–94. DOI: 10.1102/1470-7330.2007.0027
- Webb GJ, Brooke R, De Silva AN. Chronic radiation enteritis and malnutrition. *J. Dig. Dis.* 2013 Jul; 14 (7): 350–7. DOI: 10.1111/1751-2980.12061
- Klaus R, Niyazi M, Lange-Sperandio B. Radiation-induced kidney toxicity: molecular and cellular pathogenesis. *Radiat. Oncol.* 2021 Feb 25; 16 (1): 43. DOI: 10.1186/s13014-021-01764-y
- Marci R, Mallozzi M, Di Benedetto L, Schimberni M, Mossa S, Soave I, Palomba S, Caserta D. Radiations and female fertility. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018 Dec 16; 16 (1): 112. DOI: 10.1186/s12958-018-0432-0. PMID: 30553277.
- Whang-Peng J, Knutsen T, O'Donnell JF, Brereton HD. Acute non-lymphocytic leukemia and acute myeloproliferative syndrome following radiation therapy for non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: cytogenetic studies. *Cancer.* 1979 Nov; 44 (5): 1592–600. DOI: 10.1002/1097-0142(197911)44:5<1592::aid-cnrc2820440509>3.0.co;2-a
- Sun LM, Lin CL, Lin MC, Liang JA, Kao CH. Radiotherapy- and chemotherapy-induced myelodysplasia syndrome: a nationwide population-based nested case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2015 May; 94 (17): e737. DOI: 10.1097/MD.0000000000000737
- Chua GWY, Vig PS. Overview of radiotherapy-induced chronic pain in childhood cancer survivors: A narrative review. *Paediatr. Neonatal. Pain.* 2023 Feb 2; 5 (1): 1–9. DOI: 10.1002/pne2.12094

Статья поступила / Received 26.02.24

Получена после рецензирования / Revised 04.03.24

Принята в печать / Accepted 06.03.24

About authors

Karseladze Natalia D., PhD Med, general practitioner. E-mail: karseladze@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8124-109X

Tiganova Olga A., PhD Med, associate professor, staff of the State Academy of Pediatrics¹, pediatric oncologist-hematologist³. E-mail: svudy@yandex.ru. SPIN code: 8929-9020. ORCID: 0000-0002-7833-935X

Ilyenko Lydia I., DM Sci (habil.), professor, dean of the Faculty of Pediatrics, head of the Dept of Hospital Pediatrics No. 2 of the Faculty of Pediatric¹. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8375-4569

Orlova Natalia V., DM Sci (habil.), professor at the Dept of faculty therapy¹. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4293-3285

Danelyan Sonya Zh., PhD Med, deputy chief physician for Obstetric and Gynecological Care⁴. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8594-6406

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

² Medical Center of the Airport of the MOW, Moscow, Russia

³ Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

⁴ Moscow multidisciplinary clinical center «Kommunarka», Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Natalia V. E-mail: vrach315@yandex.ru

For citation: Karseladze N.D., Tiganova O.A., Ilyenko L.I., Orlova N.V., Danelyan S.Z. Long-term effects of radiation therapy in outpatient practice. *Medical alphabet.* 2024; (13): 34–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-34-41>