

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Кириченко Юлия Юрьевна

**Дисфункция эндотелия сосудистого русла и сердечно-сосудистый статус у
больных онкологическими заболеваниями желудка до и после
полихимиотерапии**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Беленков Юрий Никитич

Москва - 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Эпидемиологические данные рака желудка и сердечно-сосудистых заболеваний	12
1.2. Дисфункция эндотелия на фоне полихимиотерапии	12
1.3. Дисфункция эндотелия и ремоделирование сосудистого русла на разных его уровнях	18
1.4. Лабораторные и инструментальные методы исследования структурно-функциональных параметров сосудистой стенки	22
1.4.1. Современные биологические маркеры дисфункции эндотелия	22
1.4.2. Инструментальные методы оценки дисфункции эндотелия	24
1.5. Кардиоваскулотоксичность противоопухолевой терапии у больных с онкологическими заболеваниями желудка	25
1.5.1. Основные группы препаратов и современные принципы лечения рака желудка	25
1.5.2. Механизмы и кардиоваскулотоксические эффекты используемых групп препаратов	27
1.6. Заключение	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1. Общая характеристика больных	31
2.2. Клиническая характеристика больных	34
2.3. Протокол исследования	40
2.4. Методы исследования	41
I. Инструментальные методы исследования	41
II. Лабораторные методы исследования	48
2.5. Статистический анализ	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	50

3.1. Общая и клиническая характеристики пациентов с раком желудка до и после полихимиотерапии, в том числе при сравнении с группой контроля и с группой сравнения	50
3.2. Оценка динамики электрофизиологических показателей и параметров внутрисердечной гемодинамики у пациентов с раком желудка до и после полихимиотерапии, в том числе при сравнении с группой контроля и с группой сравнения	53
3.3. Оценка структурно-функциональных изменений крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла у больных раком желудка до и после полихимиотерапии, в том числе при сравнении с группой контроля и с группой сравнения	58
3.4. Оценка динамики биомаркеров повреждения эндотелия у пациентов с раком желудка до и после полихимиотерапии, в том числе при сравнении с группой контроля и с группой сравнения	62
3.5. Корреляционный анализ клинико-лабораторных характеристик, показателей внутрисердечной гемодинамики, структурно-функциональных параметров сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла и биомаркеров повреждения эндотелия у больных раком желудка	64
3.6. Клинический пример	69
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	80
ВЫВОДЫ	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	88
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	89
СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ	93
ДОКЛАДЫ НА КОНФЕРЕНЦИЯХ	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	94
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	110

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Болезни сердечно-сосудистой системы и онкологические заболевания стабильно занимают ведущие позиции в структуре заболеваемости и смертности среди мирового населения. В соответствии с данными Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2016 г. от кардиальной патологии погибло около 18 млн человек (31% смертей от всех причин в мире) [1]. В Российской Федерации половина всех летальных исходов обусловлена именно болезнями сердца и сосудов [2]. По данным мировых эпидемиологических регистров смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь от хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ишемической болезни сердца (ИБС), будет неуклонно нарастать в ближайшие годы [3, 4]. Предполагают, что в 2030 г. от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) погибнет около 24 млн человек [4, 5]. На нынешний день диагноз «рак» установлен у более чем 33 млн. человек в мире, из которых около 9 млн погибнет в ближайший год [6]. Одну из лидирующих позиций по заболеваемости и смертности, как в мире, так и в России занимает рак желудка [7]. За последние десятилетия благодаря бурному развитию химио- и лучевой терапии, совершенствованию методов хирургической помощи, медицинское сообщество достигло значительных результатов в лечении тех или иных типов онкологических заболеваний, в том числе и желудочно-кишечного тракта. Эффективные сочетания химиотерапевтических препаратов группы фторпиримидинов и препаратов платины у пациентов с раком желудка значительно пролонгируют время до прогрессирования заболевания и общую выживаемость [8-10]. Однако, у части больных применение специфической противоопухолевой терапии способствует возникновению различных тяжелых и нередко жизнеугрожающих состояний, в первую очередь со стороны кардиоваскулярной системы (артериальная гипертензия (АГ), тромботические осложнения, ХСН, кардиомиопатии, аритмии и др.) [11-14]. Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) приводят к гибели трети онкологических больных, излечившихся от своего злокачественного процесса, в течение ближайших 10 лет

[15]. В первую очередь, это является результатом развившейся кардиоваскулотоксичности в условиях, как правило, прямого/непрямого повреждающего воздействия полихимиотерапии (ПХТ) на структуру кардиомиоцитов (КМЦ) и/или эндотелиоцитов с последующим развитием и прогрессированием выраженной дисфункции эндотелия (ДЭ).

В ежедневной клинической практике врача-онколога и/или врача-химиотерапевта зачастую становится все сложнее определить, какая эффективная доза противоопухолевого препарата не приведет к развитию ССО у конкретного пациента. На сегодняшний день хорошо известны и описаны механизмы повреждения сердечной мышцы на фоне ПХТ, однако, о их роли в развитии сосудистой токсичности данных недостаточно. Таким образом, все вышеописанные предпосылки привели к формированию абсолютно нового направления в медицине – «кардиоонкологии», целью которого является профилактика, раннее выявление и коррекция поражений сердца и сосудов на фоне химиотерапии.

Одной из актуальных областей исследования в последние годы является изучение особенностей, структурных и функциональных, эндотелия крупных и мелких сосудов, возникающих на фоне патологических состояний. Рядом ученых было обнаружено, что и само злокачественное новообразование и последующая противоопухолевая терапия оказывают негативное воздействие на функцию эндотелия [16, 17].

ДЭ, в том числе ассоциированная с ПХТ, выражается потерей вазорелаксантных свойств, подавлением противовоспалительных и сосудистых репаративных функций, что может в дальнейшем стимулировать ремоделирование сосудистой стенки с увеличением её жесткости и вызывать прогрессирование АГ, тромбоза, острых кардиоваскулярных событий. В настоящее время именно ДЭ рассматривается в качестве первичной стадии патогенеза ССЗ с последующим развитием ремоделирования стенки сосуда на всех уровнях сосудистого русла и упорным ухудшением течения ССЗ [18]. Известно, что ДЭ и жесткость сосудистой стенки являются самостоятельными

независимыми факторами риска и предикторами развития кардиоваскулярной патологии у здорового населения, диагностическими и прогностическими маркерами развития сосудистых осложнений у больных с верифицированной кардиоваскулярной патологией (повышенный риск развития ССО, 10-летний риск сердечно-сосудистой смертности и/или развитие сердечно-сосудистых катастроф) [19, 20]. Именно поэтому инструментальная оценка жесткости артериальной стенки включена в перечень рекомендованных Европейским Обществом Кардиологов (ЕОК) дополнительных диагностических процедур у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) [21].

Длительная ДЭ способствует развитию структурных поражений сосудистой стенки на уровне микроциркуляторного русла (МЦР), также играющего важную роль в патогенезе АГ, ИБС, ХСН [22-24]. В нескольких работах было показано, что структурные поражения капилляров ассоциированы с высоким риском неблагоприятных исходов ХСН: наличие микроальбуминурии (раннего маркера поражения микрососудов почек) ассоциировалось с риском развития острого нарушения кровообращения головного мозга (ОНМК), инфаркта миокарда (ИМ) и смерти от ССЗ [25]. Характерными признаками поражения МЦР считают разрежение плотности капиллярной сети (ПКС), ремоделирование капиллярной петли, ее разрушение [26].

В настоящее время критериями ремоделирования артериальной части сосудистого русла принято рассматривать: увеличение жесткости, атеросклеротическое поражение стенки крупных сосудов, уменьшение эластичности мелких артерий, структурное разрежение капиллярной сети, ремоделирование капиллярной петли. Именно эти изменения, как следствие некоррегируемой ДЭ, приобретают самостоятельное патогенетическое и прогностическое значения у всех больных ССЗ.

Одними из наиболее распространенных инструментальных методов для оценки ДЭ и структурных изменений сосудов крупного и мелкого калибров являются лазерная пальцевая фотоплетизмография и компьютерная видеокапилляроскопия, которые получили широкое распространение в

медицинской практике благодаря своей неинвазивности, воспроизводимости, доступности и относительно невысокой стоимости. Помимо инструментальных методик существует и другой высоковоспроизводимый и точный метод диагностики ДЭ, при котором производится лабораторное определение величины доказанных биомаркеров ДЭ в образцах крови. Среди значительного количества биомаркеров ДЭ максимальную вероятность в качестве предикторов развития кардиальных заболеваний и их осложнений показали эндотелин-1 (ЕТ-1) и фактор Виллебранда (VWF) [27-29].

Препараты платины и фторпиримидинового ряда оказывают значимое отрицательное влияние на функцию эндотелия и провоцируют развитие кардиоваскулотоксических эффектов до 70% случаев [30]. Наиболее часто развиваются АГ, недостаточность кровоснабжения миокарда, вплоть до развития ИМ (как правило, ИМ 2 типа), тромбоэмболические и цереброваскулярные осложнения [17, 31, 32]. Их возникновение связывают с прямым повреждением клеток эндотелия и дальнейшей ДЭ, избытком высвобождения ЕТ-1 и одновременным снижением биодоступности NO, гиперагрегацией тромбоцитов, дисфункцией гладкомышечных клеток (ГМК) [33, 34].

Исходя из вышесказанного, в связи с необходимостью обеспечения высокого уровня безопасности специфической терапии существенно важным остаётся оценка риска развития кардиоваскулярных осложнений у онкологических больных до начала лечения. Профилактика их возникновения, выявление ранних признаков кардиоваскулотоксичности, а также своевременное начало превентивного лечения существенно снижает уровень сердечно-сосудистой инвалидизации и смертности в данной группе пациентов. Несомненно, исследование влияния ПХТ на состояние эндотелия сосудов и последующего сердечно-сосудистого ремоделирования, как предиктора возникновения кардио- и васкулотоксичности, у больных онкологическими заболеваниями (раком желудка) представляется одной из значимых и актуальных проблем для мирового медицинского сообщества.

Цель исследования

Изучить степень дисфункции эндотелия сосудистого русла, а также сердечно-сосудистый статус у больных онкологическими заболеваниями желудка до и после полихимиотерапии

Задачи исследования

1. Оценить изменения показателей внутрисердечной гемодинамики у пациентов с раком желудка до и после полихимиотерапии
2. Определить функциональные и структурные изменения крупных сосудов (аорта, плечевая артерия) и сосудов микроциркуляторного русла (артериолы, капилляры) с помощью неинвазивных методов (компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа, лазерная пальцевая фотоплетизмография) у пациентов с раком желудка до и после полихимиотерапии
3. Исследовать динамику биомаркеров повреждения эндотелия (фактор Виллебранда, эндотелин-1) у пациентов с раком желудка до и после полихимиотерапии
4. Провести корреляционный анализ между показателями внутрисердечной гемодинамики, структурно-функциональными изменениями крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла и биомаркерами повреждения эндотелия у пациентов с раком желудка
5. Сравнить показатели структурно-функциональных изменений сосудов, биомаркеров повреждения эндотелия здоровых добровольцев и больных с доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС+АГ) без онкологического процесса с данными онкологических пациентов (рак желудка) до и после полихимиотерапии

Научная новизна

В диссертационной работе впервые выполнена комплексная оценка влияния химиотерапии с использованием препаратов платины и фторпиримидинов на функцию эндотелия и структурные нарушения сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла, в том числе и микроциркуляции, с применением двух

неинвазивных и высокопроизводительных методов (лазерная фотоплетизмография, компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа) у пациентов с раком желудка. Показано выраженное негативное воздействие лечения на параметры структурно-функционального статуса сосудистой стенки. Выявлено достоверное ухудшение функции эндотелия на уровне крупных сосудов (SF) и МЦР (Ю, ПКСрг) (снижение SF, Ю и ПКСрг на 45%, 24% и 6% соответственно), а также достоверное усугубление процессов ремоделирования крупных сосудов (aSI) и МЦР (RI, ПКСп, ПКСво) (увеличение aSI и RI на 15% и 23%, снижение ПКСп и ПКСво на 3% и 12% соответственно).

Впервые в данном исследовании изучена динамика биомаркеров повреждения эндотелия (ET-1 и VWF) у пациентов с раком желудка в условиях применения вышеуказанных групп химиотерапевтических агентов; достоверной динамики биомаркеров ДЭ на фоне противоопухолевого лечения выявлено не было, однако, определялись достоверные корреляционные связи с параметрами структурно-функциональных изменений МЦР (ET-1 и Ю, и ПКВ; VWF и Ю, и RI).

Дополнительно проведена сравнительная оценка полученных у онкологических пациентов данных с результатами групп здоровых добровольцев и больных с доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС+АГ) без онкологического процесса, а также проведен корреляционный анализ между молекулярными и инструментальными маркерами ДЭ. Статистически достоверные различия между основной группой, группой контроля и группой ССЗ определены для онкологических пациентов только после курсов ПХТ, но не до лечения.

Необходимо отметить, что аналогов подобной комплексной работе по изучению влияния ПХТ с использованием фторпиримидинов и препаратов платины на ДЭ и ремоделирование сосудистого русла у больных раком желудка в современной литературе не описано.

Научно-практическая значимость

В ходе проведенного исследования показано, что оценка структурно-функциональных параметров крупных сосудов (aSI, SF) и сосудов микроциркуляторного русла (RI, IO, ПКСп, ПСКво, ПКСрг) в сочетании с количественной оценкой уровней биомаркёров ДЭ (VWF и ET-1), рекомендуются к использованию для определения ранних признаков кардиоваскулотоксичности противоопухолевых препаратов, на основании чего можно в будущем прогнозировать развитие и течение ССЗ, выживаемость онкологических пациентов с раком желудка. Эти данные в дальнейшем могут способствовать разработке критериев стратификации риска, своевременной оценке этих рисков, раннему выявлению признаков поражения сердца и сосудов и своевременному началу кардиопротективной терапии. Полученные результаты формируют предпосылки для проведения крупных рандомизированных клинических испытаний с большим количеством больных, последующим длительным наблюдением за пациентами, разработкой детальных критериев сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Внедрение результатов диссертации в практику

Практические рекомендации, разработанные в диссертации, используются в клинической практике в Университетской клинической больнице №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для раннего выявления и динамики всех изменений сосудистой стенки, как проявления васкулотоксичности ПХТ, пациентам с раком желудка рекомендуется выполнять оценку дисфункции эндотелия и структурных поражений крупных и микрососудов с применением неинвазивных методов лазерной пальцевой фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии околоногтевого ложа.
2. Оценка уровней биомаркеров дисфункции эндотелия (ET-1, VWF) у больных раком желудка может быть использована как дополнительная методика ранней диагностики повреждения эндотелия.

3. У больных раком желудка с факторами риска развития ССЗ и/или наличием сопутствующей кардиоваскулярной патологии перед началом специфического лечения с применением потенциально кардиоваскулотоксической ПХТ рекомендуется определение сердечно-сосудистого статуса с последующим активным мониторингом параметров внутрисердечной гемодинамики, ДЭ и степени ремоделирования сосудистой стенки, в том числе на уровне МЦР.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 7 печатных научных работ в отечественных и зарубежных изданиях, из которых 5 статей в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий Университета.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований: грант №19-315-90034 от 28.08.2019г.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 153 источника, из них 16 отечественных и 137 иностранных источников. Диссертационная работа изложена на 111 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 рисунками и 20 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологические аспекты рака желудка и сердечно-сосудистых заболеваний

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания неизменно занимают лидирующие позиции в структуре причин общей смертности мирового населения. По оценкам ВОЗ в 2016 г. от ССЗ погибло 17,9 млн человек (31% летальных исходов от всех причин в мире) [1]. В России половина всех случаев смерти обусловлена именно болезнями сердца и сосудов [2]. При этом данные мировых эпидемиологических регистров свидетельствуют о неуклонном росте сердечно-сосудистой смертности, как в мире, так и в РФ, в первую очередь от ИБС и ХСН [3, 4]. Прогнозируют, что в 2020 г. число ССЗ превысит число инфекционных болезней, а в 2030 г. от ССЗ погибнет около 23,6 млн человек [4, 5]. На сегодняшний день в Российской Федерации и за рубежом диагноз «рак» выявлен у более чем 33 млн. человек, из которых около 9 млн ежегодно умирают. Рак желудка занимает 5-ое место по глобальной распространённости среди злокачественных новообразований. Данное заболевание ассоциировано с высокой летальностью: в структуре онкологической смертности рак желудка занимает 3-ю позицию после рака легкого и рака печени [6]. В Российской Федерации рак желудка располагается на 6-ом месте в структуре распространенности злокачественных заболеваний (7,6% у мужчин и 4,7% у женщин) [7]. В соответствии с отечественными эпидемиологическими данными за 2017 г. от рака желудка различной стадии заболевания погибли около 30 000 чел.

Учитывая такие угрожающие масштабы, основными векторами современной медицины являются профилактика, раннее выявление и лечение, как онкологических состояний, так и болезней сердца и сосудов.

1.2. Дисфункция эндотелия на фоне полихимиотерапии

Очевидно, что в современной клинической практике наличие у одного больного и онкологического, и сердечно-сосудистого заболеваний значительно ухудшают тяжесть его состояния, отдаленный прогноз, вероятность летального

исхода именно от ССО. Кроме того, благодаря значительным успехам в лечении онкологических заболеваний, все большее количество онкобольных переживают свое основное заболевание и доживают до развития у них сердечно-сосудистых проблем. Причем кардиальная патология в описанном случае может быть как самостоятельным процессом, так и возникать вследствие кардиоваскулотоксических эффектов противоопухолевой терапии [35, 36]. Например, в США в 2018 г. проживало свыше 16 млн человек, переживших свое онкологическое заболевание, в Великобритании – 2,5 млн граждан [35, 36]. Таким образом, все вышеперечисленные предпосылки привели к формированию абсолютного нового направления в современной медицине – «кардиоонкологии». Данная специальность официально прозвучала в 2016 г., когда ЕОК впервые был представлен согласительный документ «2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity» [14, 37]. Публикация документа еще раз подтверждает большую значимость указанных проблем для современной кардиологии, а также подчеркивает пристальное внимание к ней со стороны междисциплинарных специалистов. На сегодняшний день «кардиоонкология» как специальность широко распространяется по всему миру за счет своей значимости и востребованности. К 2018 г. в США официально созданы и активно функционируют свыше 50 кардиоонкологических клиник, в Великобритании – 8 [36, 38]. В настоящее время проводятся крупные наблюдательные и клинические научные исследования по стратификации рисков, разработке стратегий ведения и наблюдения за столь сложными коморбидными пациентами, а также по поиску ранних диагностических признаков кардиоваскулотоксичности.

К настоящему моменту накоплен большой научный и практический опыт в изучении механизмов развития и клинических проявлениях поражения миокарда на фоне противоопухолевого лечения, описываемых термином «кардиотоксичность». В то же время влияние как ПХТ, так и самого онкологического процесса на сосуды организма изучено недостаточно. Поражение сосудистого русла на фоне таких состояний в современной литературе описывают термином «васкулотоксичность», которая реализуется, в первую

очередь, через выраженную ДЭ с дальнейшим ремоделированием сосудистой стенки на всех уровнях сосудистого русла, в том числе и МЦР [39]. С другой стороны, также доказано, что поражение стенки сосуда вследствие воздействия известных факторов риска развития ССЗ начинается с ДЭ, которая может быть идентифицирована задолго до первых клинических манифестаций кардиоваскулярной патологии [40].

Эндотелий являет собой монослойный пласт клеток эндотелиоцитов, выстилающих изнутри сосудистое русло. Это активный паракринный, аутокринный и эндокринный орган с большим рядом регуляторных функций, главной из которых является синтез мощнейшего вазодилататора – эндогенного оксида азота (NO) [41-43] (Рис. 1.1).



Рисунок 1.1 — Микрофотография эндотелиального слоя (электронная микроскопия, ув. x 10 000)

Эндотелий играет ключевую роль в регулировании тонуса сосудов, иммунном ответе, гемостазе, синтезе факторов роста и воспаления, их ингибиторов [42, 44, 45]. Эндотелиоциты, вырабатывая NO, осуществляют контроль проницаемости сосудистой стенки для моноцитов и липопротеинов, процессов их окисления в субэндотелиальном слое, обеспечивая, таким образом, протекцию сосудов от атеросклеротической трансформации (Табл. 1.1) [46, 47]. Эндотелиоциты участвуют в регуляции процессов миграции и пролиферации ГМК, вырабатываемого ими коллагена, воздействуя на эластичность стенки сосудов и препятствуя ее дальнейшему ремоделированию [48, 49]. Функции эндотелиоцитов осуществляются на всех уровнях сосудистого русла (крупные сосуды, сосуды МЦР, vasa vasorum), то есть имеют системный характер [50-52].

Соответственно, при развитии ДЭ негативные последствия затрагивают весь организм [53].

Таблица 1.1

Функции эндотелия и факторы, вырабатываемые эндотелиоцитами [41, 54]

Функции эндотелия	Факторы, вырабатываемые эндотелиоцитами – маркеры дисфункции эндотелия
1. Регуляция тонуса сосудов	Вазоконстрикторы: эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан А2, лейкотриены Вазодилаторы: NO, простаглицлин, брадикинин
2. Регуляция сосудистой проницаемости	Свободные радикалы: NO, анион супероксида, анион пероксинитрита, протеинкиназа С
3. Регуляция воспаления	Провоспалительные факторы: Р-селектин, Е-селектин, лейкотриены, sICAM - 1, sVCAM - 1 Ингибиторы воспаления: NO
4. Регуляция гемостаза и фибринолиза	Протромбогенные факторы: тромбоксан А2, тромбопластин, фактор Виллебранда, фактор активации тромбоцитов, ингибитор тканевого активатора плазминогена Противотромбогенные факторы: оксид азота, тромбомодулин, тканевой активатор плазминогена,
5. Регуляция роста сосудов de novo	Стимуляторы пролиферации: VEGF, трансформирующий фактор роста, ангиопоэтин 1,2, фибробластов и тромбоцитарный факторы роста Ингибиторы роста: NO

Дисфункция эндотелия – патологическое состояние, обусловленное снижением секреции эндогенного NO, при котором отмечается истощение и нарушение эндотелиального ответа, доминирование и хроническая гиперактивация проагрегантных и вазоконстрикторных систем, индукция факторов роста и пролиферации, повышение уровня провоспалительных цитокинов. Сегодня имеется обширная доказательная база, свидетельствующая о том, что ДЭ является первичным звеном «сердечно-сосудистого континуума» и следствием воздействия доказанных сердечно-сосудистых факторов риска (пол, возраст, наследственность, курение, повышенный индекс массы тела (ИМТ), гиподинамия, АГ, нарушение углеводного и липидного обменов) [55-57].

Анализируя современную научную и клиническую литературу, становится очевидным, что лечение противоопухолевыми средствами, особенно в условиях уже имеющегося ССЗ, оказывает прямое повреждающее действие на структуру КМЦ, приводя к развитию кардиотоксичности. В современном понимании кардиотоксичность противоопухолевых препаратов трактуется как уменьшение глобальной сократительной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) в виде

снижения фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) свыше, чем на 10 % от начального значения и ниже 55%; или как впервые выявленное снижение ФВ ЛЖ менее 50%, определяемое с помощью стандартной трансторакальной ЭХО-КГ [14, 36]. Выделяют два «классических» варианта кардиотоксичности в зависимости от типа агента, вызвавшего ее: I тип – необратимая, чаще всего связана с применением препаратов антрациклинового ряда, характеризуется повышенной вакуолизацией КМЦ, некрозами, хаотическим расположением миофибрилл, снижением функции митохондрий и т.д.; II тип – обратимая, связана с транзиторной дисфункцией КМЦ, чаще развивается на фоне применения трастузумаба (HER2-ингибитор), характеризуется повышенной отечностью митохондрий и разрешается после отмены препарата [30].

С другой стороны, рядом авторов было установлено, что и само злокачественное заболевание, и дальнейшая специфическая терапия отрицательно воздействуют на функцию эндотелия, приводя к его стойкой дисфункции (Рис. 1.2) [16, 17].



Рисунок 1.2 — Механизмы развития кардиоваскулотоксичности на фоне полихимиотерапии

ПХТ — полихимиотерапия, ГМК — гладкомышечные клетки, NO — nitric oxide — оксид азота, МЦР — микроциркуляторное русло

Дисфункция эндотелия, возникающая вследствие токсичности противоопухолевой терапии, выражается в подавлении сосудорасширяющих свойств, угнетении противовоспалительных и сосудистых репаративных эффектов. Подобные механизмы являются иницирующим фактором для развития и дальнейшего ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии. В дополнение к известному прокоагулянтному свойству раковых опухолей, развившаяся дисфункция эндотелия приводит к нарастанию уровня биомаркера повреждения эндотелия – VWF и уменьшению биодоступности эндотелиального NO, что реализуется в существенном увеличении адгезивной способности тромбоцитов и повышенном тромбообразовании. В дальнейшем последовательно/одновременно происходит активация оксидативного стресса в виде нарастания уровней активных форм кислорода и снижения уровня антиоксидантной защиты (супероксид дисмутаза, каталаза, глутатион, НАДФН+) [58-60]. Дисфункция эндотелия приводит также и к выраженному цитокиновому дисбалансу, характеризующемуся увеличением уровней интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, фактора некроза опухолей, митогенактивной протеинкиназы (p38 MAPK), нуклеарного фактора kb (NFkb) и снижением защитной активности нейрорегулина-1 [61, 62]. Дополнительно ко всему активируются процессы фиброобразования в виде индуцирования дифференцировки фибробластов как в миокарде, так и периваскулярно, а также происходит нарастание концентраций биомаркеров повреждения эндотелия (VWF, ET-1, сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и др.) [63-69]. Вышеописанные патологические механизмы реализуются в выраженном ремоделировании сосудистого русла, в первую очередь, на уровне микроциркуляции. Именно такие изменения в современной литературе описывают как «васкулотоксичность», что, в свою очередь, усугубляет прямое кардиотоксическое действие противоопухолевых препаратов [39].

1.3. Дисфункция эндотелия и ремоделирование сосудистого русла на разных его уровнях

Наличие *хронической ДЭ* способствует неуклонному прогрессированию патологических нарушений в структуре сосудистой стенки. Постоянная высокая активность сосудосуживающих и проагрегантных систем, факторов роста и пролиферации, провоспалительных цитокинов приводят к истощению защитных свойств эндотелия, гибели эндотелиоцитов, КМЦ и ГМК [70-73]. На тканевом уровне это вызывает развитие гипертрофии и гиперплазии ГМК, дезорганизацию клеточных элементов, стимуляцию образования компонентов внеклеточного матрикса в сосудистой стенке, вследствие чего нарушается соотношение «коллаген/эластин», утолщается срединная оболочка артерий [74-76]. В конечном итоге вышеуказанные механизмы приводят к необратимым изменениям сосудистой стенки крупных и микрососудов сердца, а в последствии, к формированию стойкой диастолической/систолической дисфункции ЛЖ, то есть ремоделированию сердца [77-81].

Выраженная жесткость сосудистой стенки, как результат нарушения соотношения «коллаген/эластин» в пользу последнего, являются важнейшими изменениями при *ремоделировании крупных сосудов*, в первую очередь, аорты и коронарного русла. Гемодинамически это обуславливает нарушение амортизирующих свойств крупных артерий, нарастание пульсового давления, уменьшение диастолического давления, повышение скорости и объема «отраженной волны в аорте», увеличение постнагрузки на левый желудочек, что вызывает его гипертрофию с последующим нарушением диастолического расслабления и прогрессирующим уменьшением коронарного кровотока [82]. Патологическое влияние пульсовой волны касается, в том числе, и капилляров сердца, почек, головного мозга и других органов, обеспечивая их низкую перфузию, а, следовательно, инициацию и прогрессирование ИБС, ХСН, хронической болезни почек (ХБП), ОНМК [26, 83, 84]. Более того, нарастание жесткости стенки сосуда вызывает дополнительное повреждение эндотелиального слоя, формируя, таким образом, «порочный круг» [85].

После опубликования данных мета-анализа 17 РКИ (n=15000, здоровые лица или пациенты с АГ, сахарным диабетом 2 типа, ИБС, Тср 7,7 лет) не вызывает сомнений, что нарастание жесткости аортальной стенки напрямую связано с ростом количества нефатальных ССО и кардиоваскулярной смертности у исследуемых лиц [86]. Известно, что ДЭ и жесткость сосудистой стенки являются самостоятельными независимыми факторами риска и предикторами возникновения кардиальной патологии среди ныне здорового населения, диагностическими и прогностическими маркерами возникновения тяжелых осложнений у лиц с верифицированной кардиоваскулярной патологией (повышенный риск развития ССО, 10-летний риск сердечно-сосудистой смертности и/или развитие сердечно-сосудистых катастроф) [19, 20]. Именно поэтому «Рекомендациями ЕОК по лечению артериальной гипертензии 2018 года» инструментальная оценка жесткости артериальной стенки включена в перечень рекомендованных дополнительных диагностических процедур (класс доказательности IIa/b) [21].

Современными маркерами жесткости сосудистой стенки принято считать: центральное давление аорты, скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) и индекс жесткости артериальной стенки (aSI) (класс доказательности IIa/b) [21, 87]. Необходимо отметить прогностическую значимость структурных изменений крупных артерий и у онкобольных. Так, японские исследователи продемонстрировали, что высокие показатели СРПВ и ЛПИ были достоверно ассоциированы с большей частотой выявления колоректальной аденомы и тяжелой дисплазии эпителия толстого кишечника у клинически бессимптомных обследуемых участников [88].

Ремоделирование на уровне микроциркуляторного русла вовлекает, в основном, капилляры, осуществляющие процессы диффузии и фильтрации всех биоактивных веществ. Учитывая, что капилляры представляют собой лишь слой эндотелиальных клеток и не способны к констрикции, площадь их обменной поверхности зависит от вазореактивности прекапилляров. Ремоделирование капиллярной сети является следствием увеличения общего периферического

сопротивления за счет нарушения работы резистивных сосудов, что приводит к капиллярной гипертензии. Характерными признаками поражения МЦР являются снижение ПКС в единице площади (капиллярное разрежение), ремоделирование капиллярной петли, ее разрушение [26, 89, 90].

Сосуды микроциркуляции также участвуют в патогенезе АГ, ИБС, ХСН [22, 23, 91, 92]. Установлено, что у больных ХСН как I-II ФК (NYHA), так и при III-IV ФК (NYHA) существует снижение вазореактивности венечных и периферических микрососудов [4, 93]. В настоящее время предполагают, что преходящая эндотелий-опосредованная вазоконстрикция способствует функциональному спадению мелких артерий и капиллярному разрежению, вследствие чего возникают очередные эпизоды ишемии и микронекрозы в миокарде с дальнейшей дисфункцией ЛЖ. Таким образом, считается, что функциональные нарушения венечной микроциркуляции также лежат в основе развития и прогрессирования ХСН [22, 94].

При различных ССЗ помимо дисфункции развиваются и структурные изменения микрососудов [95-97]. Например, у пациентов с длительным анамнезом АГ, ХСН изменения коронарных капилляров характеризуются утолщением базальной мембраны, фибромышечной гиперплазией и гипертрофией меди мелкx коронарных артерий, миоинтимальной пролиферацией и дегидратацией эндотелиальных клеток [22, 98, 99]. У больных ХСН при использовании компьютерной видеокапилляроскопии кожи околоногтевого ложа ремоделирование микрососудов проявлялось в виде уменьшения ПКС, появления структурного разрежения капилляров, модификацией капиллярной петли [100, 101]. Установлено, что нарушения структуры капиллярного русла несут высокую прогностическую значимость в свете развития неблагоприятных исходов ХСН: наличие микроальбуминурии (один из ранних показателей повреждения почечных капилляров) было связано с большим количеством случаев ОНМК, ИМ и сердечно-сосудистой смертности [25].

У больных ХСН ишемического генеза описаны структурно-функциональные изменения капилляров кожи [85, 102]. Ремоделирование

проявляется разрежением капиллярной сети кожи пальца, нарастанием длины и ширины капиллярных петель, замещением нормальных капилляров на извитые и гигантские. Касательно функций отмечается замедление капиллярного потока в покое, пиковой скорости потока и времени его достижения [103]. У больных ХСН на фоне ГБ также описаны структурно-функциональные изменения капилляров кожи, однако функциональные нарушения микрососудов в этой группе преобладают [102, 104, 105].

Выделяют следующие типы перестройки МЦР: спастический тип (выраженное снижение вплоть до отсутствия капиллярных петель, изменения их размеров и формы); застойно-стазический тип (полиморфизм капиллярных петель с выраженной извитостью, часто с микроаневризмами) и спастико-атонический тип (сужение артериального колена и выраженная деформация венозного колена капилляра, уменьшение количества капиллярных петель).

При анализе современной литературы найдено лишь несколько сообщений и клинических случаев, описывающих состояние капиллярного русла у пациентов с различными типами опухолевого процесса. Fumet J. et al. (2018) провели оценку капиллярной плотности посредством КВК у 43 больных колоректальным раком и установили разрежение капиллярной сети вплоть до аваскулярных зон [106]. Dalbeni A. et al. (2018) обследовали 29 пациентов с раком почки с помощью КВК и выявили разрежение ПКС, геморрагии, повышение количества расширенных и гигантских капилляров, выраженную дезориентацию капилляров [107, 108].

Таким образом, анализируя вышеизложенную информацию, можно сделать заключение, что ДЭ и ремоделирование сосудистой стенки определяются на всех уровнях сосудистого русла как у ныне здоровых лиц с кардиоваскулярными факторами риска, так и у пациентов с верифицированными ССЗ. Следовательно, оценивая поражение сосудистого русла необходимо комплексно исследовать структурные и функциональные изменения на разных его уровнях. Научных и клинических сообщений о комплексном исследовании ремоделирования сосудов на разных уровнях сосудистого русла при злокачественных новообразованиях в

современной литературе встречается крайне мало, что обуславливает высокую актуальность данной проблемы для онкобольных.

1.4. Лабораторные и инструментальные методы исследования структурно-функциональных параметров сосудистой стенки

1.4.1. Современные биологические маркёры дисфункции эндотелия

Среди огромного множества различных биомаркеров ДЭ доказанной наибольшей диагностической и прогностической ценностью обладают эндотелин-1 (ЕТ-1) и фактор фон Виллебранда (VWF).

ЕТ-1 — мощнейший из известных вазоконстрикторных биоагентов, осуществляет свои эффекты посредством 2 типов рецепторов (ЕТ_А и ЕТ_В). ЕТ_А рецепторы находятся в гладкомышечной ткани, в то время как ЕТ_В располагаются на клетках эндотелия. Посредством связывания с одним либо с другим типом рецепторов проявляются, соответственно, или вазоконстрикторные (ЕТ_А), или вазорелаксантные (ЕТ_В) свойства ЕТ-1. Финальный эффект реализуется в зависимости от концентрации биомаркера в крови. Так, при низком уровне ЕТ-1 связывается преимущественно с ЕТ_В типом рецепторов. В случае развития ДЭ выявляется значимое нарастание концентрации ЕТ-1, когда он начинает связываться с ЕТ_А типом рецепторов на ГМК и проявляет свою основную активность, инициируя значительную сосудистую констрикцию [109]. Известно о существенной роли ЕТ-1, как маркёра развития ИБС у здоровых лиц с сердечно-сосудистыми факторами риска. Дака В. и соавт. (2015) оценили уровни ЕТ-1, наличие факторов риска ССЗ и частоту развития ИБС у 2745 лиц. Повышенные значения ЕТ-1 были достоверно ассоциированы с большей частотой возникновения ИБС, даже после статистической поправки на возраст, курение и НОМА-индекс [28]. Другими авторами также была показана патофизиологическая роль ЕТ-1 в развитии различных ССЗ, вследствие чего он широко используется в качестве маркера ДЭ [27, 110, 111].

Еще одним биомаркером ДЭ с доказанной прогностической эффективностью является фактор фон Виллебранда. VWF – это белок плазмы крови, ответственный за гемостаз, синтез которого происходит в эндотелиоцитах, мегакариоцитах и субэндотелиальной соединительной ткани. В многочисленных работах высокие концентрации данного биомаркера были достоверно связаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии и ее осложнений [27, 29, 112, 113]. Например, было показано, что высокие уровни VWF у здоровых лиц являются независимым предиктором развития ИБС; у лиц с доказанной стабильной стенокардией или ИМ в анамнезе высокие уровни VWF достоверно ассоциированы с последующими острыми коронарными событиями и смертью [27]. По данным крупного исследования ARIC показана высокая прогностическая ценность VWF в отношении риска развития ОНМК у здоровых лиц [114].

При анализе современной литературы найдены лишь несколько работ с малой выборкой пациентов, в которых проводилась оценка уровней биомаркеров ДЭ у онкологических пациентов. Например, Dumanskiy Y. и соавт. (2015) выявили повышенные плазменные концентрации VEGF, ET-1, гомоцистеина (ГЦ), Р-селектина и циклического гуанозин монофосфата (цГМФ) при низких уровнях простациклина у пациентов с раком легкого. Стоит отметить, что вышеуказанные биомаркеры достоверно коррелировали с возрастом больных (ET-1, цГМФ), продолжительностью болезни (ГЦ), морфологической формой и стадией онкологического заболевания (VEGF, ET-1, Р-селектин) [115]. В другом исследовании авторы выявили значительные повышения уровней биомаркеров ДЭ (тромбомодулин, молекулы клеточной адгезии sICAM и sVCAM) у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы в сравнении с группой здоровых добровольцев, при этом значения ET-1 оставались в пределах нормальных значений [116]. Корреляционный анализ в указанной работе не проводился.

Таким образом, ввиду доказанной высокой прогностической ценности биомаркеров ДЭ (ET-1 и VWF) в качестве предикторов развития различных ССЗ

как у здоровых лиц, так и у уже имеющих кардиальную патологию пациентов, представляется оправданной оценка уровней данных молекулярных агентов для выявления ранних признаков ближайшей и отдаленной кардиоваскулотоксичности противоопухолевых препаратов.

1.4.2. Инструментальные методы оценки дисфункции эндотелия

В настоящее время к характерным признакам структурных поражений артерий относят: нарастание ригидности и атеросклероз стенок крупных сосудов, уменьшение податливости мелких артерий, разрежение ПКС, изменение морфологии капиллярных петель [21, 26, 87, 89, 90]. Именно эти изменения, как следствие некорректируемой ДЭ, приобретают самостоятельно патогенетическое и прогностическое значения у больных ССЗ.

Для инструментальной оценки структурно-функциональных нарушений стенки сосудов на разных уровнях сосудистого русла, в том числе и МЦР, предпочтение следует отдавать неинвазивным, простым в исполнении, воспроизводимым и относительно недорогим методам: лазерная пальцевая фотоплетизмография (ФПГ) и компьютерная видеокапилляроскопия (КВК) околоногтевого ложа и кожи пальца [54, 117]. Обе методики могут применяться как в качестве скрининговых у здоровых лиц, имеющих факторы риска развития ССЗ, так и у больных с доказанными ССЗ.

Методы ФПГ и КВК для изучения структурно-функциональных поражений сосудистого русла получили широкое распространение после публикации исследования Bonetti P. и соавт. (2004), где было установлено, что у лиц с верифицированной ИБС значения показателей ДЭ периферических сосудов достоверно соотносятся со значениями ДЭ венечных артерий (контроль путем проведения коронароангиографии с ацетилхолиновой пробой) [118]. Указанная неинвазивная методика с использованием аппарата EndoPat 2000 (ItamarMedical, США) запатентована и рекомендована к использованию U.S. Food and Drug Administration. Российским аналогом указанного прибора является оборудование «Ангиоскан-01» (Ангиоскан, Москва) [119].

В ходе проведения ФПГ оценивают функцию эндотелия крупных сосудов (плечевая, лучевая артерии) по параметру «сдвиг фаз» (СФ, SF) и сосудов МЦР на основании динамики параметра «индекс окклюзии» (ИО, IO). Также параллельно выполняют и контурный анализ пульсовой волны, где оценивают структурные изменения стенки крупных сосудов («индекс жесткости», aSI) и сосудов МЦР («индекс отражения», RI).

Структурные и функциональные изменения на уровне капилляров оценивают с помощью метода КВК околоногтевого ложа и кожи пальца, рассматривают следующие параметры: ПКС, оцененная в покое (количество капилляров на единицу площади, Ед/мм²), максимальная ПКС (пробы с венозной окклюзией) и функциональное разрежение (снижение ПКС после теста с реактивной гиперемией (РГ)), процент капиллярного восстановления (ПКВ) и процент перфузируемых капилляров (ППК) [120].

Интересные результаты были получены в исследовании Тоуа Т. et al. (2019): авторы оценили функцию эндотелия МЦР посредством пробы с РГ и затем рассчитали риск развития онкологических заболеваний (n=488, Тсер 6 лет, Тмакс 12 лет). У 6,4% обследуемых лиц было диагностировано онкологическое заболевание той или иной локализации. При этом диагноз «рак» достоверно чаще встречался у лиц с выявленной ДЭ, чем у пациентов без нее (9,5% vs. 3,7%, соответственно, p=0,009). Дополнительно авторы отметили, что низкие значения ИО (ИО \leq 2,0) были достоверно ассоциированы с более низкой частотой безрецидивной выживаемости пациентов (p=0,017) [121].

1.5. Кардиоваскулотоксичность противоопухолевой терапии у больных онкологическими заболеваниями желудка

1.5.1. Основные группы препаратов и современные принципы лечения рака желудка

В последние десятилетия медицинским научным сообществом были достигнуты значимые успехи в лечении тех или иных видов злокачественных заболеваний, в том числе и рака желудка. Современная химиотерапия в совокупности с хирургическим лечением значительно повышают

продолжительность и качество жизни онкобольных, особенно трудоспособного населения. Так, рандомизированное клиническое исследование CLASSIC (n=1035, рак желудка 2-3В стадии после гастрэктомии) продемонстрировало увеличение числа пациентов, проживших 3 и более лет без рецидива и метастазирования процесса, на 15% после 6-месячного курса комбинированной специфической противоопухолевой химиотерапии [122]. Использование комбинирования препаратов фторпиримидинового ряда и производных платины (5-фторурацил+цисплатин) в лечении рака желудка изучалось в большинстве клинических испытаний: противоопухолевая эффективность подобной терапии по сообщениям разных авторов достигает 40%, время до прогрессирования онкопроцесса увеличивается до 6 месяцев, показатели выживаемости – от 10 до 12 месяцев [8-10].

Однако, у отдельных групп онкологических больных химиотерапевтические препараты приводят к развитию разнообразных тяжелых и зачастую жизнеугрожающих состояний, количество которых неуклонно возрастает с повышением продолжительности жизни онкобольных и временем наблюдения за ними [123-127]. Поэтому, несмотря на успехи в лечении злокачественного заболевания на первый план выходят другие факторы ухудшения качества жизни и отдаленных прогнозов онкобольных. Течение и исход злокачественного заболевания зачастую зависят не столько от наличия опухолевого процесса, сколько от сопутствующей патологии, в первую очередь, болезней кардиоваскулярной системы (АГ, тромбозы/тромбоэмболии, ХСН, кардиомиопатии, аритмии и др.) [11-14]. Кардиальная патология в течение ближайшего десятилетия выступает основной причиной гибели 30% онкологических больных, излечившихся от своего злокачественного заболевания [15]. В первую очередь, это является результатом развившейся кардиоваскулотоксичности в условиях, как правило, прямого необратимого повреждающего воздействия противоопухолевых агентов на структуру КМЦ и эндотелиоцитов с последующим развитием выраженной ДЭ.

В современной научной литературе кардиоваскулотоксичность описана как для классических противоопухолевых препаратов (антрациклины, антиметаболиты, алкилирующие вещества и т.д.), так и для современной таргетной терапии (ингибиторы тирозинкиназ, ингибиторы протеасом, ингибиторы иммунных контрольных точек и т.д.) [39, 124, 125, 128].

Препаратами 1-ой линии терапии в лечении рака желудка являются группа фторпиримидинов (антиметаболиты) и алкилирующие препараты (производные платины), которые представляют большой интерес с точки зрения кардиоваскулотоксичности. Фторпиримидины – основные представители группы антиметаболитов (аналоги пиримидинов), включают 5-фторурацил (5-ФУ) и его пероральное пролекарство капецитабин. Алкилирующие агенты, производные платины, вызывают повреждение структуры ДНК, приводя к цитотоксическому эффекту и разрушению клеток, в том числе кардиомиоцитов [129]. Эти группы препаратов используются при лечении опухолей желудочно-кишечного тракта, головы и шеи, матки, яичников, молочной железы и т.д. [130, 131].

1.5.2. Механизмы и кардиоваскулотоксические эффекты используемых групп препаратов

Согласно различным литературным источникам 5-фторурацил и его пролекарство капецитабин провоцируют разнообразные кардиоваскулотоксические эффекты в 70% случаев, в первые 72 часа после инфузии препарата [30, 132, 133]. Вероятность их возникновения нарастает при очередных инфузиях высоких доз и продолжительном длительном введении препарата [134]. Ишемия миокарда – самый частый побочный эффект, её развитие вызывается повреждением эндотелиоцитов, с дальнейшим их цитолизом и высвобождением ET-1, приводящим к усилению контрактильности ГМК сосудов и спазму венечных артерий, даже в отсутствии гемодинамически значимых их стенозов [135-137] (Рис. 1.3).

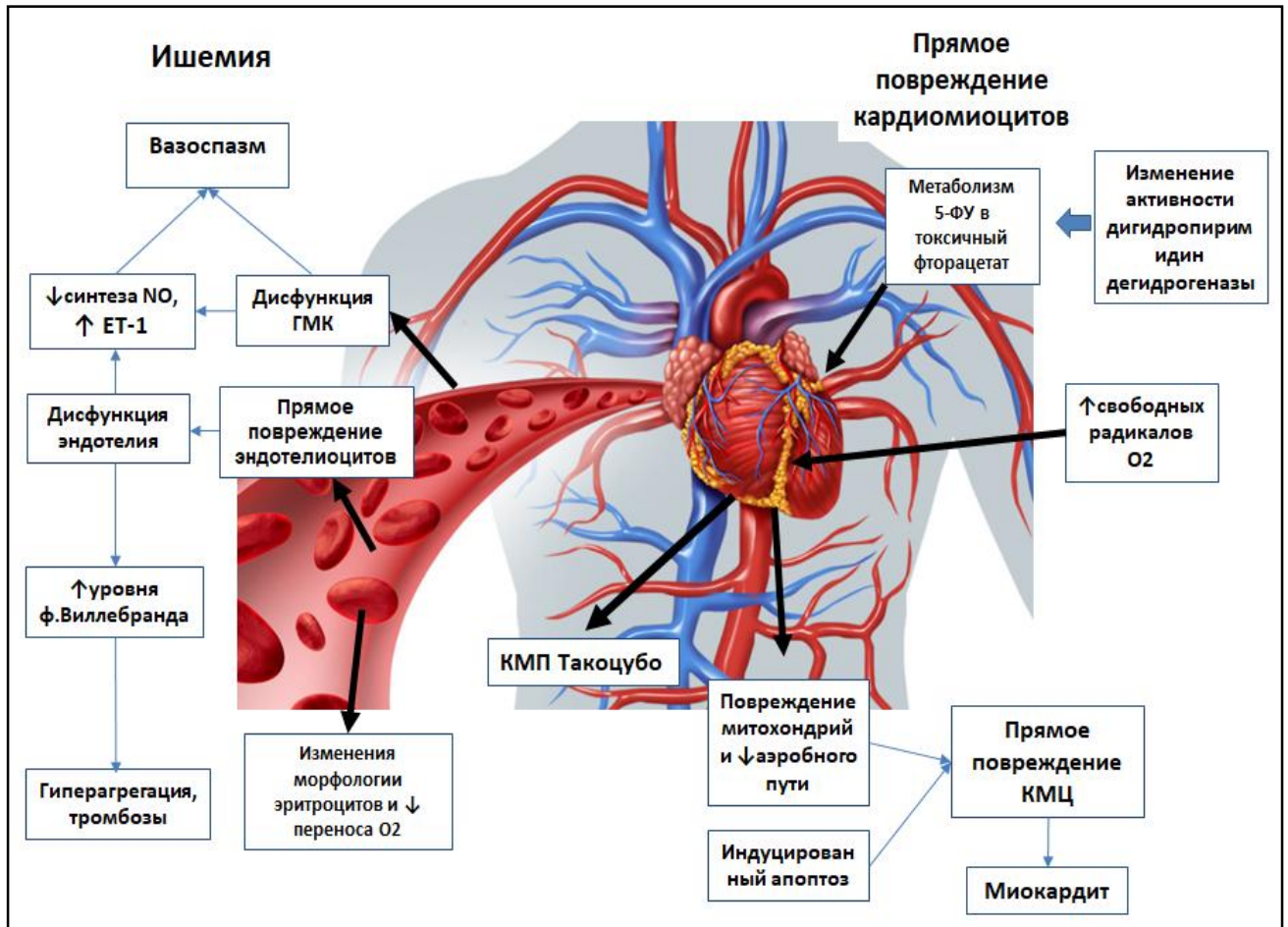


Рисунок 1.3 – Механизмы кардиоваскулотоксичности фторпиримидинов

(Рисунок в модификации автора из доклада «Влияние полихимиотерапии на функцию эндотелия и микроциркуляцию у больных раком желудка». Ю.Ю. Кириченко, И.С. Ильгисонис, Ю.Н. Беленков, Ю.И. Найманн. Конгресс общества по сердечной недостаточности. Россия, 2019).

NO — nitric oxide-оксид азота, ET-1 — эндотелин-1, ГМК — гладкомышечные клетки, КМП — кардиомиопатия, КМЦ — кардиомиоциты

Проявления миокардиальной ишемии лежат в широких пределах: от клинически бессимптомных изменений конечной части желудочкового комплекса при электрокардиографии (ЭКГ) до симптоматической стенокардии, ИМ 2 типа, синдрома Такоцубо и внезапной сердечно-сосудистой смерти [138-141]. Интересно, что хотя фторпиримидины выражено отрицательно влияют на сосуды сердца, ускоренного развития коронарного атеросклероза на фоне их использования в исследованиях не описано [31].

**Предполагаемые механизмы и основные сосудистые эффекты
противоопухолевых препаратов при лечении рака желудка [17, 135-142]**

Группы препаратов	Возможные механизмы	Проявления васкулотоксичности
Антиметаболиты: фторпиримидины	Повреждение эндотелия Вазоспазм ↑ активности эндотелина-1	Коронарный вазоспазм Феномен Рейно
Алкилирующие агенты: препараты платины	Повреждение клеток эндотелия ↑ агрегации тромбоцитов ↓ биодоступности NO	Артериальная гипертензия Ишемия миокарда/инфаркт ОНМК Феномен Рейно Тромбоэмболии

Среди сердечно-сосудистых негативных эффектов препаратов платины описывают АГ, ишемию миокарда, вплоть до ИМ, тромбоэмболические осложнения и цереброваскулярные нарушения (Табл. 1.2). Указанные эффекты возникают ввиду прямого повреждения клеток эндотелия, приводящего к развитию ДЭ, гиперагрегации тромбоцитов и уменьшению биодоступности оксида азота [17]. Наиболее распространенными осложнениями лечения являются АГ, частота которой по различным сообщениям варьирует от 14 до 53%, а также тромбоэмболические осложнения в 9% случаев (артериальные и венозные тромбозы, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)) [32, 142-144].

1.6. Заключение

По мнению большинства авторов, в ближайшие годы ожидается рост заболеваемости и смертности, как от кардиальной, так и от онкологической патологии, что обусловлено комплексом причин, включая и постарение населения. Очевидно, что при наличии у одного пациента и онкологического процесса и ССЗ, значительно ухудшается тяжесть его состояния, отдаленный прогноз, вероятность смерти именно от ССО. Кроме того, благодаря большим успехам в лечении онкологических заболеваний, особенно при поражении желудочно-кишечного тракта (рак желудка), все большее количество онкобольных переживают свое основное заболевание и доживают до развития у них кардиоваскулярных проблем. При этом развитие кардиальной патологии в конкретном случае может быть как самостоятельным процессом, так и возникать

вследствие кардиоваскулотоксических эффектов противоопухолевой терапии [35, 36]. С современных позиций «кардиоонкологии» и кардиоваскулотоксичности особый интерес представляют препараты групп фторпиримидинов (основные антиметаболиты) и производных платины (алкилирующие вещества), которые являются препаратами 1-ой линии в лечении рака желудка. Указанные препараты посредством активации ДЭ приводят к развитию ишемии миокарда, вплоть до необратимого некроза КМЦ, синдрома Такоцубо, феномена Рейно, АГ.

Таким образом, в целях необходимости высокого уровня безопасности специфического лечения принципиально важным представляется оценка риска развития кардиоваскулярных событий у онкологических больных до начала лечения. Профилактика их возникновения, выявление ранних признаков кардиоваскулотоксичности, а также своевременное начало превентивного лечения существенно снижает уровень сердечно-сосудистой инвалидизации и смертности в данной группе пациентов. Несомненно, исследование влияния ПХТ на состояние эндотелия сосудов и последующего сердечно-сосудистого ремоделирования, как предиктора возникновения кардиоваскулотоксичности, у больных с онкологическими заболеваниями (раком желудка) является одной из значимых и актуальных проблем для современного мирового медицинского сообщества.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных, включенных в исследование

В исследовании приняли участие 75 человек, из них 25 пациентов с доказанным гистологически раком желудка (аденокарцинома) 2-4 стадии, которым было проведено оперативное лечение в онкологическом хирургическом отделении УКБ №1 Сеченовского Университета с последующим проведением химиотерапии по протоколам FOLFOX, XELOX (CAPOX), XP, 25 здоровых добровольцев и 25 пациентов с известными ССЗ (АГ+ИБС), но без онкологического процесса в период с 2017 по 2019 гг. Средний возраст пациентов основной группы составил $63,6 \pm 13,4$ года, из них 17 мужчин (68%) и 8 женщин (32%); средний возраст лиц контрольной группы составил $54,5 \pm 10,5$ года, из них 11 мужчин (44%) и 14 женщин (56%), а пациентов группы ССЗ $65,5 \pm 7$ года, из них 11 мужчин (44%) и 14 женщин (56%).

Критерии включения пациентов в исследование:

- Подписание пациентом добровольного информированного согласия на участие в исследовании
- Мужчины и женщины в возрасте 18-85 лет с доказанным гистологически раком желудка (аденокарцинома) 2-4 стадии, которым было проведено оперативное лечение с последующей химиотерапией по протоколам FOLFOX, XELOX (CAPOX), XP
- Мужчины и женщины в возрасте 18-85 лет, здоровые добровольцы, лица, не имеющие доказанных ССЗ, но с факторами риска, в качестве контрольной группы
- Мужчины и женщины в возрасте 18-85 лет, с доказанными ССЗ (АГ+ИБС), но без онкологического процесса, в качестве группы сравнения

Критерии невключения пациентов в исследование:

- Мужчины и женщины, чей возраст был менее 18 и старше 85 лет
- Острые формы ИБС (острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда до 3 мес. до включения в исследования)

- Наличие нарушений ритма и проводимости, требующие имплантации искусственного водителя ритма или кардиовертера-дефибриллятора
- Острая недостаточность мозгового кровообращения в течение 3 месяцев до начала исследования
- Хронические обструктивные заболевания легких, тромбоэмболия ЛА в анамнезе, хроническое легочное сердце в стадии декомпенсации
- Выраженные расстройства функции печени (\uparrow АЛТ, АСТ, ГГТ и/или билирубина в 3 и более раза по сравнению с лабораторной нормой), цирроз печени с нарушением синтетической функции печени в стадии декомпенсации
- Острая почечная недостаточность, хроническая болезнь почек 4-5 ст., выраженное изменение азотовыделительной функции почек (КлК < 30 мл/мин), протеинурия свыше 3 г/сут
- Гипотиреоз или гипертиреоз в стадии декомпенсации
- Острые инфекционные заболевания на момент включения в исследование
- Хронические вирусные заболевания (в том числе вирусные гепатиты В и С, носители ВИЧ и больные СПИДом), бактериальные и грибковые инфекции, в том числе в стадии обострения
- Аутоиммунные заболевания
- Алкоголизм, наркомания, токсикомания
- Психические заболевания и недееспособность
- Беременность, кормление грудью
- Участие в другом клиническом исследовании

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Развитие состояний, описанных в критериях невключения

Для установления стадии заболевания были использованы критерии Клинических рекомендаций по диагностике и лечению рака желудка Министерства здравоохранения РФ 2017 г. [145] (Табл. 2.1, 2.2).

Таблица 2.1

Стадирование рака желудка по системе TNM (2009)

<i>T – первичная опухоль (глубина инвазии стенки желудка)</i>	
Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Данных о наличии первичной опухоли не выявлено
Tis	Карцинома in situ (опухоль в пределах слизистой без инвазии собственной пластинки). Тяжелая дисплазия
T1	Собственная пластинка или мышечная пластинка слизистой оболочки, подслизистый слой
T1a	Собственная пластинка или мышечная пластинка слизистой оболочки
T1b	Подслизистый слой
T2	Мышечный слой
T3	Субсероза без инвазии в висцеральную брюшину или прилежащие структуры; также к опухолям этой группы относятся опухоли с инвазией желудочно-ободочной и желудочно-печеночной связки, большого и малого сальников без поражения висцеральной брюшины
T4	Серозная оболочка (висцеральная брюшина) или соседние структуры
T4a	Серозная оболочка (висцеральная брюшина)
T4b	Соседние структуры, такие как селезенка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, передняя брюшная стенка, надпочечник, почка
<i>N – лимфатические узлы, пораженные метастазами</i>	
Nx	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	От 1 до 2 пораженных лимфатических узлов
N2	От 3 до 6 пораженных лимфатических узлов
N3	7 и более пораженных лимфатических узлов
N3a	Метастазы в 7-15 регионарных лимфатических узлов
N3b	Метастазы в 16 и более регионарных лимфатических узлов
<i>M – отдаленные метастазы</i>	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Наличие отдаленных метастазов

Таблица 2.2

Классификация рака желудка по стадиям

Стадия	T-первичная опухоль	Лимфатические узлы, пораженные метастазами	Отдаленные метастазы
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Стадия IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Стадия IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Стадия IIIB	T4b	N0, N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Стадия IIIC	T4b	N2, N3	M0
	T4a	N3	M0
Стадия IV	Любое T	Любое N	M1

Согласно дизайну проводимого исследования всем онкологическим больным после оперативного вмешательства проводились курсы программной ПХТ, согласно следующим схемам (Табл. 2.3) [145].

Таблица 2.3

Схемы полихимиотерапии, применяемые у пациентов основной группы

Название схемы лечения	Утвержденные комбинации препаратов	Способ применения и дозы
FOLFOX4	Оксалиплатин	85 мг/м ² в/в капельно в 1 день
	Лейковорин	200мг/м ² в/в капельно 2 часа в/в инфузия в 1 и 2 дни
	5-фторурацил	400мг/м ² в/в струйно + 600мг/м ² x 22 часа в/в инфузия в 1 и 2 дни. Повтор курса каждые 2 недели.
FOLFOX6	Оксалиплатин	85-100 мг/м ² в/в капельно в день 1
	Лейковорин	200 мг/м ² в/в капельно 2 часа в/в инфузия в день 1
	5- фторурацил	400 мг/м ² в/в струйно + 2400мг/м ² x в/в инфузия 46 часов в 1-2 день Повтор каждые 2 недели.
XELOX (CAPOX)	Капецитабин	1000мг/м ² x 2р/сут внутрь с 1 по 14 дни цикла
	Оксалиплатин	100-130 мг/м ² в/в капельно в 1 день. Повтор курса каждые 3 недели.
XP	Капецитабин	1000мг/ м ² x 2 раза в день внутрь с 1 по 14 дни цикла или с вечера первого дня по утро 15 дня цикла
	Цисплатин	80 мг/м ² в/в капельно на фоне гипергидратации и антиэметиков в 1 день. Повтор каждые 3 недели.

2.2. Клиническая характеристика больных

В соответствии с критериями включения в исследование были отобраны 75 человек: 25 пациентов с доказанным гистологически раком желудка (аденокарцинома) 2-4 стадии, которым было проведено оперативное лечение с последующей химиотерапией согласно протоколов FOLFOX, XELOX (CAPOX), XP (основная группа), 25 здоровых добровольцев (группа контроля) и 25 пациентов с известными ССЗ (АГ+ИБС) без онкологического процесса (группа сравнения). Средний возраст больных основной группы составил $63,6 \pm 13,4$ года, пациентов контрольной группы $54,5 \pm 10,5$ года, пациентов группы ССЗ $65,5 \pm 7$ года (Табл. 2.4). Группы пациентов по основным клинико-функциональным характеристикам были статистически сопоставимы между собой. Также все включенные в исследование больные подписывали добровольное информированное согласие, одобренное Локальным Комитетом по

этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Таблица 2.4

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов

Показатель	1	2	3	Статистическая значимость
	Основная группа (n=25)	Группа ССЗ (n=25)	Группа контроля(n=25)	
Средний возраст, годы	63,6±13,4	65,5±7	54,6±10,5	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
Пол: М/Ж, чел	17/8 (68%/32%)	11/14 (44%/56%)	11/14 (44%/56%)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
*ИМТ, кг/м ²	25,87 ± 3,52	30,2 ± 6,2	27,71 ± 4,74	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Курение	9 (36%)	10 (40%)	7 (28%)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Гиперхолестеринемия	9 (36%)	8 (32%)	11 (44%)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Нарушения углеводного обмена	3 (12%)	3 (12%)	0	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Гипертоническая болезнь	12 (48%)	25 (100%)	0	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
ИБС	7 (28%)	25 (100%)	0	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
ХСН	3 (12%)	0	0	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
*ЧСС, уд/мин	72 (67; 83)	68 (61; 73)	68 (60; 74)	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
** Среднее АД, мм рт. ст.: САД/ДАД	140(130;150)/90(85; 95)	135 (125; 145) / 85 (75; 85)	118 (110; 125) / 80 (75; 85)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
*ФВ ЛЖ, %	62 (58; 64)	60 (57; 63)	61 (59; 66)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
***Е/А	0,9 (0,7; 1,11)	0,7 (0,54; 0,9)	1,16 (0,8; 1,3)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05

Примечание: данные таблицы указаны как медиана (25-й перцентиль; 75-й перцентиль) или как абсолютные и относительные значения; для возраста и ИМТ – как среднее значение ± стандартное отклонение.

*для пациентов основной группы данные представлены до курсов ПХТ, для пациентов контрольной группы и группы ССЗ однократно во время обследования.

**в таблице приведены значения САД и ДАД, зафиксированные при физикальном обследовании.

***у исследуемых пациентов нарушений ритма сердца в виде фибрилляции предсердий выявлено не было, на момент обследования у всех регистрировался синусовый ритм.

p – статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением критерия χ^2

Среди пациентов основной группы мужчин было значимо больше ($n=17$; 68%), что согласуется с современными эпидемиологическими данными по большей распространенности рака желудка среди мужского населения [145]. По первичной локализации опухоли пациенты распределились следующим образом: рак кардиального отдела желудка – у 5 пациентов (20%), кардиального отдела с переходом на пищевод – у 2 (8%), тела желудка – у 8 (32%), антрума – у 10 пациентов (40%). Структура распределения пациентов по первичной локализации опухолевого процесса представлена на диаграмме (Рис. 2.1).

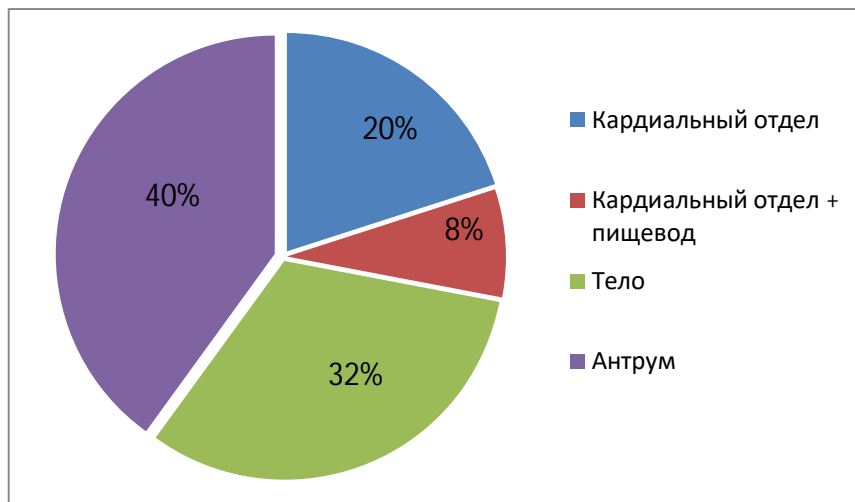


Рисунок 2.1 – Распределение больных основной группы по первичной локализации опухоли

Согласно классификации TNM T2 стадия определялась у 3 пациентов (12%), T3 – у 12 больных (48%), T4 – у 10 пациентов (40%). У 16 пациентов (64%) было выявлено метастатическое поражение, причем у 9 (36%) – в регионарные лимфатические узлы (парагастральные), а у 7 пациентов (28%) имели место отдаленные метастазы (печень, легкие, кости).

После проведенного оперативного лечения все пациенты получили от 3 до 7 программных курсов ПХТ. Схему FOLFOX получили 8 больных (33%), в среднем 6 курсов, XELOX (CAPOX) – 11 пациентов (42%), в среднем 5 курсов, XP – 6 больных (25%), в среднем 6 курсов.

Сопутствующая сердечно-сосудистая патологии присутствовала у значительной части пациентов основной группы. Лабораторные признаки

гиперхолестеринемии были выявлены у 9 пациентов (36%), нарушений углеводного обмена у 3 больных (12%). Гипертоническая болезнь была выявлена у 12 больных (48%), из них I ст. повышения АД – у 1 пациента (4%), II ст. – у 8 пациентов (32%), III ст. – у 3 больных (12%). Ишемическая болезнь сердца, верифицированная на основании критериев «Рекомендаций ЕОК по лечению стабильной ишемической болезни сердца 2013 г.» [146], имела место у 7 пациентов (28%), из них стабильная стенокардия – у 5 больных, безболевого ишемия – у 1 больного, ИМ в анамнезе – у 1 пациента. Реваскуляризация миокарда выполнялась 3 пациентам (12%): чрескожное коронарное вмешательство проведено 2 больным, коронарное шунтирование – 1 пациенту. Хроническая сердечная недостаточность, диагностированная на основании критериев «Рекомендаций ЕОК по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г.» [3], была выявлена у 3 (12%) пациентов, причем ХСН II ФК NYHA у 1, ХСН III ФК NYHA у 2 (медиана ФВ ЛЖ 53%). Различные варианты нарушений ритма сердца (наджелудочковая/желудочковая экстрасистолия) определялись у 8 больных (32%); при этом ни у одного включенного в исследование пациента не наблюдалось фибрилляции/трепетания предсердий и/или жизнеугрожающих аритмий.

До включения в исследование часть пациентов основной группы получала терапию согласно «Рекомендациям РКО по лечению артериальной гипертензии 2018 г.» [147], «Рекомендациям ЕОК по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г.» [3], «Рекомендациям ЕОК по лечению стабильной ишемической болезни сердца 2013 г.» [146] (Рис. 2.2).

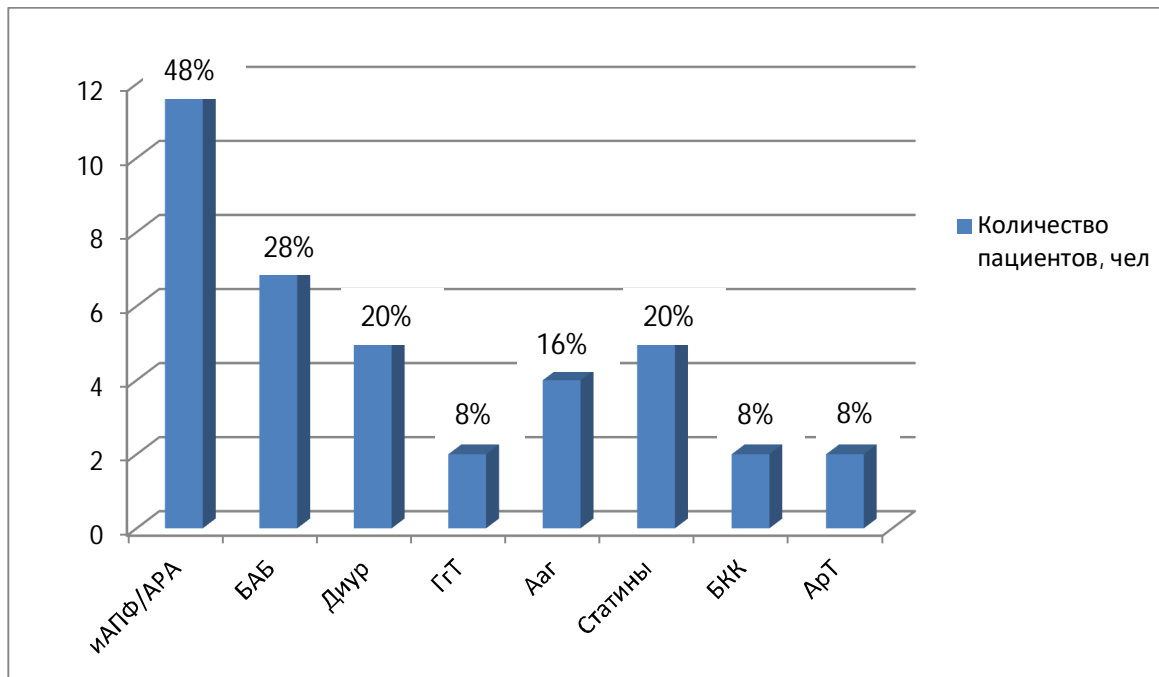


Рисунок 2.2 – Кардиоваскулярная терапия пациентов основной группы на момент включения в исследование

(иАПФ/АРА – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/антагонисты рецепторов к ангиотензину II, БАБ – β -адреноблокаторы, Диур – диуретики, ГГТ – гипогликемическая терапия, Ааг – антиагреганты, БКК – блокаторы кальциевых каналов, АрТ-антиаритмическая терапия).

Группу контроля составили 25 человек (11 мужчин (44%) и 14 женщин (56%)), средний возраст которых составил $54,6 \pm 10,5$ лет. В данную группу включались пациенты, не описывающие классических жалоб в отношении ССЗ, и не имеющие доказанных ССЗ. Однако у части лиц были выявлены некоторые модифицируемые факторы риска их развития в виде гиперхолестеринемии у 11 включенных (44%) и курения – у 7 (28%). Более, чем у половины исследуемых (13 человек, 52%) имели место немодифицируемые факторы риска ССЗ: пол, возраст, отягощенная наследственность по кардиоваскулярной патологии.

В группу сравнения включены 25 пациентов (11 мужчин (44%) и 14 женщин (56%)), средний возраст которых был $65,5 \pm 7$ лет, с доказанными ССЗ (АГ+ИБС). В данную группу были включены больные с ГБ, со стабильной стенокардией, пациенты, перенесшие ИМ и/или реваскуляризацию миокарда в анамнезе. Диагнозы ГБ и ИБС в виде стабильной стенокардии были установлены на основании критериев «Рекомендаций РКО по лечению артериальной гипертензии 2018г» [147] и «Рекомендаций ЕОК по лечению стабильной ишемической болезни

сердца 2013г» [146]. Лабораторные признаки гиперхолестеринемии были выявлены у 8 пациентов (32%), нарушений углеводного обмена – у 3 (12%). ГБ и ИБС были диагностированы у всех больных, причем ИБС в виде стабильной стенокардии у 13 пациентов (52%), ИМ в анамнезе – у 6 (24%). В анамнезе 2 пациентам была проведена реваскуляризация миокарда в объеме аорто-коронарного шунтирования и 5 больным – в виде чрескожного коронарного вмешательства. На момент включения в исследования у всех пациентов регистрировался синусовый ритм.

С учетом наличия СС-патологии (АГ+ИБС) все больные получали терапию согласно «Рекомендаций РКО артериальной гипертензии 2018г» [147] и «Рекомендациям ЕОК по лечению стабильной ишемической болезни сердца 2013г» [146] (Рис. 2.3). Больные группы ССЗ значительно чаще получали иАПФ, АРА, БАБ, антиагреганты, статины и БМКК по сравнению с пациентами основной группы. Включенные группы были достоверно сопоставимы по частоте назначения диуретиков, гипогликемических и антиаритмических препаратов.

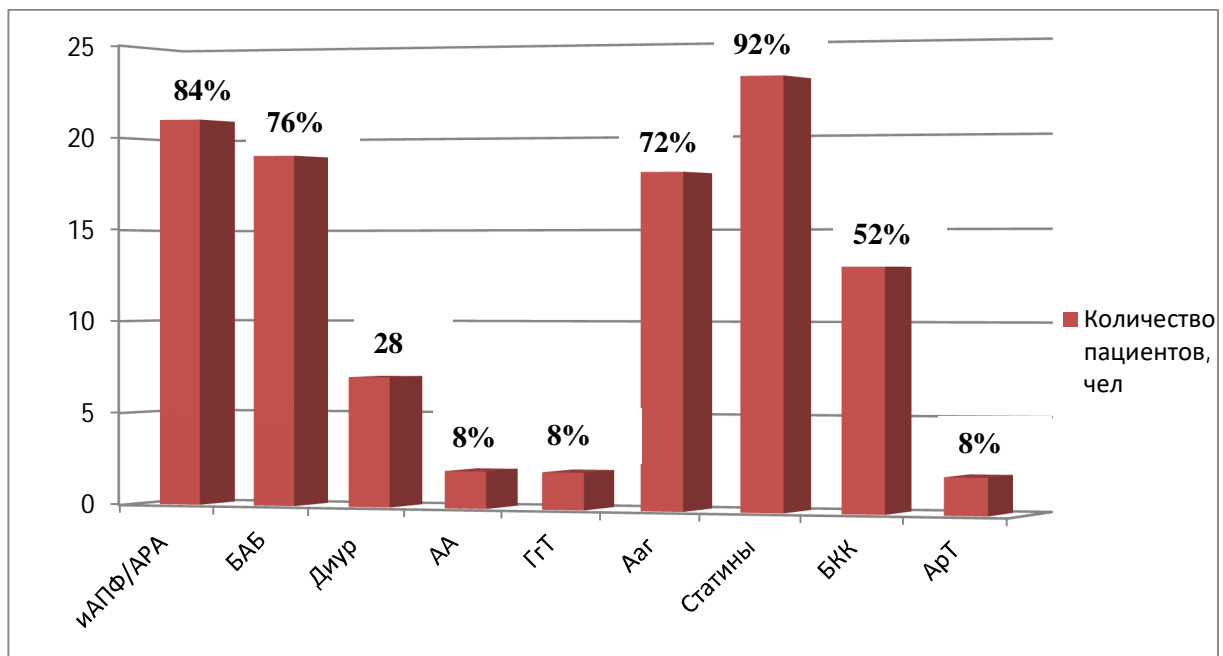


Рисунок 2.3 – Сердечно-сосудистая терапия пациентов группы ССЗ на момент включения в исследование

(иАПФ/АРА – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/антагонисты рецепторов к ангиотензину II, БАБ – β-адреноблокаторы, Диур – диуретики, АА – антагонисты альдостерона, ГГТ – гипогликемическая терапия, Ааг – антиагреганты, БМКК – блокаторы кальциевых каналов, АрТ – антиаритмическая терапия).

2.3. Протокол исследования

Дизайн исследования: проведено открытое нерандомизированное сравнительное клинико-лабораторное исследование

Базы проведения исследования:

- отделение кардиологии №1 УКБ №1 ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет),
- онкологическое хирургическое отделение УКБ №1 ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет),
- Межклиническая лаборатория ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Описание исследования: До момента включения в исследование онкологическим больным основной группы было выполнено хирургическое лечение на базе онкологического хирургического отделения. Затем проводился скрининг больных согласно критериям включения, после которого проводилось комплексное обследование (Рис. 2.4). Всем включенным в исследование лицам проводилось лабораторно-инструментальное обследование (клинический и биохимический анализы крови, ЭКГ, ЭХО-КГ, 24-часовой контроль ЭКГ по Холтеру (СМ-ЭКГ)), лабораторная оценка биомаркеров дисфункции эндотелия (эндотелин-1, фактор Виллебранда), а также неинвазивное исследование состояния сосудистой стенки крупных сосудов и микроциркуляторного русла с помощью ФПГ и КВК околоногтевого ложа и кожи пальца.

Всем пациентам из основной группы вышеперечисленные исследования (лабораторно-инструментальное обследование, КВК околоногтевого ложа и кожи пальца и ФПГ) были выполнены дважды: в начале исследования, то есть после проведенного оперативного вмешательства (ср 7 дней) и перед началом курсов ПХТ (1-ая точка); в конце исследования, то есть в течение месяца после окончания последнего курса химиотерапии (через 6-7 месяцев) (2-ая точка). Здоровым добровольцам и пациентам группы ССЗ все вышеперечисленные исследования были проведены однократно после включения в исследование.

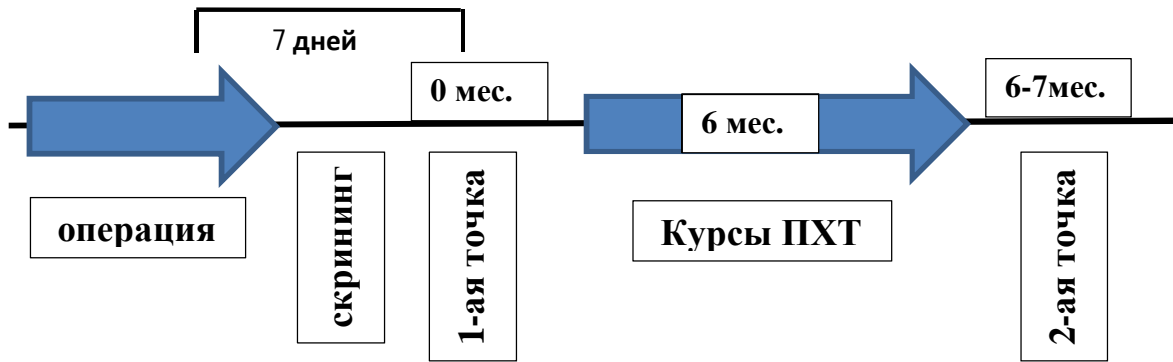


Рисунок 2.4 — Дизайн исследования в основной группе

2.4. Методы исследования

1. Инструментальные методы исследования

- 1) Электрокардиография (ЭКГ) выполнена на аппарате SHILLER AT-5 (Швейцария) в 12-ти стандартных отведениях с целью оценки биоэлектрических потенциалов миокарда. В результате анализировались ритм, интервалы PQ, ORS, QT, рассчитывалась ЧСС, регистрировались нарушения ритма и проводимости, изменения конечной части желудочкового комплекса.
- 2) Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру выполнено на аппарате SHILLER MT-100 (Швейцария) с целью оценки биоэлектрической активности миокарда в покое и при нагрузке. По итогам анализировались ритм, ЧСС днем и ночью, преходящие нарушения ритма и проводимости, изменения конечной части желудочкового комплекса.
- 3) Эхокардиография (ЭХО-КГ) выполнена на аппарате Acuson Sequoia, Siemens (Германия). Исследование выполнялось по стандартному протоколу в М- и В-режимах. Допплерография и импульсно-волновой режим использовались для оценки внутрисердечной гемодинамики.

Проводился анализ нижеперечисленных параметров:

- а) морфометрические характеристики:
 - конечно-диастолический размер полости ЛЖ (КДР ЛЖ, $H = 4,6-5,7$ см), измерение в конце систолы предсердий;
 - толщина задней стенки ЛЖ (ЗС ЛЖ, $H = 0,6-1,1$ см), измерение в диастолу ЛЖ;

- толщина межжелудочковой перегородки ЛЖ (МЖП, $H = 0,6-1,0$ см), измерение в диастолу ЛЖ;
- максимальный передне-задний размер левого и правого предсердий (ЛП объемные характеристики H до 65 мл для мужчин, H до 52 мл для женщин), измерение в конце систолы ЛЖ (М-режиме);
- визуально оценивалось наличие участков нарушений локальной сократимости сегментов ЛЖ;

б) на основании морфометрических характеристик рассчитывались указанные показатели согласно стандартизованным математическим формулам:

- конечно-систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ, $H = 33-68$ мл для мужчин, $H = 18-65$ мл для женщин)
- конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ, $H = 96-157$ мл для мужчин, $H = 59-138$ мл для женщин)
- фракция выброса ЛЖ для оценки глобальной сократительной функции ЛЖ (ФВ ЛЖ, $H \geq 55\%$ по Simpson)

в) параметры диастолической функции ЛЖ регистрировались с использованием доплерэхокардиографии в импульсном режиме на основании кривой трансмитрального кровотока

- отношение между наполнением ЛЖ в диастолу (пик E) и систолу предсердий (пик A) (E/A, $H = 1-1,5$).

Для оценки состояния структурных и функциональных нарушений стенки сосуда на разных уровнях сосудистого русла, в том числе и МЦР, всем обследуемым выполнялась ФПГ и КВК околоногтевого ложа и кожи пальца.

Манипуляция выполнена утром, перед едой и до приема плановых лекарств, после получасового отдыха при комнатной температуре ($21-24^{\circ}\text{C}$) в спокойной обстановке в сидячем положении. Пациенты не курили и не потребляли кофе перед процедурой. Перед манипуляцией обследуемому трехкратно измеряли

артериальное давление на левом плече с использованием тонометра CS-107 (CS Medica, Китай).

4) Лазерная пальцевая фотоплетизмография выполнена на оборудовании «Ангиоскан-01» (Ангиоскан, Москва). С её помощью исследуют структурные и функциональные особенности стенок крупных проводящих (аорта, плечевая артерия) и мелких мышечных (лучевая артерия) сосудов, в том числе на уровне микроциркуляции (артериолы) (Рис. 2.5).

Методика выполнения ФПГ: оптические датчики прибора «Ангиоскан-01» накладывались на концевые фаланги 4-х пальцев обеих рук обследуемых: «активный» датчик (канал №1) на правую руку, «неактивный» - контрольный датчик (канал №2) на левую руку. Проба с РГ (окклюзионный тест) проводилась на руке с «активным» датчиком, с левой руки оценивался сигнал в состоянии покоя. Данные с обеих установленных датчиков записывались в течение 1 мин, после чего проводился автоматизированный контурный анализ пульсовой волны.

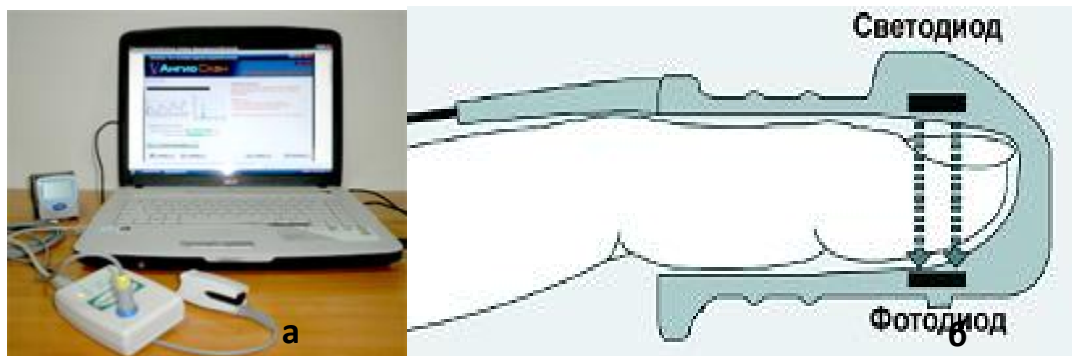


Рисунок 2.5 — Лазерная фотоплетизмография: а.фотоплетизмограф; б. схематическое отображение оптического сенсора, установленного на концевой фаланге пальца*

В ходе исследования определялись следующие показатели:

- *индекс жесткости* (stiffness index, aSI), отражающий степень ригидности крупных сосудов, который зависит от скорости распространения пульсовой волны

от дуги аорты до места отражения; рассчитывается по формуле: $aSI \text{ (м/с)} = L(\text{м})/T(\text{с})$ (где «L» – длина пути распространения пульсовой волны, «T» – временной интервал между максимумами прямой и отраженной систолическими волнами; при сохраненной эластичности аорты aSI равен 5-8 м/с (Рис. 2.6).

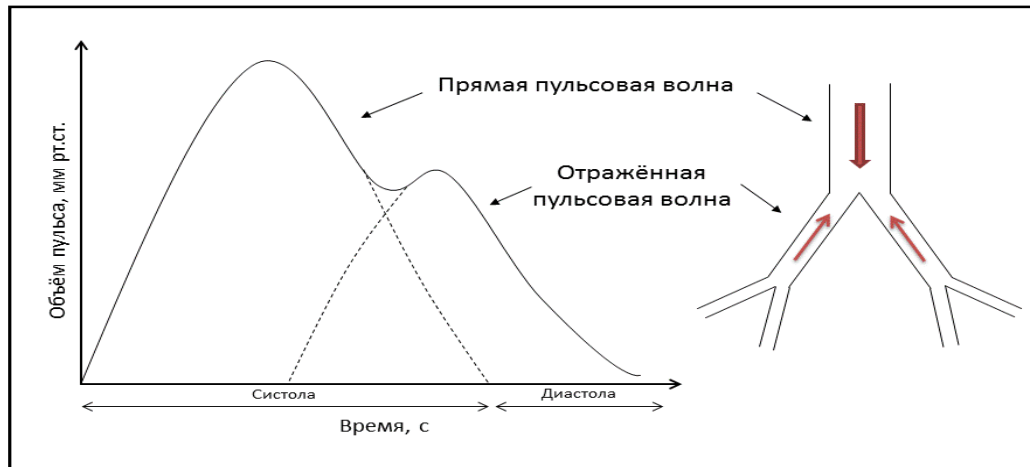


Рисунок 2.6 – Схема формирования пульсовой волны

- *индекс отражения* (reflection index, RI) указывает на структурные особенности стенки мелких резистивных артерий и равен отношению «b» – амплитуды прямой систолической волны к «a» – амплитуды отраженной систолической волны; в норме RI не превышает 30%.

Следующим этапом, для оценки функции эндотелия, была проведена ФПГ до и после РГ (окклюзионный тест): проба выполнялась с помощью сфигмоманометра, который накладывался на предплечье, воздух нагнетался до 240 мм рт.ст. в течение 5 минут. Далее манжета сфигмоманометра распускалась и выполнялась автоматическая запись сигнала (амплитуда пульсовой волны сигнала) по двум каналам. Сигналы каналов №1 и №2 автоматически сопоставляются программой, что способствует исключению влияния эндотелий-независимых стимулов. Результаты теста оценивали по следующим параметрам:

- *индекс окклюзии по амплитуде* (IO, occlusion index) позволяет оценивать функциональные характеристики эндотелия на уровне микроциркуляции

(артериолы); представляет собой отношение амплитуды пульсовой волны после пробы с РГ к начальной амплитуде в состоянии покоя; в норме $>1,8$ (Рис. 2.7).



Рисунок 2.7 — График амплитуды пульсовой волны на руке, где проводилась проба с реактивной гиперемией (в покое, в момент и после пробы) – канал 1; график амплитуда пульсовой волны другой руки - канала 2

- *сдвиг фаз* (SF, shift faze) – характеризует эндотелиальную функцию крупных проводящих артерий на участке дистальнее места окклюзии; представляет собой время запаздывания пульсовой волны после окклюзионного теста на руке, где проводилась проба (канал №1), от пульсовой волны на другой руке (канал № 2); норма СФ более 10 мс.

5) Компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа и кожи пальца проведена на оборудовании капилляроскоп общеклинического назначения «Капилляроскан-1» ТУ 9442-001-82402834-2008, ООО «Новые энергетические технологии», Россия (Рис 2.8). Метод, с помощью которого оценивают структурное и функциональное состояние капилляров кожи пальца; принцип его работы основан на методике исследования биологических объектов с помощью отраженного от объекта света. Методика КВК проводится в три этапа: оценка капилляров в покое, после пробы с РГ и после теста с венозной окклюзией. Исследование проводилось на аппарате



Рисунок 2.8 — Внешний вид капилляроскопа «Капилляроскан-1»

Методика выполнения КВК: исследование выполнялось на коже тыльной поверхности второго пальца правой руки. С данной области удаляли жировые наложения с использованием 70% этилового спирта, а далее наносили несколько капель густого масла (для снижения светорассеяния и светопреломления кожи). Для изучения использовалась центральная зона кожи дорсальной поверхности пальца, затем выполнялись по 3 фотографии кожи пальца (увеличение $\times 250$) для состояния покоя, а также после пробы с РГ и теста с венозной окклюзией. Далее на каждой из трех фотографий считали количество капилляров в единице площади (Ед/мм²) с вычислением средних значений параметров: плотности капиллярной сети в покое (ПКСп), характеризующей количество капилляров перфузируемых в покое, ПКС после теста с венозной окклюзией (ПКСво), отражающей реальное количество капилляров кожи и ПКС после пробы с РГ (ПКСрг). В связи с тем, что в настоящий момент нет единого стандарта норм для вышеуказанных параметров, согласно объединённым результатам нескольких зарубежных работ в среднем у здоровых лиц ПКСп = 53 мм/кап², ПКСво = 87 мм/кап², ПКСрг = 59 мм/кап² (Рис. 2.9).

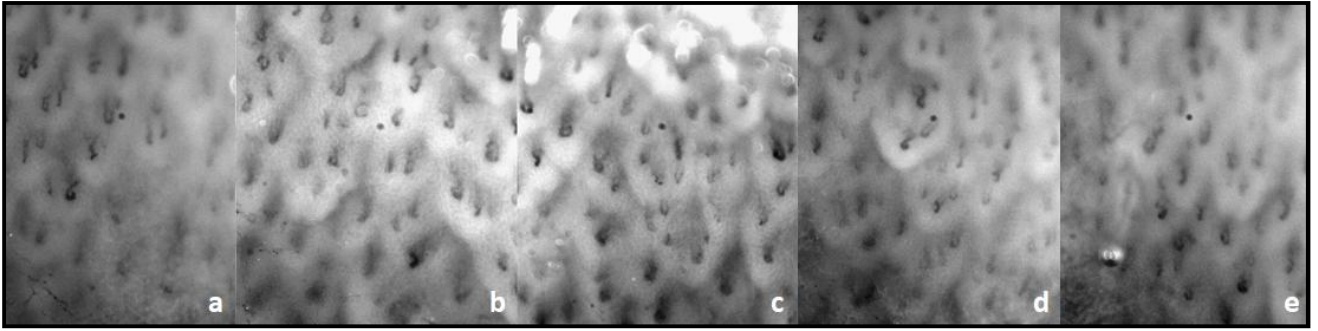


Рисунок 2.9 – Фотографии, полученные при видеокапилляроскопии кожи пальца (x250): капиллярная сеть кожи: а - состояние покоя; b,c- после пробы с венозной окклюзией; d,e- после окклюзионного теста

Параметры, характеризующие функциональный статус капилляров:

- *процент капиллярного восстановления (ПКВ)* представляет собой объем капилляров, дополнительно включающийся в работу после выполнения окклюзионного теста; вычисляется по формуле: $ПКВ = (ПКС_{рг} - ПКС_{п}) / ПКС_{во} \times 100\%$; в норме ПКВ составляет $16,5 \% \pm 7,1$ [120];

- *процент перфузируемых капилляров (ППК)* отображает процент капилляров от максимально возможного, которые включаются в работу после пробы с РГ; рассчитывается по формуле: $ППК = (ПКС_{рг} / ПКС_{во}) \times 100\%$; в норме ППК составляет $92,5 \% \pm 5,3$.

Анализируемые в ходе исследования структурно – функциональные характеристики состояния стенки сосудов на разных уровнях сосудистого русла обобщены в таблице 2.5.

Таблица 2.5

Параметры, отражающие структурно-функциональное состояние стенки сосуда на разных уровнях сосудистого русла, оцененные с использованием методов ФПГ и КВК [148]

	Крупные сосуды	Сосуды МЦР	
		Артериолы	Капилляры
Функциональное состояние	Сдвиг фаз, SF (мс)	Индекс окклюзии (IO)	ПКВ, ППК (%), ПКС _{рг} (кап/мм ²)
Структурное состояние	Индекс жесткости, aSI (м/с)	Индекс отражения (RI), %	ПКС _п , ПКС _{во} (кап/мм ²)

II. Лабораторные методы исследования

- 1) Клинический анализ крови – для исключения анемии, острого воспалительного процесса.
- 2) Биохимический анализ крови – для оценки безопасности полихимиотерапии в динамике (АСТ, АЛТ, общий билирубин, креатинин, K⁺, Na⁺), для оценки нарушений липидного обмена (липидный спектр), а также для определения уровня железа, общего белка, альбумина, глюкозы.
- 3) Исследование уровня биомаркеров дисфункции эндотелия в сыворотке крови:
 - определение концентрации фактора Виллебранда (Н 0,5 – 1,5 IU/мл) проводилось с использованием иммуноферментного анализа посредством коммерческих наборов Technoclon (Technozym vWF:AgELISE) (Австрия)
 - определение уровня эндотелина-1 (Н 1 – 3 пг/мл) проводилось с использованием иммуноферментного анализа посредством коммерческих наборов EnzoLife Scientific (США).

2.5. Статистический анализ

При статистической обработке использовали программу Microsoft Excel 2017 и набор прикладных статистических программ GraphPad Prism 8.0. Для определения вида распределения (нормальное/ненормальное) всех количественных признаков использовался критерий Шапиро-Уилка. При непараметрическом распределении результаты представлялись в виде медианы, значений 25 и 75-го перцентилей (межквартильный размах) (Me (Lq; Uq)). В случае близкого к нормальному распределению данные представлялись как средняя величина \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Качественные показатели выражались в процентах. Корреляционный анализ выполнялся для выявления взаимосвязи изучаемых количественных признаков. Сила и направление связи оценивалась с использованием коэффициент корреляции Спирмена. Достоверность динамики показателей связанных групп оценивалась с помощью критерия Вилкоксона для парных измерений. При ненормальном распределении применялся U-критерий Манна-Уитни для сравнения количественных признаков.

В случае сравнения 3-х и более групп использовался критерий Краскела-Уоллиса. Статистическая значимость межгрупповых различий оценивалась с применением критерия χ^2 . Статистическая достоверность определялась при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая и клиническая характеристики пациентов с раком желудка до и после полихимиотерапии, в том числе при сравнении с группой контроля и с группой сравнения

Средний возраст пациентов основной группы составил $63,6 \pm 13,4$ года, пациентов контрольной группы – $54,5 \pm 10,5$ года, пациентов группы ССЗ – $65,5 \pm 7$ года. В табл. 3.1 еще раз представлена клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, в том числе и онкологических больных до и после полихимиотерапии. Участники всех групп по основным клинико-функциональным характеристикам были сопоставимы между собой.

Таблица 3.1

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов

Показатель	1	2	3	p
	Основная группа (n=25)	Группа ССЗ (n=25)	Группа контроля (n=25)	
Средний возраст, годы	63,6±13,4	65,5±7	54,6±10,5	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
Пол: М/Ж, чел	17/8(68%/32%)	11/14 (44%/56%)	11/14 (44%/56%)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
*ИМТ до/ после ПХТ, кг/м ²	25,87 ± 3,52 / 22,31 ± 5,86	30,2 ± 6,2	27,71 ± 4,74	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Курение	9 (36%)	10 (40%)	7 (28%)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Гиперхолестеринемия	9 (36%)	8 (32%)	11 (44%)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Нарушения углеводного обмена	3 (12%)	3 (12%)	0	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ЧСС до / после ПХТ, уд/мин	72 (67; 83) / 80 (75; 87)	68 (61; 73)	68 (60; 74)	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Среднее АД, мм рт. ст.: САД / ДАД до/после ПХТ	140(130;150)/90(85;95/ 143 (135;155) / 90 (85;95)	135 (125; 145) / 85 (75; 85)	118 (110; 125) / 80 (75; 85)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05

Примечание: данные представлены как Me (25-й процентиль; 75-й процентиль) или как абсолютные и относительные значения; для возраста и ИМТ – как среднее значение ± стандартное отклонение. p – статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением критерия χ^2 .

Пациенты основной группы были преимущественно мужского пола (n=17, 68%) и старшей возрастной категории. В процессе специфического лечения отмечалось достоверное снижение среднего ИМТ (25,87 и 22,31 кг/м² до и после ПХТ, соответственно, $p < 0,0001$), незначительное, но достоверное увеличение медианы значений ЧСС и САД (72 и 80/мин; 140/90 и 143/90 мм рт.ст. для ЧСС и САД до и после лечения, соответственно, $p < 0,01$).

Здоровые добровольцы были несколько моложе пациентов основной группы (54,6±10,5 года) и имели большую избыточную массу тела (средний ИМТ 27,71±4,74кг/м²). Медианы уровней ЧСС и АД определялись в пределах нормальных референсных значений.

Пациенты группы ССЗ были сопоставимы по возрасту с онкологическими больными и имели избыточную массу тела (ожирение I ст. у 6 больных (24%), II ст. у 2 (8%), III ст. у 2 (8%). Медианы уровней ЧСС и АД определялись в пределах нормальных показателей, то есть пациенты были гемодинамически стабильными, что связано с адекватно подобранной рекомендованной медикаментозной терапией.

При оценке лабораторных показателей крови в основной группе отмечалась тенденция к нарастанию медианы уровней гемоглобина (111 и 120г/л до и после ПХТ, соответственно, $p = 0,2$); остальные показатели крови (липидный и углеводный обмен, функция почек) оставались в пределах нормальных значений и статистически значимо не различались до и после специфического лечения (Табл. 3.2).

В группах сравнения и контроля отклонений от нормальных показателей всех исследуемых лабораторных параметров установлено не было. Обращают на себя внимание достоверные межгрупповые различия в исследуемых группах по уровню гемоглобина, ЛПВП и калия ($p < 0,05$ для всех сравнений) (Табл. 3.2).

Лабораторные показатели пациентов исследуемых групп

Показатель	1	2	3	p
	Основная группа (n=25)	Группа ССЗ (n=25)	Группа контроля (n=25)	
Нь до / после ПХТ, г/л	111,5 (106; 131) / 120 (101;133)	136 (135; 145)	143 (135; 150)	p < 0,0001
Глюкоза плазмы натощак до / после ПХТ, ммоль/л	5,1 (4,5; 5,5) / 5,4 (4,9; 5,5)	5,1 (5; 5,7)	5,2 (4,8; 5,4)	p > 0,05
Общий холестерин до /после ПХТ, ммоль/л	5,0 (4,3; 6,2) / 5,2(4,1; 6,1)	4,7 (4; 5,7)	5,3 (4,3; 6)	p > 0,05
Триглицериды до / после ПХТ, ммоль/л	1,4 (0,8; 1,8) / 1,3 (0,9; 1,5)	1,4 (1; 2,3)	1,2 (0,85; 1,5)	p > 0,05
ЛПНП до / после ПХТ, ммоль/л	3,0 (2,3; 3,6) / 3,3 (2,6; 3,6)	3,0 (2,3; 3,9)	2,8 (2,3; 3,3)	p > 0,05
ЛПВП до / после ПХТ, ммоль/л	1,3 (1; 1,5) / 1,1 (0,9; 1,5)	1,55 (0,9; 1,8)	1,8 (1,5; 2,3)	p < 0,05
Креатинин до / после ПХТ, мкмоль/л	85 (76; 94) / 86 (77; 107)	82 (74; 92)	98 (78; 106)	p > 0,05
СКФ СКД-ЕРІ до / после ПХТ, мл/мин/1.73м2	75 (65; 85) / 77 (59; 88)	75 (70; 85)	70 (63; 74)	p > 0,05
Калий до / после ПХТ, ммоль/л	4,3 (4; 4,5) / 4,3 (4,1; 4,6)	4,4 (4,3; 4,6)	4,5 (4,3; 5)	p < 0,05

Примечание: данные представлены как Ме (25-й перцентиль; 75-й перцентиль), p – статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением критерия Краскела-Уоллиса.

3.2. Оценка динамики электрофизиологических показателей и параметров внутрисердечной гемодинамики у пациентов с раком желудка до и после полихимиотерапии, в том числе при сравнении с группой контроля и с группой сравнения

Всем пациентам, включенным в исследование, в соответствии с поставленными задачами проводилась инструментальная оценка основных электрофизиологических показателей и параметров внутрисердечной гемодинамики (ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭХО-КГ).

По результатам ЭКГ у 9 пациентов (36%) основной группы выявлялись бессимптомные изменения зубца Т (сглаженные или отрицательные зубцы Т) до начала ПХТ; после лечения указанные изменения конечной части желудочкового комплекса регистрировалась уже у 17 больных (68%). Нарушения проводимости по типу блокады ножек пучка Гиса (полная блокада ЛНПГ или ПНПГ) определялись у 4 больных (16%) до лечения и у 6 пациентов (24%) после терапии. У 1 пациента (4%) на фоне терапии противоопухолевыми препаратами развилась переходящая АВ-блокада 2 степени Мобитц 2 без клинических проявлений.

По данным СМ-ЭКГ по Холтеру в группе онкологических больных наиболее распространенными нарушениями ритма были наджелудочковые (НЖЭС) и желудочковые (ЖЭС) экстрасистолы, которые регистрировались у всех больных до и после терапии. До курсов ПХТ количество НЖЭС варьировало от 5 до 2480 в сутки, медиана 44,5 [20;541], ЖЭС от 1 до 5328 в сутки, медиана 5,5 [2; 46] (Табл. 3.3). После специфического лечения определялось достоверное нарастание частоты возникновения экстрасистолии: НЖЭС – в 9 раз, ЖЭС – в 10 раз ($p < 0,009$ для обоих сравнений). Несмотря на незначительное абсолютное количество экстрасистол, во всех случаях это носило клинически значимый характер и проявлялось ощущением перебоев в работе сердца для большинства пациентов, но не имело гемодинамической значимости.

Таблица 3.3

Частота развития нарушений ритма сердца по данным суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру в основной группе до и после курсов ПХТ, в группе контроля, в группе сравнения

Экстра систолы	1	2		3	4	p
	группа контроля (n=25)	основная группа (n=25)		группа ССЗ (n=25)		
		До лечения	После лечения			
Наджелудочковые	34 [8; 70]	44,5 [20; 54]	402 [197; 108]	36 [24; 223]	$p_{1-2} < 0,2$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{1-4} < 0,5$ $p_{2-4} < 0,9$ $p_{3-4} < 0,002$ $p^* < 0,0007$	
Желудочковые	0 [0; 3]	5,5 [2; 46]	54 [27; 112]	6 [2; 115]	$p_{1-2} < 0,005$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{1-4} < 0,003$ $p_{2-4} < 0,7$ $p_{3-4} < 0,2$ $p^* < 0,009$	

Примечание: данные представлены как Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]. p — статистическая значимость оценена с применением критерия Манна—Уитни; p* — статистическая значимость внутригрупповых различий, оценена с применением критерия Вилкоксона ($p < 0,05$).

Эпизоды пароксизмальной неустойчивой наджелудочковой тахикардии (НЖТ) выявлялись у 6 пациентов (24%) до курсов ПХТ. После проведенного лечения количество эпизодов достоверно возросло в 1,7 раза (с 20 до 34 в сутки, соответственно, $p = 0,05$) и регистрировалось у 8 больных (32%). Эпизоды недостоверной преходящей депрессии сегмента ST регистрировались у 3 пациентов до лечения и у 5 после курсов терапии.

У пациентов контрольной группы и группы ССЗ также выявлялись нарушения ритма сердца в виде НЖЭС и ЖЭС (Табл. 3.3). Количество наджелудочковых и желудочковых экстрасистол в группе здоровых добровольцев составило 34 [8; 70] и 0 [0; 3] в сутки, в группе ССЗ составило 36 [24; 223] и 6 [2; 115] в сутки, соответственно. Выявлена достоверная разница между количеством НЖЭС в группе онкобольных после лечения и группами здоровых добровольцев и ССЗ ($p < 0,002$); между количеством ЖЭС в основной группе до и после лечения и группой контроля ($p < 0,005$).

При оценке основных морфофункциональных показателей сердца по ЭХО-КГ у пациентов основной группы регистрировалось достоверное незначительное увеличение объемов обоих предсердий (с 41 мл до 47 мл для ЛП; с 40 мл до 44 мл для ПП) и конечных объемов ЛЖ (с 35 мл до 46 мл для КСО; с 86 мл до 99 мл для КДО) на фоне ПХТ, хотя все параметры и оставались в пределах референсных значений ($p < 0,01$ для всех сравнений) (Табл. 3.4). Изменений толщины стенок ЛЖ в процессе лечения выявлено не было ($p > 0,05$).

Несмотря на то, что медианы показателей толщины стенок ЛЖ и объемных параметров сердца оставались в пределах нормальных значений в группе ССЗ, у 9 обследуемых (36%) определялась концентрическая гипертрофия ЛЖ, у 3 больных (12%) – дилатация ЛП и увеличение конечных объемов ЛЖ (Табл. 3.4).

Таблица 3.4

Динамика параметров внутрисердечной гемодинамики и морфометрических показателей сердца во всех исследуемых группах

Показатель	1	2	3	4	p
	группа контроля (n=25)	основная группа (n=25)		группа ССЗ (n=25)	
		До лечения	После лечения		
ФВ ЛЖ, %	61 (59; 66)	62 (58; 64)	60 (53; 65)	60 (57; 63)	p=0,05
Е/А	1,16 (0,8; 1,3)	0,9 (0,7; 1,11)	0,7 (0,6; 0,76)	0,7 (0,54; 0,9)	p<0,0001
КДР ЛЖ, см	4,9 (4,4; 5,1)	4,5 (4,3; 4,8)	5 (4,6; 5,3)	4,6 (4,5; 4,7)	p<0,01
КСО ЛЖ, мл	36 [27; 46]	35 [26; 45]	46 [28; 51]	37 [32; 42]	p<0,008
КДО ЛЖ, мл	91 [74; 113]	86 [70; 112]	99 [84; 115]	88 [78; 99]	p<0,001
ЛП, мл	53 [45; 64]	41 [34; 64]	47 [39; 63]	54 [42; 64]	p<0,02
ПП, мл	48 [44; 52]	40 [33; 50]	44 [37; 62]	46 [36; 52]	p<0,01
ТМЖП, мм	10 [9; 10]	9 [8; 11]	10 [9; 11]	11 [10; 12]	p>0,05
ТЗСЛЖ, мм	10 [10; 10]	10 [8; 11]	10 [7; 11]	11 [11; 12]	p>0,05

Примечание: данные представлены как Ме (25-й процентиль; 75-й процентиль). p — статистическая значимость внутригрупповых различий, оценена с применением критерия Вилкоксона ($p < 0,05$). ФВ ЛЖ—фракция выброса левого желудочка, ЛП—левое предсердие. ПП—правое предсердие. ТМЖП—толщина межжелудочковой перегородки. ТЗС ЛЖ—толщина задней стенки левого желудочка

Одним из наиболее частых и грозных осложнений лечения противоопухолевыми препаратами является снижение глобальной сократительной способности миокарда левого желудочка, как проявление кардиотоксичности. В данном исследовании у пациентов основной группы до лечения ФВ ЛЖ определялась в пределах от 45% до 80%, медиана 62% (58; 64) (Рис. 3.1). В ходе химиотерапевтического лечения у 8 больных (33%) отмечалось достоверное снижение ФВ ЛЖ, которая варьировала в среднем по группе от 44% до 68%, медиана 60% (53; 65) ($p=0,05$).

В группе контроля и в группе ССЗ систолическая функция ЛЖ определялась в пределах нормальных значений у всех лиц (Рис. 3.1). Необходимо отметить, что группы онкологических больных, здоровых добровольцев и группа ССЗ достоверно не различались между собой по исследуемому параметру.

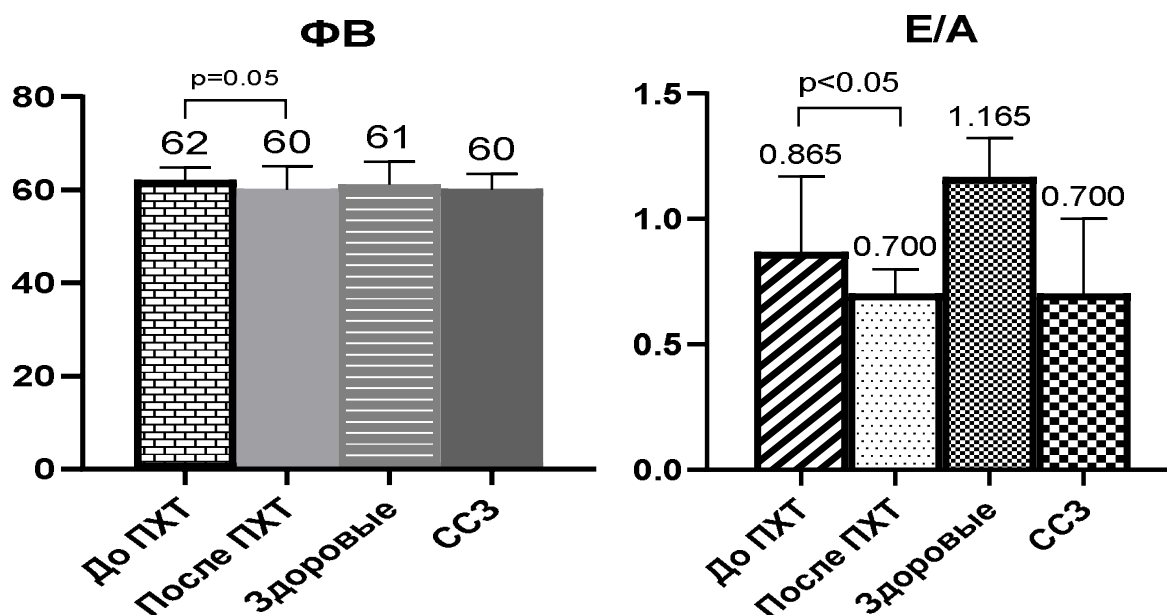


Рисунок 3.1 — Динамика систолической (ФВ) и диастолической функции (Е/А) миокарда ЛЖ у онкологических больных до и после полихимиотерапии, в группе контроля и группе сравнения

Одним из универсальных и простых параметров определения диастолической функции ЛЖ при трансторакальной ЭХО-КГ является оценка скорости трансмитрального потока: соотношение пиков Е и А (Е/А),

характеризующее изменения соотношения времени активного и пассивного наполнения ЛЖ.

У онкологических больных еще до лечения выявлялась диастолическая дисфункция ЛЖ (ДД ЛЖ), которая достоверно ухудшалась на фоне химиотерапии: медиана E/A 0,9 (0,7; 1,11) и 0,7 (0,6; 0,76), соответственно, $p < 0,0001$ (Рис. 3.1).

Несмотря на то, что медиана показателя E/A оставалась в пределах нормы в группе здоровых добровольцев, у 5 обследуемых (20%) она определялась ниже границы референсных значений, что, вероятнее всего, связано с влиянием имеющихся факторов риска развития ССЗ у данных лиц.

У пациентов группы ССЗ выявлялось нарушение диастолической функции ЛЖ (медиана E/A 0,7 (0,54; 0,9), вероятно, связанное с наличием доказанной кардиоваскулярной патологии (АГ+ИБС).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии разнообразных кардиоваскулотоксических эффектов у онкологических пациентов, развившихся на фоне ПХТ, в виде увеличения размеров камер сердца (объемов обоих предсердий, конечных объемов ЛЖ), частоты различных нарушений ритма/проводимости сердца, достоверного ухудшения диастолической функции ЛЖ и тенденции к снижению ФВ ЛЖ. Необходимо отметить, что за время исследования нестабильности системной гемодинамики, жизнеугрожающих нарушений ритма, проводимости и/или значимых ишемических изменений зарегистрировано не было.

3.3. Оценка структурно-функциональных изменений крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла у больных раком желудка до и после полихимиотерапии, в том числе при сравнении с группой контроля и с группой сравнения

В проведенном исследовании впервые выполнена оценка функции эндотелия и ремоделирования стенки крупных сосудов (аорта, плечевая, лучевая артерии) и сосудов микроциркуляции (артериолы, капилляры) у онкологических пациентов до и после химиотерапевтического лечения, здоровых добровольцев и больных с доказанными АГ+ИБС.

Признаки ДЭ крупных сосудов определялись во всех исследуемых группах ($SF < 10$ мс), при этом достоверных различий между основной группой и группой ССЗ получено не было (Табл. 3.5). У онкологических пациентов до начала специфической терапии выявлялась выраженная ДЭ крупных сосудов с тенденцией к значимому прогрессированию на фоне ПХТ (медиана SF $-6,75$ [$-11,23; -2,15$] мс и $-3,7$ [$-6,33; -2,28$] мс, соответственно, $p=0,2$).

Таблица 3.5

Параметры структурно-функционального состояния стенки крупных сосудов во всех исследуемых группах

Показатель	1	2		3	4	p
	группа контроля (n=25)	основная группа (n=25)		группа ССЗ (n=25)		
		до курсов ПХТ	после курсов ПХТ			
aSI, м/с (норма <8 м/с)	8,6 [7,2; 9,6]	8,9 [7,7; 9,76]	10,3 [9,46; 11,18]	9,1 [8,85; 10,15]	$p_{1-2} < 0,7$ $p_{1-3} < 0,0002$ $p_{1-4} < 0,4$ $p_{2-4} < 0,2$ $p_{3-4} < 0,0001$ $p^* < 0,0001$	
SF, мс (норма >10 мс)	$-4,7$ [$-8,3; -1,2$]	$-6,75$ [$-11,23; -2,15$]	$-3,7$ [$-6,33; -2,28$]	$-5,1$ [$-8,3; -2,2$]	$p_{1-2} < 0,5$ $p_{1-3} < 0,6$ $p_{1-4} < 0,8$ $p_{2-4} < 0,6$ $p_{3-4} < 0,5$ $p^* < 0,2$	

Примечание: данные представлены как Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]. p — статистическая значимость оценена с применением критерия Манна—Уитни; p^* — статистическая значимость внутригрупповых различий оценена с применением критерия Вилкоксона ($p < 0,05$)

Выявлялись структурные поражения стенки крупных сосудов (аорта, плечевая артерия) во всех 3 группах обследуемых участников. Достоверные

различия изучаемого параметра индекс жесткости (aSI) между исследуемыми группами выявлены не были. В основной группе до проведения химиотерапии aSI был выше нормы и достоверно увеличивался на фоне лечения противоопухолевыми препаратами (медиана 8,9 [7,7; 9,76] м/с и 10,3 [9,46; 11,18] м/с, соответственно, $p < 0,0001$), в том числе по сравнению с группой здоровых добровольцев и группой ССЗ (для всех сравнений после лечения $p < 0,05$) (Табл. 3.5).

На уровне артериол ДЭ также определялась во всех исследуемых группах (снижение Ю менее 1,8) (Табл. 3.6). У онкологических больных во время проведения специфического противоопухолевого лечения регистрировалось достоверное ухудшение эндотелиальной функции, в виде снижения показателя Ю с 1,7 [1,38; 1,9] до 1,3 [1,2; 1,5] ($p < 0,0002$). Ю между группами достоверно не различался.

Таблица 3.6

**Параметры структурно-функционального состояния стенки сосудов
микроциркуляции во всех исследуемых группах**

Показатель	1	2	3	4	p
	группа контроля (n=25)	основная группа (n=25)		группа ССЗ (n=25)	
		до курсов ПХТ	после курсов ПХТ		
RI, % (норма <30%)	31,9 [24,2; 39,3]	32,45 [27,48; 37,68]	40,15 [35,5; 43,58]	35,9 [25,15; 48,35]	$p_{1-2} < 0,9$ $p_{1-3} < 0,005$ $p_{1-4} < 0,3$ $p_{2-4} < 0,4$ $p_{3-4} < 0,1$ $p^* < 0,0002$
Ю (норма > 1,8)	1,5 [1,2; 1,8]	1,7 [1,4; 1,9]	1,3 [1,2; 1,5]	1,5 [1,3; 1,7]	$p_{1-2} < 0,3$ $p_{1-3} < 0,1$ $p_{1-4} < 0,7$ $p_{2-4} < 0,1$ $p_{3-4} < 0,1$ $p^* < 0,0004$

Примечание: данные представлены как Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]. p — статистическая значимость оценена с применением критерия Манна—Уитни; p* — статистическая значимость внутригрупповых различий, оценена с применением критерия Вилкоксона ($p < 0,05$)

Согласно полученным данным во всех изучаемых группах на уровне артериол регистрировались и структурные нарушения ($RI > 30\%$). Достоверных различий между группами не выявлялось. У онкологических пациентов еще до

лечения индекс резистентности был выше нормальных значений (медиана $RI=32,45\%$ [27,48; 37,68]) и достоверно повышался на 23% после курсов ПХТ (медиана $RI=40,15\%$ [35,5; 43,58], $p<0,0002$) (Табл. 3.6).

В ходе верификации состояния микроциркуляции на уровне капиллярного русла регистрировалась дисфункция капилляров (снижение ПКВ, ПКСрг) во всех исследуемых группах, при этом в основной группе она достоверно ухудшалась на фоне ПХТ (медиана ПКСрг 46,77 [38,8; 48,98] кап/мм² и 44,1 [35; 47,5] кап/мм², соответственно, $p<0,02$) (Табл. 3.7). В основной группе отмечены также и структурные нарушения капиллярной сети в виде разрежения ПКСп и ПСКво, которые достоверно ухудшались после специфической терапии (медиана 43,23 [38,42; 46,18] кап/мм² и 42,19 [29,8; 45,37] кап/мм²; 50,73 [47,55; 52,4] кап/мм² и 44,67 [39,85; 49,23] кап/мм², соответственно ($p<0,01$ для обоих сравнений). Обращает на себя внимание, что при сравнении результатов основной группы и группы ССЗ выявлены достоверные различия, однако таковых не наблюдалось при сравнении данных онкологических пациентов и здоровых добровольцев. Примечательно, что данные группы ССЗ и группы здоровых добровольцев статистически значимо различались в пользу первой (Табл. 3.7).

Таблица 3.7

Показатели структурного и функционального состояния капилляров во всех исследуемых группах

Показатель	1	2	3	4	p
	группа контроля (n=25)	основная группа (n=25)		группа ССЗ (n=25)	
		до курсов ПХТ	после курсов ПХТ		
<i>Функциональное состояние</i>					
ППК, % (норма 92,5±5,3%)	94,43 [84,88; 98,51]	92,52 [89,52; 96]	97,8 [92; 98,9]	93,6 [81; 99,1]	$p_{1-2,3,4}<0,4$; $p_{2-4}<0,9$ $p_{3-4}<0,5$ $p^*<0,1$
ПКВ, % (норма 16,5±7,1%)	5,77 [4,23; 11,06]	4,1 [1,3; 9,97]	7,37 [3,8; 10,6]	8,1 [1,7; 17]	$p_{1-2,3,4}<0,3$ $p_{2-4}<0,7$ $p_{3-4}<0,9$ $p^*<0,8$
ПКСрг, кап/мм ² (норма 59 кап/мм ²)	45 [38,17; 50,67]	46,77 [38,8; 48,98]	44,11 [35; 47,5]	57,2 [47,6; 78]	$p_{1-2}<0,6$ $p_{1-3}<0,4$ $p_{1-4}<0,02$ $p_{2-4}<0,003$ $p_{3-4}<0,007$ $p^*<0,02$

	<i>Структурное состояние</i>				
ПКСп, кап/мм ² (норма 53 кап/мм ²)	37,08 [36; 47,5]	43,23 [38,42; 46,18]	42,19 [29,8; 45,37]	54 [46,6;65,5]	p ₁₋₂ <0,8 p ₁₋₃ <0,8 p ₁₋₄ <0,009 p ₂₋₄ <0,002 p ₃₋₄ <0,01 p* <0,02
ПКСво, кап/мм ² (норма 87 кап/мм ²)	46,67 [41,88; 63,33]	50,73 [47,55; 52,4]	44,67 [39,85; 49,23]	67,7 [58,6; 79,3]	p ₁₋₂ <0,7 p ₁₋₃ <0,9 p ₁₋₄ <0,01 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,009 p* <0,02

Примечание: результаты представлены как Me [25-й процентиль; 75-й процентиль]. p — статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением критерия Манна—Уитни; p* — статистическая значимость внутригрупповых различий оценена с применением критерия Вилкоксона (p<0,05)

Таким образом, на основании полученных результатов выявлено, что у онкологических больных еще до проведения специфического лечения определяются изменения сосудов, характеризующиеся достоверным увеличением индексов жесткости крупных проводящих артерий (aSI) и резистентности мелких мышечных артерий (RI), а также ДЭ на всех уровнях сосудистого русла. При этом по результатам множественных межгрупповых сравнений выявлено отсутствие достоверных различий по указанным параметрам между основной группой до лечения, группой контроля и группой ССЗ. Все показатели значимо ухудшались на фоне ПХТ: достоверное увеличение aSI и RI на 15% и 23%, соответственно (p<0,0014), достоверное снижение IO на 24% (p<0,0002), в том числе по сравнению с группой здоровых добровольцев и группой ССЗ (p<0,05 для aSI и RI).

Представленные данные свидетельствуют о структурно-функциональных нарушениях МЦР на уровне капилляров у онкологических больных, которые также значимо ухудшались в процессе специфического лечения (p<0,02 для ПКСп, ПКСво и ПКСрг). Достоверной разницы между группами онкологических пациентов и здоровых добровольцев не наблюдалось, а группа контроля и группа ССЗ статистически значимо различались в пользу последней.

3.4. Оценка динамики биомаркеров повреждения эндотелия у пациентов с раком желудка до и после полихимиотерапии, в том числе при сравнении с группой контроля и с группой сравнения

Несмотря на то, что плазменные уровни ET-1 были ниже референсных уровней во всех группах, в том числе и здоровых добровольцев, наибольшие значения этого биомаркера регистрировались у онкологических больных как до, так и после курсов ПХТ (Табл. 3.8; Рис. 3.2). При этом была обнаружена достоверная разница между группой онкобольных после лечения и контрольной группой ($p < 0,04$). Самые низкие значения ET-1 определялись у пациентов с доказанными ССЗ (медиана 0,4 [0,2; 0,45] пг/мл) и достоверно различались при сравнении с основной и контрольной группами ($p < 0,0001$ для всех сравнений).

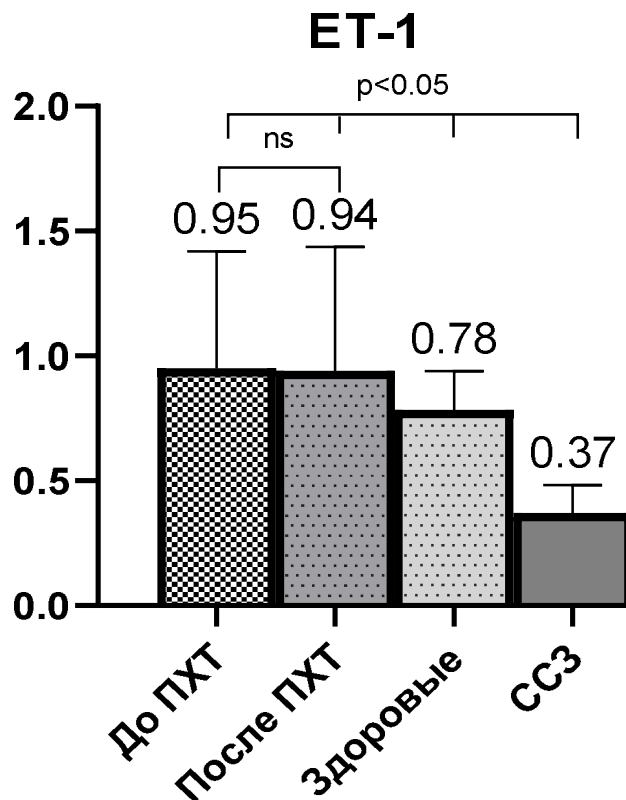


Рисунок 3.2 — Уровни эндотелина-1 у онкологических больных до и после полихимиотерапии, в группах контроля и сравнения

Таблица 3.8

Значения биомаркеров повреждения эндотелия во всех исследуемых группах

Показатель	1	2	3	4	p
	группа контроля (n=25)	основная группа (n=25)		группа ССЗ (n=25)	
		до курсов ПХТ	после курсов ПХТ		
Эндотелин-1 (норма 1–3 пг/мл)	0,78 [0,6; 0,9]	0,95 [0,6; 1,4]	0,94 [0,7; 1,4]	0,4 [0,2; 0,45]	$p_{1-2} < 0,1$; $p_{1-3} < 0,04$; $p_{1-4} < 0,0001$; $p_{2-4} < 0,0001$; $p_{3-4} < 0,0002$; $p^* < 0,9$
ф.Виллебранда (норма 0,5–1,5 IU/мл)	0,9 [0,8; 1,1]	0,75 [0,7; 0,9]	0,8 [0,74; 0,9]	0,9 [0,7; 1,24]	$p_{1-2} < 0,07$; $p_{1-3} < 0,1$; $p_{1-4} < 0,9$; $p_{2-4} < 0,3$; $p_{3-4} < 0,4$; $p^* < 0,6$

Примечание: данные представлены как Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]. p — статистическая значимость оценена с применением критерия Манна—Уитни; p* — статистическая значимость внутригрупповых различий оценена с применением критерия Вилкоксона ($p < 0,05$)

Как видно из таблицы 3.8 уровень VWF оставался в пределах нормальных значений у всех обследуемых участников и достоверно не различался между исследуемыми группами, до и после специфической терапии ($p > 0,05$ для всех сравнений) (Рис. 3.3).

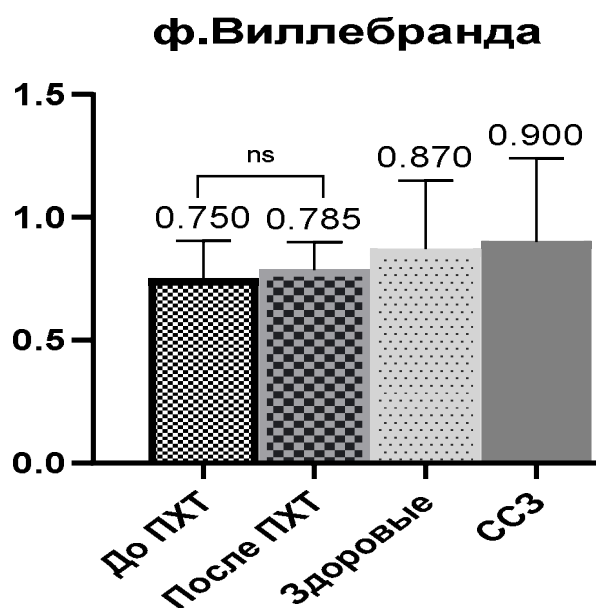


Рисунок 3.3 — Уровни фактора Виллебранда у онкологических больных до и после полихимиотерапии, в группах контроля и сравнения

3.5. Корреляционный анализ клинико-лабораторных характеристик, показателей внутрисердечной гемодинамики, структурно-функциональных параметров сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла и биомаркеров повреждения эндотелия у больных раком желудка

Оценка корреляционных связей проведена между показателями, характеризующими структурно-функциональные нарушения стенки крупных и микрососудов, параметрами внутрисердечной гемодинамики, биомаркерами ДЭ, частотой возникновения НЖЭС/ЖЭС и клинико-лабораторными характеристиками. В таблицах 3.9, 3.10, 3.11 перечислены коэффициенты ранговой корреляции (по Спирмену) и оценка их значимости.

Таблица 3.9

Корреляционная связь структурно-функциональных показателей сосудистой стенки, включая микроциркуляторное русло, с популяционными и лабораторными параметрами

Показатель	SF	aSI	Ю	RI	ПКВ	ППК
Возраст, лет	$r_s=0,4$ $p<0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$r_s=0,52$ $p<0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
ИМТ, кг/м ²	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$r_s=0,4$ $p=0,06$	$r_s= -0,8$ $p<0,05$	$r_s= -0,7$ $p<0,05$
Глюкоза, ммоль/л	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$r_s=0,8$ $p<0,05$	$p>0,05$
О.холестерин, ммоль/л	$r_s= -0,5$ $p<0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
ЛПНП, ммоль/л	$r_s= -0,7$ $p<0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

r_s – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

По данным анализа обнаружены достоверные прямые корреляционные связи возраста с функциональными изменениями крупных сосудов (SF) ($r_s=0,4$, $p<0,05$) и структурными изменениями артериол (RI) ($r_s=0,52$, $p<0,05$) (Табл. 3.9). Зафиксированы сильные отрицательные связи между ИМТ и функциональными нарушениями капилляров (ИМТ и ПКВ ($r_s= -0,8$, $p<0,05$); ИМТ и ППК ($r_s= -0,7$, $p<0,05$)). Выявлены статистически значимые отрицательные связи показателей

липидного спектра с функциональными поражениями крупных сосудов (общий холестерин и SF ($r_s = -0,5$, $p < 0,05$); ЛПНП и SF ($r_s = -0,7$, $p < 0,05$)). Полученные результаты указывают на ухудшение структурно-функциональных показателей сосудистого русла с возрастом, при наличии повышения массы тела и дислипидемии, то есть факторов риска ССЗ.

Таблица 3.10

**Корреляционная связь структурно-функциональных показателей
сосудистой стенки, включая микроциркуляторное русло, с параметрами
внутрисердечной гемодинамики**

Показатель	SF	aSI	Ю	RI	ПКСво	ПКСрг
ФВ ЛЖ, %	$r_s = -0,15$ $p > 0,05$	$r_s = -0,1$ $p > 0,05$	$r_s = 0,2$ $p > 0,05$	$r_s = 0,36$ $p > 0,05$	$r_s = 0,75$, $p = 0,01$	$r_s = 0,4$ $p > 0,05$
Е/А	<u>$r_s = -0,41$</u> <u>$p = 0,07$</u>	$r_s = -0,26$ $p > 0,05$	$r_s = 0,12$ $p > 0,05$	<u>$r_s = -0,43$</u> <u>$p = 0,07$</u>	$r_s = 0,22$ $p > 0,05$	$r_s = 0,41$ $p > 0,05$
КДР, см	$r_s = 0,16$ $p > 0,05$	$r_s = 0,03$ $p > 0,05$	<u>$r_s = 0,4$</u> <u>$p = 0,08$</u>	<u>$r_s = 0,5$</u> <u>$p = 0,06$</u>	$r_s = 0,14$ $p > 0,05$	$r_s = 0,35$ $p > 0,05$
ПП, мл	$r_s = -0,1$ $p > 0,05$	$r_s = -0,04$ $p > 0,05$	<u>$r_s = 0,41$</u> <u>$p = 0,07$</u>	$r_s = 0,33$ $p > 0,05$	$r_s = -0,7$ $p > 0,05$	$r_s = 0,18$ $p > 0,05$
ЗС ЛЖ, мм	$r_s = -0,06$ $p > 0,05$	$r_s = 0,25$ $p > 0,05$	$r_s = -0,13$ $p > 0,05$	$r_s = -0,1$ $p > 0,05$	$r_s = -0,57$ $p > 0,05$	$r_s = -0,73$ $p = 0,01$
ТМЖП, мм	$r_s = 0,08$ $p > 0,05$	$r_s = 0,25$ $p > 0,05$	$r_s = -0,25$ $p > 0,05$	$r_s = -0,03$ $p > 0,05$	$r_s = -0,5$ $p > 0,05$	$r_s = -0,78$ $p = 0,005$

r_s – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

Установлена статистически достоверная прямая сильная связь структурных изменений капиллярной сети (ПКСво) с ФВ ЛЖ ($r_s = 0,75$, $p = 0,01$) и значимые обратные сильные связи функциональных изменений капиллярной сети (ПКСрг) с толщиной стенок левого желудочка ($r_s = -0,73$, $p = 0,01$ и $r_s = -0,78$, $p = 0,005$, для ЗС ЛЖ и МЖП, соответственно) (Табл. 3.10). Определялась тенденция к ассоциации структурных изменений артериол (RI) с параметрами ремоделирования миокарда ЛЖ (RI и Е/А ($r_s = -0,43$, $p = 0,07$); RI и КДР ($r_s = 0,5$, $p = 0,06$)). Подобные результаты могут свидетельствовать о связи процессов ремоделирования сосудов мелкого калибра и сердца, предполагаемой значимости структурных нарушений микрососудов в формировании поражения миокарда по диастолическому типу.

Таблица 3.11

Корреляционная связь биомаркеров дисфункции эндотелия со структурно-функциональными показателями изменений сосудистой стенки и параметрами внутрисердечной гемодинамики

Показатель	SF	aSI	ИО	RI	ПКВ	КДО	КСО
ЕТ-1, пг/мл	$r_s=0,09$ $p>0,05$	$r_s=-0,26$ $p>0,05$	$r_s=0,554$, $p=0,005$	$r_s=0,13$ $p>0,05$	$r_s=-0,7$, $p=0,018$	$r_s=-0,09$ $p>0,05$	$r_s=0,52$ $p=0,027$
ф.Виллебранда IU/мл	$r_s=-0,23$ $p>0,05$	$r_s=-0,13$ $p>0,05$	<u>$r_s=0,4$</u> <u>$p=0,06$</u>	<u>$r_s=0,38$</u> <u>$p=0,072$</u>	$r_s=-0,4$ $p>0,05$	$r_s=0,6$ $p=0,01$	$r_s=0,5$ $p=0,034$

r_s – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

В ходе анализа данных выявлены прямые связи средней силы уровня ЕТ-1 с ИО и КСО ЛЖ ($r_s=0,554$, $p=0,005$; $r_s=0,52$ $p=0,027$, соответственно), а также обратная зависимость ЕТ-1 с ПКВ ($r_s=-0,7$, $p=0,018$) (Табл. 3.11; Рис. 3.4, 3.5). Определялись тенденции к наличию прямых связей средней силы концентрации VWF с индексом резистентности (RI) ($r_s=0,382$, $p=0,07$) и ИО ($r_s=0,4$, $p=0,06$).

Таким образом, показана достоверная роль ЕТ-1 и VWF, как маркеров функциональных нарушения эндотелия, и влияние объемных характеристик ЛЖ на уровни VWF.

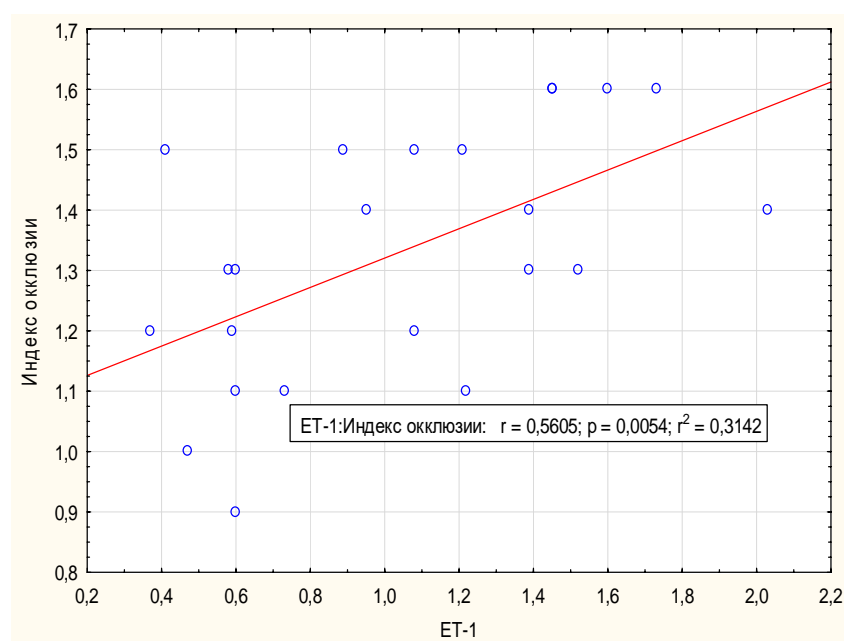


Рисунок 3.4 — Корреляционная связь функциональных изменений артериол (ИО) и ЕТ-1

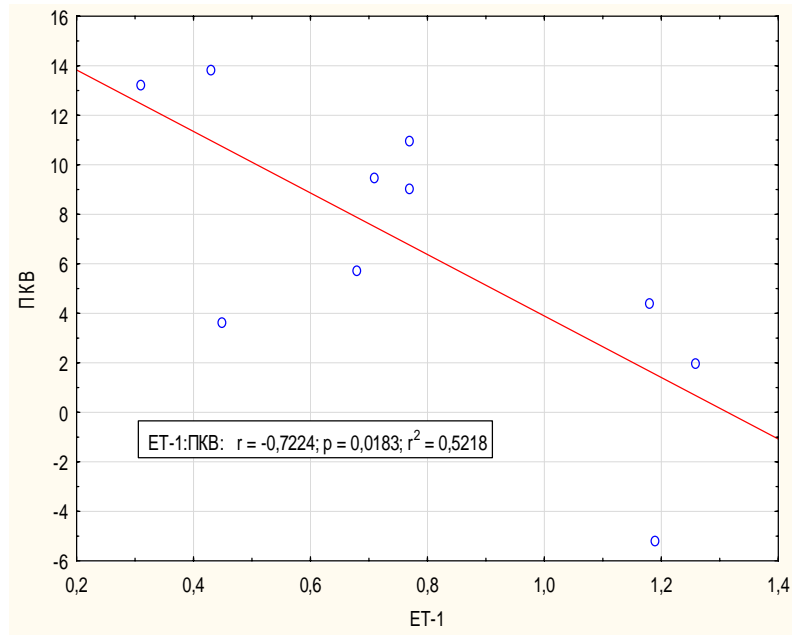


Рисунок 3.5 — Корреляционная связь функциональных изменений капилляров (ПКВ) и ET-1

Установлены достоверные связи средней силы частоты возникновения наджелудочковой экстрасистолии со структурными изменениями крупных проводящих артерий (aSI) и ET-1 ($r_s=0,57$, $p=0,008$, и $r_s=0,48$, $p=0,032$, соответственно) (Рис. 3.6, 3.7).

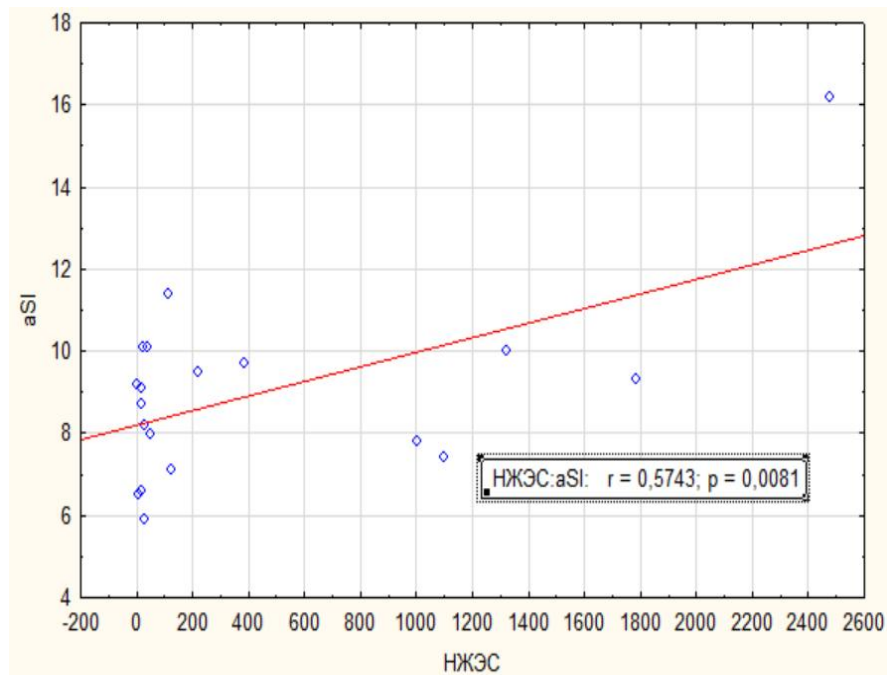


Рисунок 3.6 — Корреляционная связь НЖЭС и структурных изменений крупных артерий (aSI)

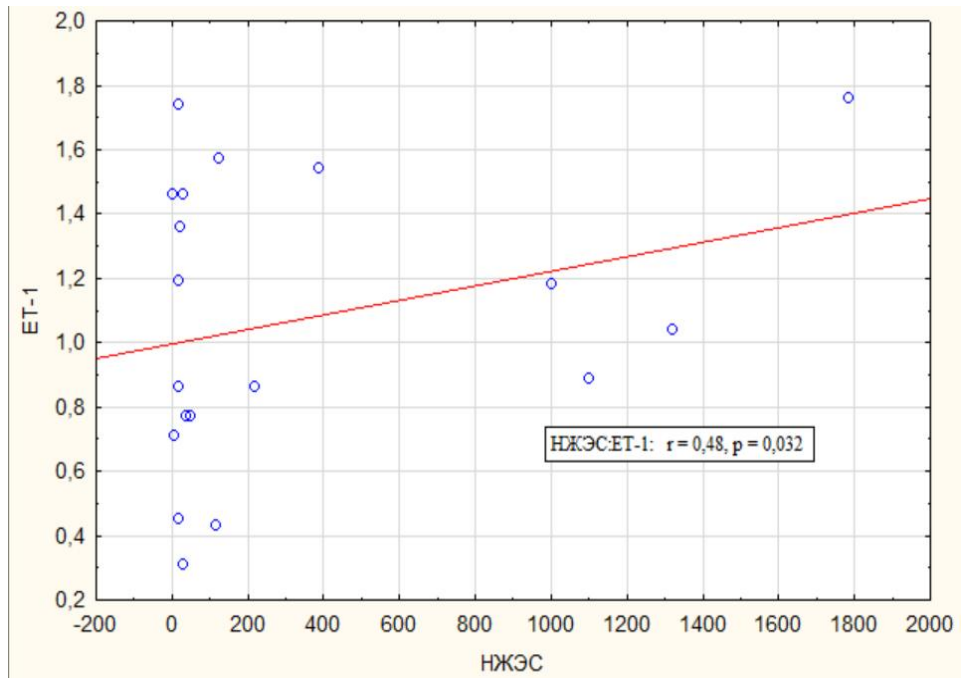


Рисунок 3.7 — Корреляционная связь НЖЭС и ET-1

3.6. Клинический пример

Больной Ф., 78 лет, наблюдался в онкологическом хирургическом отделении УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) с диагнозом: Рак антрального отдела желудка, гистологически перстневидно-клеточный рак, T3N0M0. Дистальная субтотальная резекция желудка, лимфаденэктомия, пластика передней брюшной стенки от 02.2018г. ИБС: стенокардия напряжения ИФК. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, БАП и стентирование ПМЖВ от 2008г. Гипертоническая болезнь III стадии, 2 степени повышения артериального давления, очень высокого риска ССО. Дислипидемия. Нарушения ритма и проводимости сердца: частая наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, пароксизмы НЖТ, полная блокада ЛНПГ. Атеросклероз аорты.

На момент осмотра предъявлял жалобы на боли за грудиной жгучего характера и одышку, возникающие преимущественно на фоне физической нагрузки (ходьба до 3 этажа), ощущение перебоев в работе сердца, эпизоды ощущения чувство жара, головной боли, тяжести за грудиной, обычно на фоне физических и эмоциональных перегрузок, выраженную общую слабость, головокружение, похудание на 8 кг за последние 5 мес, тянущие боли и чувство распирания в верхней части живота после еды, снижение аппетита.

Из анамнеза известно, что длительное время страдает АГ. В последнее время регулярно принимал бисопролол 5мг, эналаприл 10мг, аторвастатин 20мг, аспирин 100мг. Со слов больного, в 2008г при обследовании в кардиологическом стационаре было выявлено стенозирующее поражение коронарных сосудов, выполнена БАП и стентирование ПМЖВ. Затем, до осени 2017г. к врачам не обращался, пока не отметил появление болей в животе, нарастание общей слабости, похудание. При обследовании по месту жительства выявлен рак антрального отдела желудка, гистологически аденокарцинома. Для проведения оперативного лечения обратился в онкологическое хирургическое отделение УКБ №1. В феврале 2018г. выполнено оперативное вмешательство, послеоперационный период протекал без осложнений. С учетом субсерозного распространения

опухоли и высокого риска рецидивирования, по результатам онкологического консилиума пациенту было рекомендовано дальнейшее проведение специфической химиотерапии.

Перед выпиской из стационара больному были выполнены ФПГ, КВК, забор крови для исследования уровней биомаркеров (Табл. 3.12). В дальнейшем по месту жительства больной Ф. получал программные курсы ПХТ по схеме ХР (капецитабин + цисплатин), всего 6 курсов. Известно, что во время 1 и 2 циклов во время инфузии препаратов отмечал появление давящих болей за грудиной при нормальных значениях АД, ЧСС, которые купировались самостоятельно после окончания введения, на ЭКГ это сопровождалось динамикой з.Т в виде перехода (+)з.Т в сглаженный и слабо отрицательный з.Т во всех отведениях. Затем, спустя 1 мес после последнего курса, пациент был обследован вновь (Табл. 3.12).

Таблица 3.12

Динамика параметров ФПГ, КВК, ЭХО-КГ, СМ-ЭКГ, биомаркеров дисфункции эндотелия у пациента Ф. до и после полихимиотерапии

Показатель	До курсов ПХТ	После курсов ПХТ
<i>Структурное состояние сосудистой стенки на всех уровнях</i>		
aSI, м/сек	10	12,1
RI, %	32,6	40,9
ПКСп, кап/мм ²	44,2	40,7
ПКСво, кап/мм ²	52,1	47,2
<i>Функциональное состояние сосудистой стенки на всех уровнях</i>		
SF, мс	-2,4	-4,6
Ю	1,9	1,2
ПКВ, %	4,4	1,9
ППК, %	89,2	88,1
ПКСрг, кап/мм ²	46,46	41,6
<i>Показатели внутрисердечной гемодинамики</i>		
ФВ ЛЖ, %	63	52
Е/А	0,8	0,6
<i>Данные суточного мониторирования ЭКГ</i>		
ЧСС ср.сут.	75	83
НЖЭС, кол-во/сут	1323	3007
ЖЭС, кол-во/сут	302	478
НЖТ, кол-во/сут	4	10

<i>Динамика биомаркеров дисфункции эндотелия</i>		
Эндотелин-1, пг/мл	0,37	1,1
ф.Виллебранда, IU/мл	0,76	0,9

Таким образом, по результатам обследования у пациента Ф. еще до получения специфического противоопухолевого лечения определялись выраженные структурно-функциональные нарушения сосудов на всех уровнях сосудистого русла, которые значимо ухудшились на фоне ПХТ.

Несмотря на то, что ФВ ЛЖ оставалась в пределах референсных значений, ее значимое снижение свыше, чем на 10% от начального и ниже границы 55%, согласуется с определением «кардиотоксичности». Также было выявлено ухудшение диастолической дисфункции и увеличение конечных объемов ЛЖ.

По данным СМ-ЭКГ отмечалось выраженное увеличение частоты наджелудочковой и желудочковой экстрасистолы, а также эпизодов наджелудочковой тахикардии после курсов ПХТ.

Выявлена динамика к повышению уровней биомаркеров дисфункции эндотелия в процессе лечения.

Таким образом, у пациента с ИБС, стенозирующим поражением коронарного русла в анамнезе, ГБ и онкологическим заболеванием, на фоне специфического противоопухолевого лечения отмечается значимое ухудшение структурно-функционального состояния как крупных, так и микрососудов, снижение ФВ ЛЖ и диастолической функции ЛЖ, несмотря на принимаемую рекомендованную терапию по ССЗ. Такие результаты указывают на развитие кардиоваскулотоксичности у больного, исходно входящего в группу очень высокого риска, что может обуславливать и дальнейшее прогрессирование кардиальной патологии с возникновением сердечно-сосудистых осложнений в будущем.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В представленной работе для оценки сердечно-сосудистого статуса, изменений стенки сосудов на разных уровнях сосудистого русла было выполнено изучение функции эндотелия и степени ремоделирования крупных и микрососудов у пациентов исследуемых групп. В основной группе определялось влияние ПХТ на функцию эндотелия с дальнейшим поражением сосудистой стенки. Производилась сравнительная оценка указанных параметров между выделенными группами участников исследования; анализировалась связь выявленных функциональных и структурных нарушений сосудистой стенки, в том числе на уровне МЦР, с показателями внутрисердечной гемодинамики и биомаркерами ДЭ.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов всех исследуемых групп

Пациенты основной группы были преимущественно мужского пола и старшей возрастной категории. На фоне специфического лечения отмечалось уменьшение ИМТ с 25,87 до 22,31 кг/м², что может быть связано с диспепсическими расстройствами, интоксикационным синдромом у онкобольных во время ПХТ.

Выявленные низкие урони гемоглобина у пациентов с раком желудка связаны с зачастую обильными кровотечениями из распадающейся опухоли. Такие данные подтверждают и результаты данного исследования: наличие хронической анемии у большинства онкологических больных до лечения (медиана 111г/л (106; 131)) и положительная динамика после оперативного вмешательства и ПХТ (медиана 120г/л (101;133), $p=0,2$). Параметры липидного и углеводного обмена, функции почек в основной группе исходно были в пределах нормальных референсных значений и не менялись в ходе специфического лечения. В группах сравнения и контроля отклонений от нормальных показателей всех исследуемых лабораторных параметров установлено не было.

Динамика электрофизиологических показателей во всех исследуемых группах

У онкологических больных еще до начала курсов ПХТ выявлялись признаки поражения миокарда в виде нарушений проводимости (блокады ножек пучка Гиса, АВ-блокады), нарушений ритма (наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия), нарушений процессов реполяризации (изменения полярности зубцов Т). После проведения специфического противоопухолевого лечения указанные изменения достоверно усугублялись. Особенно в отношении значительного увеличения частоты развития НЖЭС и ЖЭС – в 9 и 10 раз, соответственно ($p < 0,05$ для обоих сравнений) (Рис. 4.1). Во всех случаях указанные изменения носили клинически незначимый характер и не снижали качество жизни пациентов. Динамика конечной части желудочкового комплекса проявлялась только в изменениях полярности зубцов Т, депрессия сегмента ST была недостоверна.

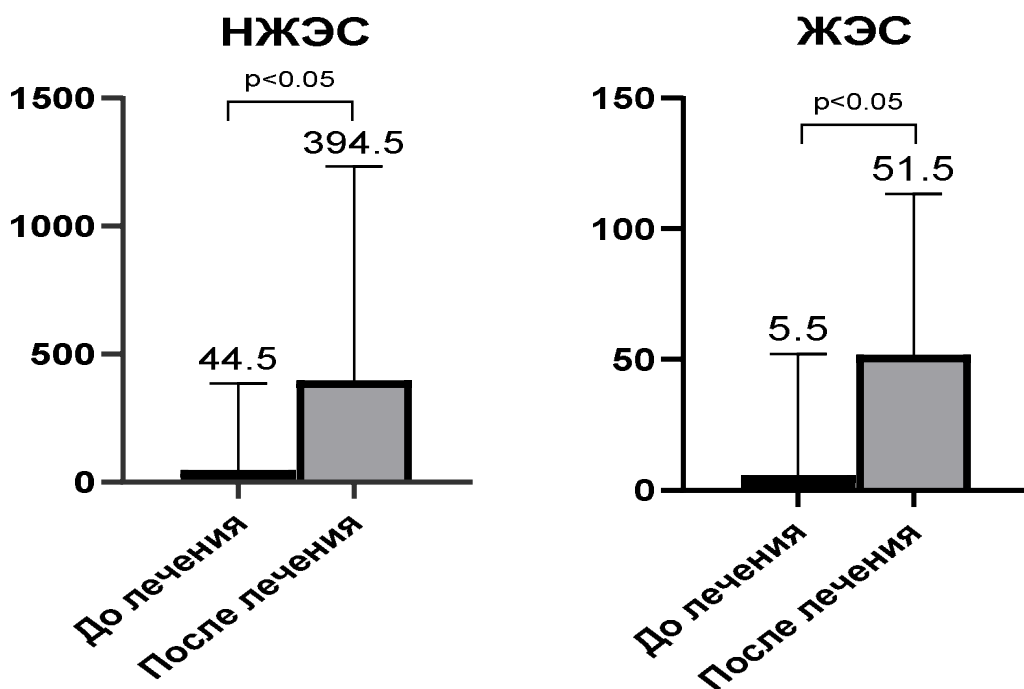


Рисунок 4.1 – Частота развития экстрасистолической аритмии у онкологических больных до и после полихимиотерапии по данным СМ-ЭКГ

Таким образом, в ходе данного исследования было показано негативное влияние химиотерапевтических агентов на электрофизиологический статус миокарда.

Динамика параметров внутрисердечной гемодинамики во всех исследуемых группах

При оценке изменений параметров внутрисердечной гемодинамики в группе онкобольных, несмотря на то, что медиана ФВ ЛЖ оставалась в пределах нормальных значений, отмечалась тенденция к снижению глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ в ходе лечения (медиана 62% (58; 64) и 60% (53; 65) до и после ПХТ, соответственно ($p=0,05$)). Такие данные, вероятно, связаны с умеренным кардиотоксическим влиянием используемых групп химиопрепаратов, малым сроком наблюдения за пациентами, приемом большей частью онкобольных кардиопротективных препаратов (бета-блокаторы, иАПФ/БРА, статины) в связи с сопутствующей кардиальной патологией. У 8 больных основной группы отмечено снижение ФВ ЛЖ свыше, чем на 10% от начального, и ниже границы 55%, что согласуется с принятым определением кардиотоксичности [14, 36]. Именно у этих пациентов имела место значимая сопутствующая сердечно-сосудистая патология (ИМ и/или реваскуляризация коронарных сосудов в анамнезе). Все указанные больные были мужского пола и из старшей возрастной группы.

В ходе исследования в основной группе определялась ДД ЛЖ, которая статистически значимо ухудшалась на фоне лечения (медиана Е/А 0,9 (0,7; 1,11) и 0,7 (0,6; 0,76), до и после ПХТ, соответственно ($p<0,0001$)). Этим можно объяснить выявление у онкологических пациентов нарастания объемов ЛП (медиана 41мл и 47мл, $p<0,02$) и конечных объемов ЛЖ (медиана 35мл и 46мл для КСО; 86мл и 99мл для КДО, $p<0,01$). Указанные изменения также свидетельствуют о наличии васкулотоксического эффекта применяемых схем ПХТ. Полученные корреляционные связи между параметрами ДД ЛЖ и структурными поражениями артериол (RI) (RI и Е/А ($r_s = -0,43$, $p=0,07$); RI и КДР ($r_s = 0,5$, $p=0,06$)) подтверждают данное предположение.

Необходимо отметить, что у части обследуемых из группы ССЗ были выявлены гипертрофия ЛЖ, дилатация ЛП и увеличение конечных объемов ЛЖ, что можно связать с наличием и длительным течением собственной кардиальной

патологии у данных лиц. Находкой исследования явилось определение у 20% здоровых добровольцев ДД ЛЖ, возникшей, скорее всего, вследствие воздействия классических факторов риска ССЗ в течение жизни (пол, возраст, курение, гиперхолестеринемия, повышенный ИМТ).

Дисфункция эндотелия и ремоделирование сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла во всех исследуемых группах

По данным проведенного исследования установлено, что у онкологических больных еще до проведения специфического лечения выявляются изменения сосудов, характеризующиеся достоверным увеличением жесткости крупных проводящих (прирост показателя aSI) и резистентности мелких мышечных артерий (прирост показателя RI), а также ДЭ на всех уровнях сосудистого русла, включая МЦР (снижение SF и IO). Принимая к сведению отсутствие достоверных различий по сравниваемым показателям между основной группой до лечения и группой ССЗ, можно сделать вывод, что значительный вклад в развитие структурно-функциональных нарушений сосудистого русла на данном этапе в большей степени вносит сопутствующая кардиальная патология, а не само онкологическое заболевание. Дополнительно данную гипотезу подтверждают выявленные достоверные прямые связи возраста со структурно-функциональными изменениями крупных и мелких сосудов (возраст и SF ($r_s=0,4$, $p<0,05$); возраст и RI ($r_s=0,52$, $p<0,05$)), которые доказывают, что возраст для онкобольных – значимый самостоятельный маркер прогноза.

Все вышеуказанные параметры перестройки сосудистой стенки значимо ухудшаются на фоне ПХТ, о чем свидетельствует достоверное нарастание индекса жесткости (aSI) с 8,9 до 10,3 м/с ($p<0,0001$), индекса отражения (RI) с 32,45 до 40,15% ($p<0,0014$) и достоверным снижением IO с 1,7 до 1,3 ($p<0,0002$). Учитывая наличие достоверной разницы между группами онкологических больных после лечения, группами контроля и ССЗ, можно предполагать наличие васкулотоксического эффекта, обусловленного именно действием химиотерапевтических препаратов групп фторпиримидинов и платины, а не наличием самого онкологического заболевания.

Васкулотоксичность используемой ПХТ дополнительно подтверждают и выявленные корреляционные связи структурно-функциональных изменений МЦР с параметрами диастолической функции сердца (RI и E/A ($r_s = -0,43$, $p = 0,07$); RI и КДР ($r_s = 0,5$, $p = 0,06$)) и с морфофункциональными показателями миокарда ЛЖ (ПКСво и ФВ ЛЖ ($r_s = 0,75$, $p = 0,01$)). Указанные корреляции могут быть связующим звеном между процессами ремоделирования микрососудов и сердца, подчеркивая тем самым важную роль структурных поражений сосудов МЦР в формировании поражения сердца по диастолическому типу на фоне ПХТ.

При анализе современной литературы найдено лишь несколько сообщений об оценке влияния специфической противоопухолевой терапии на ДЭ и ремоделирование сосудистого русла у онкологических больных [149, 150]. Anastasiou M. и соавт. (2017) выявили ухудшение поток-опосредованной вазодилатации к 3 и 6 месяцам у пациенток с раком молочной железы на фоне терапии антрациклинами, что прямо указывает на ухудшение течения ДЭ [149]. Для пациентов с раком желудка таких исследований не найдено вовсе. Другие авторы, наоборот, проводили попытку выявить прогностическую ценность наличия эндотелиальной дисфункции МЦР и повышенной жесткости аорты (увеличение СРПВ), как предикторов развития онкологических заболеваний в ближайшем будущем [88, 121]. Показано, что наличие повышенных СРПВ и ЛПИ, также как и ДЭ, выявленных у больных в начале исследования, связаны с более высокими рисками развития колоректальной аденомы/тяжелой дисплазии толстого кишечника (для ЛПИ: 33% vs. 4,6%, $p < 0,001$; для СРПВ: 32,2% vs. 62,1%, $p < 0,001$) [88] и солидных опухолей (для ДЭ: 3,7% vs. 9,5%, $p < 0,009$) [121]. Обращало на себя внимание то, что более низкие уровни ИО достоверно были ассоциированы с более низкой частотой безрецидивной выживаемости пациентов ($p = 0,017$) [121].

Интересной находкой представленного исследования явилось наличие ДЭ, как на уровне крупных, так и на уровне мелких сосудов у здоровых добровольцев. Предположительно, ДЭ в данной группе является результатом воздействия немодифицируемых классических факторов риска ССЗ, присутствующих у

исследуемых лиц (пол, возраст, наследственность, повышенный ИМТ) и доказавших свое отрицательное влияние на эндотелиальную функцию [118, 151]. В исследованиях было показано, что присутствие ДЭ у клинически здоровых лиц с факторами риска является независимым предиктором развития ССЗ даже при условии низкого суммарного риска ССЗ по шкале SCORE [152].

По результатам данного исследования в основной группе также были выявлены и структурно-функциональные нарушения МЦР на уровне капиллярной сети, которые значимо ухудшались в процессе химиотерапии: достоверное снижение значений ПКСп с 43,23 до 42,19 кап/мм² ($p < 0,01$) и ПКСрг с 46,77 до 44,11 кап/мм² ($p < 0,02$). Такие данные свидетельствуют о ремоделировании сосудов МЦР на фоне ПХТ, что может инициировать и/или ухудшать течение сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Стоит отметить, что поражение капиллярного русла выявлялось и в группе контроля, и в группе сравнения (разрежение ПКС, низкие показатели ПКВ), что вероятно также связано с воздействием факторов риска развития ССЗ. При проведении сравнительного анализа было установлено, что группы здоровых добровольцев и ССЗ статистически значимо различались в пользу группы ССЗ (ПКСп, ПКСрг, ПКСво). Вероятно, это объясняется оптимально подобранной рекомендованной медикаментозной терапией у данных пациентов. Все лица группы ССЗ получали медикаментозное лечение группами препаратов с доказанным положительным влиянием на эндотелий (иАПФ/БРА, бета-блокаторы, статины).

Динамика маркеров дисфункции эндотелия во всех исследуемых группах

Согласно полученным данным, несмотря на то, что уровни ET-1 были ниже референсных значений во всех группах, включая здоровых добровольцев, наибольшие значения регистрировались именно в группе онкологических больных (медиана 0,95 [0,6; 1,4] пг/мл и 0,94 [0,7; 1,4] пг/мл, до и после ПХТ в основной группе, соответственно; медиана 0,78 [0,6; 0,9] пг/мл и 0,4 [0,2; 0,45] пг/мл в группах контроля и сравнения, соответственно). Такие результаты могут указывать на активацию эндотелиальной системы в результате негативного

влияния на нее, как самого онкологического заболевания, так и противоопухолевых агентов. Отмечено, что самые низкие значения ET-1 были выявлены у лиц с ССЗ, вероятно, обусловленные оптимально подобранной рекомендованной медикаментозной терапией у этой группы пациентов.

Уровень VWF оставался в пределах нормальных значений у всех обследуемых, включая онкологических больных до и после лечения, и достоверно не различался между группами (медиана 0,75 [0,7; 0,9] IU/мл и 0,8 [0,74; 0,9] IU/мл, до и после ПХТ в основной группе, соответственно; медиана 0,9 [0,8; 1,1] IU/мл и 0,9 [0,7; 1,24] IU/мл, в группах контроля и сравнения, соответственно) ($p > 0,05$ для всех сравнений).

В ходе анализа данных выявлены тесные корреляционные связи биомаркеров ДЭ с параметрами структурных и функциональных нарушений эндотелия микрососудов (ET-1 и IO ($r_s = 0,554$, $p = 0,005$); ET-1 и ПКВ ($r_s = -0,7$, $p = 0,018$; VWF и IO ($r_s = 0,4$, $p = 0,06$); VWF и RI ($r_s = 0,382$, $p = 0,07$)), что прямо указывает на повреждение сосудов микроциркуляции у пациентов с раком желудка. Обращает на себя внимание наличие прямых достоверных связей биомаркеров ДЭ с объемными характеристиками левого желудочка (ET-1 и КСО ЛЖ ($r_s = 0,52$, $p = 0,027$); VWF и КДО и КСО ($r_s = 0,6$, $p = 0,01$ и $r_s = 0,5$, $p = 0,034$)), что может быть связано с некоторой его перегрузкой объемом с последующим реактивным повышением уровней ET-1 и VWF.

Оценка уровней биомаркеров ДЭ у онкологических пациентов проводилась лишь в нескольких исследованиях с включением малого количества больных, и эти данные достаточно противоречивы. Так, Dumanskiy Y. и соавт. (2015) выявили повышенные значения VEGF, ET-1, ГЦ, Р-селектина и цГМФ у пациентов с раком легкого [115]. В другом исследовании также были выявлены значительные повышения уровней маркеров ДЭ (тромбомодулина, молекул клеточной адгезии sICAM и sVCAM), но не ET-1 и Е-селектина у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы [116].

Таким образом, полученная недостоверная динамика уровней биомаркеров ДЭ в представленном исследовании, может быть связана с малой выборкой

пациентов и небольшим сроком наблюдения за ними, истощением эндотелиальной системы на фоне действия факторов риска, онкологической патологии, включением механизмов антиоксидантной защиты, защищающих эндотелий от повреждения, присутствием других состояний/факторов, оказывающих влияние на уровень биомаркеров (физические перегрузки, травмы, аутоиммунные заболевания, стрессы), а также ввиду доказанного положительного влияния на функцию эндотелиоцитов принимаемых большинством обследуемых лекарственных препаратов (статины, бета-блокаторы, иАПФ/БРА) [153].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболеваемость и смертность от онкологических и сердечно-сосудистых болезней, несмотря на значительные успехи в ранней диагностике и лечении данных состояний, до сих пор остаётся на достаточно высоком уровне, как в Российской Федерации, так и за рубежом [2, 6]. По данным ВОЗ в 2016 г. каждый третий случай смерти был обусловлен именно сердечно-сосудистой патологией [5]. Согласно данным экспертов, в ближайшее десятилетие ожидается прогрессивный рост сердечно-сосудистой смертности как в России, так и в мире, в первую очередь, от ИБС и ХСН [3, 4]. Рак желудка является одной из наиболее распространенных патологий среди всех злокачественных новообразований и занимает вторую позицию в структуре причин смерти в РФ [7]. Ежегодно в России от рака желудка различной стадии заболевания погибают более 30 000 граждан [7, 145]. Достижения современной химиотерапии в комплексе с хирургическим лечением привели к значительному повышению качества и продолжительности жизни онкологических больных. Высокоэффективные комбинации противоопухолевых препаратов групп фторпиримидинового ряда и платины у больных с раком желудка продлевают безрецидивную и общую выживаемость данных пациентов [8-10]. Все вышеперечисленное привело к тому, что большинство онкологических пациентов переживают свое злокачественное заболевание и доживают до развития у них сердечно-сосудистых проблем [123, 124, 126]. Причем кардиальная патология в указанном случае может быть как самостоятельным процессом, так и возникать вследствие кардиоваскулотоксических эффектов противоопухолевой терапии [35, 36]. Кардиоваскулотоксичность в данном случае развивается в условиях прямого/непрямого повреждающего влияния ПХТ на структуру КМЦ и/или эндотелиоцитов с дальнейшим развитием выраженной ДЭ [12, 13]. Все вышеописанные аспекты привели к формированию абсолютно нового направления в медицине – «кардиоонкологии», развитие которого начинается с 2016 г., когда на ежегодном Европейском конгрессе кардиологов был представлен согласительный документ ведущих европейских экспертов «2016 ESC Position

Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity» [14]. Согласно указанному документу термин «кардиотоксичность» ПХТ трактуется как снижение ФВ ЛЖ выше, чем на 10% от начального значения и ниже 55%; или как впервые выявленное снижение ФВ ЛЖ менее 50% [14]. Помимо классического понимания кардиотоксичности сосудистые и метаболические нарушения, вследствие либо самого онкологического заболевания, либо вследствие влияния ПХТ, описывают как «вакулотоксичность», которая реализуется, в первую очередь, через выраженную ДЭ [39]. В отличие в кардиотоксичности, определённой стратегии и клинических рекомендаций по профилактике, стратификации риска, раннему выявлению и лечению вакулотоксичности на фоне ПХТ на сегодняшний день не существует.

В ряде исследований было продемонстрировано, что и само онкологическое заболевание, и последующая специфическая противоопухолевая терапия отрицательно влияют на функцию эндотелия [16, 17]. ДЭ, развивающаяся на фоне ПХТ, характеризуется гиперагрегацией тромбоцитов и повышенным тромбообразованием, нарастанием уровней оксидативного стресса и фиброобразования, цитокиновым дисбалансом и потерей вазодилатирующих свойств стенкой сосуда [58-61, 63, 66]. На сегодняшний день убедительно доказана важная роль трансформации сосудистой стенки в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии [18]. ДЭ в совокупности с ремоделированием стенки сосудов на всех уровнях представляют собой одни из главных маркеров начальных стадий кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений [19, 20].

В настоящее время существует несколько современных подходов для диагностики ДЭ и оценки структурных нарушений артериального сосудистого русла на разных его уровнях: инструментальные методы с использованием лазерной пальцевой фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии [54, 118], лабораторные методики с оценкой уровней доказанных биомаркеров ДЭ в образцах крови [27-29, 114].

С позиций васкулотоксичности препараты групп фторпиримидинов и платины, как наиболее часто используемые в лечении рака желудка, вызывают большой интерес, ввиду своего негативного влияния на функцию эндотелия, что приводит к развитию инфаркта миокарда, как правило, 2 типа, синдрома Такоцубо, гипертонических кризов, тромбозов и тромбоемболических состояний [17, 30, 32].

Таким образом, целью проведенного исследования была оценка влияния ПХТ (фторпиримидины+платина) на сердечно-сосудистый статус и состояние эндотелия сосудов с последующим сердечно-сосудистым ремоделированием, как предикторов возникновения кардиоваскулотоксичности у больных с онкологическими заболеваниями желудка. Необходимо отметить, что аналогов подобной комплексной работе по изучению влияния ПХТ с использованием фторпиримидинов и препаратов платины на ДЭ и ремоделирование сосудистого русла у больных раком желудка в современной литературе не описано.

В ходе работы проводилась оценка параметров внутрисердечной гемодинамики на фоне химиотерапии. Выявлена тенденция к снижению глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ, несмотря на то, что медиана ФВ ЛЖ оставалась в пределах референсных показателей. Полученные в исследовании данные могут свидетельствовать об умеренном прямом кардиотоксическом эффекте препаратов платины и фторпиримидинового ряда, а также быть обусловлены коротким сроком наблюдения за больными и приемом большинством пациентов лекарственных средств с доказанным кардиопротективным действием при химиотерапевтическом лечении (бета-блокаторы, иАПФ/БРА, статины). После ПХТ у онкологических больных было отмечено достоверное усугубление диастолической дисфункции левого желудочка, что также может являться подтверждением васкулотоксических эффектов применяемых препаратов. Развитие васкулотоксичности на фоне ПХТ дополнительно верифицируется выявленными взаимосвязями параметров диастолической дисфункции левого желудочка (Е/А и КДР) со структурными изменениями МЦР (RI). Наличие подобных корреляций может играть связующую

роль между процессами ремоделирования сосудов мелкого калибра и сердца, указывая на значимость именно структурных нарушений микрососудов в формировании поражения левого желудочка по диастолическому типу на фоне ПХТ.

По полученным в представленном исследовании данным выявлено, что у онкобольных еще до начала терапии противоопухолевыми препаратами определяются изменения сосудов, характеризующиеся достоверно повышенными значениями жесткости крупных проводящих (aSI) и резистентности мелких мышечных артерий (RI), а также дисфункцией сосудистого эндотелия на всех уровнях сосудистого русла (низкие значения SF и IO). С учетом того, что группа онкологических больных до лечения и группа пациентов с ССЗ достоверно не различались по указанным параметрам, вероятно, наибольший вклад в развитие структурно-функциональных нарушений сосудистого русла у онкобольных на данном этапе в большей степени вносят сопутствующие ССЗ, а не сама онкологическая патология. В дополнение к этому, исходя из выявленных достоверных прямых корреляционных связей структурно-функциональных нарушений крупных и мелких сосудов (SF и RI) с возрастом больных, целесообразно предполагать важность последнего, как значимого самостоятельного маркера прогноза у онкологических пациентов. Все вышеперечисленные показатели нарушения сосудистой стенки (aSI и SF, RI и IO), включая и капиллярное русло (ПКСп, ПКСво, ПКСрг), достоверно значимо ухудшались на фоне ПХТ. Принимая во внимание наличие достоверных различий между группой онкологических больных, группой здоровых добровольцев и группой ССЗ на данном этапе, можно говорить о развитии васкулотоксического эффекта у больных раком желудка, обусловленного использованием противоопухолевых агентов групп фторпиримидинового ряда и платины.

Интересные результаты были получены при оценке динамики биомаркеров ДЭ в исследуемых группах. Уровни ET-1 определялись ниже референсных значений во всех группах, в том числе и у здоровых добровольцев, однако, наибольшие значения регистрировались именно у онкологических больных. На

фоне химиотерапии в основной группе уровни ET-1 и VWF достоверно не изменялись. Такие результаты могут быть связаны с небольшой численностью пациентов в исследуемых группах и малым сроком наблюдения за ними, истощением эндотелиальной системы под воздействием факторов риска, онкологической патологии, сопутствующих заболеваний, включением механизмов антиоксидантной защиты, защищающих эндотелий от повреждения, положительным эффектом на функцию эндотелия кардиопротективных препаратов (бета-блокаторы, статины, иАПФ/БРА). В соответствии с данными корреляционного анализа обнаружены статистически значимые связи биомаркеров ДЭ с параметрами структурно-функциональных изменений МЦР (ET-1 и Ю, и ПКВ; VWF и Ю, и RI), что прямо указывает на повреждение сосудов микроциркуляции у пациентов с раком желудка. Также были уставлены прямые достоверные связи ET-1 и КСО ЛЖ, VWF и КДО ЛЖ, и КСО ЛЖ, что, возможно, связано с перегрузкой объемом левого желудочка и с последующим реактивным повышением уровней ET-1 и VWF.

В таблице 5.1 представлена достоверная динамика основных электрофизиологических показателей, а также параметров кардиогемодинамики, ДЭ и изменений артериального русла на разных его уровнях.

Таблица 5.1

Динамика физикальных и электрофизиологических показателей, параметров внутрисердечной гемодинамики, структурно-функционального состояния стенки сосудов на разных уровнях сосудистого русла у пациентов основной группы после полихимиотерапии

Показатель	Динамика показателя (%)	p
ИМТ	↓14	p<0,0001
НЖЭС	↑в 9 раз	p<0,0007
ЖЭС	↑ в 10 раз	p<0,009
ФВ ЛЖ	↓5	p=0,05
Е/А	↓22	p<0,0001
aSI	↑15	p<0,0001

Показатель	Динамика показателя (%)	p
RI	↑23	p<0,0002
Ю	↓24	p<0,0004
ПКСрг	↓6	p<0,02
ПКСво	↓12	p<0,02

Обращает на себя внимание, что комплексная оценка параметров кардиогемодинамики, инструментальная оценка ДЭ и изменений артериального русла на разных его уровнях, включая МЦР, оценка динамики доказанных биомаркеров ДЭ, а также выявление корреляционных связей между вышеуказанными параметрами у больных с раком желудка до и после ПХТ, дополнительное межгрупповое сравнение данных онкологических пациентов, здоровых добровольцев и пациентов с доказанными ССЗ (АГ+ИБС) в рамках одного исследования проведены впервые. В современной отечественной и зарубежной литературе аналогов данному проекту не описано.

Результаты проведенного исследования способствовали расширению знаний и более глубокому пониманию влияний химиотерапевтических препаратов на функцию эндотелия и состояние сосудистой стенки на всех уровнях сосудистого русла. Очевидно, что противоопухолевая терапия потенциально васкулотоксическими препаратами (фторпиримидины, препараты платины) негативно влияет на функцию эндотелиоцитов, способствуя развитию дисфункции эндотелия, что приводит к выраженным структурным поражениям стенок сосудов крупного и мелкого калибра. В дальнейшем это способствует кардиоваскулярному ремоделированию с увеличением жесткости сосудистой стенки и миокарда ЛЖ, что реализуется в развитии диастолической/систолической дисфункции ЛЖ и может приводить к прогрессированию сердечно-сосудистой патологии. Предположительно именно эти процессы лежат в основе инициации, ухудшения течения и неблагоприятного прогноза онкобольных при наличии кардиоваскулотоксичности.

Научная и социально-экономическая значимость данной работы определены тем, что полученные результаты могут быть использованы для

оптимизации решения одной из самых главных и актуальных проблем современной медицины – повышение безопасности противоопухолевого лечения, улучшение качества и продолжительности жизни онкологических больных в отношении, в первую очередь, жизнеугрожающих кардиоваскулярных событий. Данные представленного исследования могут быть использованы в клинической практике с целью разработки алгоритмов по профилактике сердечно-сосудистых катастроф, стратификации риска, определения ранних признаков кардиоваскулотоксичности для своевременного и обоснованного начала превентивной терапии у каждого онкологического пациента. Подобный подход позволит специалистам различного профиля реализовать принципы персонализированной медицины для этих больных, улучшить отдаленный прогноз и снизить затраты государства на ведение столь тяжелой коморбидной группы пациентов. Таким образом, данная работа является новаторской и формирует предпосылки для проведения дальнейших крупных рандомизированных клинических исследований с включением большего количества пациентов с различными злокачественными новообразованиями, длительным проспективным сроком наблюдения за ними, с использованием различных схем ПХТ для верификации прогностической значимости исследуемых инструментальных и лабораторных маркеров ДЭ, разработки единых подходов к снижению смертности онкобольных от ССО, увеличением продолжительности их жизни.

ВЫВОДЫ

1. У больных раком желудка на фоне ПХТ отмечалась тенденция к снижению глобальной сократительной способности миокарда (ФВ ЛЖ 62% и 60%, соответственно, $p=0,05$), хотя и находившейся в рамках нормальных референсных значений. Также достоверно ухудшалась диастолическая функция ЛЖ (Е/А 0,9 и 0,7, объем ЛП 41мл и 47мл, КДО ЛЖ 86мл и 99мл, соответственно, $p<0,02$)
2. У онкологических пациентов выявляются структурно-функциональные нарушения крупных сосудов, которые значимо ухудшаются на фоне ПХТ (увеличение аSI на 15%, $p<0,0001$; уменьшение SF на 45%, $p=0,2$), при этом определяются нарушения структуры и функции МЦР (артериолы, капилляры), также усугубляющиеся после специфического противоопухолевого лечения (достоверное увеличение RI на 23%, $p<0,05$, уменьшение IO на 24%, $p<0,01$, разрежение ПКСрг на 6% и ПКСво на 12%, $p<0,02$)
3. Определены низкие средние уровни ET-1 (0,95пг/мл) и нормальные средние значения VWF (0,75IU/мл) у пациентов с раком желудка до лечения, при этом достоверной динамики данных биомаркеров после ПХТ не отмечено ($p<0,6$)
4. Выявлены достоверные прямые корреляции возраста с функциональными изменениями крупных сосудов (SF) ($r_s=0,4$, $p<0,05$) и структурными изменениями артериол (RI) ($r_s=0,52$, $p<0,05$), тенденция к ассоциации структурных изменений артериол (RI) с параметрами ремоделирования миокарда ЛЖ (RI и Е/А ($r_s= -0,43$, $p=0,07$); RI и КДР ЛЖ($r_s=0,5$, $p=0,06$)), а также прямые связи средней силы уровня ET-1 с дисфункцией мелких сосудов (IO) ($r_s=0,554$, $p=0,005$), с КСО ЛЖ ($r_s=0,52$, $p=0,027$) и с количеством НЖЭС ($r_s= 0,48$, $p=0,032$)
5. Группа онкологических пациентов и группа ССЗ исходно не различались по параметрам ФПГ и КВК, в связи с чем, выявленные структурно-функциональные изменения сосудистой стенки в основной группе до лечения, в большей степени, связаны с сопутствующими ССЗ, а не с онкологическим процессом, и достоверно ухудшаются с возрастом. Статистически значимые межгрупповые различия были определены только после курсов ПХТ, что предполагает наличие васкулотоксического эффекта препаратов платины и фторпиримидинов

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед началом потенциально кардиоваскулотоксической ПХТ рекомендовано определение сердечно-сосудистого статуса у больных раком желудка с факторами риска развития ССЗ и/или наличием сопутствующей кардиоваскулярной патологии с целью стратификации риска, выявления признаков ранней кардиоваскулотоксичности и, при необходимости, своевременного начала превентивной терапии
2. При комплексном обследовании онкологических больных с раком желудка рекомендуется проводить оценку дисфункции эндотелия и структурных изменений крупных и микрососудов с использованием неинвазивных, взаимодополняющих, доступных и простых в использовании методов лазерной пальцевой фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии для раннего выявления и оценки последующей динамики всех изменений сосудистой стенки, как проявлений васкулотоксичности на фоне ПХТ
3. Для ранней диагностики поражения эндотелия в качестве дополнительных методик рекомендована оценка уровней биомаркеров дисфункции эндотелия (ЕТ-1, фактор Виллебранда) у больных раком желудка с учетом полученных достоверных корреляций с инструментальными параметрами дисфункции эндотелия

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-ФУ	5-фторурацил
АВ-блокада	– атриовентрикулярная блокада
АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АРА	антагонисты рецепторов к ангиотензину II
БМКК	блокаторы медленных Са-каналов
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГБ	гипертоническая болезнь
ГМК	гладкомышечные клетки
ГЦ	гомоцистеин
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЭ	дисфункция эндотелия
ЕОК	европейское общество кардиологов
ЖЭС	желудочковая экстрасистолия
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
иАПФ	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
ИО	индекс окклюзии по амплитуде

КВК	компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа и кожи пальца
КДО	конечный диастолический объем
КДР	конечный диастолический размер
КМЦ	кардиомиоциты
КСО	конечный систолический объем
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
ЛПИ	лодыжечно-плечевой индекс
МЖП	межжелудочковая перегородка
МЦР	микроциркуляторное русло
НЖЭС	наджелудочковая экстрасистолия
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ПКС	плотность капиллярной сети
ПКСп	плотность капиллярной сети в покое
ПКСрг	плотность капиллярной сети после реактивной гиперемии
ПКСво	плотность капиллярной сети после венозной окклюзии
ПКВ	процент капиллярного восстановления
ПМЖВ	передняя межжелудочковая артерия
ПП	правое предсердие
ППК	процент перфузируемых капилляров
ПХТ	полихимиотерапия

РГ	реактивная гиперемия
РКО	российское кардиологическое общество
РКИ	рандомизированное клиническое исследование
РФ	Российская Федерация
САД	систолическое артериальное давление
СККп	скорость капиллярного кровотока в покое
СМ-ЭКГ	суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру
СРПВ	скорость распространения пульсовой волны
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
СФ	сдвиг фаз
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ФК	функциональный класс
ФВ	фракция выброса
ФПГ	фотоплетизмография
ХБП	хроническая болезнь почек
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
цГМФ	циклический гуанозин монофосфат
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография
ЭХО-КГ	эхо-кардиография

aSI	arterial stiffness index – артериальный индекс жесткости
ET-1	endothelin-1 – эндотелин-1
ET _A	endothelin receptor type A – тип A рецепторов эндотелина
ET _B	endothelin receptor type B – тип B рецепторов эндотелина
HOMA-index	Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance – индекс инсулинорезистентности
IO	occlusion index – индекс окклюзии по амплитуде
NO	nitric oxide – оксид азота
SCORE	systematic Coronary Risk Evaluation – оценка коронарного риска
RI	reflection index – индекс отражения
SF	shift faze – сдвиг фаз
sICAM	soluble intracellular adhesion molecule – растворимая форма молекулы межклеточная адгезии
sVCAM	soluble vascular celladhesion molecule – растворимая форма молекулы сосудистой адгезии
Vasa vasorum	сосуды сосудов
VEGF	vascular endothelial growth factor – сосудистый эндотелиальный фактор роста
VWF	von Willebrand factor – фактор Виллебранда

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, М.В. Кожевникова, Ю.Ю. Кириченко. Сосудистые нарушения на фоне полихимиотерапии онкологических заболеваний. // Кардиология. – 2018. – №9. – С. 4-9.
2. Ю. Н. Беленков, В. И. Ершов, О.Н. Антюфеева, Д.А. Буданова, Ю.Б. Кочкарева, И.Ю. Гадаев, О.В. Бочкарникова, И.Я. Соколова, Ю.Ю. Кириченко. Оценка роли показателей окислительного стресса и ранних маркеров повреждения и дисфункции миокарда у больных лимфопролиферативными заболеваниями. // Кардиология. – 2019. – №8. – С. 47-53.
3. Ю.Ю. Кириченко, И.С. Ильгисонис, Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, Ю.И. Найманн, А.М. Лямин, М.В. Кожевникова, Е.О. Коробкова, Н.В. Хабарова, Н.В. Огородников. Влияние полихимиотерапии на функцию эндотелия и микроциркуляцию у больных раком желудка. // Кардиология. – 2020. – №2. – С. 56-62.
4. Г.А. Шакарьянц, Д.А. Буданова, Ю.Ю. Кириченко, К.В. Лобастов, Н.В. Хабарова, Ю.Н. Беленков. Лечение и вторичная профилактика венозных тромбоемболических осложнений у онкологических больных. // Кардиология. – 2020. – №3. – С. 71-79.
5. Ю.Ю. Кириченко, Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, Ю.И. Найманн, Е.П. Гитель, О.В. Новикова, И.С. Ильгисонис. Васкулотоксичность полихимиотерапии: оценка динамики уровня биомаркеров дисфункции эндотелия у больных раком желудка. // Кардиология. – 2020. – №5. – С. 14-19.

ДОКЛАДЫ НА КОНФЕРЕНЦИЯХ

1. Устный доклад «Кардиоонкологическая служба – с чего начать?» Кириченко Ю.Ю., Беленков Ю.Н. Научно-практическая конференция «Кардиоонкология-2019». (Россия, Москва, 2019).
2. Доклад, тезисы «Clinical Features of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cardiotoxicity» Y.Y. Kirichenko, Y.N. Belenkov, S.D. Rosen, A.R. Lyon. Heart Failure Congress – 6th World Congress on Acute Heart Failure. (Греция, Афины, 2019).

3. Устный доклад «Влияние полихимиотерапии на функцию эндотелия и микроциркуляцию у больных раком желудка» Ю.Ю. Кириченко, И.С. Ильгисонис, Ю.Н. Беленков, Ю.И. Найманн. Конгресс общества специалистов по сердечной недостаточности 2019. (Россия, Москва, 2019).
4. Доклад, тезисы «Instrumental and clinical features of antimetabolite chemotherapy-induced cardiovascular toxicity in patients with gastric cancer» Kirichenko Y.Y., Ilgisonis I.S., Belenkov Y.N., Privalova E.V., Naymann Y.I., Lyamin A.M., Khabarova N.V., Ogorodnikov N.V. Heart Failure Congress 2020.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO (World Health Organisation). Global Health Estimates 2016 summary tables: DALYs by cause and region [Электронный ресурс] / ВОЗ, 2016. - Режим доступа:
www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GHE2016_DALY_WHOReg_2000_2016.xls?ua=1
2. Суринов, А.Е. Россия в цифрах. 2017. Крат.стат.сб. / А.Е. Суринов, Э.В. Баранов, Н.А. Бугакова. - Москва, Росстат, 2017. – 511 с.
3. Ponikowski, P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker, et al // Eur J Heart Fail. – 2016. – V. 18. – P. 891-975.
4. Оганов, Р.Г. Кардиология: практические аспекты / Р.Г. Оганов, Ю.Н. Беленков, М.Н. Мамедов. – 2-е изд. - М.: Кардиопрогресс, 2019. – 322 с.
5. ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения). Информационный бюллетень №317, «Сердечно-сосудистые заболевания» [Электронный ресурс] / ВОЗ, 2017г. - Режим доступа:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>

6. Ferlay, J. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, et al // *Int J Cancer*. – 2015. – V. 136. – P. E359-386.
7. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.А. Петрова. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.
8. Ajani, J.A. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. / J.A. Ajani, W. Rodriguez, G. Bodoky, et al // *J Clin Oncol*. – 2010. – V. 28. – P. 1547-1553.
9. Al-Batran, S.E. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. / S.E. Al-Batran, J.T. Hartmann, S. Probst, et al // *J Clin Oncol*. – 2008. – V. 26. – P. 1435-1442.
10. Kang, Y.K. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. / Y.K. Kang, W.K. Kang, D.B. Shin, et al // *Ann Oncol*. – 2009. – V. 20. – P. 666-673.
11. Ewer, M.S. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. / M.S. Ewer, S.M. Ewer // *Nat Rev Cardiol*. – 2010. – V. 7. – P. 564-575.
12. Suter, T.M. Cancer drugs and the heart: importance and management. / T.M. Suter, M.S. Ewer // *European Heart Journal*. – 2012. – V. 34. – P. 1102-1111.
13. Truong, J. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection, prevention, and management. / J. Truong, A.T. Yan, G. Cramarossa, et al // *Can J Cardiol*. – 2014. – V. 30. – P. 869-878.
14. Zamorano, J.L. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European

Society of Cardiology (ESC). / J.L. Zamorano, P. Lancellotti, D. Rodriguez Munoz, et al // *Eur Heart J.* – 2016. – V. 37. – P. 2768-2801.

15. Curigliano, G. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. / G. Curigliano, D. Cardinale, T. Suter, et al // *Ann Oncol.* – 2012. – V. 23 – P. vii155-166.

16. Kohli, S. Acute chemotherapy-induced cardiovascular changes in patients with testicular cancer: are there implications for blood pressure management in patients receiving chemotherapy? / S. Kohli, M. Kohli // *J Clin Oncol.* – 2006. – V. 24. – P. 2399-2400.

17. Soultati, A. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications. / A. Soultati, G. Mountzios, C. Avgerinou, et al // *Cancer Treat Rev.* – 2012. – V. 38. – P. 473-483.

18. Brainin, P. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. / P. Brainin, D. Frestad, E. Prescott // *Int J Cardiol.* – 2018. – V. 254. – P. 1-9.

19. Dzau, V.J. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). / V.J. Dzau, E.M. Antman, H.R. Black, et al // *Circulation.* – 2006. – V. 114. – P. 2850-2870.

20. Laurent, S. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel, et al // *Eur Heart J.* – 2006. – V. 27. – P. 2588-2605.

21. Williams, B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering, et al // *Eur Heart J.* – 2018. – V. 39. – P. 3021-3104.

22. Gates, P.E. Human endothelial function and microvascular ageing. / P.E. Gates, W.D. Strain, A.C. Shore // *Exp Physiol.* – 2009. – V. 94. – P. 311-316.

23. Konukoglu, D. Endothelial Dysfunction and Hypertension. / D. Konukoglu, H. Uzun // *Adv Exp Med Biol.* – 2017. – V. 956. – P. 511-540.

24. Gimbrone, M.A. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. / M.A. Gimbrone, Jr.G. Garcia-Cardena // *Circ Res.* – 2016. – V. 118. – P. 620-636.
25. Lockhart, C.J. End-organ dysfunction and cardiovascular outcomes: the role of the microcirculation. / C.J. Lockhart, P.K. Hamilton, C.E. Quinn, et al // *Clin Sci (Lond).* – 2009. – V. 116. – P. 175-190.
26. Feihl, F. Hypertension: a disease of the microcirculation? / F. Feihl, L. Liaudet, B. Waeber, et al // *Hypertension.* – 2006. – V. 48. – P. 1012-1017.
27. Constans, J. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease. / J. Constans, C. Conri // *Clinica Chimica Acta.* – 2006. – V. 368. – P. 33-47.
28. Daka, B. Circulating concentrations of endothelin-1 predict coronary heart disease in women but not in men: a longitudinal observational study in the Vara-Skovde Cohort. / B. Daka, J. Olausson, C.A. Larsson, et al // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2015. – V. 15. – P. 146.
29. Siller-Matula, J. Interdependence between osteoprotegerin and active von Willebrand factor in long-term cardiovascular mortality prediction in patients undergoing percutaneous coronary intervention. / J. Siller-Matula, I.M. Lang, C. Schoergenhofer, et al // *Thrombosis and haemostasis.* – 2017. – V. 117. – P. 1730-1738.
30. Brana, I. Cardiotoxicity. / I. Brana, J. Tabernero // *Ann Oncol.* – 2010. – V. 21. – P. vii173-179.
31. Meinardi, M.T. Long-term chemotherapy-related cardiovascular morbidity. / M.T. Meinardi, J.A. Gietema, D.J. van Veldhuisen, et al // *Cancer Treat Rev.* – 2000. – V. 26. – P. 429-447.
32. Moore, R.A. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. / R.A. Moore, N. Adel, E. Riedel, et al // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* – 2011. – V. 29. – P. 3466-3473.
33. de Vos, F.Y. Long-term survivors of ovarian malignancies after cisplatin-based chemotherapy: cardiovascular risk factors and signs of vascular damage. / F.Y. de Vos,

- J. Nuver, P. Willemsse, et al // *European Journal of Cancer*. – 2004. – V. 40. – P. 696-700.
34. Kwakman, J.J. Incidence of capecitabine-related cardiotoxicity in different treatment schedules of metastatic colorectal cancer: A retrospective analysis of the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. / J.J. Kwakman, L.H. Simkens, L. Mol, et al // *Eur J Cancer*. – 2017. – V. 76. – P. 93-99.
35. Mehta, L.S. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. / L.S. Mehta, K.E. Watson, A. Barac, et al // *Circulation*. – 2018. – V. 137. – P. e30-e66.
36. Pareek, N. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom-a five-year experience. / N. Pareek, J. Cevallos, P. Moliner, et al // *Eur J Heart Fail*. – 2018. – V. 20. – P. 1721-1731.
37. Raschi, E. ESC position paper on cardiovascular toxicity of cancer treatments: challenges and expectations. / E. Raschi, I. Diemberger, B. Cosmi, et al // *Intern Emerg Med*. – 2018. – V. 13. – P. 1-9.
38. Lancellotti, P. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. / P. Lancellotti, T.M. Suter, T. Lopez-Fernandez, et al // *Eur Heart J*. – 2019. – V. 40. – P. 1756-1763.
39. Campia, U. Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic Perspectives: A Scientific Statement From the American Heart Association. / U. Campia, J.J. Moslehi, L. Amiri-Kordestani, et al // *Circulation*. – 2019. – V. 139. – P. e579-e602.
40. Rubinshtein, R. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. / R. Rubinshtein, J.T. Kuvin, M. Soffler, et al // *Eur Heart J*. – 2010. – V. 31. – P. 1142-1148.
41. Storch, A.S. Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. / A.S. Storch, J.D. Mattos, R. Alves, et al // *International Journal of Cardiovascular Sciences*. – 2017. – V. 30. – P. 262-273.
42. Vane, J.R. Regulatory Functions of the Vascular Endothelium. / J.R. Vane, E.E. Änggård, R.M. Botting // *New England Journal of Medicine*. – 1990. – V. 323. – P. 27-36.

43. Boulanger, C.M. Endothelium. / C.M. Boulanger // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2016. – V. 36. – P. e26-31.
44. Godo, S. Endothelial Functions. / S. Godo, H. Shimokawa // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* – 2017. – V. 37. – P. e108-e114.
45. Dashwood, M.R. Editorial: Endothelium: A Target for Therapeutic Intervention. / M.R. Dashwood // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2016. – V. 14. – P. 126-129.
46. Cobos-Segarra, L. Pharmacological Treatment of Hypertension: Effects in Endothelial Function. / L. Cobos-Segarra, P. Lopez-Jaramillo, C. Ponte-Negretti Ci, et al // *Curr Hypertens Rev.* – 2018. – V. 14. – P. 123-127.
47. Pelikant-Malecka, I. Endothelial toxicity of unusual nucleotide metabolites. / I. Pelikant-Malecka, A. Sielicka, E. Kaniewska, et al // *Pharmacol Rep.* – 2015. – V. 67. – P. 818-822.
48. Lefer, A.M. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia-reperfusion. / A.M. Lefer, D.J. Lefer // *Cardiovasc Res.* – 1996. – V. 32. – P. 743-751.
49. Minamino, T. Endogenous adenosine inhibits P-selectin-dependent formation of coronary thromboemboli during hypoperfusion in dogs. / T. Minamino, M. Kitakaze, H. Asanuma, et al // *J Clin Invest.* – 1998. – V. 101. – P. 1643-1653.
50. Pearson, J.D. Endothelial cell function and thrombosis. / J.D. Pearson // *Baillieres Clin Haematol.* – 1994. – V. 7. – P. 441-452.
51. Pearson, J.D. Normal endothelial cell function. / J.D. Pearson // *Lupus.* – 2000. – V. 9. – P. 183-188.
52. Boyle, E.C. Targeting vasa vasorum dysfunction to prevent atherosclerosis. / E.C. Boyle, D.G. Sedding, A. Haverich // *Vascul Pharmacol.* – 2017. – V. 96-98. – P. 5-10.
53. Stanek, A. The Role of Endothelium in Physiological and Pathological States: New Data. / A. Stanek, B Fazeli // – 2018. – V. 2018. – P. 1098039.
54. Шабров, А.В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. / А.В. Шабров, А.Г. Апресян, А.Л. Добкес и др // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2016. – V. 12. – P. 733-742.

55. Chong, A.Y. Endothelial activation, dysfunction, and damage in congestive heart failure and the relation to brain natriuretic peptide and outcomes. / A.Y. Chong, B. Freestone, J. Patel, et al // *Am J Cardiol.* – 2006. – V. 97. – P. 671-675.
56. Greig, D. Inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. / D. Greig, P. Castro, L. Gabrielli, et al // *Rev Med Chil.* – 2008. – V. 136. – P. 687-693.
57. Potenza, M.A. Vascular actions of insulin with implications for endothelial dysfunction. / M.A. Potenza, F. Addabbo, M. Montagnani // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2009. – V. 297. – P. E568-577.
58. Tong, L. Reactive oxygen species in redox cancer therapy. / L. Tong, C.C. Chuang, S. Wu, et al // *Cancer Lett.* – 2015. – V. 367. – P. 18-25.
59. Schieber, M. ROS function in redox signaling and oxidative stress. / M. Schieber, N.S. Chandel // *Curr Biol.* – 2014. – V. 24. – P. R453-462.
60. Incalza, M.A. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. / M.A. Incalza, R. D'Oria, A. Natalicchio, et al // *Vascul Pharmacol.* – 2018. – V. 100. – P. 1-19.
61. Nebigil, C.G. Updates in Anthracycline-Mediated Cardiotoxicity. / C.G. Nebigil, L. Desaubry // *Front Pharmacol.* – 2018. – V. 9. – P. 1262.
62. Rohlenova, K. Endothelial Cell Metabolism in Health and Disease. / K. Rohlenova, K. Veys, I. Miranda-Santos, et al // *Trends Cell Biol.* – 2018. – V. 28. – P. 224-236.
63. Cameron, A.C. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy. / A.C. Cameron, R.M. Touyz, N.N. Lang // *Can J Cardiol.* – 2016. – V. 32. – P. 852-862.
64. Celermajer, D.S. Testing endothelial function using ultrasound. / D.S. Celermajer // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 1998. – V. 32. – P. S29-32.
65. Nathan, C. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. / C. Nathan, Q.W. Xi // *Cell.* – 1994. – V. 78. – P. 915-918.
66. Pak, L. Endothelial dysfunction in patients with rectal cancer and its impact on the hemostatic system and the risk of thrombotic complications. / L. Pak, Z. Manambaeva, Y. Noso et al // *Medicine (Almaty).* – 2016. – V. 5. – P. 35-40.

67. Gendron, N. Circulating endothelial cells: new biomarker of the endothelial dysfunction in hematological malignancies. / N. Gendron, D.M. Smadja // *Ann Biol Clin (Paris)*. – 2015. – V. 73. – P. 14-16.
68. Hsu, T. Active roles of dysfunctional vascular endothelium in fibrosis and cancer. / T. Hsu, H.H. Nguyen-Tran, M. Trojanowska // *J Biomed Sci*. – 2019. – V. 26. – P. 86.
69. Dabagh, M. Role of deformable cancer cells on wall shear stress-associated-VEGF secretion by endothelium in microvasculature. / M. Dabagh, A. Randles // – 2019. – V. 14. – P. e0211418.
70. Haybar, H. Endothelial Cells: From Dysfunction Mechanism to Pharmacological Effect in Cardiovascular Disease. / H. Haybar, S. Shahrabi, H. Rezaeeyan, et al // *Cardiovascular toxicology*. – 2019. – V. 19. – P. 13-22.
71. Cahill, P.A. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. / P.A. Cahill, E.M. Redmond // *Atherosclerosis*. – 2016. – V. 248. – P. 97-109.
72. Boulanger, C.M. Highlight on Endothelial Activation and Beyond. / C.M. Boulanger // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2018. – V. 38. – P. e198-e201.
73. Jia, G. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction. / G. Jia, A.R. Aroor, C. Jia, et al // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. – 2019. – V. 1865. – P. 1802-1809.
74. Adeva-Andany, M.M. Insulin resistance is associated with subclinical vascular disease in humans. / M.M. Adeva-Andany, E. Ameneiros-Rodríguez, C. Fernández-Fernández, et al // *World journal of diabetes*. – 2019. – V. 10. – P. 63-77.
75. Lerman, A. Endothelial function: cardiac events. / A. Lerman, A.M. Zeiher // *Circulation*. – 2005. – V. 111. – P. 363-368.
76. Levy, B.I. Microvascular plasticity and experimental heart failure. / B.I. Levy // *Hypertension*. – 2006. – V. 47. – P. 827-829.
77. Бритов, А.Н. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. / А.Н. Бритов, Ю.М. Поздняков, Э.Г. Волкова // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2011. – V. 10. – P. 1-64.
78. Беленков, Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. / Ю.Н. Беленков // *Сердечная недостаточность*. – 2002. – V. 4. – P. 161-163.

79. Alem, M.M. Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure: Assessment, Findings, Significance, and Potential Therapeutic Targets. / M.M. Alem // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – V. 20. – P. 3198.
80. Gevaert, A.B. Endothelial dysfunction and cellular repair in heart failure with preserved ejection fraction: response to a single maximal exercise bout. / A.B. Gevaert, P.J. Beckers, A.H. Van Craenenbroeck, et al // *Eur J Heart Fail*. – 2019. – V. 21. – P. 125-127.
81. Currie, G. Healthy Vascular Aging. / G. Currie, C. Delles // *Hypertension*. – 2017. – V. 70. – P. 229-231.
82. Iketani, T. The influence of the peripheral reflection wave on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. / T. Iketani, Y. Iketani, K. Takazawa, et al // *Hypertens Res*. – 2000. – V. 23. – P. 451-458.
83. Jiménez-Balado, J. Cognitive Impact of Cerebral Small Vessel Disease Changes in Patients With Hypertension. / J. Jiménez-Balado, I. Riba-Llena, O. Abril, et al // *Hypertension*. – 2019. – V. 73. – P. 342-349.
84. Laurent, S. Early vascular aging (EVA): new directions in cardiovascular protection. / S. Laurent. - *European Society of Hypertension*, 2017. 376 с.
85. Козиолова, Н.А. Состояние структуры и функций артериальной стенки больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от уровня фракции выброса левого желудочка. / Н.А. Козиолова, А.И. Чернявина, М.В. Суровцева и др // *Сердечная Недостаточность*. – 2011. – Т12. № 6. – С. 350-354.
86. Vlachopoulos, C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – V. 55. – P. 1318-1327.
87. Vlachopoulos, C. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial

Structure and Physiology (ARTERY) Society. / C. Vlachopoulos, P. Xaplanteris, V. Aboyans, et al // *Atherosclerosis*. – 2015. – V. 241. – P. 507-532.

88. Yamaji, Y. Pulse-wave velocity, the ankle-brachial index, and the visceral fat area are highly associated with colorectal adenoma. / Y. Yamaji, T. Mitsushima, K. Koike // *Dig Liver Dis*. – 2014. – V. 46. – P. 943-949.

89. Сиротин, Б.З. Микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях: монография / Б.З. Сиротин, К.В. Жмеренецкий. - Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2008. – 150 с.

90. Gutterman, D.D. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and Beyond. / D.D. Gutterman, D.S. Chabowski, A.O. Kadlec, et al // *Circ Res*. – 2016. – V. 118. – P. 157-172.

91. Veerasamy, M. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: a state of the art review. / M. Veerasamy, A. Bagnall, D. Neely, et al // *Cardiology in review*. – 2015. – V. 23. – P. 119-129.

92. Bruno, R.M. Essential Hypertension and Functional Microvascular Ageing. / R.M. Bruno, S. Masi, M. Taddei, et al // *High Blood Press Cardiovasc Prev*. – 2018. – V. 25. – P. 35-40.

93. Козиолова, Н. А. Оценка сосудистого ремоделирования у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от выраженности хронической сердечной недостаточности. / Н. А. Козиолова, М. В. Суровцева, А. И. Чернявина и др // *Сердечная Недостаточность*. - 2010. - Т.11. - № 2 (58). - С. 83-88.

94. Yang, O. The Endothelium as a Target for the Treatment of Heart Failure. / O. Yang, J. Li, J. Kong // *Cell Biochem Biophys*. – 2015. – V. 72. – P. 751-756.

95. Matsuzawa, Y. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. / Y. Matsuzawa, S. Sugiyama, K. Sugamura, et al // *J Am Coll Cardiol*. – 2010. – V. 55. – P. 1688-1696.

96. Bleakley, C. Endothelial Function in Hypertension: Victim or Culprit? / C. Bleakley, P.K. Hamilton, R. Pumb, et al // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2015. – V. 17. – P. 651-654.

97. Padró, T. Dyslipidemias and Microcirculation. / T. Padró, G. Vilahur, L. Badimon // *Curr Pharm Des.* – 2018. – V. 24. – P. 2921-2926.
98. Mejía-Rentería, H. Microcirculatory dysfunction in the heart and the brain. / H. Mejía-Rentería, J.A. Matias-Guiu, F. Lauri, et al // *Minerva Cardioangiol.* – 2019. – V. 67. – P. 318-329.
99. Taqueti, V.R. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. / V.R. Taqueti, M.F. Di Carli // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – V. 72. – P. 2625-2641.
100. Dubiel, M. Skin microcirculation and echocardiographic and biochemical indices of left ventricular dysfunction in non-diabetic patients with heart failure. / M. Dubiel, J. Krolczyk, J. Gasowski, et al // *Cardiol J.* – 2011. – V. 18. – P. 270-276.
101. Milicic, D. Microcirculation and Heart Failure. / D. Milicic, N. Jakuš, D. Fabijanovic // *Curr Pharm Des.* – 2018. – V. 24. – P. 2954-2959.
102. Маколкин, В.И. Микроциркуляция в кардиологии. / В.И. Маколкин. - М.: Визарт, 2004. – 131 с.
103. Duprez, D. Impaired microcirculation in heart failure. / D. Duprez, M. De Buyzere, E. Dhondt, et al // *Int J Microcirc Clin Exp.* – 1996. – V. 16. – P. 137-142.
104. Малышева, О.С. Современное представление о системе микроциркуляции и клинико-гемодинамические варианты ее нарушений у больных гипертонической болезнью. / О.С. Малышева, К.С. Шуленин, Д.В. Черкашин // *Вестник Российской Военно-медицинской Академии.* – 2015. – V. 3. – P. 191-194.
105. Гурфинкель, Ю.И. Особенности микроциркуляции, эндотелиальной дисфункции и скорости распространения пульсовой волны. / Ю.И. Гурфинкель, О.В. Макеева, В.А. Острожинский // *Функциональная диагностика.* – 2010. – V. 2. – P. 18-25.
106. Fumet, J.D. Capillary density has no value as an early biomarker of bevacizumab efficacy in metastatic colorectal cancers: a prospective clinical trial. / J.D. Fumet, A. Bertaut, L. Bengrine, et al // *Oncotarget.* – 2018. – V. 9. – P. 12599-12608.

107. Dalbeni, A. Effects of Antiangiogenetic Drugs on Microcirculation and Macrocirculation in Patients with Advanced-Stage Renal Cancer. / A. Dalbeni, C. Ciccarese // – 2018. – V. 11. – P. 30.
108. Lambova, S. Capillaroscopic pattern in paraneoplastic Raynaud's phenomenon. / S. Lambova, U. Muller-Ladner // *Rheumatol Int.* – 2013. – V. 33. – P. 1597-1599.
109. Davenport, A.P. Endothelin. / A.P. Davenport, K.A. Hyndman, N. Dhaun, et al // *Pharmacol Rev.* – 2016. – V. 68. – P. 357-418.
110. Schiffrin, E.L. Clinical significance of endothelin in cardiovascular disease. / E.L. Schiffrin, H.D. Intengan, G. Thibault, et al // *Curr Opin Cardiol.* – 1997. – V. 12. – P. 354-367.
111. Paulus, P. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? / P. Paulus, C. Jennewein, K. Zacharowski // *Biomarkers.* – 2011. – V. 16. – P. S11-S21.
112. Ribeiro, F. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness. / F. Ribeiro, A.J. Alves, M. Teixeira, et al // *Rev Port Cardiol.* – 2009. – V. 28. – P. 1121-1151.
113. Ruggeri, Z.M. The role of von Willebrand factor in thrombus formation. / Z.M. Ruggeri // *Thromb Res.* – 2007. – V. 120. – P. S5-9.
114. Folsom, A.R. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. / A.R. Folsom, W.D. Rosamond, E. Shahar, et al // *Circulation.* – 1999. – V. 100. – P. 736-742.
115. Dumanskiy, YV. Endothelial dysfunction of vessels at lung cancer. / Y.V. Dumanskiy, O.Y. Stoliarova, O.V. Syniachenko, et al // *Experimental oncology.* – 2015. – V. 37. – P. 277-280.
116. Gasiorowska, A. Subclinical Inflammation and Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic Pancreatitis and Newly Diagnosed Pancreatic Cancer. / A. Gasiorowska, R. Talar-Wojnarowska, A. Kaczka, et al // *Dig Dis Sci.* – 2016. – V. 61. – P. 1121-1129.

117. Todiras, M. Evaluation of Endothelial Dysfunction In Vivo. / M. Todiras, N. Alenina, M. Bader // *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.). – 2017. – V. 1527. – P. 355-367.
118. Bonetti, P.O. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. / P.O. Bonetti, G.M. Pumper, S.T. Higano, et al // *J Am Coll Cardiol*. – 2004. – V. 44. – P. 2137-2141.
119. Парфенов, А.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01». / А.С. Парфенов // *Поликлиника*. – 2012. – V. 2. – P. 1-5.
120. Cheng, C. Capillary rarefaction in treated and untreated hypertensive subjects. / C. Cheng, C. Daskalakis, B. Falkner // *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. – 2008. – V. 2. – P. 79-88.
121. Toya, T. Assessment of peripheral endothelial function predicts future risk of solid-tumor cancer. / T. Toya, J.D. Sara, M.T. Corban, et al // *Eur J Prev Cardiol*. – 2019. – V. 0. – P. 1-11.
122. Noh, S.H. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. / S.H. Noh, S.R. Park, H.K. Yang, et al // *Lancet Oncol*. – 2014. – V. 15. – P. 1389-1396.
123. Bossaer, J.B. Cardiovascular Toxicity and Management of Targeted Cancer Therapy. / J.B. Bossaer, S.A. Geraci, K. Chakraborty // *Am J Med Sci*. – 2016. – V. 351. – P. 535-543.
124. Herrmann, J. Common Vascular Toxicities of Cancer Therapies. / J Herrmann // *Cardiol Clin*. – 2019. – V. 37. – P. 365-384.
125. Herrmann, J. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New - An Evolving Avenue. / J. Herrmann, E.H. Yang, C.A. Iliescu, et al // *Circulation*. – 2016. – V. 133. – P. 1272-1289.
126. Cautela, J. Management and research in cancer treatment-related cardiovascular toxicity: Challenges and perspectives. / J. Cautela, N. Lalevée, C. Ammar, et al // *Int J Cardiol*. – 2016. – V. 224. – P. 366-375.

127. Totzeck, M. Cardio-oncology - strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease. / M Totzeck, M Schuler, M Stuschke, et al // *Int J Cardiol.* – 2019. – V. 280. – P. 163-175.
128. Hung, C.H. Docetaxel Facilitates Endothelial Dysfunction through Oxidative Stress via Modulation of Protein Kinase C Beta: The Protective Effects of Sotrastaurin. / C.H. Hung, S.H. Chan, P.M. Chu, et al // *Toxicol Sci.* – 2015. – V. 145. – P. 59-67.
129. Dasari, S. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. / S. Dasari, P.B. Tchounwou // *European journal of pharmacology.* – 2014. – V. 740. – P. 364-378.
130. Makovec, T. Cisplatin and beyond: molecular mechanisms of action and drug resistance development in cancer chemotherapy. / T. Makovec // – 2019. – V. 53. – P. 148.
131. Martinho, N. Cisplatin-Membrane Interactions and Their Influence on Platinum Complexes Activity and Toxicity. / N. Martinho, T.C. Santos, H.F. Florindo, et al // *Frontiers in Physiology.* – 2018. – V. 9. – P. 1898.
132. Chang, H.M. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1. / H.M. Chang, R. Moudgil, T. Scarabelli, et al // *J Am Coll Cardiol.* – 2017. – V. 70. – P. 2536-2551.
133. Dalzell, J.R. Cardiotoxicity with 5-fluorouracil based agents: rechallenge cannot currently be safely advised. / J.R. Dalzell, A. Abu-Arafah, R.T. Campbell // *Am J Cardiol.* – 2013. – V. 111. – P. 454.
134. Kosmas, C. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. / C Kosmas, MS Kallistratos, P Kopterides, et al // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2008. – V. 134. – P. 75-82.
135. Mosseri, M. In vitro evidence that myocardial ischemia resulting from 5-fluorouracil chemotherapy is due to protein kinase C-mediated vasoconstriction of vascular smooth muscle. / M. Mosseri, H.J. Fingert, L. Varticovski, et al // *Cancer Res.* – 1993. – V. 53. – P. 3028-3033.
136. Südhoff, T. 5-Fluorouracil induces arterial vasocontractions. / T. Südhoff, M.D. Enderle, M. Pahlke, et al // *Annals of Oncology.* – 2004. – V. 15. – P. 661-664.

137. Thyss, A. Very high endothelin plasma levels in patients with 5-FU cardiotoxicity. / A. Thyss, M.H. Gaspard, R. Marsault, et al // *Ann Oncol.* – 1992. – V. 3. – P. 88.
138. Ameri, P. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. / P. Ameri, M. Canepa, M.S. Anker, et al // *Eur J Heart Fail.* – 2018. – V. 20. – P. 879-887.
139. Knott, K. A case of Takotsubo syndrome following 5-fluorouracil chemotherapy. / K. Knott, N. Starling, S. Rasheed, et al // *Int J Cardiol.* – 2014. – V. 177. – P. e65-67.
140. Kanduri, J. Fluoropyrimidine-Associated Cardiotoxicity. / J. Kanduri, L.A. More, A. Godishala, et al // *Cardiol Clin.* – 2019. – V. 37. – P. 399-405.
141. Saif, M.W. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. / M.W. Saif, M.M. Shah, A.R. Shah // *Expert Opin Drug Saf.* – 2009. – V. 8. – P. 191-202.
142. Abdel-Razeq, H. Thromboembolic events in cancer patients on active treatment with cisplatin-based chemotherapy: another look! / H. Abdel-Razeq, A. Mansour, H. Abdulelah, et al // *Thromb J.* – 2018. – V. 16. – P. 2.
143. Numico, G. Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. / G. Numico, O. Garrone, V. Dongiovanni, et al // *Cancer.* – 2005. – V. 103. – P. 994-999.
144. Nuver, J. Vascular damage in testicular cancer patients: a study on endothelial activation by bleomycin and cisplatin in vitro. / J. Nuver, E.C. De Haas, M. Van Zweeden, et al // *Oncol Rep.* – 2010. – V. 23. – P. 247-253.
145. Абдуллаев А.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака желудка Министерства здравоохранения РФ / А.Г. Абдуллаев, А.К. Аллахвердиев, Н.С. Бесова и др. – М.: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 2017. – 39 с.
146. Montalescot, G. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach, et al // *Eur Heart J.* – 2013. – V. 34. – P. 2949-3003.

147. Кобалава, Ж.Д. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018г. / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода и др // Российский кардиологический журнал. – 2018. – V. 12. – P. 131-142.
148. Щендрыгина, А.А. Изучение эффективности использования нового диагностического алгоритма комплексной неинвазивной оценки дисфункции эндотелия на разных уровнях сосудистого русла у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе и в сочетании с сахарным диабетом 2 типа: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Щендрыгина Анастасия Александровна. – М., 2013. – 152 с.
149. Anastasiou, M. Flow-Mediated Dilation of Brachial Artery as a Screening Tool for Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. / M. Anastasiou, E. Oikonomou, F. Zagouri, et al // J Am Coll Cardiol. – 2017. – V. 70. – P. 3072.
150. Ederer, A.K. Influence of Adjuvant Therapy in Cancer Survivors on Endothelial Function and Skeletal Muscle Deoxygenation. / A.K. Ederer, K.D. Didier, L.K. Reiter, et al // PLoS One. – 2016. – V. 11. – P. e0147691.
151. Hamburg, N.M. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. / N.M. Hamburg, M.J. Keyes, M.G. Larson, et al // Circulation. – 2008. – V. 117. – P. 2467-2474.
152. Pries, A.R. A review of methods for assessment of coronary microvascular disease in both clinical and experimental settings. / A.R. Pries, H. Habazettl, G. Ambrosio, et al // Cardiovasc Res. – 2008. – V. 80. – P. 165-174.
153. Silva I.V. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function and Inflammation. / I.V. Silva, R.C. de Figueiredo, D. Rios // Int J Mol Sci. – 2019. – V. 20. – P. 3458.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1.1 – Микрофотография эндотелиального слоя	14
Рисунок 1.2 – Механизмы развития кардиоваскулотоксичности на фоне полихимиотерапии	16
Рисунок 1.3 – Механизмы кардиоваскулотоксичности фторпиримидинов	28
Рисунок 2.1 – Распределение больных основной группы по первичной локализации опухоли	36
Рисунок 2.2 – Кардиоваскулярная терапия больных основной группы на момент включения в исследование	38
Рисунок 2.3 – Кардиоваскулярная терапия пациентов группы ССЗ на момент включения в исследование	39
Рисунок 2.4 – Дизайн исследования в основной группе	41
Рисунок 2.5 – Лазерная фотоплетизмография	43
Рисунок 2.6 – Схема формирования пульсовой волны	44
Рисунок 2.7 – Амплитуда пульсовой волны	45
Рисунок 2.8– Внешний вид капилляроскопа «Капилляроскан-1».....	46
Рисунок 2.9 – Компьютерная видеокапилляроскопия кожи пальца (x200).....	47
Рисунок 3.1 – Динамика систолической (ФВ) и диастолической функции (Е/А) миокарда ЛЖ у онкологических больных до и после полихимиотерапии, в группе контроля и группе сравнения	56
Рисунок 3.2 – Уровни эндотелина-1 у онкологических больных до и после полихимиотерапии, в группах контроля и сравнения	62
Рисунок 3.3 – Уровни фактора Виллебранда у онкологических больных до и после полихимиотерапии, в группах контроля и сравнения	63
Рисунок 3.4 – Корреляционная связь функциональных изменений артериол (Ю) и ET-1	66
Рисунок 3.5 – Корреляционная связь функциональных изменений капилляров (ПКВ) и ET-1	67
Рисунок 3.6 – Корреляционная связь НЖЭС и структурных изменений крупных артерий (aSI)	67

Рисунок 3.7 – Корреляционная связь НЖЭС и ET-1	68
Рисунок 4.1 – Частота развития экстрасистолической аритмии у онкологических больных до и после полихимиотерапии по данным СМ-ЭКГ	73