

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



Каримов Рамзулло Рахимович

**Влияние химиотерапии на ремоделирование сосудов у пациентов с впервые
выявленными лимфомами и разным кардиоваскулотоксическим риском**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук
Ильгисонис Ирина Сергеевна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	22
1.1. Кардиоваскулотоксические эффекты полихимиотерапии: актуальные представления	24
1.2. Лимфопролиферативные заболевания: эпидемиологические данные и используемые химиотерапевтические протоколы.....	28
1.3. Патогенетические механизмы сердечно-сосудистой токсичности антрациклиновых антибиотиков.....	33
1.3.1. Механизм непосредственного кардиотоксического действия антрациклиновых антибиотиков.....	33
1.3.2. Патогенетические аспекты васкулотоксичности антрациклиновых антибиотиков	35
1.4. Методы лабораторной и инструментальной оценки структурно-функционального состояния сосудистой стенки	40
1.4.1. Современные лабораторные биомаркеры дисфункции эндотелия.....	40
1.4.2. Методы инструментальной диагностики дисфункции эндотелия	44
1.5. Стратификация риска, клиническая оценка и мониторинг кардиоваскулотоксических осложнений антрациклин-содержащей полихимиотерапии	46
1.6. Стратегии профилактики кардиоваскулотоксических осложнений антрациклин-содержащей полихимиотерапии	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	53
2.1. Общая характеристика больных, включенных в исследование	53
2.2. Клиническая характеристика пациентов	57
2.3. Протокол исследования	62
2.4. Методы обследования.....	66
2.4.1. Клиническая оценка и функциональная характеристика	66
2.4.2. Базовая лабораторно-инструментальная диагностика	66
2.4.3. Лабораторная оценка биомаркеров эндотелиальной дисфункции	67

2.4.4. Инструментальные методы оценки сосудистой функции	68
2.5. Статистический анализ	74
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	77
3.1. Сравнительный анализ лабораторно-инструментальных данных у пациентов обеих групп до проведения полихимиотерапии	77
3.1.1. Сравнительный анализ стандартных лабораторных характеристик у пациентов обеих групп до проведения полихимиотерапии	77
3.1.2. Сравнительный анализ электрокардиографических параметров у пациентов обеих групп до проведения полихимиотерапии	79
3.1.3. Сравнительный анализ специфических лабораторных данных у пациентов обеих групп до проведения полихимиотерапии	80
3.1.4. Сравнительный анализ специфических инструментальных показателей у пациентов обеих групп до проведения полихимиотерапии	81
3.2. Анализ динамики основных клинических, стандартных и специфических лабораторно-инструментальных показателей у пациентов обеих групп после 3-4 курсов полихимиотерапии	83
3.2.1. Анализ динамики факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и получаемой кардиопротективной терапии у пациентов обеих групп после 3-4 курсов полихимиотерапии	83
3.2.2. Анализ динамики стандартных лабораторных показателей у пациентов обеих групп после 3-4 курсов полихимиотерапии	85
3.2.3. Анализ динамики электрокардиографических параметров у пациентов исследуемых групп после 3-4 курсов полихимиотерапии.....	89
3.2.4. Анализ динамики специфических лабораторных маркеров дисфункции эндотелия у пациентов обеих групп после 3-4 курсов полихимиотерапии	90
3.2.5. Анализ динамики специфических инструментальных показателей у пациентов обеих групп после 3-4 курсов полихимиотерапии	92
3.3. Корреляционный анализ клинико-демографических характеристик, стандартных и специфических лабораторно-инструментальных показателей у пациентов обеих групп до проведения полихимиотерапии	96

3.3.1. Корреляционный анализ клинико-демографических и лабораторных характеристик со структурно-функциональными параметрами сосудов у всех пациентов до проведения полихимиотерапии	96
3.3.2. Корреляционный анализ маркеров воспаления со структурно-функциональными параметрами сосудов у всех пациентов до проведения полихимиотерапии	99
3.3.3. Корреляционный анализ показателей липидного профиля со структурно-функциональными параметрами сосудов у всех пациентов до проведения полихимиотерапии	101
3.3.4. Корреляционный анализ маркеров дисфункции эндотелия со структурно-функциональными параметрами сосудов у всех пациентов до проведения полихимиотерапии	102
3.4. Оценка зависимости динамики структурно-функциональных параметров сосудов и уровня биомаркеров дисфункции эндотелия от общей кумулятивной дозы антрациклиновых антибиотиков у пациентов обеих групп после полихимиотерапии	104
3.4.1. Зависимость структурно-функциональных параметров сосудов от общей кумулятивной дозы антрациклиновых антибиотиков	104
3.4.2. Зависимость уровня эндотелина-1 от общей кумулятивной дозы антрациклиновых антибиотиков	107
3.4.3. Зависимость уровня лабораторно-инструментальных параметров от уровня артериального давления и параметров липидного профиля	107
3.5. Исходный уровень эндотелина-1 как предиктор прогрессирования дисфункции эндотелия на фоне полихимиотерапии у пациентов с низким и промежуточным кардиоваскулотоксическим риском	108
3.6. Клинический пример	110
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	128
ВЫВОДЫ	134
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	135

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	136
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	139
ПРИЛОЖЕНИЕ А	158

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В структуре глобальной смертности на протяжении последних десятилетий доминируют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и злокачественные новообразования (ЗНО), формируя основные детерминанты снижения продолжительности жизни. По сведениям Всемирной организации здравоохранения, ещё в 2019 году заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) унесли жизни около 17,9 млн человек, что соответствовало примерно 32% всех летальных исходов в мировом масштабе [1]. Сопоставимые тенденции фиксируются и по статистическим данным Росстата: только в 2023 году в Российской Федерации зарегистрировано более 814 тысяч смертей (46%) вследствие ССЗ и порядка 288 тысяч (16%) от ЗНО [2]. Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о сохраняющейся тенденции к росту смертности, связанной с кардиоваскулярной патологией. Согласно прогностическим данным Всемирной организации здравоохранения, к 2030 году ежегодное количество летальных исходов от ССЗ в мире может достичь 24 миллионов, тогда как к 2040 году ожидается увеличение заболеваемости ЗНО до 30,2 млн и смертности – до 16,3 млн в год. Указанные данные ассоциированы с ростом потребности в противоопухолевой терапии (ПОТ), объём которой в ближайшие два десятилетия может возрасти примерно на 53%.

Несмотря на внедрение инновационных стратегий фармакотерапии, включая современные подходы к лечению лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ), наметилась положительная динамика в снижении летальности и увеличении выживаемости данной когорты пациентов. Однако в клинической практике постепенно смещается фокус проблем: наряду с успехами противоопухолевого лечения всё большее значение приобретает спектр осложнений со стороны ССС. Кардиоваскулотоксические (КВТ) осложнения, возникающие в результате проведения ПОТ, отличаются значительной клинической вариабельностью – от

бессимптомных изменений до тяжёлых патологий, включающих нарушения ритма и проводимости, миокардиальную дисфункцию, развитие сердечной недостаточности (СН), васкулотоксичность (ВТ), артериальную гипертензию (АГ), миокардит [3, 4]. При этом результаты долгосрочных наблюдений свидетельствуют, что среди пациентов, достигших ремиссии ЗНО, примерно каждый третий в течение последующих десяти лет погибает именно от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [5]. Актуальность, клиническая значимость и масштабность данной проблемы обусловили формирование кардиоонкологии – нового междисциплинарного направления, интегрирующего усилия онкологов и кардиологов. В задачи кардиоонкологии входят исследование ранних и отсроченных проявлений КВТ, разработка схем фармакологической профилактики (первичной и вторичной), внедрение программ кардиореабилитации и совершенствование алгоритмов мониторинга пациентов с ЗНО в процессе проведения полихимиотерапии (ПХТ).

Одним из ключевых факторов, способствующих развитию КВТ осложнений, является режим ПХТ. Токсическое воздействие на ССС обусловлено многими противоопухолевыми препаратами, входящими в схемы ПХТ, при этом особенно выраженная кардиотоксичность отмечается при использовании антрациклиновых антибиотиков (АА). АА являются наиболее распространёнными препаратами в большинстве протоколов терапии ЛПЗ и входят в число наиболее изученных кардиотоксичных лекарств. АА характеризуются выраженными острыми и хроническими дозозависимыми кардиотоксичными действиями, приводящими к развитию кардиомиопатии и СН [6, 7]. Кумулятивная доза доксорубицина, превышающая пороговое значение 250 мг/м², рассматривается в качестве значимого предиктора высокого риска развития кардиотоксических осложнений [8]. У пациентов, перенёвших химиотерапию АА, одной из наиболее значимых клинических проблем остаётся дисфункция левого желудочка (ЛЖ), вплоть до развития СН. В свете изложенного, значительное количество современных научных исследований в области кардиоонкологии направлено на углублённое изучение патофизиологических механизмов и клинических последствий

кардиотоксичности, ассоциированной с ПХТ. Учитывая системный характер действия ПХТ, сосудистое русло оказывается первым звеном, подвергающимся токсическому влиянию противоопухолевых агентов, что предопределяет его ключевую роль в инициации и прогрессировании КВТ [9]. В настоящее время влияние противоопухолевых препаратов, особенно АА, на сосудистую систему, их вклад в патогенезе сосудистой токсичности остаются недостаточно изученными и требуют дальнейших исследований.

Механизмы АА-ассоциированной ВТ и сопутствующих клинических проявлений в настоящее время в основном изучены на доклиническом уровне. Одним из ключевых механизмов, лежащим в основе развития ВТ, считается дисфункция эндотелия (ДЭ). Согласно современным данным, ДЭ является стартовым звеном в патогенезе многих ССЗ: она запускает каскад процессов, приводящих к ремоделированию сосудистой стенки на всех уровнях кровеносного русла, что способствует устойчивому прогрессированию ССЗ [10]. ДЭ подробно исследована в контексте ССЗ, где она признана важным патофизиологическим звеном и фактором риска прогрессирования таких состояний, как атеросклероз, АГ, инфаркт миокарда (ИМ) и др. В то же время, объём клинических и экспериментальных данных, касающихся оценки эндотелиальной функции у пациентов с ЗНО, остаётся ограниченным. Согласно современным исследованиям, как наличие ЗНО, так и последующее проведение ПХТ ассоциированы с негативным влиянием на эндотелиальную функцию [11-14]. ДЭ, в том числе ПХТ-индуцированная, характеризуется снижением вазодилатации, угнетением противовоспалительных механизмов, повышением оксидативного стресса, нарушением антитромбогенных свойств и репаративных процессов в сосудистой стенке. Эти изменения формируют патогенетическую основу для последующего сосудистого ремоделирования, способствующего развитию АГ, тромботических осложнений и острых кардиоваскулярных событий.

Согласно Европейским клиническим рекомендациям по кардиоонкологии 2022 г. [8] всем пациентам с ЗНО до проведения потенциальной кардиотоксической ПХТ рекомендована стратификация исходного КВТ-риска (Класс IV). Для АА

разработана отдельная шкала оценки исходного КВТ-риска, однако она не охватывает один из ключевых предикторов – состояние сосудистой стенки, что снижает комплексность и прогностическую надёжность проводимой стратификации [8, 15].

В рекомендациях возросла значимость как лабораторных, так и инструментальных методов для выявления и мониторинга кардиотоксических осложнений, ассоциированных с ПХТ, в частности с АА. К числу биомаркеров, обладающих доказанной клинической ценностью, отнесены сердечные тропонины I/T (сTn I/T), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), которые обеспечивают высокую чувствительность в диагностике повреждений миокарда.

Среди инструментальных подходов приоритет принадлежит электрокардиографии (ЭКГ), трёхмерной эхокардиографии (ЭхоКГ) с анализом глобальной продольной деформации (GLS) ЛЖ, магнитно-резонансной томографии сердца и радионуклидной вентрикулографии. Эти методы позволяют верифицировать субклинические формы миокардиального поражения с достаточной точностью. В рекомендациях дополнительно закреплены определения и критерии диагностики бессимптомной и симптомной ВТ. Однако при этом в шкале оценки исходного риска, а также в алгоритмах мониторинга пациентов, получающих АА, отсутствуют лабораторно-инструментальные маркеры ВТ, что оставляет данный аспект недостаточно разработанным.

Существенным компонентом современных клинических установок является стратегия профилактики ССО на фоне проведения ПХТ. В соответствии с Европейскими клиническими рекомендациями по кардиоонкологии 2022 г. для пациентов, классифицированных как имеющие высокий или очень высокий уровень КВТ-риска, оправданным считается применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) либо блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II), β -адреноблокаторов (ББ), а также статинов; эффективность данной стратегии подтверждена уровнем доказательности IIaB. Напротив, у больных с низкой и промежуточной степенью КВТ-риска

медикаментозная профилактика не имеет достаточного клинического обоснования и, соответственно, не рекомендуется к реализации.

На сегодняшний день среди инструментальных методов, применяемых в клинической практике, значительное распространение получили пальцевая фотоплетизмография (ФПГ) и компьютерная видеокапилляроскопия (КВК). Данные технологии рассматриваются как одни из наиболее информативных, поскольку позволяют не только оценивать функциональное состояние эндотелиального слоя сосудов, но и выявлять структурные изменения как в магистральном кровотоке, так и в микроциркуляторном русле (МЦР). Высокая востребованность этих методик обусловлена их неинвазивностью, хорошей воспроизводимостью результатов, относительной простотой применения и невысокой стоимостью проведения исследований. Вместе с тем растёт интерес к лабораторным подходам, включающим определение сывороточных биомаркеров ДЭ. Среди множества изучаемых биомаркеров наибольшую прогностическую значимость в контексте оценки риска ССЗ и их осложнений демонстрируют эндотелин-1 (ЕТ-1), растворимая форма молекулы адгезии сосудистых клеток 1-го типа (sVCAM-1), а также сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF).

Идентификация потенциальных лабораторно-инструментальных маркеров сосудистого ремоделирования у онкопациентов, включая лиц с ЛПЗ, которым предстоит прохождение АА-содержащих режимов ПХТ, открывает возможности для совершенствования алгоритмов раннего выделения предикторов КВТ. Подобный подход позволяет формировать подгруппу больных с субклиническими формами ВТ, для которых целесообразен усиленный мониторинг и обсуждение начала кардиопротективной терапии даже при исходно низком или промежуточном уровне КВТ-риска. Указанные данные формируют основу для разработки персонализированных программ динамического наблюдения в ходе противоопухолевого лечения.

На сегодняшний день количество исследований, посвящённых изучению сосудистого ремоделирования и его патогенетической связи с клиническим течением и лечением ЗНО, включая ЛПЗ, остаётся ограниченным. Этот дефицит

эмпирических данных придаёт исследуемой теме не только научно-теоретическую, но и выраженную клиническую значимость. Углублённое понимание патофизиологических механизмов ВТ, выявление потенциальных ранних лабораторно-инструментальных предикторов сосудистого ремоделирования и реализация своевременных профилактических мероприятий в процессе ПХТ могут внести существенный вклад в увеличение продолжительности жизни и улучшение её качества у онкологических пациентов, в том числе с ЛПЗ.

Степень разработанности темы исследования

Кардиоонкология сформировалась как самостоятельная междисциплинарная область и быстро развивается, приобретая всё большее клиническое значение. У пациентов с ЛПЗ проблема КВТ на фоне ПХТ остаётся одной из наиболее актуальных. При лимфомах основное внимание исследований сосредоточено на оценке состояния сердца, включая морфофункциональные изменения и ранние признаки повреждения. Показано, что изменения структуры и функции левого предсердия и повышение маркеров системного воспаления могут служить ранними проявлениями кардиотоксичности [16]. Также подтверждена прогностическая роль биомаркеров раннего повреждения миокарда и оксидативного стресса при агрессивных лимфомах [17].

Однако данные по состоянию сосудистой стенки при лимфомах крайне ограничены. Сведения о сосудистом ремоделировании в онкологии в основном получены в других группах: например, у больных с опухолями желудка ПХТ вызывает выраженную ДЭ и ухудшение сердечно-сосудистого статуса [18]. Эти данные указывают на уязвимость эндотелия к цитостатикам, но не раскрывают специфику сосудистых нарушений при лимфомах. Поэтому исследование сосудистых изменений у таких пациентов остаётся необходимым.

Применение АА в схемах ПХТ при лечении лимфом остаётся ключевым компонентом терапевтической практики, однако именно эти препараты обладают выраженным кардиотоксическим потенциалом. Риск ССО сохраняется не только в

период терапии, но и при длительном наблюдении, усиливая клинико-прогностическую значимость проблемы.

Европейские клинические рекомендации по кардиоонкологии 2022 г. предлагают стандартизированный подход к стратификации исходного КВТ-риска у онкопациентов, включая больных ЛПЗ, получающих АА-содержащую ПХТ [8]. Они содержат шкалу оценки риска и регламент мониторинга кардиотоксичности, однако не учитывают показатели состояния сосудистой стенки, что ограничивает полноту оценки рисков развития кардиоваскулотоксичности. Также отсутствуют алгоритмы мониторинга и профилактики ВТ у пациентов с низким и промежуточным КВТ-риском.

В этой связи сохраняется высокая актуальность исследований, направленных на изучение ВТ при применении АА-содержащих режимов. Такие работы способны уточнить патогенез сосудистого повреждения, определить потенциальные маркеры раннего выявления и заложить основу для профилактических стратегий, улучшая отдалённые исходы у онкопациентов, включая больных ЛПЗ.

Цель и задачи исследования

Изучить влияние антрациклин-содержащей химиотерапии на ремоделирование сосудов у пациентов с впервые выявленными лимфомами и разным кардиоваскулотоксическим риском.

Для достижения поставленной цели сформулированы следующие задачи исследования:

1. Исследовать динамику параметров структурно-функционального (СФ) состояния сосудистого русла на всех его уровнях (пальцевая ФПГ, КВК околоногтевого ложа и кожи пальца) у пациентов с впервые выявленными лимфомами и разным исходным КВТ-риском до и после АА-содержащих курсов химиотерапии.

2. Изучить динамику биомаркеров ДЭ (ЕТ-1, VEGF, sVCAM-1) у пациентов с впервые выявленными лимфомами и разным исходным КВТ-риском до и после АА-содержащих курсов химиотерапии.
3. Провести межгрупповое сравнение динамики уровней биомаркеров ДЭ (ЕТ-1, VEGF, sVCAM-1) и СФ-параметров сосудов у больных с впервые выявленными лимфомами до и после АА-содержащих курсов химиотерапии в зависимости от исходного КВТ-риска.
4. Выполнить корреляционный анализ между степенью активности основного заболевания, исследуемыми биомаркерами ДЭ и морфофункциональными параметрами сосудистого русла у пациентов с впервые выявленными лимфомами, получавших АА-содержащие курсы химиотерапии.
5. Провести анализ влияния кумулятивной дозы АА на лабораторно-инструментальные маркеры ремоделирования сосудов у исследуемых пациентов, а также определить чувствительность и специфичность потенциальных предикторов с расчетом их порога отсечки (cut-off point).

Научная новизна

Проведённое диссертационное исследование впервые представляет целостную интегрированную оценку сосудистого ремоделирования, включая МЦР, у пациентов с впервые диагностированными лимфомами, стратифицированных по исходному КВТ-риску и получающих АА-содержащую ПХТ. Методология включала определение маркеров эндотелиальной дисфункции (ЕТ-1, VEGF, sVCAM-1) и применение комплекса инструментальных неинвазивных методов – пальцевой ФПГ и КВК околоногтевого ложа и кожи пальцев.

Анализ исходного состояния сосудов показал наличие признаков ДЭ у всех пациентов до начала ПХТ, независимо от уровня КВТ-риска. Эти изменения, затрагивающие разные уровни сосудистой архитектоники, вероятно, обусловлены влиянием самого лимфопролиферативного процесса, системным воспалением и сопутствующими факторами риска. При этом у больных с высоким и очень

высоким КВТ-риском нарушения сосудистого тонуса и микроциркуляции были более выражены, что подчёркивает вклад сопутствующих ССЗ в формирование исходной дисфункции сосудистой стенки.

После 3-4 циклов АА-содержащей ПХТ, продолжавшейся около трёх месяцев, выявлены статистически значимые негативные изменения сосудистых параметров: усиление ДЭ и нарастание артериальной жёсткости, что свидетельствует о формировании стойкого сосудистого повреждения под влиянием терапии. Наибольшая выраженность динамики отмечена у пациентов с исходно низким и промежуточным КВТ-риском. Лабораторные данные продемонстрировали аналогичные тенденции. Среди биомаркеров наиболее информативным оказался ET-1: его уровень статистически значимо повышался именно у пациентов с низким/промежуточным КВТ-риском, что позволяет рассматривать его как ключевой маркер прогрессирующей ДЭ. Вероятная причина такой лабораторно-инструментальной динамики – отсутствие кардиопротективной терапии у пациентов данной группы и более высокая кумулятивная доза АА, полученная в ходе лечения.

Дополнительно выявлено статистически значимое влияние кумулятивной дозы АА на развитие/прогрессирование ДЭ: установлена прямая корреляционная связь между суммарной дозой антрациклинов и выраженностью динамики лабораторных (ET-1) и инструментальных СФ-показателей. ET-1 продемонстрировал высокую чувствительность и специфичность, а рассчитанные в работе cut-off значения указывают на его потенциал как количественного параметра для стратификации риска сосудистых осложнений.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведённого исследования имеют существенное значение для расширения и углубления представлений о патофизиологических механизмах воздействия АА-содержащих режимов ПХТ на процессы сосудистого ремоделирования у пациентов с впервые выявленными лимфомами. Исследование

впервые позволило комплексно оценить состояние крупных и мелких сосудов, динамику маркеров ДЭ и их взаимосвязь с исходным КВТ-риском, что значительно дополняет существующие представления о механизмах ВТ.

Полученные результаты могут служить основой для разработки и валидации дополнительных критериев стратификации исходного риска развития кардиоваскулотоксичности при применении АА-содержащих режимов терапии. Они создают предпосылки для раннего выявления субклинических признаков сосудистого поражения, а также для обоснованного определения объёма, характера и персонализации превентивной кардиологической помощи пациентам с лимфомами различного КВТ-риска. Внедрение комплексного мониторинга сосудистой функции с использованием ФПГ, КВК и лабораторного контроля уровня ЕТ-1 позволит повысить эффективность клинического ведения и точность ближайшего и отдалённого прогноза у данной категории пациентов.

Методология и методы исследования

Настоящее исследование выполнено как открытое проспективное наблюдательное когортное исследование, реализованное в соответствии с поставленными научными задачами. На первом этапе скринировано 95 пациентов с лимфомами, после чего, на основании жёстких критериев включения и невключения, в исследование были отобраны 50 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет с впервые подтверждённым диагнозом лимфомы, которым планировалось проведение АА-содержащих курсов ПХТ и которые соответствовали требованиям протокола (объём финальной выборки статистически обоснован). Всем включённым пациентам назначались различные терапевтические схемы ПХТ, обязательно основанные на АА-содержащих режимах, проводимых в 2022–2024 гг. на базе гематологического отделения Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Таким образом, для финального анализа сформирована уникальная

когорты пациентов, унифицированная по нозологической форме и режимам ПХТ, что определяет её отличие перед ранее выполненными исследованиями.

Этическая верификация протокола была проведена Локальным этическим Комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), чьё одобрение распространялось как на общую методологию исследования, так и на процедуру подписания каждым пациентом добровольного информированного согласия перед включением в исследование.

Согласно дизайну исследования, в установленные протоколом сроки всем пациентам были выполнены стандартные и специфические лабораторно-инструментальные исследования, включая определение уровней ET-1, sVCAM-1 и VEGF, а также проведение пальцевой ФПГ и КВК околоногтевого ложа и кожи пальцев. Повторное комплексное обследование проводилось после завершения 3-4 циклов терапии. Помимо этого, по завершении каждого курса лечения осуществлялась оценка динамики показателей ЭКГ и проводился физикальный осмотр пациентов.

По завершении этапа сбора информации была сформирована унифицированная база данных, обеспечивающая стандартизованную обработку материалов, а также корректное и воспроизводимое проведение последующего статистического анализа полученных результатов.

Применённая методологическая стратегия и выбранные подходы к статистической обработке данных полностью соответствовали целям и задачам исследования, обеспечивая достоверность и репрезентативность полученных результатов. Теоретико-методологическая база исследования опиралась на современные отечественные и зарубежные публикации, отражающие актуальные аспекты и ключевые направления изучаемой проблематики, что позволило обосновать выбор методов исследования и корректно интерпретировать полученные данные.

Личный вклад автора

Личное участие автора заключалось в самостоятельном формулировании исследовательской гипотезы о влиянии АА-содержащей химиотерапии на процессы сосудистого ремоделирования у пациентов с впервые выявленными лимфомами и различным уровнем КВТ-риска. Автор определил цель и задачи исследования, обосновал объект и предмет работы, сформулировал основные положения диссертации, а также разработал критерии включения, невключения и исключения пациентов для формирования когорты наблюдения.

Автор самостоятельно провёл скрининг 95 пациентов с впервые выявленными лимфомами, после чего, согласно жёстким критериям включения и невключения, в исследование были отобраны 50 пациентов (выборка статистически обоснована). Он лично осуществил их отбор и организовал комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование согласно дизайну работы.

Кроме того, автор самостоятельно применял неинвазивные методы оценки состояния сосудистой системы, включая пальцевую ФПГ и КВК околоногтевого ложа и кожи пальцев. Он проводил повторное комплексное обследование после завершения 3-4 циклов терапии, а также после каждого курса лечения осуществлял оценку динамики показателей ЭКГ и проводил физикальный осмотр пациентов.

В ходе информационно-аналитического этапа автор выполнил поиск, систематизацию и критический анализ отечественных и зарубежных научных источников, сформировал базу данных и провёл статистическую обработку результатов с применением валидных методов.

На заключительном этапе работы автор сформулировал выводы и практические рекомендации, подготовил публикации по материалам диссертационного исследования и оформил текст диссертации.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с лимфомами исходно имеются СФ-нарушения на уровне крупных сосудов и микроциркуляции, обусловленные основным заболеванием, активным провоспалительным статусом, а также сопутствующими ССЗ именно для пациентов группы высокого/очень высокого КВТ-риска (указанные проявления более выражены при сравнении с пациентами группы низкого/промежуточного КВТ-риска).
2. У пациентов с лимфомами на фоне проведения 3-4 курсов АА-содержащей ПХТ отмечается развитие/прогрессирование ремоделирования сосудов, при этом данные изменения более выражены в группе низкого/промежуточного КВТ-риска, что объясняется отсутствием получаемой кардиопротективной терапии и более высокой полученной кумулятивной дозой АА.
3. Для пациентов группы низкого/промежуточного КВТ-риска определено достоверное влияние кумулятивной дозы АА на развитие/прогрессирование ДЭ по результатам динамики уровня ET-1 и СФ-показателей сосудов; определена прогностическая значимость исходного уровня биомаркера ET-1 в качестве предиктора прогрессирования ДЭ как проявления бессимптомной ВТ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Направления исследований (пункты паспорта специальности): № 5, № 13, № 17, № 18.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и надёжность результатов настоящего исследования обеспечивались комплексом методологических, организационных и аналитических мер, направленных на соблюдение научной строгости,

воспроизводимости и корректности выводов. В первую очередь проводилась проверка первичной документации, что минимизировало систематические и случайные ошибки при сборе исходных данных. Объём статистически рассчитанной выборки обеспечивал репрезентативность исследуемой когорты и проведение статистически корректного анализа, полностью соответствующего поставленным цели и задачам.

Применялся комплексный подход к обследованию участников, включавший клинико-демографическое обследование, а также стандартные и специализированные лабораторно-инструментальные исследования, проводимые в строго регламентированные временные интервалы, что обеспечивало сопоставимость и воспроизводимость данных. Все полученные сведения подвергались систематической и стандартизированной статистической обработке с использованием современных методов анализа, что гарантировало высокую точность, воспроизводимость и надёжность интерпретации результатов исследования.

Такой подход полностью соответствовал современным международным стандартам клинических когортных исследований и позволял сформировать достоверную основу для последующих научных выводов и практических рекомендаций в области оценки ВТ антрациклинов у пациентов с лимфомами.

Представление ключевых положений состоялось на следующих всероссийских и международных конференциях:

- XX Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы» (г. Москва, 16-18 октября 2023 г.);
- XII Евразийский конгресс кардиологов (онлайн, 15-16 мая 2024 г.);
- Европейский конгресс по сердечной недостаточности 2024 (ESC Heart Failure Congress, Portugal, Lisbon, 11-14 May 2024);
- Российский национальный конгресс кардиологов 2024 (г. Санкт-Петербург, 26-28 сентября 2024 г.);
- XXI Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы» (г. Москва, 28-30 октября 2024 г.);

– Европейский конгресс по сердечной недостаточности 2025 (ESC Heart Failure Congress, Serbia, Belgrade, 17-20 May 2025).

Апробация диссертационного исследования состоялась 22 сентября 2025 года на заседании кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). В ходе заседания были представлены основные научные результаты исследования, обсуждены методологические подходы, обоснованность применённых методов и практическая значимость полученных данных.

Рецензенты и сотрудники кафедры отметили актуальность и научную новизну работы, соответствие полученных результатов современным клиническим и научным стандартам, а также их потенциальную применимость в клинической практике. Итоги апробации подтвердили теоретико-практическую ценность исследования и возможность использования его результатов для дальнейших научных разработок и внедрения в практику ведения пациентов с лимфомами.

Публикации по теме диссертации

По результатам проведённого исследования опубликовано 12 научных работ, отражающих основные положения диссертационной работы. В их числе:

- 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук;
- 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus;
- 1 иная статья по теме диссертационного исследования;
- 8 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференций).

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование изложено на 158 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и одного приложения. Библиографический список содержит 166 источников, в том числе 41 отечественный и 125 зарубежных. Работа иллюстрирована 20 рисунками и 31 таблицей, включая две таблицы, представленные в приложении.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

На протяжении последних десятилетий ССЗ и ЗНО стабильно занимают ведущие позиции в структуре общей смертности как в мировом масштабе, так и на уровне отдельных стран, включая Российскую Федерацию. Согласно данным за 2022 год, показатель смертности от ССЗ в России составил 599 случаев на 100 тыс. населения, что эквивалентно приблизительно 48% всех зарегистрированных летальных исходов. В то же время уровень летальности от злокачественных опухолей достиг 206 случаев на 100 тыс. населения, формируя около 16% совокупной смертности [2].

Достижение устойчивой ремиссии при онкопатологии стало возможным благодаря комплексной модернизации онкологической помощи: от совершенствования программ ранней диагностики и расширения охвата скрининговыми мероприятиями до внедрения высокотехнологичных хирургических методик и современных протоколов химио- и радиотерапии [19]. Однако увеличение продолжительности жизни пациентов и интенсификация противоопухолевого лечения сопровождаются ростом частоты кардиоваскулярных осложнений, что придаёт проблеме кардиотоксичности особую значимость.

Сердечно-сосудистая токсичность, ассоциированная с противоопухолевыми препаратами, может реализовываться как посредством прямого цитотоксического повреждения кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток, так и через обострение уже имеющихся ССЗ, особенно на фоне существующих факторов риска [20]. Современное развитие онкологической и кардиологической помощи всё чаще сталкивается с необходимостью интегративного подхода к пациентам, получающим потенциально кардиотоксичную ПХТ.

Увеличение продолжительности жизни онкологических больных на фоне расширяющегося спектра химиотерапевтических и таргетных препаратов привело к существенному росту частоты ССО, ассоциированных с лечением. Эти обстоятельства способствовали формированию нового междисциплинарного направления – кардиоонкологии, сфокусированной на патогенезе, диагностике,

профилактике и терапии сердечно-сосудистой токсичности, индуцированной противоопухолевым лечением [21, 22].

Исторически поворотной вехой в становлении дисциплины стало открытие первого специализированного отделения кардиоонкологии в 2000 году на базе MD Anderson Cancer Center (США), где были заложены основы системного взаимодействия между онкологами и кардиологами [23]. С тех пор данное направление получило широкое распространение: к настоящему времени на территории США функционирует свыше 50 специализированных центров, а в Великобритании – не менее [24, 25]. В Российской Федерации кардиоонкологическая помощь пока реализуется точечно и не носит системного характера, находясь в стадии становления.

Формальное признание кардиоонкологии как самостоятельной области произошло в 2016 году, когда Европейское общество кардиологов утвердило первый согласованный нормативный документ, официально закрепивший термин «кардиоонкология» и очертивший рамки деятельности профильных служб [26]. В отечественной системе здравоохранения значимым событием стало опубликование в 2021 году экспертного заключения Российского кардиологического общества, посвящённого вопросам КВТ в контексте противоопухолевой химиотерапии. Этот документ заложил фундамент для формирования нормативно-правовой базы, регламентирующей оказание специализированной кардиоонкологической помощи на национальном уровне [22].

В августе 2022 года итогом масштабного международного взаимодействия стало принятие мультidisциплинарных клинических рекомендаций по кардиоонкологии, подготовленных Европейским обществом кардиологов в партнёрстве с Европейским обществом гематологов, Европейской ассоциацией радиотерапевтов и онкологов, а также Международным сообществом по кардиоонкологии [8]. Данный документ стал консолидированной платформой, где были синтезированы экспертные позиции специалистов смежных направлений – кардиологии, онкологии, гематологии и радиологии. Итогом проведённых работ стало создание структурированной концепции ведения больных в процессе

противоопухолевого лечения, а также обозначение ключевых ориентиров для дальнейшего закрепления и распространения междисциплинарного подхода в рамках глобального здравоохранения.

В совокупности анализ нормативных инициатив, экспертных заключений и клинических рекомендаций, сформированных на рубеже последних двух десятилетий, подтверждает высокую степень актуальности кардиоонкологии и обосновывает её становление как автономного, стремительно развивающегося направления в рамках современной клинической медицины.

1.1. Кардиоваскулотоксические эффекты полихимиотерапии: актуальные представления

С целью регламентации терминологического аппарата, применяемого для описания обширного спектра ССО, индуцируемых ПОТ, в современной кардиоонкологической практике был внедрён интегральный клинко-диагностический термин – «кардиоваскулотоксические эффекты, ассоциированные с противоопухолевым лечением». Данное определение охватывает широкий диапазон патологических состояний, включая химиотерапией индуцированную кардиомиопатию, развитие симптомной и бессимптомной СН, аритмии, воспалительные поражения миокарда и перикарда, терапевтически обусловленную АГ, ускоренный атерогенез и его осложнённые формы, ишемические эпизоды в различных сосудистых бассейнах, дисфункцию МЦР, приобретённые клапанные пороки, а также тромбоэмболические события различной локализации [3, 8, 27-34].

В международной клинической практике для обозначения комплекса преимущественно миокардиальных нарушений, ассоциированных с утратой сократительной способности и последующим развитием СН, получил широкое распространение термин «cancer therapy-related cardiac dysfunction» – сердечная дисфункция, индуцированная противоопухолевым лечением. Указанное определение подчёркивает этиологическую связь между повреждением миокарда

и воздействием различных видов противоопухолевых препаратов, включая цитостатические, таргетные, иммунотерапии и лучевые воздействия, и в настоящее время служит основой для формирования современных алгоритмов диагностики и наблюдения.

КВТ-эффекты могут проявляться как следствие прямого токсического воздействия ПОТ у пациентов без исходной кардиоваскулярной патологии, развиваться на фоне наличия предшествующих факторов риска, либо представлять собой обострение ранее диагностированного сопутствующего ССЗ [35].

Согласно Европейским клиническим рекомендациям по кардиоонкологии 2022 г., КВТ подразделяется на клинически манифестные и бессимптомные формы, каждая из которых, в свою очередь, стратифицируется по степени тяжести на основе комплексной оценки клиничко-инструментальных и лабораторных индикаторов. Объективизация СФ состояния миокарда осуществляется с применением как стандартной ЭхоКГ, так и высокочувствительных методик, в частности технологии speckle-tracking ЭхоКГ, позволяющей выявлять ранние нарушения GLS. Дополнительно проводится мониторинг биомаркеров кардиального повреждения (тропонины, натрийуретические пептиды), позволяющий регистрировать субклинические проявления кардиотоксичности ещё до появления явной симптоматики [8].

В то же время концепт ВТ продолжает оставаться фрагментарным как с точки зрения терминологической определённости, так и в аспекте диагностической стандартизации и профилактических подходов. Определения, диагностические критерии и алгоритмы стратификации до настоящего времени не унифицированы, что указывает на необходимость углублённой разработки данной категории. Особый научный и клинический интерес в последние годы сосредоточен на сосудистом компоненте КВТ-осложнений.

В 2022 году Международным обществом кардиоонкологии термин «васкулотоксичность» был формализован в Консенсусном документе, где впервые представлен как самостоятельный клиничко-патогенетический синдром,

обладающий специфической структурой и требующий выделения в обособленную клиническо-диагностическую категорию [9].

Согласно указанному документу, ВТ подразделяется на латентную (бессимптомную) и явную (клинически манифестную) формы. К бессимптомным изменениям относятся ранние атеросклеротические поражения магистральных артерий (коронарных, мозговых, периферических), нарушение эндотелий-зависимой, поток-опосредованной вазодилатации (flow-mediated dilation, FMD), а также активация тромбообразования в венозном и артериальном русле. Манифестные формы характеризуются клинически значимыми сосудистыми событиями: острыми и хроническими коронарными синдромами, ИМ, транзиторными ишемическими атаками, острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), поражением периферических артерий, вазоспастической стенокардией, микроваскулярными дисфункциями и феноменом Рейно [4, 8, 27, 28, 34, 36-38].

Широкий спектр противоопухолевых химиотерапевтических средств, относящихся к различным фармакологическим группам, обладает способностью инициировать развитие многочисленных сосудистых токсических реакций, которые характеризуются значительной гетерогенностью как по патогенетическим механизмам возникновения, так и по клинико-морфологическим проявлениям, временным характеристикам формирования и динамике течения. Если ранее научный интерес преимущественно концентрировался вокруг венозной тромбоэмболии как наиболее изученной и верифицированной формы сосудистой токсичности, то в последние годы отмечается методологический сдвиг в сторону изучения артериальных поражений. Особое внимание уделяется таким проявлениям, как острые вазоспастические реакции, артериальный тромбоз и ускоренное прогрессирование атеросклероза [9, 34].

В настоящее время патогенетические основы сосудистой токсичности, индуцируемой противоопухолевыми химиотерапевтическими агентами, продолжают оставаться объектом интенсивных научных исследований, поскольку их молекулярные и физиологические детерминанты до настоящего времени не

получили окончательной концептуальной интерпретации. Наиболее обоснованной в текущей литературе представляется концепция, в рамках которой выделяются четыре ключевых патофизиологических направления, лежащих в основе ВТ: вазомоторные нарушения, ДЭ, антиангиогенное действие и индуцированное протромбообразование. Суммарное воздействие этих звеньев реализуется в развитии клинически значимых сосудистых осложнений, таких как АГ, ишемические события, тромбозы различной локализации и сердечная дисфункция [9, 36].

В структуре патогенетических процессов, сопровождающих развитие ВТ при проведении противоопухолевой химиотерапии, ДЭ является одним из ведущих и ключевых звеньев, определяющих спектр последующих сосудистых нарушений [9, 11-14, 25, 31, 33, 36, 37]. ДЭ представляет собой функциональное нарушение сосудистого эндотелиального монослоя, характеризующееся снижением вазодилатационного резерва и ослаблением ведущей роли эндотелия в поддержании противовоспалительного, антипролиферативного и репаративного гомеостаза сосудистой стенки. Нарушение регуляторной функции эндотелиального монослоя выступает важнейшей патофизиологической предпосылкой активации атеротромботического каскада, реализация которого обуславливает распространённое ремоделирование сосудистой сети и формирование резистентных форм АГ.

Одним из ключевых молекулярных механизмов, детерминирующих нарушение сосудистой регуляции, выступает снижение биодоступности эндотелиального оксида азота (NO), приводящее к дестабилизации антикоагулянтного гомеостаза. Эта утрата сопровождается повышением тромбоцитарной реактивности и инициацией каскадных механизмов свёртывания крови, что в совокупности способствует тромбогенезу и прогрессированию микроваскулярных повреждений. Существенным модифицирующим фактором ВТ служит системный оксидативный стресс, который реализуется через активацию перекисного окисления липидов в условиях истощения антиоксидантной защиты. Это состояние сопровождается дисрегуляцией цитокинового профиля, усилением

провоспалительной медиаторной активности и нарастанием уровней биохимических маркеров эндотелиального повреждения. Указанные изменения формируют патобиохимическую основу стойкой дестабилизации сосудистого гомеостаза и обуславливают переход к дисфункциональному фенотипу сосудистой стенки.

Суммарное воздействие описанных механизмов обладает высоким прогностическим потенциалом в контексте оценки сердечно-сосудистого риска при онкологическом лечении, формируя основу для разработки персонализированных стратегий профилактики и мониторинга [26, 39].

Согласно Европейским клиническим рекомендациям по кардиоонкологии 2022 г. одним из субклинических проявлений ВТ, ассоциированной с ПОТ, является нарушение сосудистой реактивности. Это функциональное изменение сосудистой стенки, преимущественно эндотелия, может предшествовать развитию клинически выраженных сосудистых осложнений и служить маркером повышенного сердечно-сосудистого риска у онкопациентов. Критерии оценки сосудистой реактивности включают FMD плечевой артерии и индекс реактивной гиперемии (reactive hyperemia index). Снижение FMD менее 7% или индекса реактивной гиперемии менее 2 считается признаком ДЭ и отражает раннее токсическое воздействие на сосуды [8].

1.2. Лимфопролиферативные заболевания: эпидемиологические данные и используемые химиотерапевтические протоколы

ЛПЗ представляют собой обширную группу ЗНО кроветворной и лимфоидной ткани, объединённую общим признаком клональной пролиферации трансформированных лимфоцитарных популяций. Их молекулярно-патогенетическая природа характеризуется нарушением программ апоптоза и дифференцировочных каскадов, что обуславливает опухолевую автономию и формирование злокачественного клона.

В зависимости от анатомо-топографической локализации первичного очага неопластической трансформации в онкогематологической практике принято выделять две фундаментально различающиеся категории ЛПЗ:

- лейкозы, исходящие из костномозгового ростка гемопоэза;
- лимфомы, развитие которых преимущественно происходит в лимфатических узлах и иных лимфоидных структурах вне костного мозга.

Лимфомы, как одна из форм ЛПЗ, демонстрируют выраженную клинкоморфологическую неоднородность, что обуславливает необходимость их стратификации на две ключевые нозологические группы: лимфому Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ). Первая отличается уникальной гистологической архитектурой, включающей наличие диагностически значимых клеток Рида-Штернберга, а также специфическим иммуногистохимическим фенотипом. НХЛ, напротив, представляют собой собирательную категорию, включающую широкий спектр опухолей, различающихся по молекулярно-генетическим механизмам, биологическому поведению, чувствительности к терапии и прогностическим характеристикам [16].

С точки зрения глобальной онкологической эпидемиологии, ЛПЗ занимают одно из ведущих мест среди всех злокачественных опухолей. По данным на 2022 год, в мире зарегистрировано 553 тыс. новых случаев и 250 тыс. летальных исходов, связанных с НХЛ, тогда как для ЛХ соответствующие показатели составили 82 тыс. и 22 тыс. случаев соответственно [42]. В структуре онкологической заболеваемости в России за 2023 год прослеживаются аналогичные тренды: уровень заболеваемости НХЛ составил 7,33 на 100 тыс. населения, ЛХ – 2 на 100 тыс. [43, 44]. Распределение ЛПЗ по возрастным когортам демонстрирует чёткую биологическую градацию: пик ЛХ в России приходится на молодую взрослую группу (16-39 лет), тогда как НХЛ наиболее часто выявляются у лиц в возрасте 55-74 лет, что согласуется с глобальными демографическими данными [42, 45].

Выраженная гетерогенность ЛПЗ диктует необходимость проведения многоуровневой диагностики с чёткой морфологической, иммуногистохимической и молекулярно-генетической верификацией диагноза, а также стратификации

пациентов по клинико-прогностическим признакам для последующего выбора схемы терапии. ЛХ, несмотря на агрессивный биологический потенциал, рассматривается как опухоль с высокой потенциальной курабельностью. Однако даже при раннем выявлении она требует обязательного проведения системной противоопухолевой химиотерапии, поскольку отсутствие своевременного вмешательства сопряжено с риском быстрого прогрессирования и рецидивирования [16, 46].

Стратификация пациентов с ЛХ осуществляется на основании комплексного стадирования заболевания и в соответствии с критериями Немецкой исследовательской группы по изучению ЛХ, предполагая их распределение в одну из трёх прогностических групп: 1) с начальными стадиями и благоприятным прогнозом; 2) с начальными стадиями, но с неблагоприятными прогностическими признаками; 3) с распространёнными формами заболевания. Представленная классификация обладает принципиальной клинико-практической значимостью, поскольку обеспечивает возможность оптимизации интенсивности химиотерапевтического вмешательства и, тем самым, достижения наиболее благоприятного баланса между эффективностью и переносимостью проводимого лечения. У пациентов с генерализованными стадиями ЛХ наряду с традиционным стадированием применяется международный прогностический индекс (МПИ), основанный на интегральной оценке совокупности клинико-лабораторных параметров. Использование МПИ позволяет осуществить более точную стратификацию риска, повысить прогностическую достоверность и сформировать персонализированную терапевтическую стратегию, направленную на повышение вероятности достижения полной ремиссии и минимизацию риска рецидивирования заболевания [16, 47-49].

Выбор терапевтической стратегии при ЛХ, выявленной на ранних стадиях (I–II стадия по классификации Ann Arbor), опирается на принцип комбинированного воздействия, предполагающий последовательное применение системной ПХТ и локальной лучевой терапии. В качестве базового химиотерапевтического режима в международной клинической практике закреплён протокол ABVD, включающий

антрациклин (доксорубин – А), антимиотический антибиотик (блеомицин – В), алкалоид барвинка (винбластин – V) и производное триазенов (дакарбазин – D). Количество проводимых курсов варьирует в интервале от 2 до 6, формируясь на основании индивидуализированного прогностического профиля пациента и наличия или отсутствия экстранодальных локализаций [16, 44, 47, 50-53].

Завершение системного этапа лечения сопровождается проведением консолидирующей лучевой терапии, направленной на зоны исходного опухолевого поражения. Облучение осуществляется в режиме классического фракционирования с расчётной очаговой дозой 30 Гр, вводимой по 2 Гр в сутки пять раз в неделю. Такой подход демонстрирует высокую вероятность достижения полной метаболической ремиссии, сочетаясь с минимизацией риска рецидива за счёт локального контроля над опухолевыми клетками в зоне первичной инвазии.

При распространённых (III-IV) стадиях заболевания предпочтение отдаётся эскалированным схемам лечения, в первую очередь – протоколу BEACOPP, представляющему собой комбинацию блеомицина (В), этопозиды (Е), доксорубина (А), циклофосфида (С), винкристина (О), прокарбазина (Р) и преднизолона (Р). Этот режим характеризуется высокой противоопухолевой активностью и способен достигать ремиссий даже при неблагоприятном прогностическом фоне, однако требует повышенного внимания к мониторингу токсических эффектов и строгой адаптации дозовых параметров [16, 44, 47, 50-53].

Корректировка объёма терапии в обоих режимах осуществляется с учётом комплексной клинической оценки, включающей возраст пациента, соматический статус, наличие сопутствующих заболеваний, а также оценку по МПИ. Интеграция МПИ в алгоритм принятия терапевтических решений обеспечивает персонализированную стратификацию риска, позволяя выстраивать сбалансированную терапевтическую тактику, направленную на достижение максимальной эффективности при контролируемом профиле безопасности [16, 44, 50].

Определение оптимальной терапевтической тактики при НХЛ напрямую связано с морфологическими особенностями опухоли. В случае индолентных форм

активное лечение, как правило, откладывают до момента появления клинически значимых проявлений. К числу таких критериев относят признаки генерализации опухолевого процесса (III-IV стадия), выраженный интоксикационный синдром, существенное увеличение лимфатических узлов либо распространение патологического процесса за пределы лимфоидной системы. При отсутствии перечисленных факторов предпочтительной тактикой считается проведение динамического наблюдения. В противоположность этому, при агрессивных формах НХЛ терапевтические мероприятия начинают незамедлительно после подтверждения диагноза, что во многом согласуется с подходами, применяемыми при лечении ЛХ [16, 50, 54].

Лечение агрессивных НХЛ основывается на комбинации высокоактивных цитостатических препаратов с обязательным включением АА (доксорубицин (А/Н), митоксантрон (М)), алкалоидов барвинка (винкристин (О), винбластин (V)), алкилирующих средств (циклофосфамид (С), хлорамбуцил (L), рибомустин (В)), антиметаболитов (этопозид (Е), флударабин (F)), а также глюкокортикостероидов (преднизолон (Р)). При агрессивных В-клеточных лимфомах стандартом терапии является дополнение цитостатических схем моноклональными антителами против CD20, преимущественно ритуксимабом (R). Конкретный выбор протокола (R-СНОР, R-СОР, R-ЕРОСН и др.), количество циклов и интервал между ними определяются морфологическим подтипом опухоли, стадией заболевания, возрастом пациента и наличием сопутствующих патологий. Основное внимание уделяется обеспечению максимальной противоопухолевой активности при сохранении переносимости лечения и снижении риска КВТ и других системных осложнений, что предполагает строго индивидуализированный подход [16, 50, 54-57].

На основании вышеизложенного, все ЛПЗ, как правило, лечатся АА-содержащими программами ПХТ. Следовательно, изучение влияния данных групп препаратов на структуру и функции сосудов является актуальным, поскольку позволяет выявить потенциальные лабораторно-инструментальные маркеры ДЭ и

разработать превентивные стратегии, которые могут значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых событий в данной категории пациентов.

1.3. Патогенетические механизмы сердечно-сосудистой токсичности антрациклиновых антибиотиков

1.3.1. Механизм непосредственного кардиотоксического действия антрациклиновых антибиотиков

Ключевым фактором, определяющим вероятность формирования КВТ осложнений, является выбор схемы противоопухолевой химиотерапии. Наиболее выраженный кардиотоксический потенциал демонстрируют АА – доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин и идарубицин, которые широко применяются как при лечении гемобластозов, так и при солидных новообразованиях. Ещё в 1967 и 1971 годах были впервые описаны случаи кардиомиопатии, ассоциированной с приёмом даунорубицина и доксорубицина соответственно, что положило начало изучению их дозозависимого повреждающего действия на миокард [58, 59].

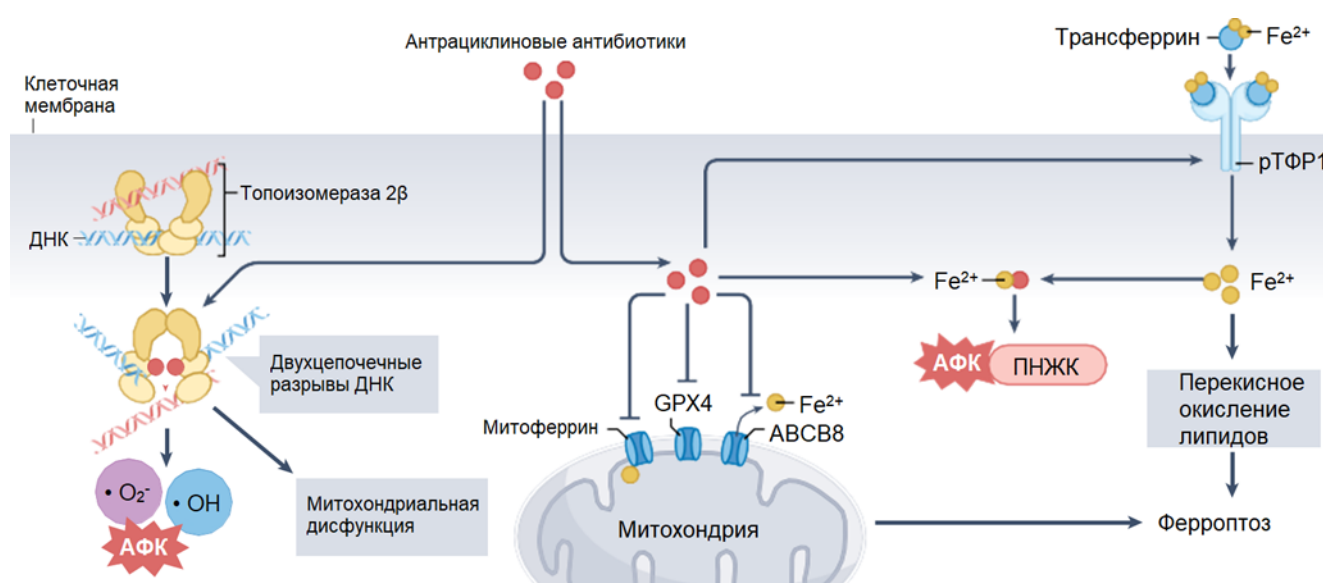
Временная структура проявлений кардиотоксичности АА позволяет выделить три формы: острую, хроническую с ранним дебютом и хроническую с поздним началом [32, 60-64]. Острая форма развивается в период инфузии либо в течение первых двух недель после её завершения и клинически проявляется суправентрикулярными аритмиями, транзиторной дисфункцией ЛЖ и обратимыми изменениями ЭКГ. Хроническая токсичность с ранним началом, являющаяся наиболее распространённой, формируется в течение первого года терапии и характеризуется снижением фракции выброса ЛЖ и симптомами сердечной недостаточности у приблизительно 5% пациентов. Поздняя хроническая токсичность манифестирует спустя годы и даже десятилетия после завершения лечения (медианное время – около 7 лет), отличаясь высокой вероятностью необратимого течения [6, 65-67].

Риск и выраженность повреждения кардиомиоцитов находятся в прямой зависимости от суммарной дозы АА: при накоплении 400 мг/м² частота развития сердечной недостаточности составляет 3-5%, тогда как при достижении 700 мг/м² этот показатель возрастает до 18-48%. Наблюдения демонстрируют прогрессивный рост частоты дисфункции ЛЖ при увеличении дозы доксорубицина: 10% – при 250 мг/м², 16% – при 300 мг/м², 32% – при 400 мг/м² и 65% – при 550 мг/м² [6, 7, 67-69]. Европейские клинические рекомендации по кардиоонкологии 2022 г. фиксируют, что уже при кумулятивной дозе доксорубицина ≥ 250 мг/м² (или эквивалентных дозах других АА) формируется зона высокого риска развития ССО. Следовательно, даже относительно низкие дозы АА способны индуцировать выраженную дисфункцию ЛЖ [8].

Патогенез кардиотоксичности АА является многофакторным и сложным. Существуют многочисленные исследования, раскрывающие механизмы поражения сердечной мышцы [6, 13, 30, 31, 63, 66, 67, 70-76]. Основным механизмом, лежащим в основе кардиотоксического действия АА, является ингибирование функции топоизомеразы 2 дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), что увеличивает частоту разрывов ДНК и нарушает синтез ДНК и рибонуклеиновой кислоты (Рисунок 1.1) [67, 77]. Обе человеческие изоформы фермента (ДНК-топоизомераза 2 α и ДНК-топоизомераза 2 β) подвержены влиянию антрациклинов. Учитывая её решающее участие в процессе пролиферации клеток, ДНК-топоизомераза 2 α считается основной целью антрациклинов, тогда как ДНК-топоизомераза 2 β связана с кардиотоксичностью [78].

При этом образуется комплекс топоизомеразы 2 β -доксорубин-ДНК, возникают двухцепочечные разрывы ДНК и дисфункция митохондрий, что приводит к активации путей клеточной гибели и накоплению активных форм кислорода (АФК). Исследования показали, что избыточное накопление железа в митохондриях играет роль в образовании АФК, кардиотоксичности и индукции гибели клеток посредством ферроптоза [77, 79]. В дополнение к ферроптозу в ряде исследований была выявлена связь между приёмом антрациклинов и другими механизмами гибели клеток, такими как аутофагия, некроз и апоптоз [80, 81].

У пациентов, получивших лечение АА, одной из наиболее значимых проблем остаётся нарушение функции ЛЖ вплоть до развития СН. В связи с этим значительная часть современных исследований в области кардиоонкологии сосредоточена на изучении кардиомиопатий, индуцированных АА. При этом важно учитывать, что АА вводятся системно, и первичным объектом их токсического воздействия выступает сосудистое русло. Именно сосудистая дисфункция рассматривается как ключевое звено, запускающее формирование сердечно-сосудистой патологии в будущем [9].



Примечание: ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота, АФК – активные формы кислорода, GPX4 – глутатионпероксидаза 4, ABCB8 – АТФ-связывающий кассетный транспортер В8, ПНЖК - полиненасыщенные жирные кислоты, рТФР1 - рецептор трансферрина 1.

Рисунок 1.1 – Патогенетические механизмы кардиотоксичности антрациклиновых антибиотиков, адаптировано из Fabiani I et al., Nat Rev Cardiol [67]

1.3.2. Патогенетические аспекты васкулотоксичности антрациклиновых антибиотиков

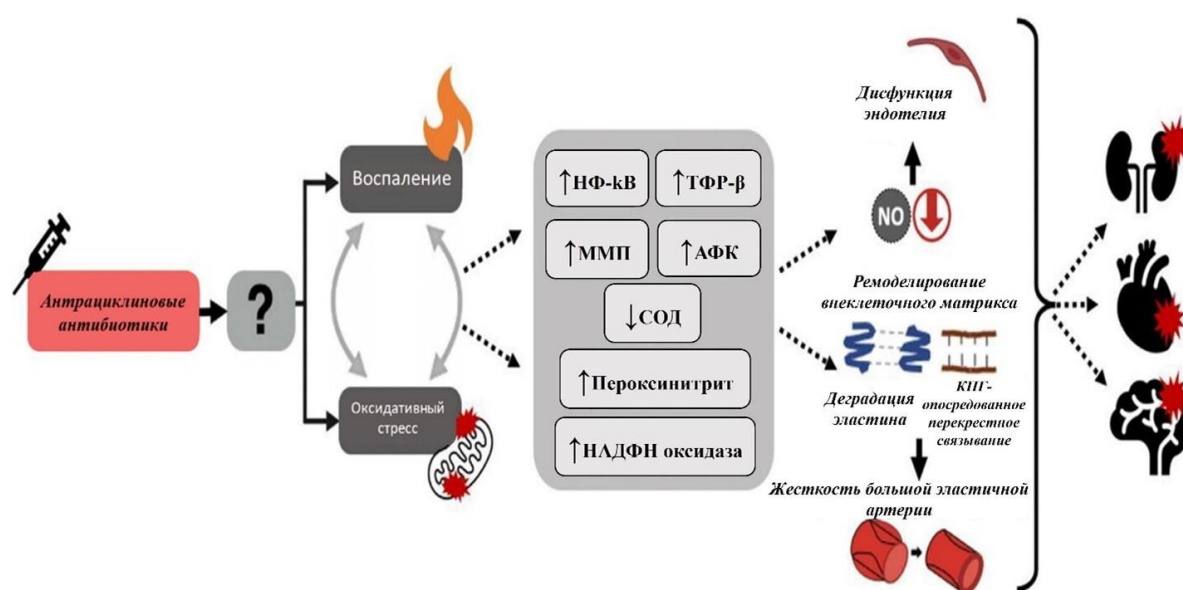
На сегодняшний день механизмы АА-ассоциированной ВТ и сопряжённых с ней клинических нарушений остаются изученными преимущественно в рамках экспериментальных моделей. Среди ключевых патогенетических звеньев, посредством которых реализуется сосудистая токсичность АА, особое значение

придаётся ДЭ и повышению артериальной жёсткости [9, 12, 27, 28, 34, 36, 38, 40, 41, 82-87]. Обе эти характеристики рассматриваются современной кардиологией как независимые и высокоинформативные предикторы развития ССЗ даже у пациентов без клинических проявлений. У лиц с уже установленными ССЗ показатели ДЭ и артериальной жёсткости приобретают дополнительное диагностическое и прогностическое значение, позволяя более точно оценить вероятность ССО [18, 88, 89].

Применение АА ассоциируется с активацией продукции провоспалительных цитокинов и усилением генерации АФК в митохондриальном аппарате, что формирует выраженный оксидативный стресс. Поддержание данного состояния во многом определяется гиперактивацией ядерного транскрипционного фактора κB , стимуляцией трансформирующего фактора роста β , а также нарушением баланса матриксных металлопротеиназ. Существенный вклад в патогенез вносят избыточное образование пероксинитрита, активация НАДФ-оксидазного комплекса и накопление реактивных кислородных метаболитов [9, 82]. В совокупности данные процессы приводят к формированию ДЭ, ключевым проявлением которой является снижение биодоступности NO и утрата нормальной вазодилатационной функции эндотелия. Параллельно развивается повышение ригидности сосудистой стенки крупных артерий эластического типа, обусловленное разрушением эластиновых структур и усилением межмолекулярного связывания коллагеновых волокон конечными продуктами гликирования (Рисунок 1.2) [9, 82]. Таким образом, АА-индуцированная сосудистая токсичность реализуется через комплексное нарушение структурных и функциональных свойств сосудов, что закономерно повышает риск ССО.

ДЭ представляет собой патофизиологический процесс, сущностно характеризующийся снижением синтеза и биодоступности эндогенного NO – ключевого вазоактивного медиатора, обеспечивающего регуляцию сосудистого тонуса, тромборезистентности и противовоспалительного статуса эндотелия. Угасание NO-зависимой вазодилатации сопровождается нарушением гомеостатического равновесия в сторону преобладания вазоконстрикторных,

проагрегантных и пролиферативных стимулов, а также активацией каскадов, ответственных за клеточную гиперплазию и экспрессию провоспалительных цитокинов. На фоне подавления вазодилатационного ответа наблюдается истощение адаптационно-компенсаторных ресурсов сосудов, что предопределяет её повышенную уязвимость к внешним и внутренним гемодинамическим стрессорам. Дополнительно фиксируются сдвиги в сторону повышенной экспрессии факторов роста и нарушений в системе антиоксидантной защиты, что дополнительно ускоряет прогрессирование сосудистого повреждения [90, 91].



Примечание: НФ-κВ – нуклеарный фактор транскрипции κВ, ТФР-β – трансформирующий фактор роста β, ММП – матриксная металлопротеиназа, АФК – активные формы кислорода, СОД – супероксиддисмутаза, КПГ – конечные продукты гликирования.

Рисунок 1.2 – Механизмы антрациклин-опосредованной сосудистой дисфункции и связанных с ней клинических нарушений, адаптировано из Clayton Z.S. et al., Aging Cancer [82]

В современной кардиологической парадигме ДЭ рассматривается как универсальный и наиболее ранний этап патогенетического каскада, лежащего в основе широкого спектра ССЗ. К данной группе относятся ишемическая болезнь сердца (ИБС), АГ, атеросклеротические процессы, тромботические осложнения и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Формирование ДЭ тесно связано с влиянием классических факторов риска, включающих возраст, генетическую

предрасположенность, половые особенности, табакокурение, низкую физическую активность, избыточную массу тела, АГ, а также метаболические нарушения – расстройства углеводного и липидного обмена, в частности сахарный диабет (СД) 2 типа и дислипидемию [92, 93].

ДЭ, как стойкое последствие применения АА, находит убедительное клиническое подтверждение в ряде проспективных и ретроспективных наблюдательных исследований, использующих FMD плечевой артерии – высокочувствительный и валидированный метод функциональной оценки состояния эндотелия. Данный показатель служит непрямым маркером биодоступности NO и отражает системную сосудистую реактивность.

В исследовании Jenei Z. и соавт., выполненном в когорте подростков со средним возрастом 14,9 лет, ранее получавших АА-содержащие режимы химиотерапии в детском возрасте, через медианный срок наблюдения 4,8 года после завершения терапии выявлено почти двукратное снижение показателя FMD по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по полу и возрасту [94]. Ещё более выраженные изменения описаны в работе Jang W.J. и соавт.: у пациентов со средним возрастом 10,3 года, перенёсших терапию с включением АА по поводу острого лимфобластного лейкоза, снижение FMD оказалось четырёхкратным относительно контрольных значений; длительность последующего наблюдения колебалась от 2 месяцев до 7 лет [95]. Аналогичная динамика установлена и у взрослых пациентов (средний возраст – 30,2 года), которым в детском возрасте также проводилась АА-содержащая ПХТ: медианный срок наблюдения составил 4,7 года, при этом зарегистрировано снижение FMD на 40% по сравнению с контрольной когортой, сопоставимой по возрастным и соматическим характеристикам [9, 96].

Наряду с ДЭ, ключевым звеном сосудистого ремоделирования, индуцированного ПОТ, является прогрессирующее повышение артериальной ригидности – патологического состояния, связанного с нарушением соотношения между эластиновыми и коллагеновыми компонентами сосудистой стенки [97]. С точки зрения системной гемодинамики это проявляется утратой эластичности

крупных артерий, ростом пульсового давления, снижением диастолического компонента и усилением отражённой пульсовой волны в аортальном сегменте. Повышение постнагрузки на ЛЖ в таких условиях запускает каскад морфофункциональных нарушений, включая развитие концентрической гипертрофии миокарда, нарушение диастолической релаксации, снижение коронарного резерва и формирование персистирующего ишемического субстрата. Параллельно ремоделирующие изменения затрагивают МЦР органов-мишеней – миокарда, почек, головного мозга – формируя синдром хронической гипоперфузии, снижающий адаптационные резервы тканей. Совокупность этих процессов существенно повышает риск развития целого спектра сердечно-сосудистых осложнений, включая ИБС, ХСН, хроническую болезнь почек (ХБП), ОНМК [18, 98-101].

Подтверждением повышения сосудистой ригидности под влиянием АА служат данные метаанализа 2022 года, в котором изучались ключевые параметры жёсткости сосудистой стенки – скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) и индекс растяжимости аорты (РА). Уже через 2-4 месяца после начала ПХТ регистрировалось статистически значимое повышение СРПВ и одновременное снижение РА, свидетельствующее о потере сосудистой эластичности. При более продолжительном наблюдении (6-12 месяцев) динамика этих нарушений стабилизировалась, а по завершении терапии отмечалась частичная обратимость изменений [102].

Феномен повышения ригидности сосудистой стенки подтверждается рядом независимых клинических наблюдений. Так, Frye J.N. и соавт. показали, что у пациентов среднего возраста (около 56 лет), подвергавшихся АА-содержащим режимам терапии, жёсткость сонных артерий превышала показатели контрольной группы примерно на 20% [103]. Ещё более выраженные изменения зафиксированы в исследовании N. Chaosuwannakit и соавт.: у больных онкологического профиля в возрасте 24-65 лет спустя всего четыре месяца после начала ПХТ с включением АА регистрировалось трёхкратное увеличение СРПВ по сравнению с контрольной группой [86]. Сходные данные представлены Drafts B.C. и соавт., где уже через

месяц после завершения ПХТ отмечалось достоверное нарастание сосудистой ригидности, а к шестому месяцу наблюдения прирост СРПВ достигал 50% относительно исходного уровня [104].

Противоположные результаты были получены К. Mizia-Stec и соавт. [9, 101], не выявившими статистически значимого изменения показателей каротидно-бедренной СРПВ в течение полугода после завершения антрациклиновой терапии. Следует подчеркнуть, что примерно половина участников данной выборки параллельно получала кардиопротективные препараты (ББ, иАПФ, блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК)) и тамоксифен, что, вероятно, могло нивелировать эффект индуцированной сосудистой токсичности, исказив тем самым конечные результаты [9, 105].

1.4. Методы лабораторной и инструментальной оценки структурно-функционального состояния сосудистой стенки

1.4.1. Современные лабораторные биомаркеры дисфункции эндотелия

ЕТ-1 рассматривается в качестве ключевого биомаркера нарушения вазомоторной регуляции и функционального состояния эндотелия, обладая установленной прогностической значимостью в контексте сердечно-сосудистой патологии. Являясь биологически активным пептидом, ЕТ-1 преимущественно синтезируется эндотелиальными клетками сосудистого русла, однако его продукция также возможна в гладкомышечных клетках сосудистой стенки. Под воздействием гемодинамических стимулов (механическое растяжение, активация рецепторов сдвига потока), а также под влиянием адренергических гормонов, протромботических факторов и провоспалительных цитокинов экспрессия ЕТ-1 резко возрастает. Такая реакция отражает степень повреждения эндотелия и активность патологического процесса [106, 107].

При этом в низких концентрациях ЕТ-1 способен выполнять регулирующие функции: модулировать пролиферацию эндотелиоцитов, стимулировать выработку

NO и простаглицлина, тем самым участвуя в поддержании сосудистого гомеостаза. В физиологических условиях концентрация ET-1 в крови составляет не более 0,1–1,0 ммоль/мл, а в некоторых случаях может вовсе не выявляться. В настоящее время ET-1 рассматривают как маркер ДЭ при различной сосудистой патологии, и наиболее высокий его уровень отмечается при мультифокальном атеросклерозе, неспецифическом аортоартериите, облитерирующем тромбангиите, т.е. при заболеваниях, протекающих с повреждением эндотелия [108, 109].

Несмотря на доказанную роль ET-1 как маркера сосудистого повреждения в кардиологической практике, в онкологическом контексте соответствующие исследования единичны. Одним из первых отечественных трудов, освещающих этот аспект, стала работа Будановой и соавт., в которой оценивалась динамика уровней ET-1 и E-селектина у 26 пациентов с ЛПЗ на этапах до и после завершения курса лечения, включающего в среднем шесть циклов АА-содержащей ПХТ. Было установлено, что до начала лечения концентрация ET-1 превышала нормативные значения, а после окончания ПХТ, несмотря на тенденцию к снижению, уровень маркера оставался выше референсного диапазона [110].

В другом исследовании, охватывающем пациентов с различными формами лимфом, изучалась динамика лабораторных показателей ДЭ в процессе химиотерапевтического воздействия. На исходном этапе у пациентов регистрировалось значительное повышение уровней ET-1 и фактора Виллебранда. По завершении 2-6 курсов ПХТ наблюдалось статистически достоверное снижение концентрации фактора Виллебранда, при этом уровень ET-1 оставался стабильно повышенным, а содержание NO демонстрировало тенденцию к росту. Авторы интерпретируют подобную разнонаправленную динамику показателей ДЭ как следствие уменьшения выраженности синдрома эндогенной интоксикации и понижения уровня продукции провоспалительных цитокинов [111].

Таким образом, ET-1 представляется перспективным биомаркером для оценки сосудистых нарушений у онкогематологических больных, однако его клиническое применение в данной популяции требует дальнейших

систематизированных исследований с учётом динамики, дозозависимости и взаимосвязи с функциональными и прогностическими параметрами.

Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) и VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), относящиеся к семейству трансмембранных гликопротеинов иммуноглобулинового суперсемейства, представляют собой ключевые регуляторы межклеточных взаимодействий, в частности процессов адгезии и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов. Их экспрессия на поверхности эндотелиальных клеток контролирует ранние этапы воспалительного ответа, играя фундаментальную роль в активации эндотелия и формировании клеточного инфильтрата в области сосудистой стенки. В физиологических условиях экспрессия ICAM-1 представлена в минимальных количествах, тогда как VCAM-1 практически не определяется. Под воздействием окислительного стресса, компонентов системы комплемента, NO, липополисахаридов, провоспалительных цитокинов, а также лейкотриенов, гистамина, тромбина и множества других медиаторов их экспрессия значительно усиливается [108, 112-114].

В условиях воспаления и сосудистой дисфункции мембранные формы ICAM-1 и VCAM-1 подвергаются протеолитическому расщеплению с образованием циркулирующих растворимых фрагментов – sICAM-1 и sVCAM-1, определяемых в сыворотке крови. Повышение концентраций этих изоформ отражает степень активации эндотелия и коррелирует с тяжестью воспалительного процесса [112].

На сегодняшний день установлено, что взаимодействие активированных моноцитов с эндотелиоцитами, опосредованное адгезивными молекулами, инициирует каскад патогенетических событий, лежащих в основе таких заболеваний, как атеросклеротическое поражение сосудов. Повышенные концентрации растворимых форм молекул адгезии – sICAM-1 и sVCAM-1 – выявляются при ИБС, ревматоидном артрите, хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) и ряде других патологий. Кроме того, VCAM-1 играет важную роль в патогенезе ЗНО, способствуя их прогрессированию, метастазированию и формированию опухолевой сосудистой сети [108].

Клинические исследования подтверждают диагностическую и прогностическую значимость растворимых форм sICAM-1 и sVCAM-1. Так, в исследовании Thielemann A. и соавт., охватывающем 103 пациенток с раком молочной железы (РМЖ), было показано, что уровни sVCAM-1 и sICAM-1 в сыворотке крови достоверно превышали аналогичные показатели в контрольной группе здоровых женщин. Кроме того, выявлена положительная корреляция между концентрацией данных маркеров и стадией заболевания, а также его клинико-биологической агрессивностью. Эти данные обосновывают использование sICAM-1 и sVCAM-1 в качестве индикаторов клинического течения и прогноза РМЖ [115].

Дополнительное подтверждение значения sICAM-1 и sVCAM-1 как биомаркеров ДЭ в онкологической популяции представлено в исследовании, проведенном в MD Anderson Cancer Center (США), где у 100 пациентов с впервые диагностированными индолентными НХЛ был выполнен анализ уровня указанных молекул. Выявлено, что их значительное повышение статистически достоверно ассоциировалось с низкой частотой терапевтического ответа и сниженной общей выживаемостью, что подчёркивает вклад эндотелиальной активации и сосудистого воспаления в патогенез и прогноз ЛПЗ [116].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является маркером нарушения ангиогенной функции эндотелия. В ответ на тканевое повреждение, вызванное гипоксией или другими причинами, в области поражения активируется процесс сосудистой перестройки, выполняющий важную компенсаторную функцию [117]. Одним из ключевых стимуляторов ангиогенеза считается VEGF – цитокин, также регулирующий сосудистую проницаемость [108]. Известно по меньшей мере пять его изоформ, схожих по биологическим эффектам, но различающихся по биодоступности, при этом основным ангиогенным фактором выступает VEGF-A. В норме VEGF синтезируется множеством клеточных типов, включая эндотелиальные, и присутствует в различных органах и тканях [108, 117].

Данный цитокин выполняет двойственную функцию: он необходим для поддержания физиологической функции сосудов, однако также участвует в формировании патологического ангиогенеза, наблюдаемого при ряде заболеваний

[117]. Благодаря преимущественному влиянию на эндотелиальные клетки, уровень VEGF в сыворотке крови может использоваться в качестве потенциального биомаркера ДЭ [108]. Особую диагностическую ценность VEGF приобретает в онкологии – его повышенные уровни зафиксированы как в опухолевой ткани, так и в плазме крови при различных ЗНО, включая инвазивный рак мочевого пузыря [118] и злокачественные опухоли поджелудочной железы [108, 117]. В работе Salven P. и соавт. изучался уровень VEGF в сыворотке крови у 82 пациентов с НХЛ. Уровень VEGF выше среднего был связан с высоким МПИ, а пациенты данной группы имели 49% 5-летнюю выживаемость по сравнению с 71% в группе с уровнем VEGF ниже среднего. Авторы пришли к выводу, что высокий уровень VEGF до лечения связан с неблагоприятным исходом при НХЛ [119].

Таким образом, учитывая установленную высокую прогностическую значимость биомаркеров ДЭ (таких как ET-1, sVCAM-1 и VEGF), целесообразным представляется проведение оценки их концентраций для выявления ранних признаков КВТ на фоне ПХТ.

1.4.2. Методы инструментальной диагностики дисфункции эндотелия

Современные инструментальные подходы к оценке ДЭ обеспечивают возможность детектирования как структурных, так и функциональных изменений сосудистой стенки, отражающих степень сосудистого ремоделирования в контексте разнообразных патологических состояний. Несмотря на широкое распространение ряда методик, на сегодняшний день в научном сообществе отсутствует общепринятый «золотой стандарт» для верификации нарушений эндотелиальной функции [120]. В связи с этим приоритет отдается неинвазивным диагностическим инструментам, обладающим высокой доступностью, воспроизводимостью и клинической применимостью для оценки морфофункционального состояния сосудов на разных уровнях их организации. Среди таких методик особое значение приобретают ФПГ и КВК, доказавшие свою эффективность как в скрининговых исследованиях среди условно здорового

населения с факторами сердечно-сосудистого риска, так и в рамках динамического наблюдения за пациентами с верифицированными ССЗ [121, 122].

После публикации исследования Bonetti R. и соавт. (2004), установившего значимую корреляцию между показателями ДЭ в периферических артериях и аналогичными параметрами сосудов коронарного русла у пациентов с ИБС, метод ФПГ получил широкое распространение [123]. Разработанная технология, реализованная на базе устройства EndoPAT 2000 (Itamar Medical, США), была одобрена FDA и получила международное признание. В отечественной практике аналогичная методика внедрена в виде прибора «Ангиоскан-01», предназначенного для оценки сосудистого тонуса и эластичности артериальной стенки [18, 121].

Метод ФПГ рассматривается как информативный показатель, обладающий значительным потенциалом для оценки выраженности сосудистых изменений при различных ССЗ, что делает его ценным инструментом. Показано, что индекс жёсткости, получаемый в рамках ФПГ-исследования, коррелирует с уровнями артериального давления, а индекс отражения служит интегральным показателем функционального состояния артериол и резистивных сосудов, учитывая также гемореологические параметры [124-126]. Сдвиг фаз в пульсовой волне, фиксируемый данным методом, рассматривается как непрямой маркер ДЭ в магистральных артериях и коррелирует с показателями снижения СРПВ – феномена, обусловленного повышением артериальной ригидности [127].

Оценка морфофункционального статуса сосудов МЦР осуществляется посредством КВК с визуализацией капиллярной сети в области околоногтевого ложа и кожных покровов пальцев. Анализ включает определение плотности и распределения капилляров в покое, регистрацию их реакций на венозную окклюзию и постокклюзионную гиперемию, а также расчёт доли восстановленных и перфузируемых капилляров – показателей, отражающих функциональную интеграцию микроциркуляторного звена [128].

Доказательная база эффективности указанных методов пополняется результатами клинических наблюдений. Так, в исследовании Кириченко и соавт. было проанализировано влияние ПОТ на сосудистое русло у пациентов с раком

желудка. Применение ФПГ и КВК позволило зафиксировать наличие выраженных нарушений сосудистой регуляции ещё до начала химиотерапии, с последующим их усугублением на фоне лечения, что свидетельствует о кумулятивной сосудистой токсичности ПХТ [129]. Аналогичные выводы были сделаны в рамках наблюдательного исследования, посвящённого пациентам с ИБС и отсутствием гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях. Инструментальные методы (ФПГ, КВК), в совокупности с определением уровней ET-1 и E-селектина, позволили выявить признаки выраженной ДЭ. Авторы пришли к выводу, что такие микрососудистые и функциональные изменения могут вносить значимый вклад в патогенез ИБС даже при необструктивном поражении коронарного русла [130].

1.5. Стратификация риска, клиническая оценка и мониторинг кардиоваскулотоксических осложнений антрациклин-содержащей полихимиотерапии

Химиотерапия с применением антрациклинов сопряжена с развитием отсроченной, кумулятивной и зачастую частично необратимой кардиотоксичности, прогрессирующей даже по прошествии многих лет после завершения лечения. Эта особенность подчёркивает критическую необходимость внедрения превентивных стратегий и персонализированных алгоритмов ведения пациентов ещё на доклиническом этапе. Ключевым элементом такой стратегии выступает комплексная кардиологическая оценка пациента до начала ПОТ, направленная на раннее выявление факторов риска и формирование индивидуализированной тактики наблюдения и лечения. Проведение стратификации риска позволяет онкологу не только адаптировать объём химиотерапевтического воздействия, но и инициировать мультидисциплинарное взаимодействие с кардиоонкологическими службами в случае выявления выраженной уязвимости ССС.

В соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов (2022) и положениями международного консенсуса по кардиоонкологии, стратификация КВТ-риска перед началом потенциально

кардиотоксичной ПОТ относится к мерам с уровнем доказательности IV. Для оценки исходного риска рекомендуется использовать специализированные шкалы, среди которых наибольшее распространение получила система Heart Failure Association – International Cardio-Oncology Society (HFA-ICOS), разработанная для прогнозирования вероятности КВТ осложнений при применении шести ключевых классов противоопухолевых препаратов, включая АА (уровень рекомендаций IIaC) [8, 131, 132]. Согласно предложенной методике, совокупность клинических характеристик пациента позволяет отнести его к одной из четырёх категорий вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений: низкой, промежуточной, высокой или очень высокой. Последние рекомендации дают этому алгоритму класс рекомендаций IIa, ввиду отсутствия достаточного количества исследований в реальной клинической практике. С целью восполнения этого пробела было проведено исследование эффективности оценочной шкалы HFA-ICOS для стратификации КВТ-риска у пациентов, получавших АА в рамках регистра CARDIOTOX [133]. У пациентов, отнесённых к группе очень высокого риска, шкала риска оказалась особенно эффективной в прогнозировании кардиотоксичности от АА и смертности от всех причин. Несмотря на то, что это исследование предоставило важные данные в поддержку шкалы HFA-ICOS, в ней не указаны параметры состояния сосудов. Важно отметить, что отсутствие сосудистых предикторов в алгоритме остаётся существенным ограничением персонализированной стратификации, актуализируя необходимость её расширения за счёт интеграции лабораторно-инструментальных маркеров субклинической ВТ.

Клиническая диагностика кардиотоксичности в контексте ПОТ основывается на сочетании эхокардиографических исследований, включая современные методы визуализации, и определения уровней сердечных биомаркеров, что позволяет выявлять как манифестные, так и субклинические формы поражения. Базовым методом оценки функции ЛЖ и диагностики кардиотоксических осложнений остаётся трансторакальная ЭхоКГ, при наличии технической возможности – в 3D-режиме с определением фракции выброса ЛЖ. Дополнительно используется технология speckle-tracking, позволяющая оценивать GLS и обладающая более

высокой чувствительностью в выявлении субклинической систолической дисфункции [8, 134, 135]. В случаях, когда проведение ЭхоКГ не обеспечивает достоверной визуализации, допустимо применение магнитно-резонансной томографии сердца [8]. Современные клинические рекомендации подчёркивают возрастающее значение оценки биомаркеров кардиотоксичности (сTn I/T, BNP/NT-proBNP), повышение концентрации которых служит критерием для своевременного назначения кардиопротективной терапии [3].

Алгоритм наблюдения за пациентами, получающими АА-содержащую терапию, формируется в зависимости от исходного уровня КВТ-риска. Независимо от категории, на этапе до проведения ПХТ выполняется базовое обследование, включающее ЭКГ, ЭхоКГ и определение кардиоспецифических биомаркеров (сTn I/T, BNP/NT-proBNP). У пациентов с низким и промежуточным риском динамическое наблюдение включает определение биомаркеров после каждого второго цикла ПХТ, контроль ЭхоКГ – после четвёртого курса и повторное исследование через 12 месяцев по завершении лечения. В то время как у больных с высоким и крайне высоким риском биомаркеры измеряются перед каждой инфузией химиопрепарата, ЭхоКГ проводится после 2-го, 4-го, 6-го циклов и в отдалённые сроки – через 3 и 12 месяцев от завершения терапии [3, 8].

Тем не менее, несмотря на заявленный мультипараметрический подход в существующих клинических протоколах, действующие методы мониторинга КВТ преимущественно сфокусированы на оценке миокардиальных изменений. При этом интеграция параметров, характеризующих состояние сосудистого звена – включая маркеры ДЭ, показатели артериальной жёсткости и микроциркуляторные нарушения – в действующие диагностические алгоритмы остаётся не реализованной. Такая ситуация ограничивает патофизиологическую полноту клинического наблюдения и подчёркивает актуальность проведения проспективных исследований, направленных на валидацию новых лабораторных и инструментальных индикаторов сосудистой токсичности в условиях АА-содержащей химиотерапии.

1.6. Стратегии профилактики кардиоваскулотоксических осложнений антрациклин-содержащей полихимиотерапии

Профилактика КВТ при применении АА представляет собой непрерывный и многоэтапный процесс, начинающийся с момента установления онкологического диагноза и охватывающий все фазы онкоспецифического вмешательства, включая наблюдение, терапию и посттерапевтический мониторинг. Важной особенностью современной модели кардиопревенции является обязательное участие самого пациента в принятии решений и выполнении рекомендаций на каждом из этапов лечения.

Согласно Европейским клиническим рекомендациям по кардиоонкологии 2022 г., пациенты онкологического профиля, получающие потенциально кардиотоксичные режимы терапии, должны рассматриваться как кандидаты для проведения первичной либо вторичной медикаментозной профилактики ССО [8]. Наибольшее внимание при этом уделяется группам высокого и очень высокого риска, запланированных к получению АА и/или HER2-ингибитор, для которых обоснованным признано назначение иАПФ, БРА II и ББ; эффективность указанных мер подтверждена уровнем доказательности IIaB [8, 132]. В то время как пациентам групп низкого и промежуточного КВТ-риска первичная кардиопротективная терапия не предусмотрена.

Эффективность кардиопротективной фармакотерапии в условиях ПХТ с включением АА активно изучалась в ряде клинических исследований [136-138]. В частности, по результатам мета-анализов установлено, что препараты, модулирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, а также ББ и антагонисты минералокортикоидных рецепторов способны замедлять снижение фракции выброса ЛЖ при использовании АА и HER2-таргетной терапии. Однако, несмотря на позитивное влияние на функциональные параметры, статистически значимого уменьшения частоты явной СН или других клинических исходов достигнуто не было [139-141].

Дополнительный интерес вызывает использование статинов, обладающих противовоспалительными и плейотропными эффектами. Их потенциал в профилактике КВТ подтверждён данными клинических наблюдений [142, 143]. В рандомизированном исследовании STOP-CA оценивали возможный кардиопротективный эффект ежедневного приема 40 мг аторвастатина у группы из 300 пациентов с лимфомой, которым планировалась терапия АА. Среди пациентов с лимфомой, получавших химиотерапию на основе АА, аторвастатин снизил частоту сердечной дисфункции [142].

Дексразоксан, хелатирующий железо препарат, является единственным средством, одобренным Food and Drug Administration (США) для профилактики кардиотоксичности антрациклинов. В последних рекомендациях указано на применение дексразоксана (класс IIa) в профилактических целях только у пациентов с высоким или очень высоким риском кардиотоксичности и не рекомендовано его рутинное применение. Эффективность дексразоксана в предотвращении или снижении кардиотоксичности у взрослых, получающих антрациклины (главным образом при лечении РМЖ), была продемонстрирована в ходе метаанализа [144]. Недавно было проведено экспериментальное исследование на мышах по изучению эффективности дексразоксана в профилактике доксорубицин-индуцированной артериальной жёсткости и ДЭ. Результаты не только подтверждают кардиопротекторное действие препарата против кардиотоксичности, но и способствуют сохранению функции эндотелиальных клеток в качестве важного механизма [145]. Данные о побочных эффектах лечения дексразоксаном противоречивы, и поэтому рутинное применение дексразоксана ограничено. Необходимы многоцентровые наблюдательные и рандомизированные исследования для определения безопасности и эффективности дексразоксана у взрослых и детей, получающих химиотерапию.

Согласно Европейским клиническим рекомендациям по кардиоонкологии 2022 г., пациентам высокого и очень высокого риска также предусмотрена использование липосомальных форм АА. Пегилированный и непегилированный липосомальный доксорубицин обладает сниженным профилем токсичности по

сравнению с традиционными АА из-за изменений в распределении препарата и фармакокинетике по всему организму [146]. В метаанализе 19 исследований сообщалось, что липосомальный доксорубицин обладает меньшей кардиотоксичностью, чем обычный доксорубицин [147]. Однако, липосомальный доксорубицин стоит дороже, чем другие АА, поэтому обычно не рекомендуется в качестве альтернативы стандартным АА, если нет особых показаний.

В рамках вторичной профилактики ССО при ПОТ ведение онкологических пациентов предполагает контроль и коррекцию уже диагностированных ССЗ в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по конкретной патологии на всех этапах лечения – до начала, в процессе и после завершения специфической терапии (Класс IC) [3, 8].

За последние годы, несмотря на существенный прогресс в области кардиоонкологии, ряд ключевых аспектов продолжает оставаться недостаточно изученным. В частности, сохраняются нерешенные вопросы в отношении оптимальных сроков и кратности проведения лабораторно-инструментальных методов обследования КВТ, их пороговых значений, а также клинической значимости получаемых данных. Современные достижения в терапии ЗНО, сопровождающиеся внедрением высокоэффективных препаратов, привели к значительному увеличению общей и безрецидивной выживаемости онкологических пациентов, в том числе с ЛПЗ. Однако столь стремительный терапевтический прогресс неизбежно сопряжён с ростом частоты побочных эффектов, в первую очередь со стороны ССС. С современных позиций КВТ особый интерес представляют препараты группы АА, которые являются самыми часто используемыми препаратами в большинстве протоколов по лечению ЛПЗ. Проведение ПХТ с включением АА существенно увеличивает риск развития кардиоваскулотоксичности за счёт кумулятивного воздействия данных препаратов, что в перспективе может не только ухудшать качество жизни пациентов, но и привести к летальному исходу.

Анализ научной литературы показывает недостаточное количество комплексных исследований, посвящённых сосудистому ремоделированию на

различных уровнях сосудистого русла у онкологических пациентов, получающих АА-содержащую химиотерапию, включая больных лимфомами, несмотря на высокую распространённость этих заболеваний. Безусловно, изучение влияния АА на эндотелиальную функцию и последующую сосудистую перестройку, как одного из ключевых механизмов формирования кардиоваскулярной токсичности, представляет собой актуальную и значимую задачу современной кардиоонкологии. Более глубокое понимание патофизиологических процессов, лежащих в основе АА-индуцированной КВТ, открывает перспективы для выявления новых лабораторных и инструментальных маркеров ранней, бессимптомной ВТ, а также своевременного начала профилактической терапии, что в конечном итоге способствует снижению частоты ССО и смертности в этой уязвимой категории пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных, включенных в исследование

Дизайн исследования определялся как открытое проспективное наблюдательное когортное. В исследование были включены пациенты, обследованные в период 2022-2024 гг. на базе гематологического отделения Университетской клинической больницы № 1, кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Этическая легитимность протокола была подтверждена решением Локального Комитета по этике, причём одобрение распространялось как на методологическую основу исследования, так и на процедуру получения добровольного информированного согласия, которое подписывалось каждым пациентом до начала обследования.

Первичная выборочная совокупность включала 95 пациентов с впервые установленным диагнозом лимфомы, подтверждённым на основании комплексной морфологической верификации, включающей гистологическое, иммуногистохимическое, иммунофенотипическое и/или молекулярно-генетическое исследование. В дальнейшем была сформирована окончательная выборка (n=50) согласно нижеуказанным жёстким критериям.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 до 80 лет независимо от пола;
- установленный впервые диагноз лимфомы, подтверждённый валидированными морфологическими методами;
- планируемое назначение антрациклин-содержащих схем ПХТ;
- наличие надлежащим образом оформленного добровольного информированного согласия.

Критерии невключения в исследование:

- рецидивные/рефрактерные формы лимфом, наличие онкогематологических заболеваний, не относящихся к лимфомам;
- отсутствие плана назначения АА-содержащей ПХТ;
- любой онкологический анамнез или ранее проведённая химио-/лучевая терапия;
- острые коронарные синдромы в пределах трёх месяцев до включения;
- жизнеугрожающие нарушения ритма или проводимости;
- ОНМК в течение последних 3 месяцев;
- неконтролируемая АГ, декомпенсация любой формы ХСН;
- ХБП стадий 3Б-5 (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин/1,73 м² по СКД-ЕРІ);
- тяжёлые формы сопутствующих заболеваний, включая:
 - выраженные бронхообструктивные состояния (ХОБЛ, бронхиальная астма), дыхательная недостаточность;
 - нарушение печёночной функции (повышение трансаминаз, гамма-глутамилтрансфераза, билирубина >3 норм);
 - декомпенсация СД 1 или 2 типа на инсулинотерапии;
 - выраженные эндокринопатии (патология щитовидной железы);
 - активные инфекции;
- зависимость (алкоголь, наркотики, токсины);
- беременность или лактация;
- любые формы психических расстройств;
- отсутствие информированного добровольного согласия на исследование.

Критерии исключения из исследования:

- смерть пациента;
- переход на альтернативные схемы лечения без АА;
- добровольный отказ от участия или выраженное снижение приверженности;
- развитие факторов или состояний, соответствующих установленным критериям невключения.

Диагностический алгоритм исследования был сформирован и реализован в строгом соответствии с положениями Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (2018) [50], что обеспечивало единый и стандартизированный подход к обследованию пациентов. Нозологическая верификация различных форм лимфом осуществлялась с опорой на классификацию Всемирной организации здравоохранения «Опухоли гемопоэтической и лимфоидной ткани» (2016) [148]. Для определения распространенности опухолевого процесса и оценки стадии заболевания применялась классификация Ann Arbor в модификации Cotswold [50], учитывающая локализацию и количество поражённых лимфатических узлов, экстранодальное вовлечение, наличие В-симптомов, а также критерии массивности опухолевого поражения (bulky disease), что имеет значение для прогноза и выбора лечебной тактики (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Стадирование лимфом по классификации Ann-Arbor, модификация Cotswold [50]

Стадия I	<ul style="list-style-type: none"> • Поражение одной лимфатической зоны или структуры • Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента
Стадия II	<ul style="list-style-type: none"> • Поражение двух или более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы • Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы
Стадия III	<ul style="list-style-type: none"> • Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы • Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением других лимфатических областей по обе стороны диафрагмы
Стадия IV	<ul style="list-style-type: none"> • Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов, с или без поражения лимфатических узлов • Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов • Поражение печени и/или костного мозга

Продолжение Таблицы 2.1

Для всех стадий	
A	• Отсутствие признаков В-стадии
B	Один или более из следующих симптомов: <ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления • Ночные профузные поты • Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев
E	• Локализованное экстранодальное поражение (при I-III стадиях)
S	• Поражение селезенки (при I-III стадиях)
X	• Массивное (bulky) опухолевое поражение –очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс ⁷ более 1/3

Стратификация исходного КВТ-риска осуществлялась с использованием шкалы, разработанной исследовательской группой Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов совместно с Международным обществом кардиоонкологии (HFA-ICOS) для оценки вероятности развития ССО при назначении АА-содержащих режимов химиотерапии. Данная шкала основана на интегральной балльной системе, включающей факторы риска, сгруппированные по степени их прогностической значимости (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Шкала для оценки исходного кардиоваскулотоксического риска предстоящей терапии антрациклиновыми антибиотиками [8, 15]

Фактор риска	Уровень риска	Уровень доказательности
Имеющиеся ХСН или КМП	Очень высокий	B
Тяжелый клапанный порок сердца	Высокий	C
ИМ и/или коронарная реваскуляризация	Высокий	C
Стабильная стенокардия	Высокий	C
Исходная ФВЛЖ <50%	Высокий	B
Исходная ФВЛЖ 50-54%	Промежуточный-2	C
Исходно повышенный уровень тропонина	Промежуточный-1	C
Исходно повышенный уровень NT-proBNP или BNP	Промежуточный-1	C
Возраст >80 лет	Высокий	B
Возраст 65-79 лет	Промежуточный-2	B

Продолжение Таблицы 2.2

Артериальная гипертензия	Промежуточный-1	В
Сахарный диабет	Промежуточный-1	С
Хроническая болезнь почек	Промежуточный-1	С
Предшествующее лечение АА	Высокий	В
Предшествующая лучевая терапия области левой груди или средостения	Высокий	С
Предшествующая противоопухолевая терапия без АА	Промежуточный-1	С
Курение в настоящее время или длительный анамнез табакокурения	Промежуточный-1	С
Ожирение	Промежуточный-1	С
Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, КМП – кардиомиопатия, ИМ – инфаркт миокарда, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, BNP – мозговой натрийуретический пептид, АА – антрациклиновые антибиотики.		

В соответствии с методологией HFA-ICOS, выделялись следующие категории риска:

- Низкий риск – отсутствие клинически значимых факторов риска либо наличие одного фактора промежуточной значимости (1 балл, промежуточный-1);
- Промежуточный риск – суммарная оценка от 2 до 4 баллов, сформированная сочетанием нескольких факторов промежуточной значимости (промежуточный-2 и выше);
- Высокий риск – совокупная оценка ≥ 5 баллов либо наличие одного фактора, относящегося к категории высокого риска;
- Очень высокий риск – выявление любого фактора, классифицируемого как фактор очень высокого риска, независимо от общей суммы баллов.

2.2. Клиническая характеристика пациентов

После скрининга 95 пациентов в исследование были включены 50 человек в возрасте 18-80 лет с впервые диагностированной и морфологически подтверждённой лимфомой, ранее не получавшие ПХТ и соответствующие критериям протокола. На этапе включения проведена стратификация исходного уровня риска развития кардиоваскулотоксичности, в результате чего были

сформированы две группы: Группа 1 (n=25) – пациенты с низким и промежуточным КВТ-риском; Группа 2 (n=25) – пациенты с высоким и крайне высоким риском КВТ-осложнений.

Группа 1 (n=25) включала 10 женщин (40%) и 15 мужчин (60%), тогда как Группа 2 (n=25) – 11 женщин (44%) и 14 мужчин (56%). Межгрупповые различия по половому составу не достигали статистической значимости ($p>0,05$), при этом в обеих группах отмечалось преобладание мужчин. Возрастное распределение демонстрировало различия между группами. Медианный возраст пациентов в Группе 1 составил 46 лет с межквартильным интервалом [34; 62], тогда как во второй – 68 лет [63,5; 73]. Межгрупповое различие по возрасту было статистически значимым ($p<0,001$), что ожидалось в рамках дизайна исследования.

Морфологический спектр диагностированных лимфом включал как классические формы ЛХ, так и различные варианты НХЛ. В структуре Группы 1 преобладали НХЛ – 16 пациентов (64%) и 9 случаев ЛХ (36%). В Группе 2 распределение сохранялось в аналогичной пропорции: НХЛ – 17 (68%), ЛХ – 8 (32%).

Стадийность заболевания оценивалась по классификации Ann Arbor с модификацией Cotswold (Таблица 2.1). В Группе 1 распределение стадий было следующим: I – 4 пациента (16%), II – 5 (20%), III – 3 (12%) и IV – 13 (52%). В Группе 2 стадии I, II, III и IV встречались у 1 (4%), 5 (20%), 4 (16%) и 15 (60%) пациентов соответственно. Таким образом, в обеих группах доминировала IV стадия заболевания.

Функциональный статус пациентов, оценённый по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (Приложение А, Таблица А.1), выявил более благоприятный клинический профиль в Группе 1. Так, 5 пациентов (20%) оценены в 0 баллов (полная активность), 14 (56%) – в 1 балл (лёгкое ограничение активности), 4 (16%) – в 2 балла (утрата трудоспособности при сохранённой самообслуживаемости), и лишь у 2 (8%) зафиксирован балл 3, соответствующий выраженному снижению функциональной автономии. В то же время в Группе 2 функциональный резерв оказался снижен: 10 пациентов (40%) оценены в 1 балл, 11

(44%) – в 2 балла и 4 (16%) – в 3 балла. Таким образом, когорты с высоким КВТ-риском характеризуются более выраженным нарушением физической активности и снижением адаптационного ресурса, что подтверждается распределением показателей ECOG (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Характеристика течения лимфомы у пациентов обеих групп

Признак заболевания	Группа 1 (n=25)	Группа 2 (n=25)	p
Стадия заболевания по Ann Arbor, n (%)	I ст. – 4 (16) II ст. – 5 (20) III ст. – 3 (12) IV ст. – 13 (52)	I ст. – 1 (4) II ст. – 5 (20) III ст. – 4 (16) IV ст. – 15 (60)	0,555
Балл по шкале ECOG, n (%)	0 – 5 (20) 1 – 14 (10) R – 4 (10) 3 – 2 (8)	0 – 0 1 – 10 (40) R – 11 (44) 3 – 4 (16)	0,022

Примечание: ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, n – количество наблюдений.

По результатам оценки исходного КВТ-риска выявлено следующее: в Группе 1 у 14 (56%) пациентов регистрировался низкий КВТ-риск, у 11 (44%) пациентов – промежуточный КВТ-риск. В Группе 2 высокий КВТ-риск наблюдался у 23 (92%) пациентов, а очень высокий КВТ-риск – у 2 (8%) пациентов (Рисунок 2.1).

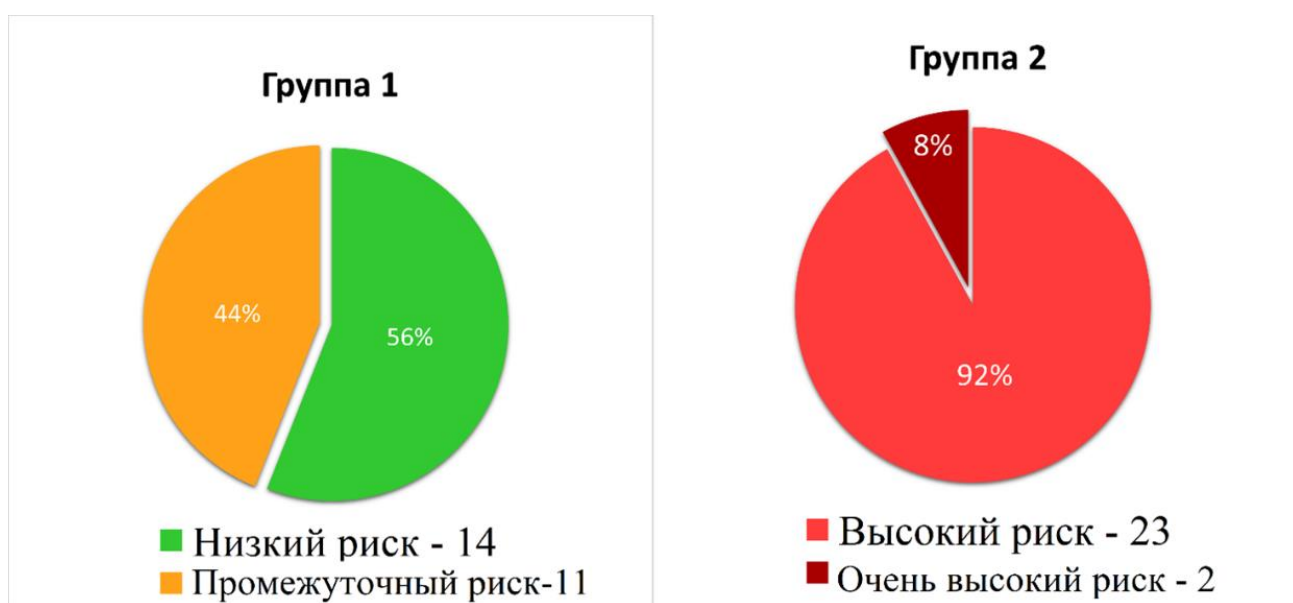


Рисунок 2.1 – Распределение в группах по исходному кардиоваскулотоксическому риску

С учётом исходного КВТ-риска у пациентов Группы 2 достоверно чаще регистрировались сопутствующие ССЗ. Между группами выявлены статистически значимые различия по частоте АГ, стабильной стенокардии, дислипидемии, а также по уровню систолического артериального давления (САД) ($p < 0,005$). Помимо этого, в Группе 2 отмечалась большая доля пациентов с сопутствующим СД, ИМ в анамнезе, ХСН, ХБП и ожирением, однако различия по данным показателям не достигли уровня статистической значимости (Таблице 2.4).

Таблица 2.4 – Клинико-демографическая характеристика пациентов обеих групп

Показатель	Группа 1 (n=25)	Группа 2 (n=25)	p
Возраст, лет	46 [34; 62]	68 [63,5; 73]	< 0,001*
Пол, М (%)	15 (60)	14 (56)	0,774
ИМТ, кг/м ²	25,05 [22,58; 26,23]	28,11 [23,69; 33,23]	0,273
Курение, n (%)	6 (24)	5 (20)	0,733
Дислипидемия, n (%)	6 (24)	17 (68)	0,004*
Ожирение, n (%)	3 (12)	8 (32)	0,171
АГ, n (%):			
I степень	1 (4)	0 (0)	0,02*
II степень	1 (4)	7 (28)	
III степень	2 (8)	10 (40)	
СД, n (%)	2 (8)	9 (36)	0,095
ИМ/стентирование/ АКШ, n (%)	0 (0)	4 (16)	0,110
Стабильная стенокардия, n (%)	0 (0)	9 (36)	0,02*
ХСН, n (%)	0 (0)	2 (8)	0,490
ХБП, n (%)	2 (8)	7 (28)	0,138
САД, мм.рт.ст.	120 [115; 120]	130 [120; 130]	0,019*
ДАД, мм.рт.ст.	75 [70; 80]	80 [70; 80]	0,250
ЧСС, уд./мин.	68 [64; 73]	69 [64; 75]	0,926
Примечание: ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ИМ – инфаркт миокарда, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, n – количество наблюдений, * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).			

Помимо оценки сопутствующей ССЗ патологии, проведён сравнительный анализ групп по профилю сопроводительной (кардиопротективной) терапии. В соответствии с Европейскими клиническими рекомендациями по кардиоонкологии 2022 г. [8], всем пациентам Группы 2 назначались иАПФ или БРА II, ББ, а также статины. В Группе 1 терапия препаратами данных групп применялась значимо реже: 4 (16%) пациентов получали иАПФ, 5 (20%) – ББ, 3 (12%) – статины. Также между группами выявлены статистически значимые различия в назначении антиагрегантов и БМКК (Таблица 2.5). Назначение антикоагулянтной терапии пациентам осуществлялось на основании оценки высокого риска тромбоэмболических осложнений по шкале А. Khorana (Приложение А, Таблица А.2) [149].

Таблица 2.5 – Характеристика сопутствующей кардиопротективной терапии у пациентов обеих групп

Класс препарата	Группа 1 (n=25)	Группа 2 (n=25)	p
иАПФ/БРА II, n (%)	4 (16)	25 (100)	<0,001*
ББ, n (%)	5 (20)	25 (100)	<0,001*
Статины, n (%)	3 (12)	25 (100)	<0,001*
Сахароснижающие препараты, n (%)	2 (8)	9 (36)	0,051
БМКК, n (%)	2 (8)	10 (40)	0,018*
Тиазидные диуретики, n (%)	2 (8)	7 (28)	0,095
Антиагреганты, n (%)	0 (0)	11 (44)	<0,001*
Антикоагулянты, n (%)	6 (24)	8 (32)	0,754

Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА II – блокаторы рецепторов ангиотензина II, ББ – бета-адреноблокаторы; БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов, n – количество наблюдений, * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Пациенты с ЛПЗ получали специфическую терапию в виде стандартных схем ПХТ согласно актуальным клиническим рекомендациям [50]. Все пациенты получали АА-содержащие режимы ПХТ. В Группе 1 у 16 пациентов (64%) с НХЛ использовалась схема R-СНОР, у 3 пациентов (12%) с ЛХ – схема АВVD, у 6 (24%) пациентов – ВЕАСОРР-14; в Группе 2 у 17 (68%) пациентов с НХЛ – R-СНОР, у 2 (8%) пациентов с ЛХ – АВVD и у 6 (24%) пациентов – ВЕАСОРР-14. Средняя

кумулятивная доза АА после 3-4 курсов ПХТ (3 месяца) составила 288 [215; 330] мг в Группе 1 и 210 [190; 238] мг в Группе 2 (Таблица 2.6).

Таблица 2.6 – Схемы полихимиотерапии, примененные у пациентов обеих групп

Название схемы ПХТ	Комбинация препаратов	Доза препарата, мг/м ²	Название схемы ПХТ
Группа 1			Группа 2
BEACOPP, n=6 (24%)	Блеомицин	10	BEACOPP, n=6 (24%)
	Этопозид	100	
	Доксорубицин	25	
	Циклофосфан	650	
	Винкристин	1,4	
	Прокарбазин	100	
	Преднизолон	40	
ABVD, n=3 (12%)	Доксорубицин	25	ABVD, n=2 (8%)
	Блеомицин	10	
	Винбластин	6	
	Дакарбазин	375	
R-CHOP, n=16 (64%)	Ритуксимаб	375	R-CHOP, n=17 (68%)
	Циклофосфан	750	
	Доксорубицин	50	
	Винкристин/ Винбластин	1,4/5,0	
	Преднизолон	60	

Примечание: ПХТ – полихимиотерапия, n – количество наблюдений.

2.3. Протокол исследования

В рамках настоящего исследования выполнено открытое проспективное обсервационное когортное исследование, направленное на комплексное изучение клинических и лабораторно-инструментальных характеристик пациентов. Исследование выполнялось на базе клинических и лабораторно-диагностических подразделений ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), что обеспечило комплексный подход к сбору, обработке и анализу данных.

В клинической части исследования задействовано гематологическое отделение Университетской клинической больницы № 1, предоставляющее возможность наблюдения за пациентами и проведения необходимых лечебных

мероприятий. Здесь осуществлялись все этапы назначения и проведения противоопухолевого лечения, а также динамическое клинико-диагностическое наблюдение за состоянием включённых в исследование лиц.

Методологическое сопровождение исследования, включающее разработку клинико-диагностических маршрутов, алгоритмов стратификации пациентов, выполнение ФПГ и КВК и интерпретацию полученных результатов, выполнялось на кафедре госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского. Данный академический модуль обеспечивал единообразие научного подхода на всех этапах исследования, способствовал строгому соблюдению протокольных процедур и формировал методологическую основу для воспроизводимости данных.

Лабораторные исследования выполнялись централизованной лабораторно-диагностической службой лабораторно-гемотрансфузиологического комплекса Клинического центра Сеченовского Университета. Использование стандартизированных методик и современного оборудования обеспечивало высокую точность измерений, воспроизводимость результатов и минимизацию потенциальных систематических ошибок.

Комплексное взаимодействие клинического, академического и диагностического компонентов обеспечило формирование устойчивого исследовательского контура, отличающегося методологической непротиворечивостью, высокой внутренней валидностью и строгим соблюдением принципов транспарентности, воспроизводимости и доказательной строгости, признанных в международной биомедицинской науке. Дизайн исследования представлен на Рисунке 2.2.

Был проведён скрининг 95 пациентов с любыми вариантами лимфом, после чего, в соответствии с жёсткими критериями включения и невключения, в исследование были отобраны 50 пациентов. Исходно всем пациентам обеих групп проводилось всестороннее лабораторно-инструментальное обследование, направленное на системную оценку клинического состояния и функциональных показателей организма. Протокол первичной диагностики включал обязательное

выполнение широкого спектра клинических и биохимических тестов, охватывающих основные системы жизнеобеспечения. Среди них – общий анализ крови, коагулограмма, а также развернутая биохимическая панель с определением функции печени (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин, гамма-глутамилтрансфераза), почек (мочевина, креатинин), водно-электролитного баланса, углеводно-липидного профиля, уровней железа, активности лактатдегидрогеназы и концентрации С-реактивного белка (СРБ) как ключевого воспалительного маркера. Инструментальный компонент базового скрининга обеспечивался с использованием ЭКГ и трансторакальной ЭхоКГ, служивших для исключения манифестной патологии миокарда, определения сократительной функции и выявления структурных отклонений.

Отдельный диагностический вектор был сосредоточен на оценке морфофункционального состояния сосудистого русла с использованием специализированных лабораторно-инструментальных методов, обеспечивающих точность, воспроизводимость и надежность получаемых данных. В рамках лабораторного сопровождения проводилось определение уровня ключевых маркеров ДЭ, в том числе:

- Эндотелина-1 (ЕТ-1) – системного вазоактивного медиатора и предиктора сосудистых нарушений;
- Растворимой молекулы сосудисто-клеточной адгезии 1-го типа (sVCAM-1) – маркера активации эндотелия и воспалительного ответа;
- Сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), участвующего в процессах ангиогенеза и ремоделирования сосудистого русла.

Инструментальное изучение структуры и функции сосудов проводилось с применением методик пальцевой ФПГ и КВК околоногтевого ложа и кожи пальцев, что позволяло оценить морфофункциональные особенности на уровне крупных сосудов и капиллярной сети. В совокупности эти методы формировали комплексную модель первичной оценки состояния сосудистого русла.

Вторая диагностическая точка была запланирована по завершении 3-4 циклов АА-содержащей ПХТ и наступала, как правило, через три месяца от начала

лечения. Повторное комплексное обследование осуществлялось в полном объёме согласно исходному алгоритму и позволяло выявлять ранние признаки ремоделирования сосудистой стенки, ассоциированные с потенциальной васкулярной токсичностью АА. Кроме того, после каждого курса химиотерапии проводилась оценка динамики показателей ЭКГ и выполнялся физикальный осмотр пациентов.

Этот временной рубеж (примерно 3 месяца терапии) соответствует периоду, в течение которого могут проявляться начальные морфофункциональные изменения сосудистой стенки, характерные для сосудистого ремоделирования. Также, определение временного интервала между диагностическими точками осуществлялось в согласии с положениями «Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний». В указанных нормативных документах подчёркивается принципиальная необходимость оценки эффективности проводимой терапии и выбора последующей лечебной тактики после завершения 3-4 циклов ПХТ, что и послужило основанием для временной маршрутизации исследования.

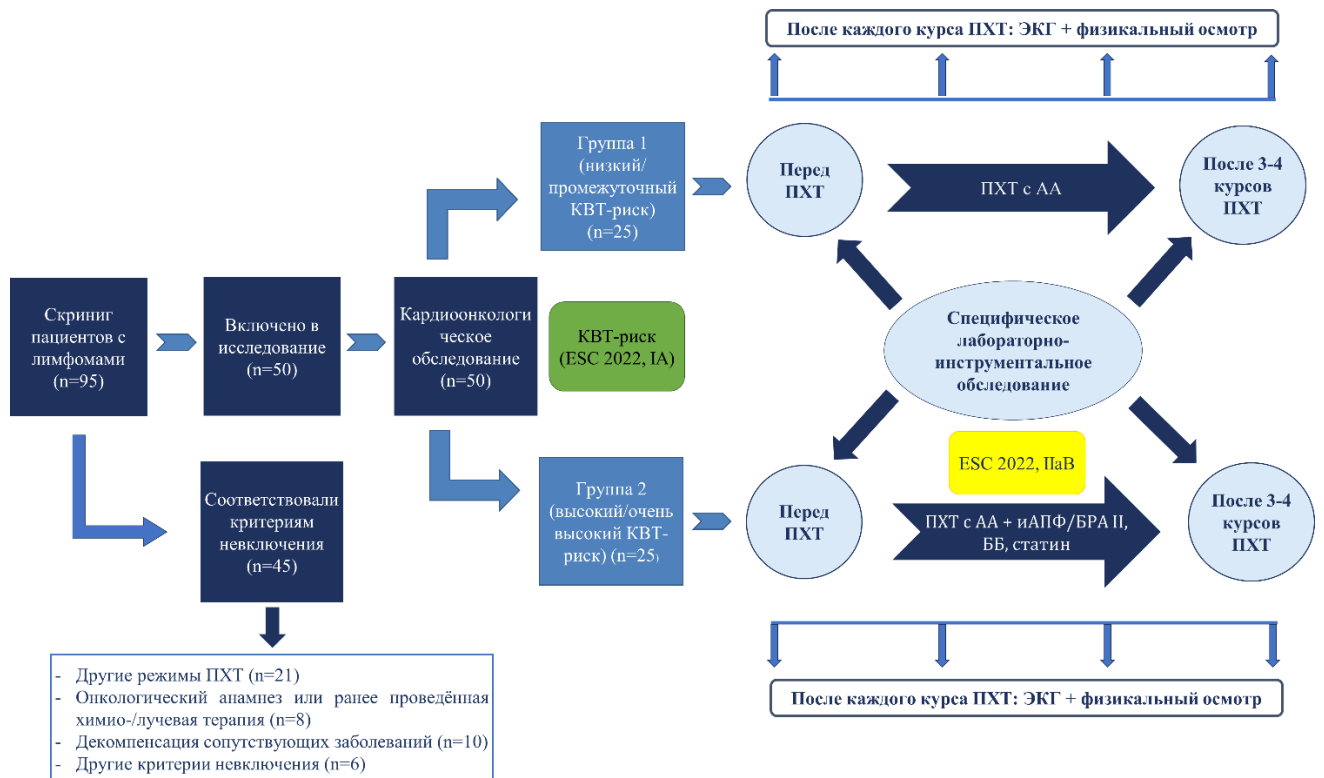


Рисунок 2.2 – Дизайн исследования

2.4. Методы обследования

На исходном этапе исследования диагностический протокол включал многопрофильную интегративную оценку функционального, клинико-лабораторного и сосудистого статуса пациентов. Методологическая структура обследования базировалась на взаимосвязанных диагностических блоках: от клинической оценки соматического состояния до определения молекулярных маркеров эндотелиальной дисфункции и инструментальной визуализации микрососудистой сети, что обеспечивало комплексность и воспроизводимость получаемых данных.

2.4.1. Клиническая оценка и функциональная характеристика

Этап первичного обследования включал в себя систематизированный сбор анамнестических сведений (анамнез жизни, жалобы, история заболевания), а также стандартный физикальный осмотр с фиксацией антропометрических показателей и параметров системной гемодинамики по унифицированному протоколу. Функциональный статус оценивался по шкале ECOG, что позволяло дифференцировать физическую активность и уровень адаптационного резерва пациентов. Параллельно осуществлялась стратификация исходного КВТ-риска с использованием специальной шкалы.

2.4.2. Базовая лабораторно-инструментальная диагностика

В рамках стандартного лабораторного обеспечения проводился следующий набор анализов:

А. Общеклинические тесты:

- общий анализ крови (гемоглобин, формула, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ));
- общий анализ мочи;
- коагулограмма.

- Б. Биохимический профиль:
- глюкоза, калий, сывороточное железо, общий белок, креатинин с расчётом СКФ (формула СКД-ЕРІ);
 - общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП).
- В. Показатели системного воспаления:
- СРБ, ферритин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), фибриноген.
- Г. ЭКГ;
- Д. ЭхоКГ.

2.4.3. Лабораторная оценка биомаркеров эндотелиальной дисфункции

Параллельно с инструментальным анализом проводилось определение молекулярных маркеров, характеризующих эндотелиальную активность. Специфический лабораторный блок включал:

Эндотелин-1 (ЕТ-1) – вазоактивный медиатор и индикатор сосудистого тонуса:

- Метод – иммуноферментный анализ (ИФА), Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit for Endothelin 1 (EDN1), Cloud-Clone Corp., USA.
- Референс – <3 пг/мл.
- Биоматериал – плазма, выделенная через 15-минутное центрифугирование при 1000×g (2-8 °С), не позднее 30 минут после взятия (антикоагулянт – ЭДТА К₃).
Хранение: -80 °С.

Растворимая молекула сосудистой клеточной адгезии 1 (sVCAM-1) – маркер воспалительной активации эндотелия:

- Метод – ИФА (VCAM1 ELISA Kit, Cloud-Clone Corp., USA).
- Референс – <1856 нг/мл.

- Биоматериал – плазма, выделенная через 15-минутное центрифугирование при $1000\times g$ ($2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$), не позднее 30 минут после взятия (антикоагулянт – ЭДТА K_3).
Хранение: $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) – белок ангиогенеза и эндотелиальной регенерации:

- Метод – твердофазный ИФА («VEGF-ИФА-БЕСТ», Вектор-Бест, РФ).
- Референс – $<691\text{ пг/мл}$.
- Материал – сыворотка, центрифугированная при 3000 об/мин в течение 10-15 минут ($18-25\text{ }^{\circ}\text{C}$); хранение при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

2.4.4. Инструментальные методы оценки сосудистой функции

СФ состояние сосудистого русла, включая параметры микроциркуляции, осуществлялось с применением двух неинвазивных специализированных методик – пальцевой ФПГ и КВК околоногтевого ложа и кожи пальцев. Исследования проводились натощак, в утренние часы, при контролируемых условиях: температурный режим – $21-24\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30-минутный период адаптации и исключение стимуляторов (никотин, кофеин). Для минимизации гемодинамических артефактов трижды регистрировалось артериальное давление с помощью сертифицированного автоматического тонометра [18].

Аппаратно-техническое сопровождение ФПГ обеспечивалось использованием комплекса «Ангиоскан-01» (Россия), дающего возможность стратифицированной оценки состояния сосудистой стенки на трёх уровнях: магистральные артерии (аорта, плечевые сегменты), периферические мышечные артерии (например, лучевая), артериолы.

В рамках протокола инструментального обследования сосудистой реактивности исследуемый пациент размещался в положении сидя с обеспечением максимального физического комфорта, после чего проходил этап адаптационного покоя продолжительностью 10-15 минут. Это позволяло минимизировать

нейровегетативное и гемодинамическое влияние эмоциональных и физиологических факторов, способных исказить показатели сосудистого тонуса.

Для стандартизации условий измерения предплечье и кисть доминирующей руки фиксировались на мягкой анатомической опоре, исключающей произвольные движения и обеспечивающей стабильность сенсорного контакта. Установка оптических сенсоров проводилась на дистальные фаланги III или IV пальцев обеих верхних конечностей: основной регистрирующий датчик (канал 1) – на правой руке, контрольный (канал 2) – на левой.

Оценка эндотелиальной функции осуществлялась посредством стандартного окклюзионного теста, в основе которого лежало кратковременное индуцирование ишемии в исследуемой конечности с основным датчиком. Одновременно вторая (контрольная) рука использовалась для непрерывной фоновой регистрации сосудистого сигнала. Фазовая регистрация сигналов от обеих конечностей проводилась синхронно в течение 60 секунд. По завершении записи инициировался автоматизированный контурный анализ формы пульсовой волны, направленный на количественную интерпретацию показателей реактивной гиперемии и верификацию признаков ДЭ. Применение данной методики позволяет добиться высокой степени стандартизации и воспроизводимости результатов, исключая влияние операторзависимых переменных и неконтролируемых внешних факторов [18].

На следующем этапе для оценки функционального состояния эндотелия была выполнена проба с реактивной гиперемией в условиях окклюзии плечевой артерии: на предплечье накладывали манжету сфигмоманометра и создавали давление 200–220 мм рт. ст., удерживая его в течение пяти минут. После стремительного сброса давления регистрировали амплитуду пульсовой волны одновременно по двум каналам. Оценённые СФ параметры сосудов по результатам ФПГ представлены в Таблице 2.7.

Таблица 2.7 – Структурно-функциональные параметры сосудов по данным фотоплетизмографии

Показатель	Формула расчета	Физиологическая норма	Описание
Индекс жёсткости (aSI, Stiffness Index)	$aSI = L (м) / T (с)$, «L» – длина пути распространения пульсовой волны; «T» – временной интервал между максимумами прямой и отраженной систолическими волнами	5-8 м/с	отражает степень ригидности крупных сосудов (аорта и её ветви). Зависит от скорости распространения пульсовой волны от дуги аорты до места отражения; увеличение характеризует структурные нарушения
Индекс отражения (RI, Reflection Index)	$RI = (B / A) \times 100\%$, «B» – амплитуда отраженной пульсовой волны; «A» – амплитуда прямой пульсовой волны	$\leq 30\%$	характеризует структурные особенности стенки мелких резистивных артерий; увеличение характеризует структурные нарушения
Индекс окклюзии по амплитуде (IO, Occlusion Index)	$IO = A_{рг} / A$, A _{рг} - амплитуда пульсовой волны в пробе с реактивной гиперемией; A - амплитуда в состоянии покоя	$> 1,8$	отражает вазомоторную функцию эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, уменьшение характеризует функциональные нарушения
Сдвиг фаз (PS, Phase Shift)	$PS = \Delta t (мс)$, Δt - длительностью отставания пульсовой волны	$> 10 мс$	отражает длительностью отставания пульсовой волны после окклюзионной пробы от пульсовой волны с датчика, на которой окклюзионная проба не была проведена; уменьшение характеризует функциональные нарушения

Для оценки структурных и функциональных характеристик МЦР в исследовании использовался метод КВК, реализованный посредством клинического прибора «Капилляроскан-1» (ТУ 9442-001-82402834-2008,

производитель – ООО «Новые энергетические технологии», Российская Федерация). Методологическая основа заключалась в применении отражённого света для визуализации капиллярной сети ногтевого ложа и кожи пальцев, что обеспечивало возможность получения высокодетализированных изображений в реальном времени и последующего многоуровневого морфофункционального анализа состояния МЦР.

Структура исследования включала три функционально разграниченных, но методологически взаимосвязанных этапа, каждый из которых был ориентирован на изучение различных аспектов регуляции МЦР и сосудистой реактивности.

I. Этап базовой (исходной) оценки.

Начальная фаза предусматривала проведение обследования в условиях физиологического покоя, без внешней стимуляции, с целью регистрации фонового капиллярного рисунка. Анализировались ключевые структурные параметры: плотность капилляров на единицу площади, их диаметр, степень извитости, наличие изломов, атипичных конфигураций и морфологических аномалий. Эта стадия позволяла зафиксировать исходный морфоархитектонический профиль капиллярной сети и идентифицировать признаки сосудистой дезорганизации, включая латентные проявления хронической гипоперфузии и локальной ишемии.

II. Фаза реактивной гиперемии.

На следующем этапе производилось функциональное тестирование с применением окклюзионной пробы, заключающейся в кратковременном прекращении артериального притока с последующей регистрацией сосудистой реакции. Основным индикатором являлся индекс реактивной гиперемии, отражающий способность эндотелия к модуляции сосудистого тонуса в условиях гипоксии. Параметр интерпретировался как показатель функционального резерва капилляров и потенциала к вазодилатационным адаптациям.

III. Этап венозной окклюзии.

Заключительная стадия обследования включала формирование состояния контролируемого венозного застоя и регистрацию микроциркуляторного ответа на избыточное венозное давление. Ключевыми метриками выступали:

- оценка максимального расширения капилляров;
- время восстановления до исходных параметров после устранения окклюзии;
- индекс венозной ёмкости, отражающий степень растяжимости и функциональную эластичность капиллярной стенки.

Совокупная интерпретация данных, полученных на трёх этапах, позволяла сформировать комплексный, многомерный профиль микроциркуляторной реактивности. Такая модель обеспечивала количественно верифицируемую диагностику субклинической ДЭ и позволяла выявлять ранние признаки нарушения адаптации сосудистой сети в ответ на различного рода гемодинамические стрессы. Методологическая многоступенчатость капилляроскопии обосновывает её высокую чувствительность как в контексте дифференциальной диагностики, так и в целях мониторинга динамики ремоделирования сосудистого русла под влиянием цитотоксической терапии [18].

Анализ морфофункционального состояния МЦР осуществлялся в зоне тыльной поверхности третьего пальца кисти, где анатомические и физиологические особенности кожного покрова обеспечивают оптимальные условия для визуализации капиллярной сети. До начала регистрации проводилась стандартная подготовка исследуемого участка: поверхность кожи обрабатывалась 70% этанолом с целью устранения кожно-жировых пленок, препятствующих прохождению света, после чего равномерно наносилось минимальное количество вязкой масляной среды. Этот приём позволял нивелировать оптические искажения, обусловленные преломлением и рассеиванием света, тем самым улучшая качество визуализации.

Диагностическая процедура включала фиксацию трёх независимых полей микроциркуляции при увеличении $\times 200$, каждое из которых оценивалось в разные функциональные состояния:

- при физиологическом покое;
- после проведения теста с индуцированной реактивной гиперемией;
- и на этапе завершения венозной окклюзии.

Такая трёхфазная схема позволяла сопоставить структурные и функциональные характеристики капиллярной сети в условиях базальной и индуцированной сосудистой активности [18].

Для каждого изображения производился количественный анализ с определением числа функционирующих капилляров на единицу площади (ед/мм²). Итоговое значение рассчитывалось как среднеарифметическое по трём полям зрения, что обеспечивало повышение точности и достоверности индивидуальных результатов. Комплексные данные о морфометрических и функциональных характеристиках капиллярного русла, полученные методом КВК, представлены в сводной форме в Таблице 2.8.

Таблице 2.8 - Структурно-функциональные параметры сосудов по данным компьютерной видеокапилляроскопии

Показатель	Формула расчета	Физиологическая норма	Описание
Плотность капиллярной сети в покое (ПКСП)	в ручном режиме посредством подсчета количества капилляров на единицу площади (Ед/ мм ²) на каждом	≈ 53 кап/мм ²	количество капилляров, перфузируемых в состоянии покоя; уменьшение характеризует структурные нарушения
Плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией (ПКСрг)	из статичных снимков с последующим определением средних значений для каждых 3 снимков	≈ 59 кап/мм ²	количества перфузируемых капилляров после проведения пробы с реактивной гиперемией; уменьшение характеризует функциональные нарушения
Плотность капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией (ПКСво)		≈ 87 кап/мм ²	количество капилляров, включая те, которые не участвуют в перфузии в состоянии покоя; уменьшение характеризует структурные нарушения

Продолжение Таблицы 2.8

Процент капиллярного восстановления (ПКВ)	$\text{ПКВ} = (\text{ПКСрг} - \text{ПКСП}) / \text{ПКСво} \times 100\%$	16,5 % ± 7,1 %	процент капилляров, дополнительно включающийся в работу после выполнения окклюзионного теста; уменьшение характеризует функциональные нарушения
Процент перфузируемых капилляров (ППК)	$\text{ППК} = (\text{ПКСрг} / \text{ПКСво}) \times 100\%$	92,5 % ± 5,3 %	процент капилляров от максимально возможного, которые включаются в работу после пробы с реактивной гиперемией; уменьшение характеризует функциональные нарушения

2.5. Статистический анализ

Статистическая обработка и интерпретация эмпирических данных проводились с использованием лицензированной версии программного обеспечения IBM SPSS Statistics v. 26.0 (операционная система Windows), обеспечивающей реализацию широкого спектра методов описательной и аналитической статистики. При планировании исследования выполнялась оценка мощности (power-analysis) с обоснованием объема выборки, что позволяло удостовериться в достаточной статистической достоверности и репрезентативности результатов. Исходя из предположения об ожидаемом значимом эффекте, уровне значимости $\alpha=0,05$ и целевой мощности 80 %, минимально необходимый размер группы был рассчитан и фактически составил 25 человек в каждой из двух групп (всего 50 участников), что считалось достаточным для выявления заявленных различий.

Категориальные переменные представлялись в виде процентных соотношений с указанием абсолютных чисел, что позволяло охарактеризовать частотную структуру наблюдаемых признаков. Для оценки распределения количественных показателей применялся тест Шапиро-Уилка, служивший критерием проверки гипотезы о нормальности. При подтверждённом соответствии распределения нормальному закону результаты представлялись в формате среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). В случае выявления отклонений от нормальности использовались медианные значения и межквартильный интервал, выраженные как $Me (Q1; Q3)$.

Раздел статистической обработки данных был реализован на основе совокупности параметрических и непараметрических методов, с выбором конкретного критерия, согласно типу переменных, структуре выборок и характеру распределения. Во всех случаях уровень значимости α устанавливался на уровне $p < 0,05$, что рассматривалось в качестве нижней границы статистической достоверности при интерпретации различий, взаимосвязей и прогнозных зависимостей.

Для внутригруппового сопоставления количественных параметров, регистрируемых до и после проведения химиотерапии у одних и тех же пациентов, применялись парные критерии, выбор которых определялся результатами предварительной оценки распределения. В случае соблюдения условий нормальности использовался t-критерий Стьюдента для зависимых выборок, тогда как при отклонении от нормального распределения применялся критерий Вилкоксона. Категориальные переменные с повторными измерениями анализировались с помощью критерия Макнемара, что позволяло выявить динамику состояний бинарного характера.

При анализе различий между независимыми выборками, сформированными по признаку исходного КВТ-риска, использовались непараметрические статистические процедуры. В частности, для сопоставления количественных признаков применялись U-критерий Манна-Уитни и критерий Вальда-Вольфовица, позволявшие оценить различия в распределении и однородности данных. Для

анализа категориальных переменных использовался χ^2 -критерий Пирсона при достаточной мощности выборки ($n > 20$) и точный критерий Фишера – в условиях малочисленных подгрупп или низких ожидаемых частот.

Оценка направленности и силы взаимосвязей между количественными переменными осуществлялась методом корреляционного анализа. При соблюдении параметрических условий применялся коэффициент Пирсона, в то время как при нарушении нормальности распределения выборки использовался коэффициент Спирмена. Количественное описание взаимозависимости между переменными осуществлялось посредством парной линейной регрессии, что позволяло формализовать влияние одного показателя на другой в числовом выражении.

Прогностическая значимость изучаемых биомаркеров оценивалась с применением ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic). Установление пороговых значений (cut-off) проводилось путём максимизации индекса Юдена, обеспечивающего оптимальное соотношение чувствительности и специфичности в рамках диагностических и прогностических моделей.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Сравнительный анализ лабораторно-инструментальных данных у пациентов обеих групп до проведения полихимиотерапии

3.1.1. Сравнительный анализ стандартных лабораторных характеристик у пациентов обеих групп до проведения полихимиотерапии

Проведённый анализ продемонстрировал статистически значимое межгрупповое различие по уровню глюкозы ($p=0,02$). В то же время, сравнительный анализ исходных показателей общего анализа крови – гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, а также абсолютного числа нейтрофилов не выявил достоверных различий между исследуемыми группами ($p>0,05$). Аналогично, уровни креатинина и СКФ также значимо не различались ($p>0,05$) (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Исходные лабораторные характеристики пациентов обеих групп

Показатель	Обе группы (n=50)	Группа 1 (n=25)	Группа 2 (n=25)	p
Гемоглобин (N 120-160 г/л)	132 [117; 141]	136 [126; 144]	124 [120; 136]	0,109
Тромбоциты (N 180-320 *10 ⁹ /л)	248 [192; 296]	260 [192; 298]	237 [188; 275]	0,140
Лейкоциты (N 4,0-11,0 *10 ⁹ /л)	7,09 [5,64; 9,82]	7,08 [5,64; 10,72]	7,10 [5,88; 9,08]	0,877
Абсолютное число нейтрофилов (N 1,5-8,9*10 ⁹ /л)	3,54 [2,83; 5,1]	3,88 [2,83; 6,27]	3,4 [2,95; 4,2]	0,123
Глюкоза (N 3,3-5,9 ммоль/л)	5,52 [4,79; 6,6]	4,86 [4,68; 6,15]	6,21 [5,35; 7,2]	0,02*
Креатинин (N 53,0-97,0 мкмоль/л)	85 [76; 103]	82 [76; 92]	92 [80; 117]	0,06
СКФ (СКД-ЕРІ) (N 85-135 мл/мин/1,73 м ²)	83,75 [67,38; 98]	86,79 [75,33; 106,45]	82 [54; 90]	0,079

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, N – нормальные значения, n – количество наблюдений, * – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

При анализе липидного профиля у пациентов Группы 1 уровни ОХ и ЛПНП были достоверно выше по сравнению с Группы 2. Однако, учитывая высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска у большинство пациентов Группы 2 целевые уровни ЛПНП не были достигнуты, что потребовалось коррекцию терапии. По другим показателям липидного профиля межгрупповое различие не достигли статистической значимости (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Исходные показатели липидного профиля у пациентов обеих групп

Показатель	Обе группы (n=50)	Группа 1 (n=25)	Группа 2 (n=25)	p
ОХ (N 3,2-5,6 ммоль/л)	4,2 [3,63; 4,8]	4,58 [3,92; 5,28]	4,03 [3,45; 4,26]	0,011*
ЛПНП (N 2,0-4,2 ммоль/л)	2,55 [1,91; 3,3]	3,26 [2,21; 3,82]	2,42 [1,76; 2,7]	0,01*
ЛПВП (N \geq 1 ммоль/л)	1,06 [0,91; 1,34]	1,2 [0,82; 1,53]	1,05 [1,01; 1,1]	0,307
ЛПОНП (N 0,26- 1,04 ммоль/л)	0,51 [0,4; 0,65]	0,49 [0,39; 0,65]	0,52 [0,42; 0,6]	0,648
ТГ (N <1,7 ммоль/л)	1,21 [0,87; 1,5]	0,92 [0,74; 1,45]	1,18 [1,04; 1,37]	0,128

Примечание: ОХ – общий холестерин, ЛПНП - липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, N – нормальные значения, n – количество наблюдений, * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

В рамках исследования также проводился сравнительный анализ активности острофазовых показателей у пациентов обеих групп до проведения ПХТ. На момент включения в обеих группах отмечалось исходное повышение СРБ и ферритина, однако, межгрупповое различие без статистической значимости (p>0,05). Исходный уровень СОЭ, ЛДГ и фибриногена в обеих группах были в пределах референсных значений, также, межгрупповое различие не достигли значимости (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Исходные значения острофазовых показателей у пациентов обеих групп

Показатель	Обе группы (n=50)	Группа 1 (n=25)	Группа 2 (n=25)	p
СОЭ, N 2-16 мм/час (по Панченкову)	15 [8; 25]	14 [7; 20]	16 [9; 33]	0,155
СРБ, N 0-5 мг/л	6,9 [4,3; 14,2]	6,8 [2,6; 27,1]	7,25 [5,3; 10,75]	0,748
Ферритин, N 7-200 нг/мл	215 [73,8; 348]	237,5 [56,75; 387]	209 [74,8; 348]	0,891
ЛДГ, N 240-480 ед/л	271 [205; 315]	267 [202; 306]	283 [217; 361]	0,433
Фибриноген, N 1,8-4,0 г/л	3,1 [2,59; 4,27]	3,06 [2,46; 4,58]	3,74 [2,78; 4,27]	0,383
Примечание: СРБ – С-реактивный белок, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, N – нормальные значения, n – количество наблюдений.				

3.1.2. Сравнительный анализ электрокардиографических параметров у пациентов обеих групп до проведения полихимиотерапии

При анализе исходных данных ЭКГ у пациентов Группы 2 достоверно чаще встречались признаки гипертрофии ЛЖ, что обусловлено сопутствующими ССЗ. Межгрупповое сравнение по другим параметрам не достигло статистической значимости (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Сравнительные ЭКГ-данные пациентов обеих групп до проведения полихимиотерапии

Показатель	Группа 1 (n=25)	Группа 2 (n=25)	p
Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, n (%)	2 (8)	10 (40)	0,018*
Средний QTc, сек	0,413±0,025	0,421±0,047	0,328
Средний QRS, сек	0,092±0,014	0,095±0,016	0,625
Синусовая аритмия, n (%)	2 (8)	5 (20)	0,395
Экстрасистолы наджелудочковые единичные, n (%)	3 (12)	5 (20)	0,702
Фибрилляция предсердий, n (%)	0 (0)	0 (0)	-

Продолжение Таблицы 3.4

Экстрасистолы желудочковые единичные n (%)	1 (4)	4 (16)	0,349
АВ-блокада любой степени, n (%)	0 (0)	2 (8)	-
Нарушение процессов реполяризации, n (%)	3 (12)	8 (32)	0,171
Депрессия ST, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Примечание: QTc – интервал QT скорректированный, QRS – интервал QRS, АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада, ST – сегмент ST, n – количество наблюдений, * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).			

3.1.3. Сравнительный анализ специфических лабораторных данных у пациентов обеих групп до проведения полихимиотерапии

По результатам анализа выявлено, что исходный уровень ET-1 в обеих группах находился выше референсных значений. Уровень sVCAM-1 и VEGF у пациентов Группы 1 и 2 находились в пределах референсных значений в обеих группах. Межгрупповое различие по всем данным маркерам статистически незначимо (p>0,05) (Рисунок 3.1) (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Исходные уровни маркеров дисфункции эндотелия в изучаемых группах до проведения полихимиотерапии

Параметр	Обе группы (n=50)	Группа 1 (n=25)	Группа 2 (n=25)	p
ET-1 (N <3 пг/мл)	5,63 [4,62; 7,1]	5,39 [4,6; 7,21]	5,72 [5,4; 6,63]	0,661
sVCAM-1 (N <1856 нг/мл)	33,04 [29,58; 43,73]	33,71 [29,37; 42,94]	32,16 [29,79; 46,16]	0,880
VEGF (N <691 пг/мл)	61,1 [34; 96,9]	50,95 [38; 97,7]	72,2 [32,5; 96]	0,677
Примечание: ET-1 – эндотелин-1, sVCAM-1 – растворимая форма молекулы адгезии сосудистых клеток 1-го типа, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, N – нормальные значения, n – количество наблюдений.				

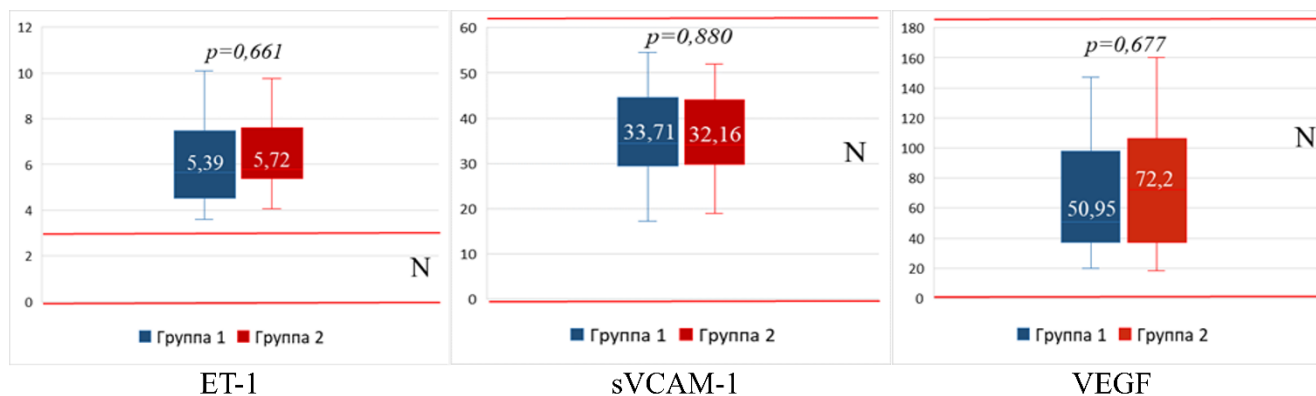


Рисунок 3.1 – Исходный уровень биомаркеров дисфункции эндотелия в исследуемых группах

3.1.4. Сравнительный анализ специфических инструментальных показателей у пациентов обеих групп до проведения полихимиотерапии

До начала специфического лечения у пациентов обеих исследуемых когорт регистрировались признаки ДЭ магистральных сосудов, подтверждённые снижением показателя PS ниже диагностического порога в 10 мс. При этом наиболее выраженные нарушения фиксировались в Группе 2, о чём свидетельствовало наличие статистически значимого межгруппового различия ($p=0,029$).

Параллельно выявлялись признаки структурного ремоделирования сосудистой стенки крупных артерий (аорты и плечевой артерии), отражающиеся в росте индекса жёсткости (aSI). Данный показатель у пациентов Группы 2 был достоверно выше по сравнению с когортой низкого и промежуточного риска ($p=0,025$), что указывает на более тяжёлую степень сосудистых изменений.

Анализ микроциркуляторного звена также подтвердил наличие ДЭ: в обеих группах величина индекса окклюзии (IO) снижалась ниже уровня 1,8. Однако у больных Группы 2 значения IO были статистически значимо ниже, чем у пациентов Группы 1 ($p=0,033$), что интерпретируется как более выраженное поражение артериол при высоком или крайне высоком уровне КВТ-риска.

Кроме того, на уровне артериол в обеих когортах выявлялись структурные изменения сосудистой стенки, характеризующиеся увеличением индекса ригидности (RI) более 30%. Межгрупповой анализ показал достоверные различия:

степень выраженности данного показателя в Группе 2 была значительно выше, чем в Группе 1 ($p=0,019$) (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Исходные структурно - функциональные параметры сосудов в обеих группах по данным фотоплетизмографии

Параметр	Обе группы (n=50)	Группа 1 (n=25)	Группа 2 (n=25)	p
<i>Структурные параметры</i>				
aSI, N <8 м/с	9,2 [7,8; 10,1]	8,7 [7,3; 9,5]	9,9 [9,7; 10,4]	0,025*
RI, N <30 %	37,2 [30,5; 41]	34 [29,4; 38,8]	39 [37,1; 44,1]	0,019*
<i>Функциональные параметры: проба с реактивной гиперемией (окклюзионная проба)</i>				
IO, N >1,8	1,55 [1,3; 1,85]	1,7 [1,4; 1,9]	1,4 [1,2; 1,7]	0,033*
PS, N >10 мс	7,8 [6,15; 9,45]	8,6 [7,2; 10,2]	7,4 [6,2; 8,4]	0,029*
Примечание: aSI – индекс жёсткости, RI – индекс отражения, PS – сдвиг фаз, IO – индекс окклюзии, N – нормальные значения, n – количество наблюдений, * – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).				

В ходе оценки состояния МЦР в обеих исследуемых группах выявлены признаки капиллярной дисфункции, проявлявшиеся снижением плотности капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией (ПКСрг), процента перфузируемых капилляров (ППК) и процента капиллярного восстановления (ПКВ). При этом изменения были более выражены в Группе 2, о чём свидетельствовало достоверное межгрупповое различие по показателю ПКСрг ($p=0,002$). Кроме того, в обеих группах зафиксированы структурные изменения капиллярной сети, характеризующиеся снижением плотности капиллярной сети в покое (ПКСП) и плотности капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией (ПКВво). Аналогично в Группе 2 отмечалась более выраженная степень структурных изменений, что подтверждается статистически значимым межгрупповым различием по данным показателям (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Исходные структурно - функциональные параметры сосудов в обеих группах по данным компьютерной видеокапилляроскопии

Параметр	Обе группы (n=50)	Группа 1 (n=25)	Группа 2 (n=25)	p
<i>Структурные параметры</i>				
ПКСп, N ≈ 53 кап/мм ²	47 [43; 51]	48 [45; 52]	44,5 [42; 47,5]	0,02*
ПКСво, N ≈ 87 кап/мм ²	64 [56; 71]	67 [63; 72]	59 [53,5; 65,5]	0,013*
<i>Функциональные параметры: проба с реактивной гиперемией (окклюзионная проба)</i>				
ПКСрг, N ≈ 59 кап/мм ²	51 [46,5; 54]	52 [49; 57]	48,5 [46; 53]	0,002*
ППК, N ≈ 92,5%±5,3 %	83,44 [77,68; 90,78]	84,31 [78,37; 92,64]	82,43 [77,02; 90]	256
ПКВ, N ≈ 16,5±7,1 %	7,29 [5,83; 9,07]	7,69 [6,17; 9,37]	7,1 [5,56; 7,84]	0,229
Примечание: ПКСп – плотность капиллярной сети в покое, ПКСво – плотности капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией, ПКСрг – плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией, ППК - процент перфузируемых капилляров; ПКВ – процент капиллярного восстановления, N – нормальные значения, n – количество наблюдений, * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).				

3.2. Анализ динамики основных клинических, стандартных и специфических лабораторно-инструментальных показателей у пациентов обеих групп после 3-4 курсов полихимиотерапии

3.2.1. Анализ динамики факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и получаемой кардиопротективной терапии у пациентов обеих групп после 3-4 курсов полихимиотерапии

В процессе лечения АА-содержащей ПХТ было зафиксировано увеличение случаев возникновения АГ у пациентов обеих групп: в Группе 1 на 32% (с 4 до 12 случаев), а в Группе 2 на 8% (с 17 до 19 случаев). Наряду с этим на фоне проведения 3-4 курсов ПХТ отмечалось увеличение частоты дислипидемии: в Группе 1 – на 24% (с 6 до 12 случаев), в Группе 2 – на 8% (с 17 до 19 случаев) (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Динамика изменений факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний до и после 3-4 курсов полихимиотерапии у пациентов обеих групп

Параметр	Группа 1, n=25		Группа 2, n=25		p
	До ПХТ 1	После ПХТ 2	До ПХТ 3	После ПХТ 4	
Артериальная гипертензия, n (%)	4 (16)	12 (48)	17 (68)	19 (76)	$p_{1-3}=0,02^*$ $p_{2-4}=0,252$ $p_{1-2}=0,031^*$ $p_{3-4}=0,5$
Дислипидемия, n (%)	6 (24)	12 (48)	17 (68)	19 (76)	$p_{1-3}=0,140$ $p_{2-4}=0,778$ $p_{1-2}=0,031^*$ $p_{3-4}=0,5$
Примечание: ПХТ – полихимиотерапия, n – количество наблюдений, * – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).					

В ходе проведения ПХТ отмечалось статистически значимое увеличение числа пациентов, которым потребовалась дополнительная фармакологическая коррекция, включавшая назначение антигипертензивных средств, препаратов для контроля сердечного ритма, а также гиполипидемической терапии. Данная динамика напрямую была связана с развитием нежелательных явлений, ассоциированных с противоопухолевым лечением.

Так, в процессе наблюдения в Группе 1 зафиксировано достоверное возрастание количества больных, получавших иАПФ либо БРА II: их число достигло 11 пациентов (44%). Наряду с этим установлено статистически значимое увеличение частоты применения ББ, назначенных к моменту после трёх курсов терапии 13 пациентам (52%). Рост числа случаев дислипидемии на фоне лечения обусловил необходимость в назначении гиполипидемических препаратов. В итоге количество пациентов, получавших данную терапию в Группе 1, составило 10 человек (Рисунок 3.2).

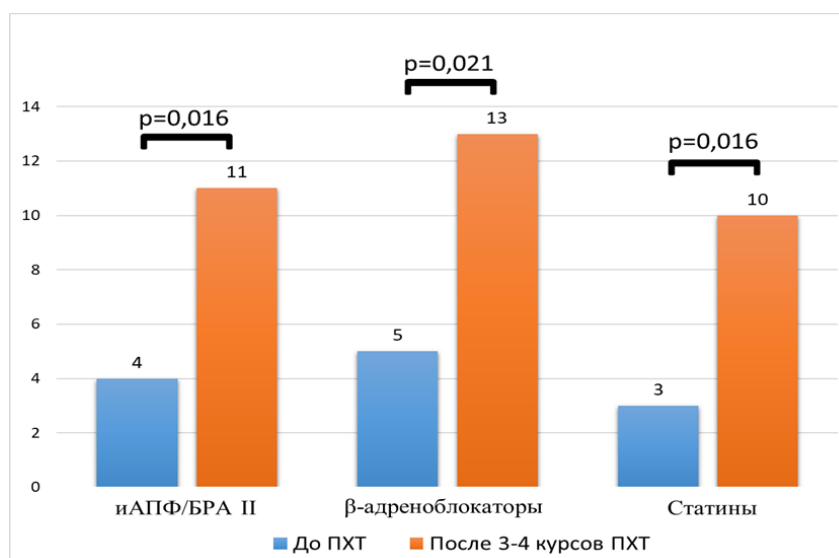


Рисунок 3.2 – Динамика назначения кардиопротективной терапии у пациентов Группы 1

По завершении 3-4 курсов ПХТ в обеих исследуемых группах не зафиксировано случаев острого коронарного синдрома, ОНМК, СН, тромботических осложнений, а также жизнеугрожающих нарушений ритма.

3.2.2. Анализ динамики стандартных лабораторных показателей у пациентов обеих групп после 3-4 курсов полихимиотерапии

В ходе проведения ПХТ у пациентов обеих исследуемых групп зафиксировано статистически значимое снижение уровня гемоглобина на 10,6% и числа лейкоцитов на 35,5%. При этом межгрупповые различия по данным показателям после ПХТ не достигали уровня достоверности. Параллельно отмечалась тенденция к увеличению концентрации глюкозы в сыворотке, однако без статистической значимости ($p=0,054$). Показатели тромбоцитов, креатинина и СКФ в динамике значимых изменений не продемонстрировали.

Обнаруженные цитопении, включавшие лейкопению, нейтропению и анемию, интерпретируются как следствие миелотоксического действия цитостатических препаратов и соответствуют ожидаемому спектру проявлений химиотерапевтической токсичности (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Динамика стандартных лабораторных показателей у пациентов обеих групп после 3-4 курсов полихимиотерапии

Показатель	Обе группы (n=50)		Группа 1 (n=25)		Группа 2 (n=25)		p
	До ПХТ 1	После ПХТ 2	До ПХТ 3	После ПХТ 4	До ПХТ 5	После ПХТ 6	
Гемоглобин (N 120-160 г/л)	132 [117; 141]	118 [106; 125]	136 [126; 144]	121 [109; 132]	124 [120; 136]	115 [106; 123]	p ₁₋₂ <0,001* p ₃₋₄ =0,003* p ₅₋₆ =0,001* p ₃₋₅ =0,109 p ₄₋₆ =0,229
Тромбоциты (N 180-320 *10 ⁹ /л)	248 [192; 296]	231 [189; 288]	260 [192; 298]	243 [189; 288]	237 [188; 275]	228 [185,5 ; 285]	p ₁₋₂ =0,735 p ₃₋₄ =0,563 p ₅₋₆ =0,977 p ₃₋₅ =0,140 p ₄₋₆ =0,697
Лейкоциты (N 4,0-11,0 *10 ⁹ /л)	7,09 [5,64; 9,82]	4,57 [3,3; 6,3]	7,08 [5,64; 10,72]	4,77 [3,93; 7,39]	7,10 [5,88; 9,08]	4,2 [3,1; 6,1]	p ₁₋₂ <0,001* p ₃₋₄ =0,008* p ₅₋₆ =0,001* p ₃₋₅ =0,877 p ₄₋₆ =0,205
Абсолютное число нейтрофилов (N 1,5-8,9 *10 ⁹ /л)	3,54 [2,83; 5,1]	3,1 [2,3; 4,2]	3,88 [2,83; 6,27]	3,17 [2,51; 5,5]	3,4 [2,95; 4,2]	2,69 [2,13; 4,0]	p ₁₋₂ =0,092 p ₃₋₄ =0,339 p ₅₋₆ =0,123 p ₃₋₅ =0,372 p ₄₋₆ =0,069
Глюкоза (N 3,3-5,9 ммоль/л)	5,52 [4,79; 6,6]	6 [5,26; 6,9]	4,86 [4,68; 6,15]	5,29 [4,88; 6,1]	6,21 [5,35; 7,2]	6,5 [5,9; 8,4]	p ₁₋₂ =0,054 p ₃₋₄ =0,216 p ₅₋₆ =0,058 p ₃₋₅ =0,02* p ₄₋₆ =0,01*
Креатинин (N 53,0-97,0 мкмоль/л)	85 [76; 103]	84 [77; 102]	82 [76; 92]	80 [76; 86]	92 [80; 117]	93 [79,5; 120,5]	p ₁₋₂ =0,664 p ₃₋₄ =0,647 p ₅₋₆ =0,808 p ₃₋₅ =0,06 p ₄₋₆ =0,054
СКФ (СКД- ЕPI) (N 85- 135 мл/мин/ 1,73 м ²)	83,75 [67,38; 98]	82,19 [69,6; 97]	86,79 [75,33; 106,45]	91,16 [72,12; 103,28]	82 [54; 90]	80 [60,44 ; 91]	p ₁₋₂ =0,836 p ₃₋₄ =0,977 p ₅₋₆ =0,843 p ₃₋₅ =0,079 p ₄₋₆ =0,061

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ПХТ – полихимиотерапия, N – нормальные значения, n – количество наблюдений, * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

В процессе лечения у пациентов обеих групп наблюдалось достоверное повышение уровней ОХ, ЛПНП и ТГ. При внутригрупповом анализе динамики было установлено, что статистически значимое увеличение указанных липидных показателей произошло в Группе 1, что, вероятно, связано с отсутствием кардиопротективной терапии у пациентов данной группы. В Группе 1 отмечается повышение уровня ОХ на 20,3% ($\Delta Me = +0,93$ ммоль/л; $p < 0,001$), ЛПНП на 25,15% ($\Delta Me = +0,82$ ммоль/л; $p < 0,001$) и ТГ на 73,9% ($\Delta Me = +0,68$ ммоль/л; $p = 0,001$). В группе 2 отмечается незначительное снижение ОХ, ЛПНП и ТГ ($p > 0,05$). После ПХТ межгрупповое различие по данным маркерам остается статистически значимой ($p < 0,05$). Достоверной динамики в отношении ЛПВП и ЛПОНП в обеих группах не отмечалась, также на фоне лечения межгрупповое различие без статистической значимости ($p < 0,05$) (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Динамика показателей липидного профиля у пациентов обеих групп после 3-4 курсов полихимиотерапии

Показатель	Обе группы (n=50)		Группа 1 (n=25)		Группа 2 (n=25)		p
	До ПХТ 1	После ПХТ 2	До ПХТ 3	После ПХТ 4	До ПХТ 5	После ПХТ 6	
ОХ (N 3,2-5,6 ммоль/л)	4,2 [3,63; 4,8]	4,77 [3,71; 5,60]	4,58 [3,92; 5,28]	5,51 [5,20; 6,47]	4,03 [3,45; 4,26]	4,02 [3,36; 4,59]	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{3-4} < 0,001^*$ $p_{5-6} = 0,609$ $p_{3-5} = 0,011^*$ $p_{4-6} < 0,001^*$
ЛПНП (N 2,0-4,2 ммоль/л)	2,55 [1,91; 3,3]	2,95 [2,14; 4,08]	3,26 [2,21; 3,82]	4,08 [3,44; 5,19]	2,42 [1,76; 2,7]	2,21 [1,83; 2,54]	$p_{1-2} = 0,002^*$ $p_{3-4} < 0,001^*$ $p_{5-6} = 0,201$ $p_{3-5} = 0,01^*$ $p_{4-6} < 0,001^*$
ЛПВП (N ≥ 1 ммоль/л)	1,06 [0,91; 1,34]	1,12 [1,01; 1,40]	1,2 [0,82; 1,53]	1,27 [0,98; 1,53]	1,05 [1,01; 1,1]	1,09 [1,04; 1,30]	$p_{1-2} = 0,089$ $p_{3-4} = 0,108$ $p_{5-6} = 0,353$ $p_{3-5} = 0,307$ $p_{4-6} = 0,453$

Продолжение Таблицы 3.10

ЛПОНП (N 0,26- 1,04 ммоль/л)	0,51 [0,4; 0,65]	0.50 [0.41; 0.62]	0,49 [0,39; 0,65]	0,50 [0,38; 0,70]	0,52 [0,42; 0,6]	0,51 [0,44; 0,60]	$p_{1-2}=0,307$ $p_{3-4}=0,786$ $p_{5-6}=0,158$ $p_{3-5}=0,648$ $p_{4-6}=0,802$
ТГ (N <1,7 ммоль/л)	1,21 [0,87; 1,5]	1.34 [0.97; 1.69]	0,92 [0,74; 1,45]	1,60 [1,01; 1,93]	1,18 [1,04; 1,37]	1,15 [0,94; 1,42]	$p_{1-2}<0,001^*$ $p_{3-4}=0,001^*$ $p_{5-6}=0,658$ $p_{3-5}=0,128$ $p_{4-6}=0,036^*$
Примечание: ОХ – общий холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ТГ – триглицериды, ПХТ – полихимиотерапия, N – нормальные значения, n – количество наблюдений, * – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).							

На фоне проведения ПХТ отмечено статистически значимое снижение следующих маркеров в обеих группах: снижение уровня СРБ на 63,7% до пределов нормальных значений; снижение ферритина на 22% с последующим нормализацией его уровня; и снижение уровня ЛДГ на 26,2%. Динамика по другим маркерам оставалась незначимой (Таблица 3.11). Снижение островоспалительных маркеров свидетельствуют об эффективности проведенной ПХТ.

Таблица 3.11 - Динамика показателей острофазовых маркеров у пациентов обеих групп после 3-4 курсов полихимиотерапии

Показатель	Обе группы (n=50)		Группа 1 (n=25)		Группа 2 (n=25)		p
	До ПХТ 1	После ПХТ 2	До ПХТ 3	После ПХТ 4	До ПХТ 5	После ПХТ 6	
СОЭ, N 2-16 мм/час (по Панченкову)	15 [8; 25]	14,5 [7; 21]	14 [7; 20]	13 [8; 24]	16 [9; 33]	15 [7; 22]	$p_{1-2}=0,549$ $p_{3-4}=0,626$ $p_{5-6}=0,116$ $p_{3-5}=0,155$ $p_{4-6}=0,538$
СРБ, N 0-5 мг/л	6,9 [4,3; 14,2]	2,5 [1,2; 4,8]	6,8 [2,6; 27,1]	3,05 [0,6; 4,8]	7,25 [5,3; 10,75]	2,15 [1,2; 3,5]	$p_{1-2}<0,001^*$ $p_{3-4}=0,001^*$ $p_{5-6}=0,001^*$ $p_{3-5}=0,748$ $p_{4-6}=0,385$

Продолжение Таблицы 3.11

Ферритин, N 7-200 нг/мл	215 [73,8; 348]	167,5 [81; 330]	237,5 [56,75; 387]	193 [82; 322]	209 [74,8; 348]	145,5 [81; 345]	$p_{1-2}=0,042^*$ $p_{3-4}=0,145$ $p_{5-6}=0,241$ $p_{3-5}=0,891$ $p_{4-6}=0,944$
ЛДГ, N 240-480 ед/л	271 [205; 315]	200 [178; 230]	267 [202; 306]	195 [178; 229]	283 [217; 361]	218,5 [171,5 ; 255]	$p_{1-2}=0,01^*$ $p_{3-4}=0,032^*$ $p_{5-6}=0,012^*$ $p_{3-5}=0,433$ $p_{4-6}=0,399$
Фибриноген, N 1,8-4,0 г/л	3,1 [2,59; 4,27]	3,02 [2,42; 3,54]	3,06 [2,46; 4,58]	2,57 [2,15; 3,14]	3,74 [2,78; 4,27]	3,27 [2,98; 3,54]	$p_{1-2}=0,074$ $p_{3-4}=0,061$ $p_{5-6}=0,660$ $p_{3-5}=0,383$ $p_{4-6}=0,09$
Примечание: СРБ – С-реактивный белок, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ПХТ – полихимиотерапия, N – нормальные значения, n – количество наблюдений, * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).							

3.2.3. Анализ динамики электрокардиографических параметров у пациентов исследуемых групп после 3-4 курсов полихимиотерапии

Оценка динамики показателей ЭКГ у пациентов обеих групп в процессе проведения ПХТ проводилась после каждого курса терапии. Сравнительный анализ исходных и последующих показателей не выявил достоверных сдвигов (Таблица 3.12). Зафиксированные изменения не имели клинической значимости и не обладали прогностической ценностью в отношении ССО.

Таблица 3.12 - Динамика электрокардиографических параметров после 3-4 курсов полихимиотерапии у пациентов обеих групп

Показатель	Группа 1 (n=25)		Группа 2 (n=25)		p
	До ПХТ 1	После ПХТ 2	До ПХТ 3	После ПХТ 4	
Признаки гипертрофии миокарда ЛЖ, n (%)	2 (8)	3 (12)	10 (40)	12 (48)	$p_{1-2}=0,317$ $p_{3-4}=0,257$ $p_{1-3}=0,018^*$ $p_{2-4}=0,012^*$

Продолжение Таблицы 3.12

Средний QTс, сек	0,413± 0,025	0,415± 0,021	0,421± 0,047	0,424± 0,025	p ₁₋₂ =0,549 p ₃₋₄ =0,626 p ₁₋₃ =0,328 p ₂₋₄ =0,255
Средний QRS, сек	0,092± 0,014	0,093± 0,018	0,095± 0,016	0,097± 0,015	p ₁₋₂ =0,749 p ₃₋₄ =0,826 p ₁₋₃ =0,625 p ₂₋₄ =0,372
Синусовая аритмия, n (%)	2 (8)	4 (16)	5 (20)	8 (32)	p ₁₋₂ =0,157 p ₃₋₄ =0,083 p ₁₋₃ =0,395 p ₂₋₄ =0,520
Экстрасистолы наджелудочков ые единичные, n (%)	3 (12)	5 (20)	5 (20)	7 (28)	p ₁₋₂ =0,157 p ₃₋₄ =0,317 p ₁₋₃ =0,702 p ₂₋₄ =0,742
Фибрилляция предсердий, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Экстрасистолы желудочковые единичные, n (%)	1 (4)	2 (8)	4 (16)	6 (24)	p ₁₋₂ =0,317 p ₃₋₄ =0,157 p ₁₋₃ =0,349 p ₂₋₄ =0,247
АВ-блокада любой степени, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	3 (12)	p ₃₋₄ =0,317 p ₁₋₃ =0,490 p ₂₋₄ =0,235
Нарушение процессов реполяризации, n (%)	3 (12)	6 (24)	8 (32)	10 (40)	p ₁₋₂ =0,083 p ₃₋₄ =0,157 p ₁₋₃ =0,171 p ₂₋₄ =0,364
Депрессия ST, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Примечание: ПХТ – полихимиотерапия, ЛЖ – левый желудочек, QTс – интервал QT корректированный, QRS – интервал QRS, ST – сегмент ST, АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада, n – количество наблюдений, * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).					

3.2.4. Анализ динамики специфических лабораторных маркеров дисфункции эндотелия у пациентов обеих групп после 3-4 курсов полихимиотерапии

После 3-4 курсов специфической терапии наблюдается достоверное повышение уровня ET-1 у всех пациентов (p=0,045). Однако, при анализе по

группам динамика маркера ET-1 разнонаправленная: в Группе 1 наблюдается статистически значимое повышение уровня данного маркера на 33,4% ($\Delta Me = +1,8$ пг/мл; $p = 0,003$), а в Группе 2 отмечается незначительное снижение его уровня на 7,17% ($\Delta Me = -0,41$ пг/мл; $p = 0,441$). Межгрупповое различие по данному маркеру после курсов ПХТ статистически значимое ($p = 0,037$). В обеих группах наблюдается незначимое повышение уровня sVCAM-1: в Группе 1 на 7,5% ($\Delta Me = +2,53$ нг/мл; $p = 0,744$), в Группе 2 на 25,5% ($\Delta Me = +8,21$ нг/мл; $p = 0,889$). Межгрупповое различие после лечения также статистически незначимое ($p = 0,539$). Динамика уровня VEGF в обеих группах незначимо повышалась: в Группе 1 отмечается тенденция к повышению уровня маркера на 82% ($\Delta Me = +41,75$ пг/мл; $p = 0,073$), а в Группе 2 на 7% ($\Delta Me = +5,1$ пг/мл; $p = 0,594$). Межгрупповое различие после лечения также незначимое ($p = 0,814$) (Рисунок 3.3) (Таблица 3.13).

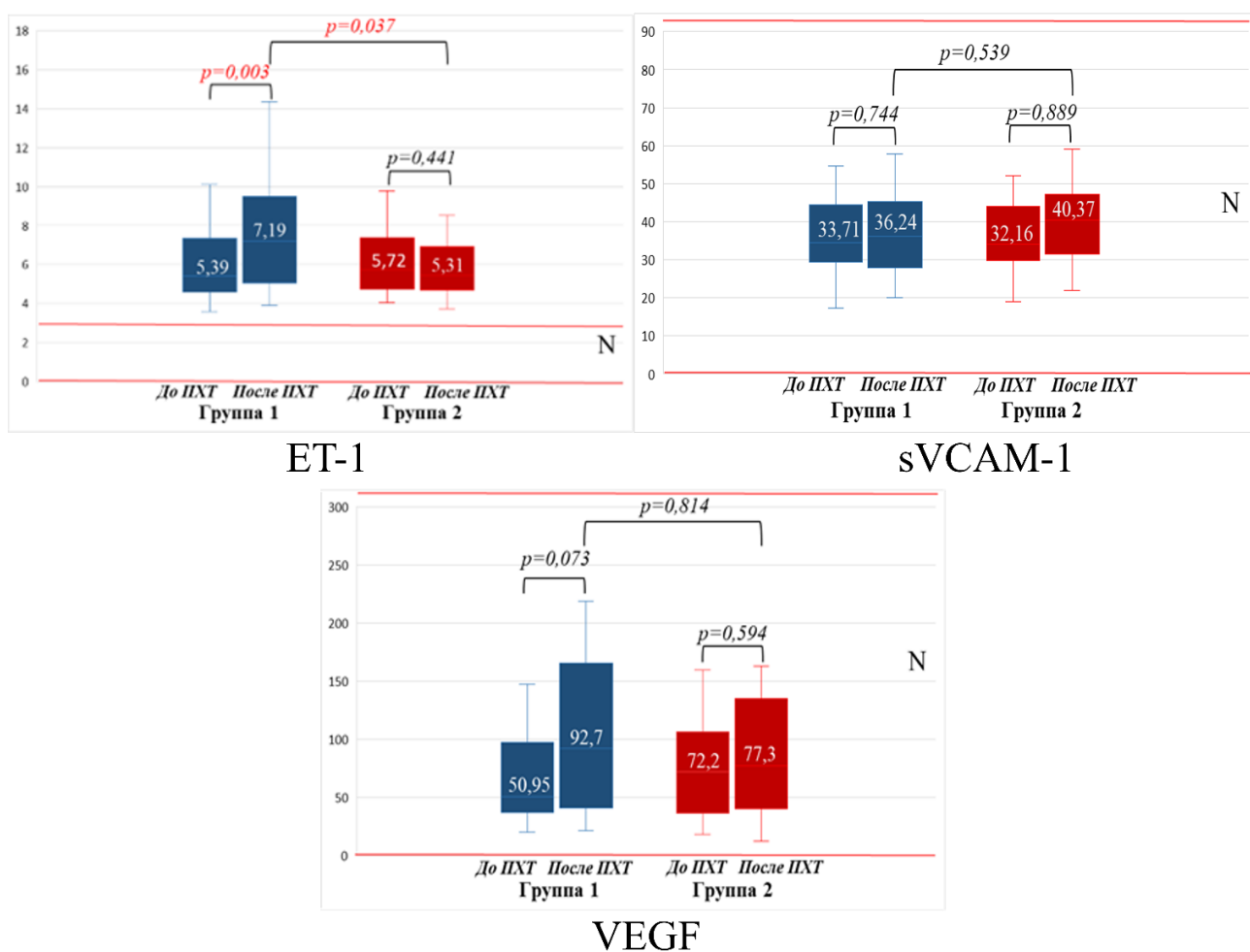


Рисунок 3.3 – Динамика уровня маркеров дисфункции эндотелия у пациентов обеих групп после 3-4 курса полихимиотерапии

Таблица 3.13 – Динамика уровня биомаркеров дисфункции эндотелия у пациентов обеих групп на фоне 3-4 курсов полихимиотерапии

Показатель	Обе группы (n=50)		Группа 1 (n=25)		Группа 2 (n=25)		p
	До ПХТ 1	После ПХТ 2	До ПХТ 3	После ПХТ 4	До ПХТ 5	После ПХТ 6	
ET-1 (N <3 пг/мл)	5,63 [4,62; 7,1]	6,41 [5,2; 9,12]	5,39 [4,6; 7,21]	7,19 [5,1; 9,3]	5,72 [5,4; 6,63]	5,31 [4,99; 5,71]	p ₁₋₂ =0,045* p ₃₋₄ =0,003* p ₅₋₆ =0,441 p ₃₋₅ =0,661 p ₄₋₆ =0,037
sVCAM-1 (N <1856 нг/мл)	33,04 [29,58; 43,73]	37,79 [29,37; 43,88]	33,71 [29,37; 42,94]	36,24 [28,34; 43,49]	32,16 [29,79; 46,16]	40,37 [33,04; 42,42]	p ₁₋₂ =0,849 p ₃₋₄ =0,744 p ₅₋₆ =0,889 p ₃₋₅ =0,880 p ₄₋₆ =0,539
VEGF (N <691 пг/мл)	61,1 [34; 96,9]	89,4 [40,7; 144,8]	50,95 [38; 97,7]	92,7 [44,8; 158,7]	72,2 [32,5; 96]	77,3 [40,7; 135,6]	p ₁₋₂ =0,287 p ₃₋₄ =0,073 p ₅₋₆ =0,594 p ₃₋₅ =0,677 p ₄₋₆ =0,814
Примечание: ET-1 – эндотелин-1, sVCAM-1 – растворимая форма молекулы адгезии сосудистых клеток 1-го типа, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, ПХТ – полихимиотерапия, N – нормальные значения, n – количество наблюдений, * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).							

3.2.5. Анализ динамики специфических инструментальных показателей у пациентов обеих групп после 3-4 курсов полихимиотерапии

Проведённый статистический анализ показал, что на фоне АА-содержащей химиотерапии во всей совокупной выборке пациентов, а также при стратифицированном межгрупповом сопоставлении, наблюдалось достоверное повышение ригидности сосудистой стенки магистральных артерий, количественно выраженное через прирост индекса aSI. У пациентов Группы 1 зарегистрировано увеличение данного показателя на 12,64% ($\Delta Me = +1,1$ м/с; $p < 0,001$), тогда как в когорте Группы 2 аналогичное усиление составило 6,06% ($\Delta Me = +0,6$ м/с; $p = 0,012$).

Помимо изменений в макрососудистом сегменте, было зафиксировано достоверное увеличение показателя RI, характеризующего тонус и эластичность

артериол. В общей выборке данный параметр продемонстрировал статистически значимый рост ($p=0,043$). При детализированной стратификации по группам прирост RI оказался достоверным лишь в Группе 1, где регистрировалось увеличение на 13,82% ($\Delta Me=+4,7\%$; $p=0,001$). В то время как у пациентов Группы 2 аналогичная положительная динамика на уровне 7,3% ($\Delta Me=+2,85\%$) не достигла статистически значимого уровня ($p=0,173$). При сравнении межгрупповых различий после завершения химиотерапии статистически достоверных расхождений по значениям aSI и RI выявлено не было, что, тем не менее, может свидетельствовать о более выраженной сосудистой ремоделирующей реакции у пациентов с изначально низким и промежуточным КВТ-риском.

Завершение курса ПХТ сопровождалось универсальным ухудшением показателей ДЭ на уровне крупных сосудов, что проявилось снижением значения параметра PS, отражающего степень функционального вовлечения эндотелия в регуляцию сосудистого тонуса. В Группе 1 это снижение составило 26,7% ($\Delta Me=-2,3$ мс; $p=0,014$), демонстрируя статистическую значимость. В Группе 2 аналогичная отрицательная динамика носила менее выраженный характер – 12,16% ($\Delta Me=-0,9$ мс) и не достигла достоверности ($p=0,116$).

Подобная тенденция прослеживалась и на микроциркуляторном уровне. У пациентов Группы 1 выявлено статистически значимое уменьшение параметра IO – на 11,76% ($\Delta Me=-0,2$; $p=0,004$), в то время как в Группе 2 снижение на 7,14% ($\Delta Me=-0,1$) не было статистически значимым ($p=0,121$). При этом межгрупповая сравнительная оценка значений PS и IO после завершения терапии также не выявила достоверных различий. Несмотря на это, фиксируемая направленность изменений позволяет предположить более выраженное прогрессирование ДЭ у больных с исходно низким и промежуточным КВТ-профилем, что может указывать на повреждение под влиянием АА (Таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Динамика структурно-функциональных параметров сосудов по данным фотоплетизмографии у пациентов обеих групп на фоне лечения

Показатель	Обе группы (n=50)		Группа 1 (n=25)		Группа 2 (n=25)		p
	До ПХТ 1	После ПХТ 2	До ПХТ 3	После ПХТ 4	До ПХТ 5	После ПХТ 6	
<i>Структурные параметры</i>							
aSI, N <8 м/с	9,2 [7,8; 10,1]	10,3 [9,3; 11,7]	8,7 [7,3; 9,5]	9,8 [9; 11,4]	9,9 [9,7; 10,4]	10,5 [10,1; 11,8]	p ₁₋₂ =0,001* p ₃₋₄ <0,001* p ₅₋₆ =0,012* p ₃₋₅ =0,025* p ₄₋₆ =0,173
RI, N <30 %	37,2 [30,5; 41]	40,7 [34,3; 48,4]	34 [29,4; 38,8]	38,7 [34,6; 57,1]	39 [37,1; 44,1]	41,85 [32,3; 46,9]	p ₁₋₂ =0,043* p ₃₋₄ =0,001* p ₅₋₆ =0,173 p ₃₋₅ =0,033* p ₄₋₆ =0,573
<i>Функциональные параметры: проба с реактивной гиперемией (окклюзионная проба)</i>							
Ю, N >1,8	1,55 [1,3; 1,85]	1,4 [1,2; 1,7]	1,7 [1,4; 1,9]	1,5 [1,2; 1,9]	1,4 [1,2; 1,7]	1,3 [1,15; 1,45]	p ₁₋₂ =0,027* p ₃₋₄ =0,004* p ₅₋₆ =0,121 p ₃₋₅ =0,019* p ₄₋₆ =0,107
PS, N >10 мс	7,8 [6,15; 9,45]	6,1 [4,8; 8,8]	8,6 [7,2; 10,2]	6,3 [5,2; 9,8]	7,4 [6,2; 8,4]	6,5 [3,9; 7,4]	p ₁₋₂ =0,046* p ₃₋₄ =0,014* p ₅₋₆ =0,116 p ₃₋₅ =0,029* p ₄₋₆ =0,307
Примечание: aSI – индекс жёсткости, RI – индекс отражения, PS – сдвиг фаз, Ю – индекс окклюзии, ПХТ – полихимиотерапия, N – нормальные значения, n – количество наблюдений, * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).							

В ходе проведённого лечения у пациентов Группы 1 фиксировались выраженные структурные изменения капиллярной сети, что проявлялось снижением показателей плотности капилляров в состоянии покоя (ПКСп) и при выполнении функциональной пробы с венозной окклюзией (ПКСво). После специфической терапии оба параметра продемонстрировали достоверное ухудшение: ПКСп снизился на 6,25% ($\Delta Me = -3$ кап/мм²; p < 0,001), а ПКСво – на 5,97% ($\Delta Me = -4$ кап/мм²; p = 0,017). В когорте Группы 2 также выявлено достоверное

снижение ПКСп на 3,37% ($\Delta Me = -1,5$ кап/мм²; $p = 0,037$), тогда как снижение ПКСво составило лишь 1,66% ($\Delta Me = -1$ кап/мм²) и не достигло уровня статистической значимости ($p = 0,149$). По окончании курсов ПХТ межгрупповые различия по данным показателям статистически значимыми не были.

При анализе функциональных характеристик МЦР выявлены признаки капиллярной дисфункции: у пациентов Группы 1 зарегистрировано достоверное снижение плотности капилляров при реактивной гиперемии (ПКСрг) на 3,84% ($\Delta Me = -2$ кап/мм²; $p < 0,001$). В Группе 2 аналогичные изменения носили менее выраженный и статистически недостоверный характер (снижение на 1,03%; $\Delta Me = -0,5$ кап/мм²; $p = 0,207$). Дополнительно в обеих группах наблюдалась тенденция к уменьшению показателей постокклюзионной плотности капилляров (ППК) и плотности капилляров во время венозной пробы (ПКВ), однако различия не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). Межгрупповые сопоставления по функциональным параметрам микроциркуляции после завершения терапии также не выявили достоверных различий (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Динамика структурно-функциональных параметров сосудов по данным компьютерной видеокапилляроскопии на фоне лечения

Показатель	Обе группы (n=50)		Группа 1 (n=25)		Группа 2 (n=25)		p
	До ПХТ 1	После ПХТ 2	До ПХТ 3	После ПХТ 4	До ПХТ 5	После ПХТ 6	
<i>Структурные параметры</i>							
ПКСп, N ≈ 53 кап/мм ²	47 [43; 51]	44 [42; 47,5]	48 [45; 52]	45 [43; 48]	44,5 [42; 47,5]	43 [42; 45]	$p_{1-2} = 0,012^*$ $p_{3-4} < 0,001^*$ $p_{5-6} = 0,037^*$ $p_{3-5} = 0,02^*$ $p_{4-6} = 0,187$
ПКСво, N ≈ 87 кап/мм ²	64 [56; 71]	61 [53,5; 66,5]	67 [63; 72]	63 [60; 70]	60 [54; 67]	59 [51,5; 64]	$p_{1-2} = 0,421$ $p_{3-4} = 0,017^*$ $p_{5-6} = 0,149$ $p_{3-5} = 0,013^*$ $p_{4-6} = 0,108$

Продолжение Таблицы 3.15

<i>Функциональные параметры: проба с реактивной гиперемией (окклюзионная проба)</i>							
ПКСрг, N ≈ 59 кап/мм ²	51 [46,5; 54]	49 [46,5; 52]	52 [49; 57]	50 [46; 53]	48,5 [46; 53]	48 [47; 51]	p ₁₋₂ =0,037* p ₃₋₄ <0,001* p ₅₋₆ =0,207 p ₃₋₅ =0,002* p ₄₋₆ =0,271
ППК, N ≈ 92,5% ±5,3 %	83,44 [77,68 ; 90,78]	82,12 [77,04; 88,46]	84,31 [78,37; 92,64]	83 [79; 87]	82,43 [77,02; 90]	81,2 [75,25; 88,46]	p ₁₋₂ =0,233 p ₃₋₄ =0,288 p ₅₋₆ =0,192 p ₃₋₅ =0,256 p ₄₋₆ =0,364
ПКВ, N ≈ 16,5 ±7,1 %	7,29 [5,83; 9,07]	7,03 [4,96; 9,03]	7,69 [6,17; 9,37]	7,57 [5,71; 8,96]	7,1 [5,56; 7,84]	6,94 [4,8; 11]	p ₁₋₂ =0,267 p ₃₋₄ =0,226 p ₅₋₆ =0,289 p ₃₋₅ =0,229 p ₄₋₆ =0,783
Примечание: ПКСп – плотность капиллярной сети в покое, ПКСво – плотности капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией, ПКСрг – плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией, ППК – процент перфузируемых капилляров, ПКВ – процент капиллярного восстановления, ПХТ – полихимиотерапия, N – нормальные значения, n – количество наблюдений, * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).							

3.3. Корреляционный анализ клинико-демографических характеристик, стандартных и специфических лабораторно-инструментальных показателей у пациентов обеих групп до проведения полихимиотерапии

3.3.1. Корреляционный анализ клинико-демографических и лабораторных характеристик со структурно-функциональными параметрами сосудов у всех пациентов до проведения полихимиотерапии

Проведённый корреляционный анализ позволил выявить статистически значимые взаимосвязи между клинико-демографическими характеристиками пациентов и СФ параметрами сосудистого русла, что подчёркивает наличие многофакторной обусловленности сосудистой регуляции при ЛПЗ.

Возрастной фактор продемонстрировал достоверную ассоциацию с характеристиками как макро-, так и микрососудистого русла. Установлена прямая

корреляция средней силы между возрастом и показателем артериальной жёсткости (aSI) ($r_s=0,399$; $p=0,013$), отражающая тенденцию к возраст-ассоциированному увеличению ригидности стенки магистральных артерий. Параллельно зафиксирована обратная корреляция между возрастом и параметром ПКСп ($r_s=-0,473$; $p=0,003$), что может свидетельствовать о прогрессирующей редукции микроциркуляторного русла с увеличением возраста пациента.

В дополнение к этому выявлены значимые корреляции гемодинамических и антропометрических параметров с функциональными показателями сосудистого звена. Так, между уровнем САД и индексом артериальной жёсткости (aSI) установлена положительная корреляционная зависимость средней силы ($r_s=0,377$; $p=0,020$), подтверждающая участие АГ в ремоделировании крупных сосудов. Одновременно обнаружена обратная корреляция между индексом массы тела и показателем реактивной гиперемии капиллярной сети (ПКСрг) ($r_s=-0,357$; $p=0,036$), что свидетельствует о снижении резервной функциональной способности микроциркуляции у пациентов с избыточной массой тела.

При анализе взаимосвязи структурно-функциональных сосудистых параметров со стадией ЛПЗ по классификации Ann Arbor выявлены следующие закономерности: прямая корреляция средней силы установлена между стадией заболевания и параметром RI ($r_s=0,367$; $p=0,030$) (Рисунок 3.4); в то же время обратная корреляция средней силы зафиксирована между стадией и параметром IO ($r_s=-0,370$; $p=0,029$) (Рисунок 3.5).

Совокупные результаты корреляционного анализа клинико-демографических и лабораторных показателей со СФ параметрами сосудов у всех пациентов до ПХТ представлены в Таблице 3.16 и формируют эмпирическую основу для последующего регрессионного моделирования и разработки прогностических шкал.

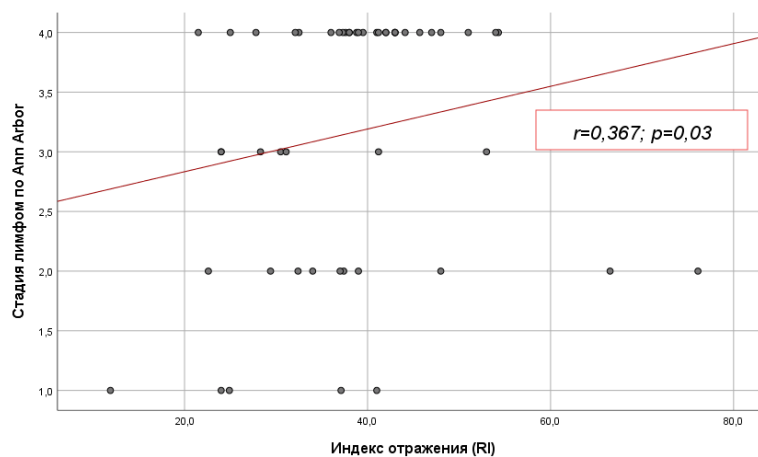


Рисунок 3.4 – корреляционная связь стадии лимфом по Ann Arbor с индексом резистентности

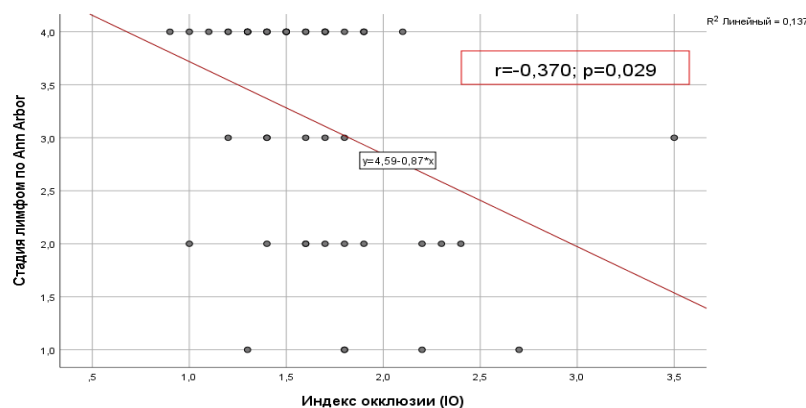


Рисунок 3.5 - корреляционная связь стадии лимфом по Ann Arbor с индексом ОККЛЮЗИИ

Таблица 3.16 – Корреляционные связи клинико-демографических и лабораторных показателей со структурно-функциональными параметрами сосудов у всех пациентов до полихимиотерапии

Параметр	Возраст, лет	САД, мм.рт.ст.	ИМТ, кг/м ²	Глюкоза, ммоль/л	Ann Arbor
aSI	$r_s=0,399$ $p=0,013^*$	$r_s=0,377$ $p=0,020^*$	н/в	н/в	н/в
RI	н/в	н/в	н/в	н/в	$r_s=0,367$ $p=0,03^*$
IO	н/в	н/в	н/в	н/в	$r_s=-0,370$ $p=0,029^*$
PS	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в
ПКСП	$r_s=-0,473$ $p=0,003^*$	н/в	н/в	н/в	н/в
ПКСрг	н/в	н/в	$r_s=-0,357$ $p=0,036^*$	$r_s=-0,435$ $p=0,009^*$	н/в

Продолжение Таблицы 3.16

ПКСво	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в
ППК	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в
ПКВ	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в
Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, aSI – индекс жёсткости, RI – индекс отражения, PS – сдвиг фаз, IO – индекс окклюзии, ПКСп – плотность капиллярной сети в покое, ПКСво – плотности капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией, ПКСрг – плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией, ППК – процент перфузируемых капилляров, ПКВ – процент капиллярного восстановления, n – количество наблюдений, * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).					

3.3.2. Корреляционный анализ маркеров воспаления со структурно-функциональными параметрами сосудов у всех пациентов до проведения полихимиотерапии

Полученные в ходе корреляционного анализа данные подтвердили наличие статистически значимых ассоциаций между системными биохимическими индикаторами воспалительно каскада и параметрами, отражающими структурно-функциональное состояние сосудистого русла на уровне как магистральных, так и микроциркуляторных компонентов. Эти взаимосвязи подчёркивают мультифакторную природу ремоделирования сосудистой стенки, включая системного воспалительного стресса.

Так, уровень СРБ продемонстрировал обратную корреляцию средней силы с показателем PS – функциональным маркером эндотелий-зависимой вазомоторной активности магистральных артерий ($r_s = -0,383$; $p = 0,018$), что свидетельствует о снижении компенсаторной сосудистой способности на фоне активированного воспалительного процесса.

Схожая зависимость выявлена между концентрацией СРБ и параметром ППК – интегральным показателем реактивности микроциркуляторного звена ($r_s = -0,331$; $p = 0,042$). Указанная взаимосвязь подтверждает, что воспалительный фон оказывает подавляющее влияние не только на крупные сосуды, но и на адаптационные механизмы капиллярного уровня.

Особое значение в интерпретации сосудистого ремоделирования приобретает лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – фермент, маркирующий гипоксическую

и цитолитическую активность. Установлена обратная корреляция между уровнем ЛДГ и ПКСп ($r_s=-0,325$; $p=0,046$), что может отражать связь между метаболическим стрессом и редукцией микроциркуляторной сети, развивающейся на фоне тканевой гипоксии и ишемического повреждения.

Не менее значимой оказалась зависимость между уровнем ферритина – маркера нарушения метаболизма железа и провоспалительного окислительного фона и показателем ПКСрг. Зафиксирована обратная корреляция средней силы ($r_s=-0,365$; $p=0,037$), указывающая на подавление функциональной вазомоторной адаптации на уровне микроциркуляции в условиях железозависимого метаболического дистресса.

Совокупность выявленных корреляционных связей (Таблица 3.17) иллюстрирует интегративный характер сосудистых нарушений, формируемых под влиянием системных воспалительных, гипоксических и метаболических факторов. Результаты подчёркивают патогенетическую сопряжённость биохимических маркеров воспаления, нарушенного окислительно-восстановительного гомеостаза с прогрессирующим ремоделированием сосудистого русла. Эти данные представляют собой важную основу для дифференцированной оценки рисков, ранней диагностики и мониторинга сосудистых осложнений у пациентов, получающих АА-содержащую химиотерапию.

Таблица 3.17 – Корреляционный анализ между маркерами воспаления и структурно-функциональными параметрами сосудов у всех пациентов

Параметр	СРБ	ЛДГ	Ферритин	СОЭ	Фибриноген
aSI	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в
RI	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в
Ю	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в
PS	$r_s=-0,383$ $p=0,018^*$	н/в	н/в	н/в	н/в
ПКСп	н/в	$r_s=-0,325$ $p=0,046^*$	н/в	н/в	н/в
ПКСрг	н/в	н/в	$r_s=-0,365$ $p=0,037^*$	н/в	н/в
ПКСво	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в

Продолжение Таблицы 3.17

ППК	$r_s=-0,331$ $p=0,042^*$	н/в	н/в	н/в	н/в
ПКВ	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в

Примечание: СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, aSI – индекс жёсткости, RI – индекс отражения, PS – сдвиг фаз, IO – индекс окклюзии, ПКСп – плотность капиллярной сети в покое, ПКСво - плотности капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией, ПКСрг – плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией, ППК – процент перфузируемых капилляров, ПКВ – процент капиллярного восстановления, n – количество наблюдений, * – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

3.3.3. Корреляционный анализ показателей липидного профиля со структурно-функциональными параметрами сосудов у всех пациентов до проведения полихимиотерапии

В ходе анализа были установлены следующие значимые корреляционные связи:

- обратная корреляционная связь умеренной силы между ОХ и параметром PS ($r_s=-0,349$; $p=0,04$);
- обратная корреляционная связь умеренной силы между ОХ и параметром ПКСп ($r_s=-0,473$; $p=0,03$);
- обратная корреляционная связь умеренной силы между ЛПНП и параметром PS ($r_s=-0,353$; $p=0,037$);
- обратная корреляционная связь умеренной силы между ЛПОНП и параметром ПКСво ($r_s=-0,365$; $p=0,029$) (Таблица 3.18).

Таблица 3.18 - Корреляционный анализ между липидами и структурно-функциональными параметрами сосудов у всех пациентов

Параметр	ОХ	ЛПНП	ЛПОНП	ЛПВП	ТГ
aSI	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в
RI	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в
IO	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в
PS	$r_s=-0,349$ $p=0,04^*$	$r_s=-0,353$ $p=0,037^*$	н/в	н/в	н/в
ПКСп	$r_s=-0,473$ $p=0,003^*$	н/в	н/в	н/в	н/в

Продолжение Таблицы 3.18

ПКС _{рг}	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в
ПКС _{во}	н/в	н/в	$r_s = -0,365$ $p = 0,029^*$	н/в	н/в
ППК	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в
ПКВ	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в

Примечание: aSI – индекс жёсткости, RI – индекс отражения, PS – сдвиг фаз, IO – индекс окклюзии, ПКС_п – плотность капиллярной сети в покое, ПКС_{во} – плотности капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией, ПКС_{рг} – плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией, ППК – процент перфузируемых капилляров, ПКВ – процент капиллярного восстановления, ОХ – общий холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, ТГ – триглицериды, n – количество наблюдений, * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

3.3.4. Корреляционный анализ маркеров дисфункции эндотелия со структурно-функциональными параметрами сосудов у всех пациентов до проведения полихимиотерапии

Анализ позволил выявить следующие значимые корреляционные связи;

- обратная корреляционная связь умеренной силы между уровнем ET-1 и параметром PS ($r_s = -0,434$; $p = 0,03$) (Рисунок 3.6);

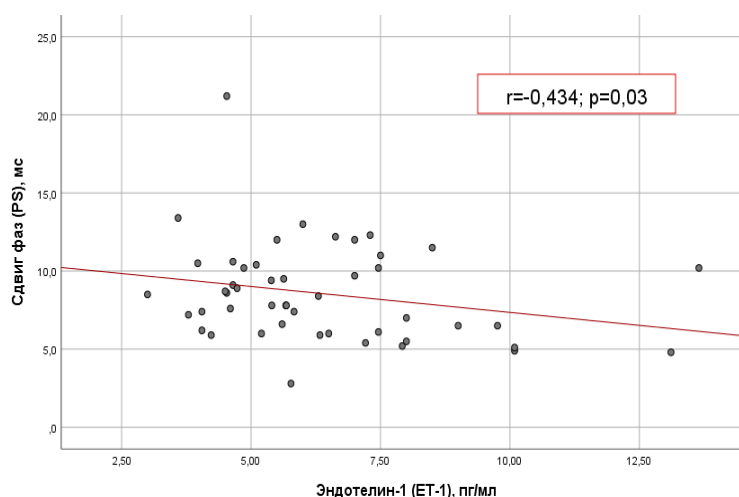


Рисунок 3.6 – Корреляционная связь между уровнем эндотелина-1 и сдвигом фаз

- обратная корреляционная связь умеренной силы между уровнем ET-1 и параметром IO ($r_s = -0,325$; $p = 0,024$) (Рисунок 3.7);

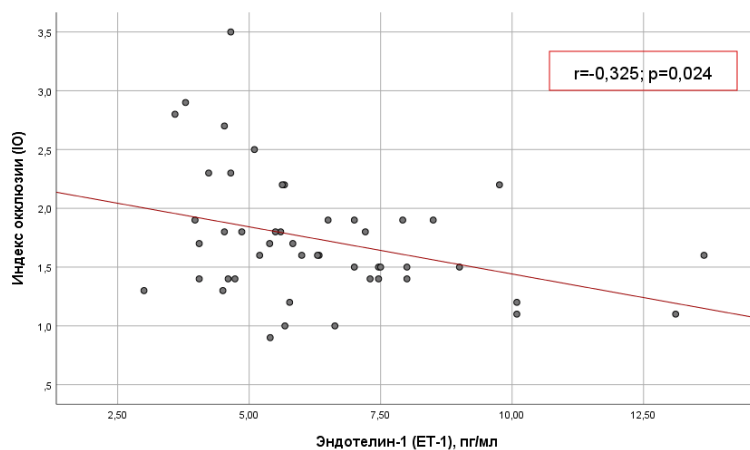


Рисунок 3.7 – Корреляционная связь между уровнем эндотелина - 1 и индексом окклюзии

– обратная корреляционная связь умеренной силы между уровнем ET-1 и параметром ПКВ ($r_s=-0,337$; $p=0,048$) (Рисунок 3.8) (Таблица 3.19).

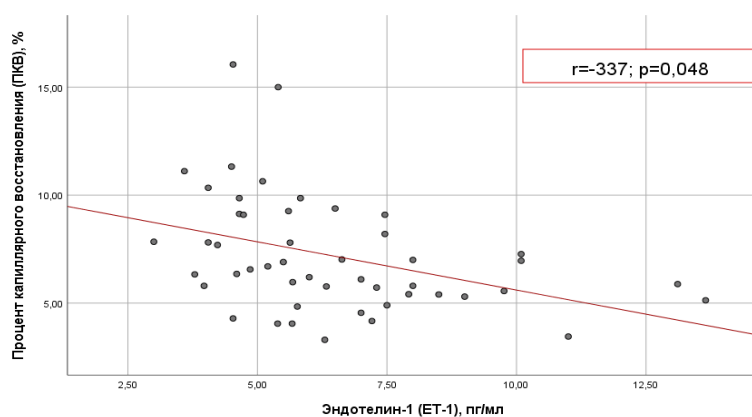


Рисунок 3.8 – Корреляционная связь между уровнем эндотелина - 1 и процентом капиллярного восстановления

Полученные результаты подтверждают достоверную значимость ET-1 как маркера ДЭ у пациентов с лимфомами.

Таблица 3.19 - Корреляционный анализ между маркерами дисфункции эндотелия и структурно-функциональными параметрами сосудов у всех пациентов до химиотерапии

Параметр	aSI	RI	IO	PS	ПКС п	ПКС рг	ПКСв о	ППК	ПКВ
ET-1	н/в	н/в	$r_s = -0,325$; $p = 0,024$	$r_s = -0,434$; $p = 0,03^*$	н/в	н/в	н/в	н/в	$r_s = -0,337$; $p = 0,048$ *
sVCAM-1	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в
VEGF	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в

Примечание: ET-1 – эндотелин-1, sVCAM-1 – растворимая форма молекулы адгезии сосудистых клеток 1-го типа, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, aSI – индекс жёсткости, RI – индекс отражения, PS – сдвиг фаз, IO – индекс окклюзии, ПКСп – плотность капиллярной сети в покое, ПКСво – плотности капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией, ПКСрг – плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией, ППК – процент перфузируемых капилляров, ПКВ – процент капиллярного восстановления, ОХ – общий холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, ТГ – триглицериды, n – количество наблюдений, * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

3.4. Оценка зависимости динамики структурно-функциональных параметров сосудов и уровня биомаркеров дисфункции эндотелия от общей кумулятивной дозы антрациклиновых антибиотиков у пациентов обеих групп после полихимиотерапии

3.4.1. Зависимость структурно-функциональных параметров сосудов от общей кумулятивной дозы антрациклиновых антибиотиков

1. У пациентов Группы 1 при оценке зависимости параметра PS от кумулятивной дозы АА было получено следующее регрессионное уравнение:

$$Y_{PS} = 12,83 - 0,02 * X_{AA},$$

где, Y_{PS} – значение PS (мс), X_{AA} – кумулятивная доза АА (мг).

Полученная зависимость характеризовалась статистически значимой обратной корреляционной связью заметной тесноты по шкале Чеддока ($r_s = -0,632$; $p = 0,001$). Регрессионная модель объясняла 27,8% дисперсии значения PS.

Исходя из коэффициента регрессии, увеличение кумулятивной дозы АА на 1 мг сопровождалось в среднем снижением параметра PS на 0,02 мс. На Рисунке 3.9 представлен график регрессионной функции.

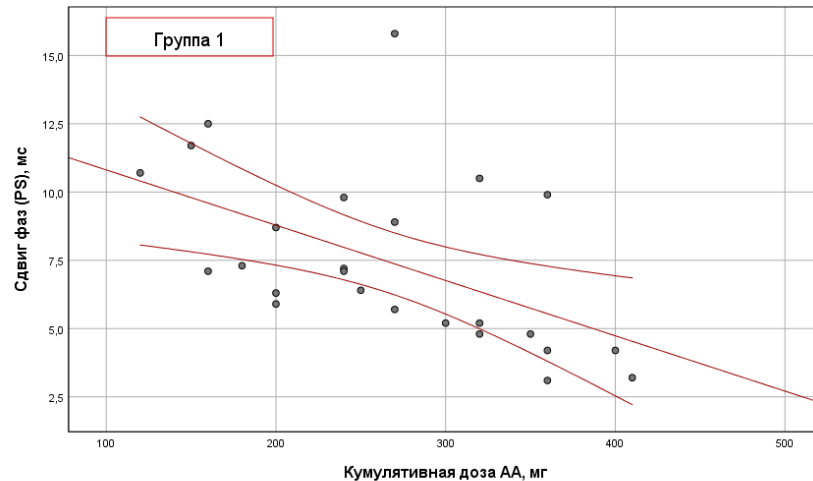


Рисунок 3.9 – Зависимость сдвига фаз от кумулятивной дозы антрациклиновых антибиотиков

2. У пациентов Группы 1 при оценке зависимости параметра IO от кумулятивной дозы АА было получено следующее регрессионное уравнение:

$$Y_{IO}=2,04-0,002*X_{AA},$$

где, Y_{IO} – значение IO (мс), X_{AA} – кумулятивная доза АА (мг).

Полученная зависимость характеризовалась статистически значимой обратной корреляционной связью умеренной тесноты по шкале Чеддока ($r_s=-0,427$; $p=0,033$). Регрессионная модель объясняла 18,8% дисперсии значения PS.

Исходя из коэффициента регрессии, увеличение кумулятивной дозы АА на 1 мг сопровождалось в среднем снижением параметра IO на 0,002. На Рисунке 3.10 представлен график регрессионной функции.

3. У пациентов обеих групп при оценке зависимости параметра ПКСп от кумулятивной дозы АА было получено следующее регрессионное уравнение:

$$Y_{ПКСп}=51,17-0,028*X_{AA},$$

где, $Y_{ПКСп}$ – значение ПКСп (кап/мм²), X_{AA} – кумулятивная доза АА (мг).

Полученная зависимость характеризовалась статистически значимой обратной корреляционной связью заметной тесноты по шкале Чеддока ($r_s = -0,559$; $p < 0,001$). Регрессионная модель объясняла 29,5% дисперсии значения ПКСП.

Исходя из коэффициента регрессии, увеличение кумулятивной дозы АА на 1 мг сопровождалось в среднем снижением параметра ПКСП на 0,028 кап/мм². На Рисунке 3.11 представлен график регрессионной функции.

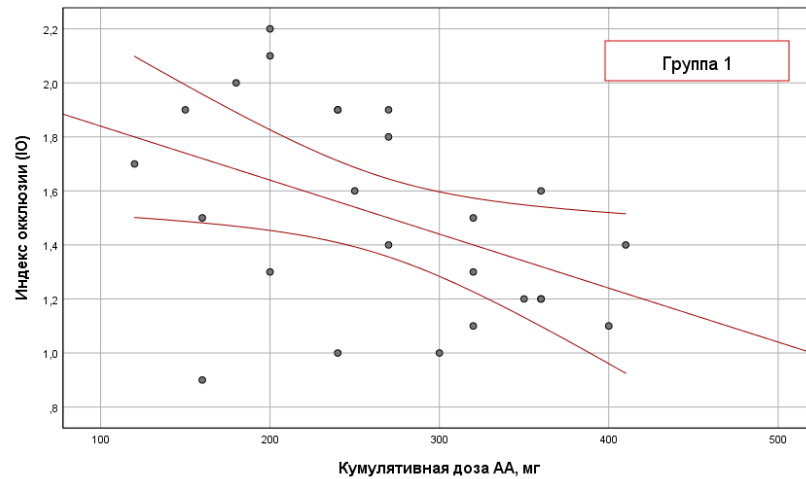


Рисунок 3.10 – Зависимость индекса окклюзии от кумулятивной дозы антрациклиновых антибиотиков

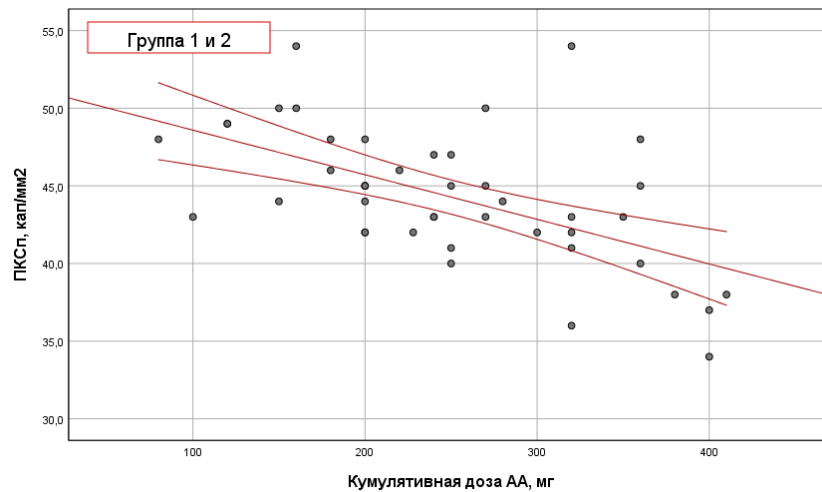


Рисунок 3.11 – Зависимость плотности капиллярной сети в покое от кумулятивной дозы антрациклиновых антибиотиков

3.4.2. Зависимость уровня эндотелина-1 от общей кумулятивной дозы антрациклиновых антибиотиков

У пациентов Группы 1 при оценке зависимости уровня ЕТ-1 от кумулятивной дозы АА было получено следующее регрессионное уравнение:

$$Y_{\text{ЕТ-1}} = 1,135 + 0,025 * X_{\text{АА}},$$

где, $Y_{\text{ЕТ-1}}$ – уровень ЕТ-1 (пг/мл), $X_{\text{АА}}$ – кумулятивная доза АА (мг).

Полученная зависимость характеризовалась статистически значимой прямой корреляционной связью заметной тесноты по шкале Чеддока ($r_s=642$; $p=0,001$). Регрессионная модель объясняла 47% дисперсии уровня ЕТ-1.

Исходя из коэффициента регрессии, увеличение кумулятивной дозы АА на 1 мг сопровождалось в среднем увеличением уровня ЕТ-1 на 0,025 пг/мл.

На рисунке 3.12 представлен график регрессионной функции.

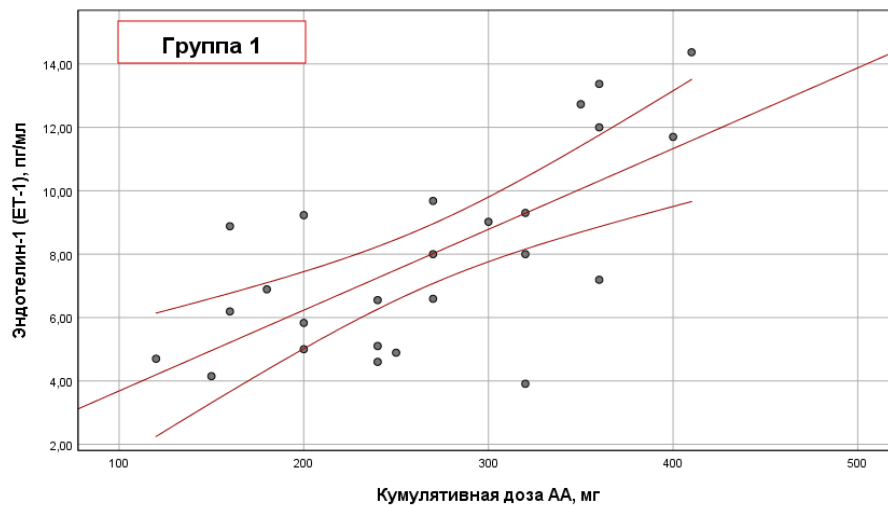


Рисунок 3.12 – Зависимость уровня эндотелина-1 от кумулятивной дозы антрациклиновых антибиотиков

3.4.3. Зависимость уровня лабораторно-инструментальных параметров от уровня артериального давления и параметров липидного профиля

В ходе исследования зафиксировано увеличение числа случаев АГ и дислипидемии, развивающихся на фоне проведения ПХТ. Учитывая данные наблюдения, а также выявленные корреляционные связи между уровнем САД, ОХ,

ЛПНП и СФ параметрами сосудов, был проведён анализ зависимости динамики лабораторно-инструментальных показателей сосудов от уровня артериального давления и параметров липидного профиля. Тем не менее, полученные регрессионные модели не достигли уровня статистической значимости.

3.5. Исходный уровень эндотелина-1 как предиктор прогрессирования дисфункции эндотелия на фоне полихимиотерапии у пациентов с низким и промежуточным кардиоваскулотоксическим риском

Учитывая выявленную статистически значимую динамику повышения концентрации ET-1 в совокупности с отрицательными сдвигами морфофункциональных параметров сосудистого русла, зафиксированными спустя три месяца после начала антрациклин-содержащей ПХТ у пациентов когорты с исходно низким/промежуточным уровнем КВТ-риска (Группа 1), по сравнению с аналогичными показателями у больных группы высокого/очень высокого риска (Группа 2), была предпринята попытка количественной оценки прогностической значимости ET-1 в контексте прогнозирования прогрессирования ДЭ.

В качестве клинически значимых целевых исходов были определены два функциональных маркера сосудистой регуляции: показатель PS, отражающий эндотелий-зависимую вазомоторную активность магистральных артерий, и индекс Ю, характеризующий микроциркуляторную реактивность артериол. Для верификации предикторной ценности базовых уровней ET-1 применён ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic), направленный на построение кривых чувствительности и специфичности для оценки дискриминирующей способности данного биомаркера в отношении указанных сосудистых конечных точек.

1. При анализе зависимости между уровнем ET-1 и снижением PS была построена ROC-кривая, площадь под которой составила $0,772 \pm 0,097$, при 95% доверительном интервале (ДИ): 0,582-0,962. Модель продемонстрировала статистическую значимость ($p=0,031$), что подтверждает достоверность предиктивной способности. Оптимальное пороговое значение ET-1,

соответствующее максимальному значению индекса Юдена, определено на уровне 4,98 пг/мл. Превышение или равенство данной величине ассоциировалось с высоким риском прогрессирования ДЭ, проявляющейся снижением параметра PS. Диагностическая чувствительность и специфичность модели составили 76,5% и 75% соответственно, что указывает на хорошую сбалансированность прогностических характеристик (Рисунок 3.13).

2. Аналогичный подход применялся для оценки взаимосвязи между уровнем ET-1 и снижением Ю. ROC-анализ показал площадь под кривой $0,743 \pm 0,108$, с 95% ДИ: 0,532-0,954. Полученная модель также достигла статистической значимости ($p=0,048$), что подтверждает достоверную предсказательную силу биомаркера в отношении изменений микроциркуляторного компонента. Пороговое значение ET-1 в данном случае также составило 4,98 пг/мл, с чувствительностью 75% и специфичностью 77,8% (Рисунок 3.14).

Таким образом, в обоих случаях уровень ET-1 $\geq 4,98$ пг/мл может рассматриваться в качестве условно-клинического cut-off, при превышении которого существенно возрастает вероятность сосудистых нарушений, ассоциированных с ДЭ, как на уровне крупных артерий, так и на уровне артериол.

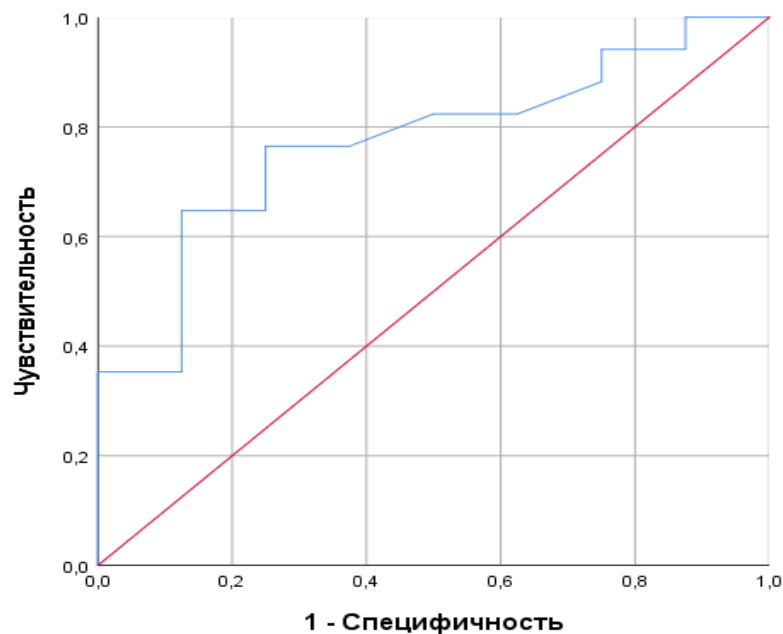


Рисунок 3.13 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности прогрессирования ДЭ на уровне крупных сосудов (параметр сдвиг фаз) от уровня эндотелина-1

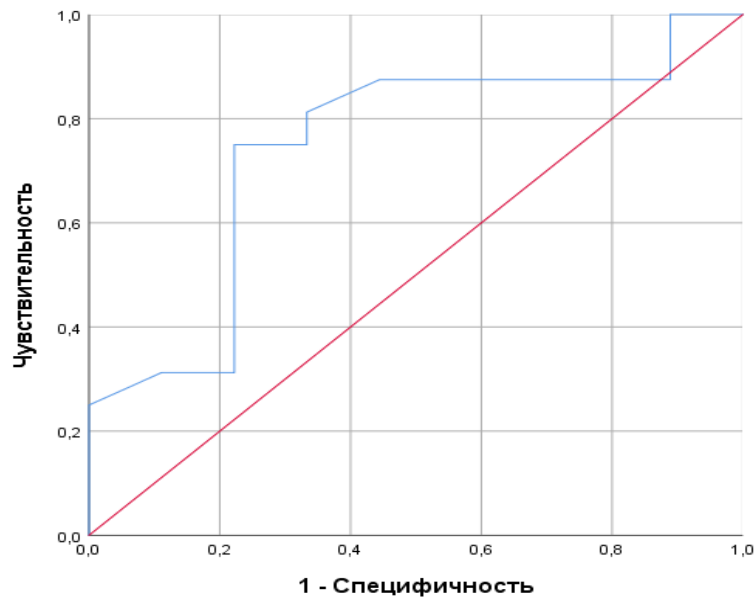


Рисунок 3.14 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности прогрессирования ДЭ на уровне мелких сосудов (параметр индекс окклюзии) от уровня эндотелина-1

3.6. Клинический пример

Клиническое наблюдение пациентки А., 34 лет, проводилось в условиях гематологического отделения Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). У больной был установлен диагноз: классическая лимфома Ходжкина, вариант – нодулярный склероз, стадия II В/а, осложнённая наличием массивного средостенного поражения (Bulky disease).

При первичном клинико-физикальном обследовании фиксировался неспецифический симптомокомплекс, включавший эпизоды загрудинного дискомфорта, субфебрилитет (с максимальной температурой до 37,2 °С), ночные эпизоды гипергидроза и выраженную астенизацию. Совокупность субъективных жалоб и объективных данных указывала на наличие системной воспалительной активности в сочетании с лимфопролиферативным процессом.

Диагностический алгоритм включал проведение пункционной биопсии опухолевого конгломерата в средостении. Морфологическая верификация осуществлялась посредством гистологического и иммуногистохимического исследования, по результатам которых подтверждён диагноз лимфомы Ходжкина,

нодулярный склероз. В рамках стадирования заболевания выполнено позитронно-эмиссионная томография, на основании которого выявлено гиперметаболически активное образование в переднем средостении, размерами 71×58×79 мм с максимальным уровнем метаболической активности SUV_{max}=15,8, соответствующим высокой пролиферативной активности опухолевой ткани.

Дополнительно в процессе визуализации были зафиксированы гепатомегалия с признаками дисциркуляторных изменений при отсутствии патологической метаболической активности, а также умеренная спленомегалия, не сопровождавшаяся клинико-функциональными нарушениями. Данные свидетельствуют о вовлечении органов ретикулоэндотелиальной системы без достоверных признаков системного диссеминирования по данным позитронно-эмиссионной томографии.

Кардиоваскулярный анамнез пациентки расценивался как относительно неотягощённый. Несмотря на наличие семейной предрасположенности к ССЗ и зарегистрированную гиперхолестеринемию, верифицированных клинических проявлений атеросклеротического поражения сосудов, ИБС либо других манифестных ССЗ на момент включения в исследование не наблюдалось. Характер нарушений липидного обмена, по всей вероятности, носил вторичный либо диетологически обусловленный характер и мог рассматриваться как метаболическая реакция на фоновый онкогематологический процесс.

Исходя из интегральной стратификации по шкале КВТ-риска, пациентка была отнесена к группе низкого риска и, в соответствии с действующими рекомендациями, не нуждалась в инициации кардиопротективной терапии на этапе планирования противоопухолевого лечения.

Терапевтическая стратегия была сформирована на основе положений «Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний» (2018), в соответствии с которыми пациентке была назначена индукционная полихимиотерапия по протоколу ВЕАСОРР. Данный протокол включал следующие компоненты:

- Блеомицин;
- Этопозид;
- Доксорубицин (АА);
- Циклофосфан;
- Винбластин;
- Дакарбазин;
- Преднизолон.

Совокупная кумулятивная доза доксорубицина, введённая в рамках курса ПХТ, составила 180 мг, но при наличии фоновых факторов всё же требует последующего динамического мониторинга состояния ССС.

На этапе первичного клинико-лабораторного обследования, предшествовавшего инициации ПХТ, у пациентки были зарегистрированы повышенные уровни биомаркеров системного воспалительного ответа. В ходе проводимого противоопухолевого лечения наблюдалась положительная динамика указанных показателей с их тенденцией к снижению, что расценивалось как опосредованный эффект цитостатического контроля над основным заболеванием.

Однако параллельно зафиксированы неблагоприятные сдвиги в ряде метаболических и гемодинамических параметров. На фоне ПХТ отмечалось усугубление дислипидемических нарушений, а также прогрессирующий рост артериального давления и ЧСС. Указанные изменения потребовали инициации медикаментозной коррекции, позволившей добиться стабилизации клинических показателей (Таблица 3.20).

Таблица 3.20 - Динамика стандартных лабораторных показателей пациентки А. до и после 4 курсов полихимиотерапии

Показатель	До ПХТ	После 4 курсов ПХТ
<i>Динамика стандартных лабораторных тестов</i>		
Гемоглобин, N 117-160 г/л	129	112
Лейкоциты, N 4,0-11,0*10 ⁹ клеток/л	10,6	5,43
Абсолютное количество нейтрофилов, N 1,5-7*10 ⁹ клеток/л	8,1	3,63
Тромбоциты, N 150-450*10 ⁹ клеток/л	229	352

Продолжение Таблицы 3.20

Уровень глюкозы, N 4,1-5,9 ммоль/л	4,53	4,88
Креатинин, N 44-97 мкмоль/л	78	82
СКФ (СКД-ЕРІ), N 80-120 мл/мин	105	99,14
Уровень общего холестерина, N 3,2-5,6 ммоль/л	6,72	7,63
Уровень ЛПНП, N <3,0 ммоль/л	4,07	5,19
Уровень ЛПВП, N \geq 1 ммоль/л	2	2,05
Уровень триглицеридов, N <1,7 ммоль/л	0,82	1,74
СРБ, N 0-5 мг/л	7,6	0,4
Ферритин, N 7-200 нг/мл	314	272
ЛДГ, N 240-480 ед/л	276	181
Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ПХТ – полихимиотерапия, N – нормальные значения, ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СРБ – С-реактивный белок, ПХТ – полихимиотерапия.		

Особое внимание привлекли результаты пальцевой ФПГ (Рисунок 3.15) и КВК околоногтевого ложа и кожи пальцев (Рисунок 3.16), выполненные в динамике. Эти исследования выявили достоверные СФ нарушения сосудов, охватывающих как магистральные сосуды, так и МЦР, причём степень выявленных отклонений усугублялась по мере проведения курсов ПХТ (Таблица 3.21).

Анализ молекулярных маркеров также выявил отрицательную динамику: зафиксирован прогрессивный рост концентрации биохимических индикаторов ДЭ, включая ET-1, sVCAM-1 и VEGF (Таблица 3.21), что подтверждает нарастающее функциональное истощение сосудистой регуляции.

Таблица 3.21 – Динамика специфических лабораторно-инструментальных показателей до и после 4 курсов полихимиотерапии

Показатель	До ПХТ	После 4 курсов ПХТ
<i>Динамика структурно-функциональных параметров сосудов</i>		
aSI, N <8 м/с	9,7	10,4
RI, N <30 %	29,4	34,7
Ю, N >1,8	1,9	1,5

Продолжение Таблицы 3.21

PS, N >10 мс	7,4	6,2
ПКСп, N ≈ 53 кап/мм ²	53	49
ПКСво, N ≈ 87 кап/мм ²	69	66
ПКСрг, N ≈ 59 кап/мм ²	59	54
ППК, N ≈ 92,5%±5,3 %	85,5	81,81
ПКВ, N ≈ 16,5±7,1%	8,69	7,57
<i>Динамика маркеров дисфункции эндотелия</i>		
ЕТ-1, N <3 пг/мл	6,19	6,5
sVCAM-1, N <1856 нг/мл	41,13	43,73
VEGF, N <691 пг/мл	27	29,8
Примечание: Примечание: aSI – индекс жёсткости, RI – индекс отражения, PS – сдвиг фаз, IO – индекс окклюзии, ПКСп – плотность капиллярной сети в покое, ПКСво – плотности капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией, ПКСрг – плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией, ППК – процент перфузируемых капилляров, ПКВ – процент капиллярного восстановления, ПХТ – полихимиотерапия, ЕТ-1 – эндотелин-1, sVCAM-1 – растворимая форма молекулы адгезии сосудистых клеток 1-го типа, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.		

В совокупности выявленные изменения указывают на формирование субклинической ВТ, индуцированной химиотерапевтическим воздействием. Данная патофизиологическая динамика характеризуется стойким ухудшением структурно-функционального статуса сосудистой стенки различного калибра и сопровождается увеличением уровня маркеров эндотелиального повреждения. Эти наблюдения позволяют рассматривать выявленные нарушения как потенциально значимый предиктор последующей манифестации ССО, особенно в условиях кумулятивного воздействия АА.

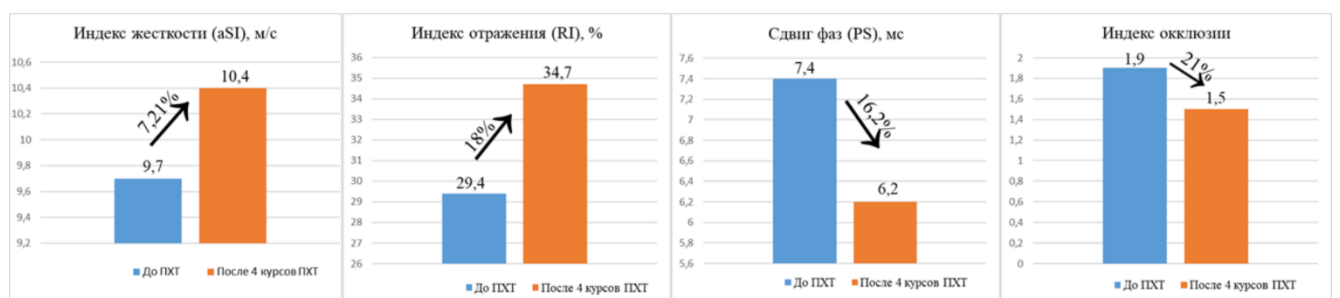
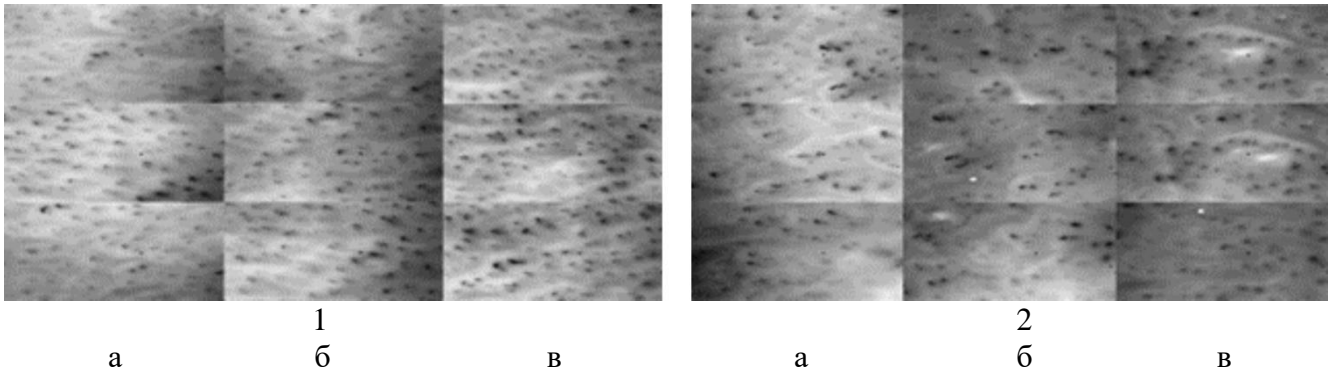


Рисунок 3.15 - Динамика структурно-функциональных показателей сосудистого русла на фоне химиотерапии по данным пальцевой фотоплетизмографии



Примечание: 1- До начало химиотерапии; 2- После 4 курсов химиотерапии
 а- плотность капиллярной сети в покое
 б- плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией
 в- плотность капиллярной сети после венозной окклюзии

Рисунок 3.16 - Динамика структурно-функциональных параметров сосудов капиллярного русла по данным видеокapилляроскопии на фоне химиотерапии

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Современные протоколы химиотерапии продемонстрировали значительные достижения в терапии онкологических заболеваний, в том числе ЛПЗ. Анализ современных исследований свидетельствует о положительной динамике в лечении лимфом – увеличении как общей продолжительности жизни, так и периода без рецидивов. Однако эти достижения сопровождаются возрастанием риска развития ССО среди данной категории пациентов [150]. Основной причиной этого является КВТ влияние противоопухолевых препаратов, применяемых в терапии. Кроме того, отрицательное воздействие усиливается за счёт комбинированного использования различных цитостатических средств, входящих в терапевтические схемы [151]. Важную роль в этом процессе играют препараты групп АА, которой на исследованию кардиотоксических механизмов действий уделяется настоящее внимание. Однако, воздействие данных групп препаратов на сосудистую сеть недостаточно изучено. Среди возможных патогенетических механизмов ВТ на фоне применения АА рассматривается ДЭ, способная инициировать/прогрессировать широкого спектра ССЗ. Согласно данному предположению, было проведено исследование по изучению влияния АА-содержащих курсов ПХТ на ремоделирование сосудов у пациентов с лимфом путем определения динамики уровня лабораторно-инструментальных маркеров ДЭ.

В исследование было включено 50 пациентов с впервые выявленными лимфомами и разным КВТ-риском: Группа 1 – 25 больных с низким/промежуточным КВТ-риском; Группа 2 – 25 больных с высоким/очень высоким КВТ-риском. Всем пациентам проводились АА-содержащие режимы ПХТ. Специфические лабораторно-инструментальные методы включали в себя определение уровня маркеров ДЭ (ЕТ-1, sVCAM-1, VEGF) и оценки СФ состояние сосудов на всех уровнях, включая МЦР, методами ФПГ и КВК. В представленной работе осуществлялась комплексная сравнительная оценка заявленных параметров между сформированными группами наблюдения. Проводился анализ изменений как стандартных, так и специфических лабораторно-инструментальных

показателей в динамике – до начала и после проведения 3-4 курсов АА-содержащей ПХТ. Изучалась взаимосвязь выявленных СФ нарушений сосудистой стенки, включая МЦР, с клинико-демографическими характеристиками, стандартными лабораторными данными и биомаркерами ДЭ. Оценивалась зависимость изменений уровня лабораторно-инструментальных показателей ДЭ от кумулятивной дозы АА. Кроме того, была установлена прогностическая значимость биомаркера ДЭ (ЕТ-1) – как потенциального предиктора риска возникновения и прогрессирования ДЭ у пациентов с низким/промежуточным КВТ-риском.

Следует подчеркнуть, что в литературе не обнаружено аналогичных исследований, посвящённых оценке состояния сосудов на фоне проведения АА-содержащей полихимиотерапии у пациентов с лимфомами.

Анализ факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с лимфомами до и после проведения полихимиотерапии

На исходном этапе между группами зафиксированы статистически значимые различия по возрасту, факторам риска и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии ($p < 0,05$). В ходе проводимой терапии в Группе 1 наблюдалось нарастание частоты случаев дислипидемии: если на исходном этапе данный диагноз был установлен у 6 пациентов (24%), то после прохождения 3-4 курсов химиотерапии их количество увеличилось до 12 (48%) ($p = 0,031$). В дополнение к этому, в ходе исследования была зафиксирована выраженная динамика в отношении роста числа пациентов с повышенными показателями артериального давления. На исходном этапе АГ диагностировалась у 4 пациентов (16%) в Группе 1 и у 17 пациентов (68%) в Группе 2. К завершению 3–4 курсов химиотерапии количество пациентов с АГ увеличилось до 11 (44%) в Группе 1 ($p = 0,016$) и до 19 (76%) в Группе 2 ($p > 0,05$). Возможно, одним из патогенетических механизмов из факторов, способствующих повышению уровня холестерина и артериального давления, может являться ятрогенное воздействие, обусловленное применением

высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) в рамках протокольной химиотерапии. Незначительная динамика данных факторов в Группе 2 возможно связано с принимаемой ими кардиопротективной терапией. Современные литературные источники указывают на то, что применение высоких доз ГКС в терапии ЗНО, включая ЛПЗ, сопровождается значимым повышением концентрации общего холестерина и проатерогенных липопротеидов [152]. Сходные данные были получены в исследовании, показавшем, что у пациентов с ЛПЗ после трёх курсов химиотерапии отмечается статистически значимое увеличение частоты АГ и дислипидемии [16].

Анализ принимаемой кардиопротективной терапии у пациентов с лимфомами до и после проведения полихимиотерапии

После 3-4 курсов ПХТ увеличилось количество больных, принимающих кардиопротективную терапию, что, вероятно, обусловлено побочными эффектами ПХТ. Прием препаратов было связано с развитием у пациентов АГ, дислипидемии и учащением ЧСС. В ходе динамического наблюдения в Группе 1 отмечается достоверное увеличение количество пациентов принимающих иАПФ/БРА с 20% до 44%, ББ с 20% до 52%, статинов с 12% до 40%. В Группе 2 все пациенты исходно принимали данные группы препаратов. В исследовании, проведённом Салахеевой Е.Ю. и соавт., в котором анализировались изменения структуры и функции левого предсердия у 30 пациентов с ЛПЗ до начала, после 3 и 6 курсов рекомендованной ПХТ, была выявлена существенная динамика в применении кардиопротекторной терапии. По результатам исследования отмечены статистически значимое увеличение количество пациентов принимающих иАПФ/БРА II, ББ и статинов. Авторы связывают увеличение числа пациентов, получающих кардиопротективную терапию, с развитием нестабильности артериального давления и учащением сердечного ритма, что связано с КВТ действием химиотерапии, включающей ГКС [153].

Согласно Европейским клиническим рекомендациям по кардиоонкологии 2022 г., первичная кардиопротекция рекомендована только пациентам с высоким/очень высоким КВТ-риском [8]. Полученные данные подчёркивают необходимость переоценки подходов к профилактике КВТ-осложнений у больных с низким и промежуточным уровнем риска.

Анализ изменений стандартных лабораторных параметров в исследуемых группах после 3-4 курсов полихимиотерапии

В рамках исследования проведена оценка динамики лабораторных показателей, включавших общий и биохимический анализ крови, а также маркеры воспаления и липидного обмена. В ходе ПХТ зафиксировано формирование цитостатически индуцированной лейкопении, нейтропении и анемии, отражающих миелотоксический эффект терапии.

В рамках оценки активности хронического субклинического воспалительного процесса были проанализированы ключевые лабораторные индикаторы: СОЭ, уровень СРБ, ферритина, ЛДГ и фибриногена. На исходном этапе исследования в обеих сравниваемых группах регистрировались значения СРБ и ферритина, превышающие верхнюю границу нормы. Дальнейшее динамическое наблюдение показало достоверное снижение концентраций СРБ, ферритина и ЛДГ до референсного диапазона ($p < 0,05$), что указывает на выраженный терапевтический эффект проводимой ПХТ.

Следует отметить, что наличие персистирующего маловыраженного воспалительного ответа, характеризуемого уровнем СРБ менее 10 мг/л (при норме < 5 мг/л), рассматривается как универсальный фактор риска как для ЗНО, так и для ССЗ. Доказанная эффективность противовоспалительной терапии в профилактике данных патологий служит дополнительным подтверждением гипотезы о тесной патогенетической взаимосвязи между онкологическими и кардиоваскулярными процессами [153, 154].

Обращает на себя внимание динамика уровня показателей липидного профиля. Исходно у пациентов Группы 2 уровень ОХ и ЛПНП был достоверно ниже по сравнению с Группой 1. Однако, учитывая высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск у пациентов Группы 2, целевой уровень ЛПНП в этой группе не был достигнут, что потребовало коррекции терапии. После 3-4 курсов лечения у пациентов Группы 1 регистрировалось значимое увеличение концентрации ОХ, ЛПНП и ТГ ($p < 0,001$). Динамика этих показателей у пациентов Группы 2 была незначительной. В обеих группах не наблюдалось статистически значимых изменений уровней ЛПВП и ЛПОНП [155, 156].

Известно, что дисбаланс липидного обмена является одним из значимых звеньев в развитии и прогрессировании ДЭ, способствуя последующему структурному и функциональному ремоделированию сосудистой стенки. Несмотря на это, количество исследований, рассматривающих изменения липидного профиля в условиях АА-содержащей полихимиотерапии ПХТ, остаётся ограниченным.

В исследовании X. Li и соавт. был проведён анализ изменений липидного профиля сыворотки крови у 394 пациенток с РМЖ до и после курса адьювантной ПХТ. В результате выявлено, что проведение терапии ассоциировалось с достоверным повышением уровней ОХ, ТГ и ЛПНП, а также со статистически значимым снижением концентрации ЛПВП [157].

Сходные результаты получены в исследовании Lu Q. и соавт., где изучалось влияние различных химиотерапевтических режимов, включающих АА и таксаны, на липидный обмен у пациенток с РМЖ. Было показано, что после проведения ПХТ отмечалось выраженное повышение уровней ТГ, ОХ, ЛПНП и липопротеина (а), в то время как концентрация ЛПВП снижалась. Примечательно, что АА оказывали более выраженное неблагоприятное воздействие на липидный профиль по сравнению с таксанами [158].

Кроме того, в другом клиническом наблюдении, включившем 54 пациента с ЛПЗ и исходно нормальными показателями холестерина, уже после двух курсов ПХТ было выявлено двукратное увеличение уровня ОХ, главным образом за счёт

фракций ЛПНП и ЛПВП. Полученные изменения потребовали назначения гиполипидемической терапии для их коррекции [159].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что АА-содержащая ПХТ способна индуцировать значимые нарушения липидного обмена, что, в свою очередь, может играть ключевую роль в формировании ДЭ и повышении сердечно-сосудистого риска у онкологических пациентов.

Исходное структурно-функциональное состояние сосудов на разных его уровнях в обеих исследуемых групп по инструментальным данным

Согласно результатам проведенного исследования, на основании лабораторно-инструментальных данных у пациентов обеих исследуемых групп до начала специфической терапии диагностируется ДЭ. Показатели ФПГ свидетельствуют о наличии СФ отклонений как в магистральных сосудах (aSI, PS), так и в артериолах (RI, IO). Аналогичные структурные (ПКСп, ПКСво) и функциональные (ПКСрг, ППК, ПКВ) нарушения также регистрируется на уровне капилляров согласно данным КВК. У пациентов Группы 2 ДЭ проявляется в большей степени, что подтверждается статистически значимыми различиями в СФ параметрах сосудистого русла между группами. Это указывает на влияние сопутствующих ССЗ как дополнительного фактора в патогенезе ДЭ у данной группы. Помимо этого, результаты лабораторных исследований показывают наличие ДЭ в обеих группах до начала специфического лечения, что отражается в повышенном содержании ЕТ-1. Учитывая наличие множества статистически значимых корреляционных связей между СФ параметрами сосудов и клинικο-демографическими показателями, а также лабораторными результатами, можно заключить, что исходная ДЭ имеет многофакторную природу. На её формирование оказывают влияние само наличие ЛПЗ, возрастные изменения, наличие факторов риска (АГ, дислипидемия, СД), малоинтенсивного системного воспаления, также у пациентов Группы 2 дополнительно наличие сопутствующих ССЗ [160].

Динамика структурно-функциональных показателей сосудов на фоне 3-4 курсов полихимиотерапии в обеих группах по инструментальным данным

После проведения 3-4 курсов ПХТ у пациентов Группы 1 наблюдается статистически значимое усугубление структурных изменений как в магистральных сосудах (повышение aSI), так и в артериолах (повышение RI), а также нарастают функциональные нарушения как на уровне крупных (снижение PS), так и мелких сосудов (снижение IO). В Группе 2 изменения выражены в меньшей степени: достоверное увеличение отмечается лишь по показателю индекса жёсткости крупных сосудов – aSI, тогда как динамика других параметров не достигла уровня статистической значимости. После завершения ПХТ различия между группами по указанным показателям нивелируются, что дополнительно подтверждает более выраженные СФ сосудистые нарушения у пациентов Группы 1 [155].

Подобные изменения наблюдаются и по данным КВК на уровне капилляров. После ПХТ у пациентов Группы 1 фиксируется статистически значимое ухудшение как структурных (ПКСп, ПКСво), так и функциональных (ПКСрг) показателей, в то время как в Группе 2 наблюдается только снижение показателя ПКСп. По завершении 3-4 курсов ПХТ различия между группами становятся незначимыми, что также подтверждает более выраженные изменения в Группе 1. Более выраженные изменения СФ показателей сосудов на всех уровнях на фоне ПХТ можно объяснить отсутствием профилактической медикаментозной терапии и более высокой полученной дозы АА в этой группе пациентов [155].

Учитывая изложенные данные, проведение АА-содержащих курсов ПХТ способствует развитию/прогрессированию сосудистого ремоделирования на всех уровнях сосудистого русла у пациентов с лимфомами.

Анализ современных литературных источников показал, что имеется лишь ограниченное число публикаций, посвящённых оценке воздействия специфической ПОТ на развитие ДЭ и процессы ремоделирования сосудистого русла у онкологических пациентов [11, 13, 84, 161]. В исследовании Кириченко и соавт. изучали влияние ПХТ на динамику показателей СФ состояния сосудистой

стенки у пациентов с раком желудка с помощью ФПГ и КВК. У онкопациентов еще до курсов ПХТ выявлялась ДЭ и структурные нарушения сосудистой стенки. Все показатели достоверно ухудшались после ПХТ (прогрессирование ДЭ и процессов ремоделирования стенки сосудов) [11]. В исследовании Anastasiou M. и соавт. зафиксировано снижение показателя ПОД на 3-м и 6-м месяце АА-содержащей ПХТ у пациенток с РМЖ, что прямо свидетельствует о прогрессировании ДЭ [84].

Динамика маркеров дисфункции эндотелия в обеих исследуемых группах на фоне 3-4 курсов полихимиотерапии

На основании полученных результатов установлено, что исходный уровень ET-1 у пациентов обеих групп превышал референсные значения, при этом статистически значимых различий между группами на данном этапе выявлено не было. После проведения 3–4 курсов ПХТ отмечается разнонаправленная динамика уровня данного маркера: в Группе 1 зафиксировано статистически значимое увеличение на 33,39% ($\Delta Me = +1,8$ пг/мл; $p = 0,03$), тогда как в Группе 2 наблюдается незначительное снижение на 7,17% ($\Delta Me = -0,41$ пг/мл; $p = 0,441$). Несмотря на указанные изменения, уровень маркера в обеих группах сохранялся выше референсных значений. По завершению 3-4 курсов между исследуемыми группами выявлены статистически значимые различия ($p = 0,037$) [156].

Полученные данные могут свидетельствовать об активации эндотелиальной системы под влиянием как самого злокачественного процесса, так и цитотоксического действия противоопухолевых препаратов. Снижение уровня ET-1 у пациентов Группы 2, вероятно, связано с эффективной и своевременно назначенной медикаментозной коррекцией. Кроме того, в ходе анализа обнаружены выраженные корреляционные связи между уровнем ET-1 и показателями функциональных нарушений сосудистого эндотелия (PS и ПКВ), что подчёркивает диагностическую значимость данного маркера. Учитывая выявленные закономерности, ET-1 может быть рекомендован для ранней диагностики ДЭ у пациентов с лимфомами.

На начальном этапе исследования уровень sVCAM-1 в обеих группах соответствовал референсным значениям. В процессе ПХТ наблюдалось незначительное повышение данного показателя у пациентов обеих групп, однако выявленные изменения не имели статистической значимости. По окончании лечения различия между группами также оставались статистически недостоверными [156].

Исходно уровень VEGF также в обеих группах находился в пределах нормальных значений. Во время лечения в Группе 1 наблюдается тенденция к увеличению уровня маркера до 92,7 [44,8; 158,7] пг/мл, однако данное изменение не достигло статистической значимости ($p = 0,073$). В то время как в Группе 2 уровень данного маркера повысился до 77,3 [40,7; 135] пг/мл, но также без статистической значимости ($p=0,594$). После 3-4 курсов ПХТ различия между группами остаются незначимыми ($p>0,05$) [156]. Таким образом, наблюдаемая тенденция к повышению уровней sVCAM-1 и VEGF, несмотря на отсутствие статистической значимости, вероятно, связана с ограниченным размером выборки и краткосрочностью периода наблюдения в настоящем исследовании.

Данные, представленные в современной литературе, относительно динамики эндотелиальных маркеров на фоне ПХТ, отличаются значительной противоречивостью и зачастую демонстрируют разнонаправленные изменения. В исследовании венгерских авторов, включившем 20 пациентов с различными ЛПЗ, проходивших АА-содержащую ПХТ, было показано, что уровень ET-1 в плазме крови достоверно снижался после завершения лечения, и данная тенденция сохранялась на протяжении года [162]. В другом исследовании был проведён анализ маркеров ДЭ — ET-1 и VWF — у пациентов с раком желудка до и после ПХТ. Уровни этих маркеров были ниже нормальных значений и не изменились в процессе терапии [163].

Сходные результаты были представлены в исследовании Соколовой и соавт., где оценивалась динамика эндотелиальных биомаркеров у пациентов с впервые выявленными лимфомами, получивших полный курс ПХТ (6 циклов). По завершении лечения фиксировалось статистически значимое увеличение

медианных концентраций ET-1, что подтверждает диагностическую и прогностическую ценность данного показателя как маркера ДЭ у больных с ЛПЗ [164].

В другом клиническом исследовании, включавшем 38 пациентов с раком лёгкого, регистрировались выраженные изменения в системе эндотелиальной регуляции. ДЭ проявлялась увеличением содержания в плазме VEGF, ET-1, гомоцистеина, циклического гуанозинмонофосфата, P-селектина и нитритов. Одновременно наблюдалось снижение уровня простаглицина, что указывает на смещение баланса в сторону вазоконстрикторных и протромботических влияний [165]. Дополнительные сведения получены в исследовании, посвящённом больным аденокарциномой поджелудочной железы, где было выявлено достоверное повышение тромбомодулина, а также молекул клеточной адгезии sICAM и sVCAM. При этом уровни ET-1 и E-селектина оставались стабильными, что подчёркивает вариабельность механизмов ДЭ в зависимости от типа опухоли и, вероятно, особенностей её патогенеза [166].

Совокупность этих данных указывает на то, что спектр изменений эндотелиальных биомаркеров у онкологических пациентов носит выражено гетерогенный характер, определяемый как нозологической формой опухоли, так и особенностями противоопухолевого лечения.

Зависимость динамики лабораторно-инструментальных показателей дисфункции эндотелия от кумулятивной дозы антрациклиновых антибиотиков

Согласно результатам лабораторно-инструментальных методов обследования у пациентом с лимфомами наблюдается исходная ДЭ, которая достоверно ухудшается на фоне 3-4 курсов АА-содержащей ПХТ. С целью определения влияния кумулятивной дозы АА на лабораторно-инструментальных показателей ДЭ был проведен анализ с помощью метода парной линейной регрессии. В результате исследования у пациентов Группы 1 была выявлена

зависимость динамики функциональных параметров крупных (PS) и мелких сосудов (Ю), уровня биомаркера ET-1, также у пациентов обеих групп – структурного параметра капилляров (ПКСп) от кумулятивной дозы АА. Полученные зависимости характеризовались статистически значимыми корреляционными связями. Согласно коэффициентам регрессии, увеличение кумулятивной дозы АА на 1 мг в Группе 1 приводило в среднем к снижению параметров PS на 0,02 мс; Ю на 0,002; к повышению уровня ET-1 на 0,025 пг/мл; а также в обеих группах наблюдалось повышение параметра ПКСп на 0,028 кап/мм². Данные результаты вновь свидетельствуют о влиянии АА на развитии/прогрессировании ДЭ у пациентов с лимфомами.

Прогностическая значимость исходного уровня эндотелина-1 в качестве предиктора дисфункции эндотелия у пациентов с низким и промежуточным кардиоваскулотоксическим риском

С учетом достоверной динамики уровня ET-1 и выявленной зависимости от кумулятивной дозы АА была проведена оценка прогностической значимости этого биомаркера в качестве предиктора развития/прогрессировании ДЭ у пациентов Группы 1 с помощью метода ROC-кривой. Построенные модели продемонстрировали статистическую значимость. Пороговое значение ET-1 в точке cut-off, составило 4,98 пг/мл. Превышение или равенство данному показателю прогнозировало высокую вероятность прогрессирования ДЭ на уровне магистральных сосудов (снижение параметра PS). Чувствительность и специфичность модели составили 76,5% и 75%, соответственно. Кроме того, вероятность прогрессирования ДЭ на уровне артериол (по снижению показателя Ю) также прогнозировалась при уровне ET-1, равном или превышающем установленное пороговое значение. Чувствительность и специфичность этой модели составили 75% и 77,8%, соответственно. Таким образом, полученные результаты подтверждают достоверность исходного уровня ET-1 в качестве предиктора развития и прогрессирования ДЭ у пациентов с лимфомами,

относящимися к группе низкого и промежуточного КВТ-риска. Учитывая выявленные данные, использование биомаркера ET-1 представляется перспективным для ранней диагностики и прогнозирования бессимптомной ВТ в процессе проведения АА-содержащей химиотерапии у данной категории больных.

Анализ доступных отечественных и зарубежных источников показал отсутствие аналогичных исследований, что подчеркивает новизну и актуальность представленной работы. Полученные данные существенно дополняют современные представления о патогенезе ВТ у пациентов с лимфомами, проходящих лечение по режимам АА-содержащей ПХТ. Установлено, что признаки ДЭ присутствуют до начала ПХТ, чему способствуют само злокачественное ЛПЗ, системное воспаление, наличие факторов риска и дополнительно наличие ССЗ у пациентов группы высокого/очень высокого КВТ-риска. Кроме того, показано, что выраженность ДЭ усиливается в процессе проведения ПХТ и имеет достоверную связь с нарастающей кумулятивной дозой антрациклинов.

Проведённое исследование обладает высокой научной и социально-экономической значимостью. Полученные данные могут быть использованы для разработки алгоритмов, направленных на раннюю диагностику и профилактику ВТ при использовании АА-содержащих режимов ПХТ. Это открывает перспективы для разработки эффективных стратегий первичной профилактики у пациентов с низким и промежуточным КВТ риском. Реализация подобных подходов способствует не только снижению частоты ССО, но и повышению общего качества жизни пациентов, а также оптимизации затрат на их лечение и наблюдение. Более того, результаты настоящей работы создают прочную основу для дальнейших исследований в области кардиоонкологии, в частности изучения механизмов КВТ, совершенствования методов мониторинга и профилактики ССО у онкологических больных, включая пациентов с гемобластомами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на существенные достижения в области фармакотерапии, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания продолжают оставаться основными причинами смертности как в Российской Федерации, так и в мировом масштабе. Внедрение современных противоопухолевых препаратов и методов лучевой терапии способствовало значительному увеличению продолжительности жизни и улучшению показателей выживаемости у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, в частности с ЛПЗ. Тем не менее, проведение ПХТ у данной группы пациентов по-прежнему связано с высоким риском развития разнообразных постцитостатических осложнений, среди которых наибольшую клиническую значимость представляют сердечно-сосудистые события. Возникновение подобных осложнений может быть обусловлено как прогрессированием ранее существующей ССЗ, так и прямым кардиотоксическим воздействием противоопухолевых препаратов. Современные исследования демонстрируют, что практически все классы противоопухолевых средств обладают определённым потенциалом кардиотоксичности, что делает необходимость мониторинга и профилактики ССО при проведении ПХТ особенно актуальной. Частота и тяжесть этих осложнений, сроки их проявления и клинические формы зависят от множества факторов: исходного соматического состояния пациента, типа и комбинации применяемых препаратов, схем терапии и их кумулятивной дозы. Возросшая актуальность проблемы минимизации ССО на фоне противоопухолевого лечения привела к формированию нового мультидисциплинарного направления – кардиоонкологии, официально признанного в 2016 году. Основными задачами кардиоонкологии являются разработка эффективных стратегий первичной и вторичной профилактики КВТ, совершенствование методов её раннего выявления и оптимизация подходов к лечению ССО у онкологических пациентов.

В последние годы предметом внимания научного сообщества всё больше оказывается проблема ВТ, реализация которой, прежде всего, опосредована через

ДЭ. В отличие от кардиотоксичности, для которой уже разработаны клинические подходы по диагностике, профилактике и лечению, на сегодняшний день в отношении ВТ подобные регламентирующие подходы отсутствуют. Это существенно осложняет как выявление, так и ведение пациентов с риском сосудистых осложнений на фоне проведения ПХТ. ДЭ, индуцируемая химиотерапевтическим лечением, представляет собой сложный патогенетический механизм, включающий активацию оксидативного стресса, нарушение баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, повышение тромбообразования и агрегации тромбоцитов, а также снижение вазодилатирующей способности сосудистой стенки. Наряду с этим наблюдаются процессы фиброобразования и структурного ремоделирования сосудов на различных уровнях кровеносной системы. ДЭ в сочетании с ремоделированием сосудистой стенки на всех уровнях сосудистого русла рассматриваются как ключевые маркеры ранних стадий ССЗ и их осложнений.

В современном клиническом арсенале диагностика ДЭ на различных уровнях сосудистого русла проводится с применением прогрессивных методов, включающих инструментальные подходы, такие как ФПГ и КВК, а также лабораторные исследования, ориентированные на количественное определение биомаркеров ДЭ в сыворотке крови.

Помимо прямого воздействия онкологического процесса на формирование ССО, значительное значение имеет проводимая ПОТ. В частности, одним из наиболее изученных классов препаратов с точки зрения кардиотоксичности являются АА, применяемые при лечении разнообразных солидных опухолей и гематологических заболеваний, включая ЛПЗ. Существующие исследования подробно описывают механизмы кардиотоксического воздействия АА, однако их влияние на эндотелий сосудистой стенки и роль в формировании ВТ остаются недостаточно изученными и требуют дальнейшего глубокого научного анализа.

Таким образом, основной задачей настоящего исследования стало изучение влияния АА на СФ состояние сосудистого эндотелия и процессы ремоделирования сосудистой стенки, рассматриваемые как ключевые факторы риска развития ВТ у

пациентов с лимфомами. Важно отметить, что на сегодняшний день в научной литературе отсутствуют комплексные работы, посвящённые детальному анализу воздействия АА на СФ изменения сосудистого русла именно у данной группы онкологических пациентов.

Результаты проведённого анализа убедительно демонстрируют, что у пациентов с лимфомами структурно-функциональные нарушения сосудистой стенки выявляются уже до начала проведения ПОТ. Эти патологические сдвиги проявляются в форме повышенной ригидности магистральных артерий (повышение aSI), нарастания сопротивления на уровне артериол (рост RI), а также выраженной ДЭ, что подтверждается снижением показателей PS и IO, отражающих функциональное состояние сосудистой стенки на различных уровнях.

Сравнительный межгрупповой анализ, проведённый между когортами с низким/промежуточным и высоким/очень высоким КВТ-риском, выявил статистически значимые различия указанных сосудистых параметров ещё до начала химиотерапии, что свидетельствует о суммарном повреждающем эффекте злокачественного лимфопролиферативного процесса и фоновой сердечно-сосудистой коморбидности. Дополнительно установленные корреляции между сосудистыми показателями и возрастом пациента позволяют рассматривать возрастной фактор как независимый предиктор сосудистой дисфункции у онкологических больных, вне зависимости от стадии заболевания и объёма терапии.

На фоне проведения антрациклин-содержащей ПХТ в когорте пациентов с низким/промежуточным КВТ-риском было зафиксировано достоверное ухудшение всех исследованных параметров сосудистой стенки. Эти изменения затронули как магистральные сосуды (aSI, PS), так и мышечные артерии (RI, IO), а также капиллярное звено (ПКСп, ПКСво, ПКСрг), формируя диффузный тип сосудистой деструкции. Напротив, в группе высокого/очень высокого КВТ-риска отрицательная динамика была менее выраженной, с достоверными сдвигами преимущественно по параметрам aSI и ПКСп, что, вероятно, обусловлено превентивным назначением кардиопротективной терапии.

К завершению курсов ПХТ межгрупповые различия нивелировались и не достигли статистической значимости, что, с одной стороны, может быть связано с более высокой кумулятивной дозой АА, а с другой – с отсутствием превентивной кардиопротективной терапии у пациентов с низким и промежуточным КВТ-риском, получавших более интенсивное лечение.

Дополнительно установлена статистически значимая зависимость ухудшения сосудистых параметров PS, Ю и ПКСП от суммарной дозы АА, что позволяет рассматривать указанные индикаторы как чувствительные маркеры бессимптомной сосудистой токсичности и потенциальные инструменты для мониторинга субклинических сосудистых осложнений на фоне цитостатической терапии. С учётом выявленных закономерностей можно заключить, что возникновение субклинических проявлений ВТ у пациентов с лимфомами связано с проведением ПХТ, включающей АА.

Анализ динамики биомаркеров ДЭ выявил существенные различия в характере их изменений между исследуемыми группами. Уже на исходном этапе уровни ET-1 у большинства пациентов обеих когорт превышали верхнюю границу референсных значений, что отражает наличие субклинических сосудистых нарушений ещё до начала химиотерапевтического вмешательства. Однако в процессе АА-содержащей ПХТ в группе низкого/промежуточного КВТ-риска был зафиксирован достоверный рост концентрации ET-1, тогда как у пациентов с высоким и крайне высоким риском, напротив, наблюдалась тенденция к снижению данного маркера. Указанный феномен, вероятно, связан с применением кардиопротективной терапии, что могло частично нивелировать вазоактивные эффекты антрациклинов.

Дополнительно установленная прямая зависимость уровня ET-1 от кумулятивной дозы АА подчёркивает его роль как чувствительного предиктора антрациклин-индуцированной ДЭ. На этом фоне другие биомаркеры, такие как sVCAM-1 и VEGF, продемонстрировали ограниченную диагностическую значимость: как до, так и после завершения ПХТ их концентрации оставались в пределах нормативных значений, демонстрируя лишь незначительное и

статистически недостоверное повышение. Вероятным объяснением служит недостаточная длительность наблюдения и ограниченный объём выборки, что требует верификации на более репрезентативных выборках.

Следует подчеркнуть, что в рамках настоящего исследования впервые была проведена комплексная оценка состояния пациентов с лимфомами до и после проведения ПХТ, включающая анализ общесоматического статуса, инструментальную оценку СФ параметров сосудистого русла на всех его уровнях, включая сосудов МЦР, а также динамику достоверных биомаркеров ДЭ. Дополнительно были проанализированы корреляционные связи между указанными показателями, выполнено межгрупповое сравнение, выявлена зависимость лабораторно-инструментальных маркеров ДЭ от кумулятивной дозы АА, и определена их прогностическая значимость. В современной отечественной и зарубежной научной литературе аналогичных исследований на сегодняшний день не описано.

Прямые и обратные корреляции между параметрами сосудистой функции и концентрациями маркеров воспаления, гипоксии, дислипидемии и метаболического стресса не только подтвердили системный характер ремоделирования сосудистого русла, но и позволили выделить ET-1 как наиболее информативный биомаркер доклинической ВТ. Статистически достоверные взаимосвязи с кумулятивной дозой АА, стадией заболевания, функциональными параметрами ФПГ и капилляроскопии указывают на патогенетическую сопряжённость ДЭ с антрациклин-индуцированными сосудистыми повреждениями, лежащими в основе кардиоваскулярных осложнений у онкологических пациентов.

Полученные результаты расширяют современное представление о патофизиологических последствиях применения АА, подчёркивая, что их кардиотоксический эффект реализуется не только через прямое поражение миокарда, но и через прогрессирующее повреждение эндотелия, структурную перестройку сосудистой стенки и функциональную декомпенсацию

микроциркуляции. Накопление этих изменений влечёт за собой повышенный риск отдалённых ССО, в том числе ХСН, ИБС и ОНМК.

Актуальность и значимость данного исследования определяется его вкладом в решение одной из ключевых проблем современной медицины — обеспечения безопасности ПОТ и повышения качества и продолжительности жизни онкологических пациентов посредством профилактики ССО. Результаты работы имеют прямое клиническое применение: они могут быть использованы для разработки алгоритмов раннего выявления бессимптомной ВТ, оценки индивидуального КВТ-риска и своевременного внедрения превентивных мероприятий у пациентов с лимфомами. Внедрение полученных данных позволит реализовать принципы персонализированной медицины в кардиоонкологическом ведении, обеспечивая обоснованный и целенаправленный подход к терапии пациентов с ЛПЗ и сопутствующими ССЗ. Применение персонализированных стратегий ведения пациентов не только повышает качество жизни и снижает смертность, но и способствует оптимизации использования ресурсов здравоохранения, что имеет существенное социально-экономическое значение.

Таким образом, представленное исследование обладает новаторским характером и открывает возможности для проведения масштабных рандомизированных клинических исследований с участием более широкой популяции онкологических пациентов, получающих различные схемы химиотерапии, с длительным периодом наблюдения и расширенной верификацией инструментальных и лабораторных маркеров ВТ. Это создаёт основу для формирования единых клинических подходов к профилактике ССО у онкологических больных и способствует увеличению продолжительности и улучшению качества их жизни.

ВЫВОДЫ

1. На фоне 3-4 курсов ПХТ отмечается статистически значимая динамика инструментальных показателей сосудов по данным пальцевой ФПГ и КВК. В Группе 1 регистрируется ухудшение СФ показателей крупных сосудов (увеличение aSI на 12,64%, $p < 0,0001$; снижение PS на 26,7%, $p = 0,014$), артериол (рост RI на 13,82%, $p = 0,001$; снижение IO на 11,76%, $p = 0,004$) и капилляров (снижение ПКСп на 6,25%, $p < 0,001$; ПКСво на 5,97%, $p = 0,017$; ПКСрг на 3,84%, $p < 0,001$). В Группе 2 регистрируется достоверное ухудшение структуры крупных сосудов (увеличение aSI на 6,06%, $p = 0,012$) и капилляров (снижение ПКСп на 3,37%, $p = 0,037$).
2. На фоне ПХТ в Группе 1 отмечается статистически значимое повышение уровня ET-1 с 5,39 [4,6; 7,21] до 7,19 [5,1; 9,3] пг/мл ($\Delta Me = +1,8$ пг/мл, $p = 0,003$). В Группе 2 значимой динамики уровня ET-1 не фиксируется. Достоверных изменений уровней sVCAM-1 и VEGF в обеих группах не наблюдается.
3. Выявлены достоверные межгрупповые различия по исходным СФ параметрам сосудистого русла: aSI ($p = 0,025$), RI ($p = 0,033$), IO ($p = 0,004$), ПКСп ($p = 0,026$), ПКСво ($p = 0,011$) и ПКСрг ($p = 0,035$), которые утратили статистическую значимость после ПХТ. Исходные уровни ET-1 между группами статистически не различались ($p = 0,661$), однако после ПХТ различие стало достоверным ($p = 0,037$).
4. Установлены многочисленные статистически значимые корреляционные связи: возраста – с aSI ($r = 0,399$; $p = 0,013$) и ПКСп ($r = -0,473$; $p = 0,003$); стадии ЛПЗ – с IO ($r = -0,370$; $p = 0,029$); уровня СРБ – с ППК ($r = -0,331$; $p = 0,042$); концентрации ET-1 – с PS ($r = -0,434$; $p = 0,03$), IO ($r = -0,325$; $p = 0,024$) и ПКВ ($r = -0,337$; $p = 0,048$).
5. Рост кумулятивной дозы АА на 1 мг в Группе 1 сопровождалось в среднем повышением уровня ET-1 на 0,025 пг/мл ($p = 0,001$), снижением PS на 0,02 мс ($p = 0,001$) и IO на 0,002 ($p = 0,033$), а в обеих группах – снижением ПКСп на 0,028 кап/мм² ($p < 0,001$). ROC-анализ Группы 1 показывает, что исходный уровень ET-1 $\geq 4,98$ пг/мл прогнозирует снижение PS ($p = 0,031$; чувствительность 76,5%; специфичность 75%) и IO ($p = 0,048$; чувствительность 75%; специфичность 77,8%) на фоне 3-4 курсов АА-содержащей ПХТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При комплексном обследовании больных с лимфомами рекомендуется оценивать функцию эндотелия и структурные изменения крупных и мелких сосудов с использованием методов пальцевой ФПГ и КВК для раннего выявления и мониторинга структурных и функциональных нарушений сосудистой стенки, как проявлений бессимптомной васкулотоксичности, на фоне АА-содержащих курсов ПХТ.
2. Лабораторное определение уровня ЕТ-1 рекомендуется использовать для ранней диагностики поражения эндотелия и мониторинга бессимптомной васкулотоксичности АА-содержащих курсов ПХТ, а также в качестве предиктора прогрессирования ДЭ на уровне крупных и мелких сосудов у пациентов с лимфомами и низким/промежуточным КВТ-риском.
3. Всем пациентам с лимфомами, получающим противоопухолевое лечение с включением АА, рекомендуется проводить мониторинг и своевременную медикаментозную коррекцию артериальной гипертензии и дислипидемии, а также рассматривать превентивное назначение кардиопротекторной терапии пациентам с низким/промежуточным КВТ-риском.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АА – антрациклиновые антибиотики
- АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада
- АГ – артериальная гипертензия
- АФК – активные формы кислорода
- ББ – бета-адреноблокаторы
- БМКК – блокатор медленных кальциевых каналов
- БРА II – блокаторы рецепторов ангиотензина II
- ВТ – васкулотоксичность
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДЭ – дисфункция эндотелия
- ЗНО – злокачественное новообразование
- иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КВК – компьютерная капилляроскопия
- КВТ – кардиоваскулотоксический
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- ЛПЗ – лимфопролиферативное заболевание
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
- ЛХ – лимфома Ходжкина
- МПИ – международный прогностический индекс
- МЦР – микроциркуляторное русло

НХЛ – неходжкинская лимфома

ОХ – общий холестерин

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПКВ – процент капиллярного восстановления

ПКСп – плотность капиллярной сети в покое

ПКСво – плотность капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией

ПКСрг – плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией

ППК – процент перфузируемых капилляров

ПОТ – противоопухолевая терапия

ПХТ – полихимиотерапия

РА – растяжимость аорты

РМЖ – рак молочной железы

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

ССО – сердечно-сосудистое осложнение

ССС – сердечно-сосудистая система

СФ – структурно-функциональное

ТГ – триглицериды

ФПГ – фотоплетизмография

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

aSI – индекс жёсткости

BNP – мозговой натрийуретический пептид

cTn I/T – сердечные тропонины I/T

ECOG – шкала оценки общего статуса онкологического пациента по критериям

Eastern Cooperative Oncology Group

ET-1 – эндотелин-1

FMD –flow-mediated dilation (поток-опосредованная вазодилатация)

GLS – глобальная продольная деформация

HFA-ICOS – Heart Failure Association – International Cardio-Oncology Society

Ю – индекс окклюзии

N – нормальные значения

n – количество пациентов (наблюдений)

NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида

PS – сдвиг фаз

QRS – интервал QRS

QTc – интервал QT скорректированный

RI – индекс отражения

sVCAM-1 – растворимая молекула адгезии сосудистых клеток 1-типа

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всемирная организация здравоохранения. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ): Информационный бюллетень. [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (дата обращения: 15.05.2025).
2. Федеральная служба государственной статистики (Росстат) : офиц. сайт. [Электронный ресурс]. – URL: <http://rosstat.gov.ru/> (дата обращения: 15.05.2025).
3. Кардиоонкология сегодня: анализ первых европейских клинических рекомендаций 2022 года / Ю. Н. Беленков, И. С. Ильгисонис, Ю. Ю. Кириченко, Ш. М. Муртузалиев // Кардиология. – 2023. – Т. 63. – № 7. – С. 3-15.
4. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement / J. Herrmann, D. Lenihan, S. H. Armenian [et al.] // European Heart Journal. – 2022. – Vol. 43. – № 4. – P. 280-299.
5. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines / G. Curigliano, D. Cardinale, T. Suter [et al.] // Annals of Oncology. – 2012. – Vol. 23. – P. vii155-vii166.
6. Qiu, Y. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms, monitoring, and prevention / Y. Qiu, P. Jiang, Y. Huang // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2023. – Vol. 10. – P. 1242596.
7. Bernstein, D. Anthracycline Cardiotoxicity: Worrisome Enough to Have You Quaking? / D. Bernstein // Circulation Research. – 2018. – Vol. 122. – № 2. – P. 188-190.
8. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) / A. R. Lyon, S. Dent, S. Stanway [et al.] // European Heart Journal. – 2022. – Vol. 43. – № 41. – P. 4229-4361.

9. Вазкулотоксичность антрациклиновых антибиотиков: современное состояние проблемы / Р. Р. Каримов, О. В. Бочкарникова, Н. В. Хабарова [и др.] // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12. – № 4. – С. 39-48.
10. 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 // International Journal of Cardiology. – 2018. – Vol. 254. – P. 1-9.
11. Кардиоваскулотоксические проявления противоопухолевой терапии: влияние на ремоделирование миокарда и сосудистого русла / Ю. Ю. Кириченко, И. С. Ильгисонис, Т. В. Иванова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 7. – С. 58-66.
12. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications / A. Soultati, G. Mountzios, C. Avgerinou [et al.] // Cancer Treatment Reviews. – 2012. – Vol. 38. – № 5. – P. 473-483.
13. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: The Role of Endothelial Dysfunction / E. V. Grakova, S. N. Shilov, K. V. Kopeva [et al.] // Cardiology. – 2021. – Vol. 146. – № 3. – P. 315-323.
14. Anti-cancer agents and endothelium / R. Pacholczak, J. Dropiński, J. Walocha, J. Musiał // Oncology in Clinical Practice. – 2018. – Vol. 14. – № 5. – P. 249-256.
15. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society / A. R. Lyon, S. Dent, S. Stanway [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2020. – Vol. 22. – № 11. – P. 1945-1960.
16. Салахеева, Е.Ю Оценка структуры и функции левого предсердия и маркеров системного воспаления у больных с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне проведения полихимиотерапии : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.18. / Салахеева Екатерина Юрьевна; [Место защиты: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)]. – Москва, 2023. – 145 с.

17. Антюфеева, О.Н. Прогностическая роль ранних маркеров повреждения миокарда и показателей оксидативного стресса в кардиотоксических эффектах химиотерапии лимфом агрессивного типа : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.20. / Антюфеева Ольга Николаевна; [Место защиты: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)]. – Москва, 2024. – 190 с.

18. Кириченко, Ю. Ю. Дисфункция эндотелия сосудистого русла и сердечно-сосудистый статус у больных онкологическими заболеваниями желудка до и после полихимиотерапии : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.04 / Кириченко Юлия Юрьевна; [Место защиты: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)]. – Москва, 2020. – 111 с.

19. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries / C. Allemani, T. Matsuda, V. Di Carlo [et al.] // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 391. – № 10125. – P. 1023-1075.

20. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer / G. T. Armstrong, K. C. Oeffinger, Y. Chen [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 31. – № 29. – P. 3673-3680.

21. The cancer patient and cardiology / J. L. Zamorano, C. Gottfridsson, R. Asteggiano [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Vol. 22. – № 12. – P. 2290-2309.

22. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии / Ю. А. Васюк, Г. Е. Гендлин, Е. И. Емелина [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26. – № 9. – С. 152-233.

23. How to Develop a Cardio-Oncology Clinic / D. Snipelisky, J. Y. Park, A. Lerman [et al.] // Heart Failure Clinics. – 2017. – Vol. 13. – № 2. – P. 347-359.
24. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom—a five-year experience / N. Pareek, J. Cevallos, P. Moliner [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2018. – Vol. 20. – № 12. – P. 1721-1731.
25. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation / P. Lancellotti, T. M. Suter, T. López-Fernández [et al.] // European Heart Journal. – 2019. – Vol. 40. – № 22. – P. 1756-1763.
26. 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 Muñoz [et al.] // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37. – № 36. – P. 2768-2801.
27. Cameron, A. C. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy / A. C. Cameron, R. M. Touyz, N. N. Lang // Canadian Journal of Cardiology. – 2016. – Vol. 32. – № 7. – P. 852-862.
28. Сосудистые нарушения на фоне полихимиотерапии онкологических заболеваний / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, М. В. Кожевникова, Ю. Ю. Кириченко // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – № 9S. – С. 4-9.
29. Jain, D. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy in clinical practice / D. Jain, W. Aronow // Hospital Practice (1995). – 2019. – Vol. 47. – № 1. – P. 6-15.
30. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: Molecular Mechanisms and Strategies for Cardioprotection / M. B. Morelli, C. Bongiovanni, S. Da Pra [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol. 9. – P. 847012.
31. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: Molecular Mechanisms, Clinical Management and Innovative Treatment / F. Gao, T. Xu, F. Zang [et al.] // Drug Design, Development and Therapy. – 2024. – Vol. 18. – P. 4089-4116.
32. Cardiac Complications of Cancer Therapy: Pathophysiology, Identification, Prevention, Treatment, and Future Directions / D. Jain, R. R. Russell, R. G. Schwartz [et al.] // Current Cardiology Reports. – 2017. – Vol. 19. – № 5. – P. 36.

33. Hahn, V. S. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies / V. S. Hahn, D. J. Lenihan, B. Ky // *Journal of the American Heart Association*. – 2014. – Vol. 3. – № 2. – P. e000665.
34. Herrmann, J. Vascular toxic effects of cancer therapies / J. Herrmann // *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. – Vol. 17. – № 8. – P. 503-522.
35. SEOM clinical guidelines on cardiovascular toxicity (2018) / J. A. Virizuela, A. M. García, R. de Las Peñas [et al.] // *Clinical and Translational Oncology*. – 2019. – Vol. 21. – № 1. – P. 94-105.
36. Updates on Anticancer Therapy-Mediated Vascular Toxicity and New Horizons in Therapeutic Strategies / P. Y. Hsu, A. Mammadova, N. Benkirane-Jessel [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 694711.
37. 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. – Vol. 133. – № 13. – P. 1272-1289.
38. Herrmann, J. Common Vascular Toxicities of Cancer Therapies / J. Herrmann // *Cardiology Clinics*. – 2019. – Vol. 37. – № 4. – P. 365-384.
39. Boutin, G. Endothelin-based markers for endothelial dysfunction in chemotherapy-induced cardiotoxicity / G. Boutin, J. Yuzugulen, M. Z. I. Pranjol // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology Plus*. – 2023. – Vol. 6. – P. 100053.
40. Campia, U. Vascular effects of cancer treatments / U. Campia // *Vascular Medicine*. – 2020. – Vol. 25. – № 3. – P. 226-234.
41. Daher, I. N. Vascular complications of selected cancer therapies / I. N. Daher, E. T. Yeh // *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. – 2008. – Vol. 5. – № 12. – P. 797-805.
42. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, M. Laversanne, H. Sung [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2024. – Vol. 74. – № 3. – P. 229-263.
43. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России, 2024. – 276 с. – ISBN 978-5-85502-298-8. – Текст : непосредственный.

44. Лимфома Ходжкина / Е. А. Демина, Г. С. Тумян, Т. Н. Моисеева [и др.] // Современная онкология. – 2020. – Т. 22. – № 2. – С. 6-33.

45. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma / К. С. Thandra, A. Barsouk, K. Saginala [et al.] // Medical Sciences. – 2021. – Vol. 9. – № 1. – P. 5.

46. Международный прогностический индекс при распространенных стадиях лимфомы Ходжкина в условиях современной терапии / К. Д. Капланов, А. Л. Шипаева, В. А. Васильева [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2013. – Т. 6. – № 3. – С. 294-302.

47. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / D. A. Eichenauer, B. M. P. Aleman, M. André [et al.] ; ESMO Guidelines Committee // Annals of Oncology. – 2018. – Vol. 29. – № Suppl 4. – P. iv19-iv29.

48. Shanbhag, S. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress / S. Shanbhag, R. F. Ambinder // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2018. – Vol. 68. – № 2. – P. 116-132.

49. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group / P. Borchmann, H. Goergen, C. Kobe [et al.] // The Lancet. – 2017. – Vol. 390. – № 10114. – P. 2790-2802.

50. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Д. Т. Абдурахманов, Г. Р. Абузарова, Т. А. Агеева [и др.] ; под редакцией И. В. Поддубной, В. Г. Савченко ; Российское профессиональное общество онкогематологов, ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Национальное гематологическое общество. – Москва, 2018. – 356 с. – ISBN 978-5-4465-1990-3. – Текст : непосредственный.

51. Hodgkin Lymphoma—Review on Pathogenesis, Diagnosis, Current and Future Treatment Approaches for Adult Patients / J. Momotow, S. Borchmann, D. A. Eichenauer [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10. – № 5. – P. 1125.

52. Brice, P. Classical Hodgkin lymphoma / P. Brice, E. de Kerviler, J. W. Friedberg // *The Lancet*. – 2021. – Vol. 398. – № 10310. – P. 1518-1527.
53. Advances in the treatment of Hodgkin lymphoma: Current and future approaches / F. Ullah, D. Dima, N. Omar [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2023. – Vol. 13. – P. 1067289.
54. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-Hodgkin's lymphomas / A. D. Zelenetz, J. S. Abramson, R. H. Advani [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2010. – Vol. 8. – № 3. – P. 288-334.
55. Non-Hodgkin lymphoma / J. O. Armitage, R. D. Gascoyne, M. A. Lunning, F. Cavalli // *The Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – № 10091. – P. 298-310.
56. Ansell, S. M. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment / S. M. Ansell // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2015. – Vol. 90. – № 8. – P. 1152-1163.
57. Kesavan, M. Front-Line Treatment of High Grade B Cell Non-Hodgkin Lymphoma / M. Kesavan, T. A. Eyre, G. P. Collins // *Current Hematology and Malignancy Reports*. – 2019. – Vol. 14. – № 4. – P. 207-218.
58. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease: Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia / C. Tan, H. Tasaka, K. P. Yu [et al.] // *Cancer*. – 1967. – Vol. 20. – № 3. – P. 333-353.
59. Middleman, E. Clinical trials with adriamycin / E. Middleman, J. Luce, E. Frei III // *Cancer*. – 1971. – Vol. 28. – № 4. – P. 844-850.
60. Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией и лучевой терапией / Ю. А. Прус, И. В. Сергиенко, В. В. Кухарчук, Д. К. Фомин // *Атеросклероз и Дислипидемии*. – 2017. – Т. 3. – № 28. – С. 56-72.
61. Кардиотоксичность современных химиотерапевтических препаратов / К. В. Шуйкова, Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин, Г. И. Сторожаков // *Атмосфера. Новости кардиологии*. – 2012. – № 3. – С. 9-19.
62. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy / D. Cardinale, A. Colombo, G. Vacchiani [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131. – № 22. – P. 1981-1988.

63. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment / Y. Saleh, O. Abdelkarim, K. Herzallah, G. S. Abela // *Heart Failure Reviews*. – 2021. – Vol. 26. – № 5. – P. 1159-1173.
64. Preventing and Treating Anthracycline Cardiotoxicity: New Insights / K. T. Sawicki, V. Sala, L. Prever [et al.] // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. – 2021. – Vol. 61. – P. 309-332.
65. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management / G. Curigliano, D. Cardinale, S. Dent [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2016. – Vol. 66. – № 4. – P. 309-325.
66. Li, H. Anthracycline-induced cardiotoxicity: An overview from cellular structural perspective / H. Li, M. Wang, Y. Huang // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2024. – Vol. 179. – P. 117312.
67. Anthracycline-induced cardiomyopathy: risk prediction, prevention and treatment / I. Fabiani, M. Chianca, C. M. Cipolla, D. M. Cardinale // *Nature Reviews Cardiology*. – 2025. – Vol. 22. – № 8. – P. 551-563.
68. Swain, S. M. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials / S. M. Swain, F. S. Whaley, M. S. Ewer // *Cancer*. – 2003. – Vol. 97. – № 11. – P. 2869-2879.
69. 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. – Vol. 137. – № 8. – P. e30-e66.
70. An update of the molecular mechanisms underlying anthracycline induced cardiotoxicity / S. Xie, Y. Sun, X. Zhao [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2024. – Vol. 15. – P. 1406247.
71. A review of the pathophysiological mechanisms of doxorubicin-induced cardiotoxicity and aging / A. N. Linders, I. B. Dias, T. López Fernández [et al.] // *NPJ Aging*. – 2024. – Vol. 10. – № 1. – P. 9.
72. Henriksen, P. A. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention / P. A. Henriksen // *Heart*. – 2018. – Vol. 104. – № 12. – P. 971-977.

73. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики / Г. Е. Гендлин, Е. И. Емелина, И. Г. Никитин, Ю. А. Васюк // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 3. – С. 145-154.
74. Канорский, С. Г. Кардиотоксичность антрациклинов и возможности ее коррекции / С. Г. Канорский, В. П. Павловец // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. – Т. 4. – № 3. – С. 7-14.
75. Cardinale, D. Cardiotoxicity of Anthracyclines / D. Cardinale, F. Iacopo, C. M. Cipolla // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2020. – Vol. 7. – P. 26.
76. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity / J. V. McGowan, R. Chung, A. Maulik [et al.] // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 2017. – Vol. 31. – № 1. – P. 63-75.
77. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation / Y. Ichikawa, M. Ghanefar, M. Bayeva [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2014. – Vol. 124. – № 2. – P. 617-630.
78. Marinello, J. Anthracyclines as Topoisomerase II Poisons: From Early Studies to New Perspectives / J. Marinello, M. Delcuratolo, G. Capranico // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. – Vol. 19. – № 11. – P. 3480.
79. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy / X. Fang, H. Wang, D. Han [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2019. – Vol. 116. – № 7. – P. 2672-2680.
80. A small-molecule allosteric inhibitor of BAX protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy / D. Amgalan, T. P. Garner, R. Pekson [et al.] // *Nature Cancer*. – 2020. – Vol. 1. – № 3. – P. 315-328.
81. Phosphoinositide 3-Kinase Gamma Inhibition Protects From Anthracycline Cardiotoxicity and Reduces Tumor Growth / M. Li, V. Sala, M. C. De Santis [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138. – № 7. – P. 696-711.
82. Anthracycline chemotherapy-mediated vascular dysfunction as a model of accelerated vascular aging / Z. S. Clayton, D. A. Hutton, S. A. Mahoney, D. R. Seals // *Aging and Cancer*. – 2021. – Vol. 2. – № 1-2. – P. 45-69.

83. Doxorubicin-induced cardiovascular toxicity: a longitudinal evaluation of functional and molecular markers / M. Bosman, D. Krüger, C. Van Assche [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2023. – Vol. 119. – № 15. – P. 2579-2590.
84. Flow-Mediated Dilation of Brachial Artery as a Screening Tool for Anthracycline-Induced Cardiotoxicity / M. Anastasiou, E. Oikonomou, F. Zagouri [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70. – № 24. – P. 3072.
85. Doxorubicin induces arterial stiffness: A comprehensive in vivo and ex vivo evaluation of vascular toxicity in mice / M. Bosman, K. Favere, C. H. G. Neutel [et al.] // *Toxicology Letters*. – 2021. – Vol. 346. – P. 23-33.
86. Aortic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy / N. Chaosuwannakit, R. D'Agostino Jr, C. A. Hamilton [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28. – № 1. – P. 166-172.
87. Anthracyclines-Induced Vascular Endothelial Dysfunction in Cancer Patients and Survivors Using Brachial Flow-Mediated Dilation (FMD) Tool: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. A. Kattan, S. M. Abulola, M. I. Mohamed Ibrahim, Z. H. Maayah // *Cardiovascular Toxicology*. – 2025. – Vol. 25. – № 5. – P. 692-718.
88. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel [et al.] // *European Heart Journal*. – 2006. – Vol. 27. – № 21. – P. 2588-2605.
89. 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. – Vol. 114. – № 25. – P. 2850-2870.
90. Förstermann, U. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace / U. Förstermann, T. Münzel // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – № 13. – P. 1708-1714.
91. Terwoord, J. D. Endothelial dysfunction as a complication of anti-cancer therapy / J. D. Terwoord, A. M. Beyer, D. D. Gutterman // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2022. – Vol. 237. – P. 108116.

92. Endothelial dysfunction and damage in congestive heart failure: relation of flow-mediated dilation to circulating endothelial cells, plasma indexes of endothelial damage, and brain natriuretic peptide / A. Y. Chong, A. D. Blann, J. Patel [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – № 13. – P. 1794-1798.
93. *Vascular Endothelial Cell Biology: An Update* / A. Krüger-Genge, A. Blocki, R. P. Franke, F. Jung // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 18. – P. 4411.
94. Anthracycline causes impaired vascular endothelial function and aortic stiffness in long term survivors of childhood cancer / Z. Jenei, E. Bárdi, M. T. Magyar [et al.] // *Pathology & Oncology Research*. – 2013. – Vol. 19. – № 3. – P. 375-383.
95. Jang, W. J. Vascular endothelial dysfunction after anthracyclines treatment in children with acute lymphoblastic leukemia / W. J. Jang, D. Y. Choi, I. S. Jeon // *Korean Journal of Pediatrics*. – 2013. – Vol. 56. – № 3. – P. 130-134.
96. Endothelial function in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia / D. R. Dengel, K. K. Ness, S. P. Glasser [et al.] // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. – 2008. – Vol. 30. – № 1. – P. 20-25.
97. Anticancer Therapy-Related Increases in Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. K. Parr, J. Liang, K. L. Schadler [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9. – № 14. – P. e015598.
98. 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. – Vol. 55. – № 13. – P. 1318-1327.
99. Hypertension: a disease of the microcirculation? / F. Feihl, L. Liaudet, B. Waeber, B. I. Levy // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 48. – № 6. – P. 1012-1017.
100. Cecelja, M. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease / M. Cecelja, P. Chowienczyk // *JRSM Cardiovascular Disease*. – 2012. – Vol. 1. – № 4. – P. cvd.2012.012016.
101. Tsai, J. P. Arterial stiffness: A brief review / J. P. Tsai, B. G. Hsu // *Tzu Chi Medical Journal*. – 2020. – Vol. 33. – № 2. – P. 115-121.

102. Time-Dependent Effect of Anthracycline-Based Chemotherapy on Central Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Schneider, N. González-Jaramillo, T. Marcin [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 873898.
103. Vascular and autonomic changes in adult cancer patients receiving anticancer chemotherapy / J. N. Frye, S. L. Sutterfield, J. T. Caldwell [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2018. – Vol. 125. – № 1. – P. 198-204.
104. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease / B. C. Drafts, K. M. Twomley, R. D'Agostino Jr [et al.] // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2013. – Vol. 6. – № 8. – P. 877-885.
105. Anthracycline chemotherapy impairs the structure and diastolic function of the left ventricle and induces negative arterial remodelling / K. Mizia-Stec, A. Gościńska, M. Mizia [et al.] // *Kardiologia Polska*. – 2013. – Vol. 71. – № 7. – P. 681-690.
106. Значение биологических маркеров в оценке эндотелиальной дисфункции / Ю. С. Тимофеев, М. А. Михайлова, О. Н. Джигоева, О. М. Драпкина // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2024. – Т. 23. – № 9. – С. 113-119.
107. Elevated serum endothelin-1 is an independent predictor of coronary microvascular dysfunction in non-obstructive territories in patients with coronary artery disease / M. Naya, T. Aikawa, O. Manabe [et al.] // *Heart and Vessels*. – 2021. – Vol. 36. – № 7. – P. 917-923.
108. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) / Т. В. Степанова, А. Н. Иванов, Н. Е. Терешкина [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2019. – Т. 64. – № 1. – С. 34-41.
109. Васина, Л. В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л. В. Васина, Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2017. – Т. 16. – № 1. – С. 4-15.
110. Оценка роли дисфункции эндотелия в развитии кардиотоксического действия цитостатиков у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями / Д.

- А. Буданова, Ю. Н. Беленков, И. Я. Соколова [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – № 4. – С. 64-66.
111. Коптев, В. Д. Функциональное состояние эндотелия сосудов у больных гемобластозами до и после полихимиотерапии / В. Д. Коптев, Т. И. Поспелова, Д. Д. Цырендоржиев // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 20-24.
112. Москалец, О. В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии / О. В. Москалец // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – № 2. – С. 21-25.
113. Диагностическое значение растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 при ишемической болезни сердца / И. С. Белокопытова, О. В. Москалец, Ф. Н. Палеев, О. В. Зотова // Атеросклероз и Дислипидемии. – 2013. – Т. 4. – № 13. – С. 62-65.
114. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease / M. F. Troncoso, J. Ortiz-Quintero, V. Garrido-Moreno [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. – 2021. – Vol. 1867. – № 9. – P. 166170.
115. The clinical usefulness of assessing the concentration of cell adhesion molecules sVCAM-1 and sICAM-1 in the serum of women with primary breast cancer / A. Thielemann, A. Baszczuk, Z. Koczyński [et al.] // Contemporary Oncology (Poznań). – 2014. – Vol. 18. – № 4. – P. 252-259.
116. Prognostic value of serum CD44, intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 levels in patients with indolent non-Hodgkin lymphomas / N. Shah, F. Cabanillas, B. McIntyre [et al.] // Leukemia & Lymphoma. – 2012. – Vol. 53. – № 1. – P. 50-56.
117. VEGF Expression in Pancreatic Cancer and Other Malignancies: A Review of the Literature / M. I. Costache, M. Ioana, S. Iordache [et al.] // Romanian Journal of Internal Medicine. – 2015. – Vol. 53. – № 3. – P. 199-208.
118. Попков, В. М. Фактор роста эндотелия сосудов в диагностике метастазов мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря / В. М. Попков, А. Н. Понукалин, Н. Б. Захарова // Онкоурология. – 2016. – Т. 12. – № 2. – С. 53-57.

119. Salven, P. A high pretreatment serum vascular endothelial growth factor concentration is associated with poor outcome in non-Hodgkin's lymphoma / P. Salven, L. Teerenhovi, H. Joensuu // *Blood*. – 1997. – Vol. 90. – № 8. – P. 3167-3172.
120. 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. – Т. 12. – № 6. – С. 733-742.
121. Парфенов, А. С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01» / А. С. Парфенов // *Поликлиника*. – 2012. – № 2(1). – С. 70-74.
122. Nailfold video-capillaroscopy in the study of cardiovascular disease: a systematic review / M. W. S. Lim, D. Setjiadi, S. J. H. Dobbin [et al.] // *Blood Pressure Monitoring*. – 2023. – Vol. 28. – № 1. – P. 24-32.
123. 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.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 44. – № 11. – P. 2137-2141.
124. Применение фотоплетизмографии для оценки состояния микроциркуляторного русла в качестве метода диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы / М. В. Лущик, А. В. Макеева, О. Н. Остроухова [и др.] // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2022. – Т. 29. – № 3. – С. 91-95.
125. Genetic Association of Finger Photoplethysmography-Derived Arterial Stiffness Index With Blood Pressure and Coronary Artery Disease / S. M. Zekavat, K. Aragam, C. Emdin [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2019. – Vol. 39. – № 6. – P. 1253-1261.
126. Modified photoplethysmography signal processing and analysis procedure for obtaining reliable stiffness index reflecting arteriosclerosis severity / M. T. Wu, I. F. Liu, Y. H. Tzeng, L. Wang // *Physiological Measurement*. – 2022. – Vol. 43. – № 8. – P. 085001.

127. Драпкина, О. М. Оценка эндотелиальной функции и степени апоптоза у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени / О. М. Драпкина, Т. А. Деева, В. Т. Ивашкин // *Терапевтический архив*. – 2015. – Т. 87. – № 5. – С. 76-83.
128. Cheng, C. Capillary rarefaction in treated and untreated hypertensive subjects / C. Cheng, C. Daskalakis, B. Falkner // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. – 2008. – Vol. 2. – № 2. – P. 79-88.
129. Влияние полихимиотерапии на функцию эндотелия и микроциркуляцию у больных раком желудка / Ю. Ю. Кириченко, И. С. Ильгисонис, Ю. Н. Беленков [и др.] // *Кардиология*. – 2020. – Т. 60. – № 2. – С. 89-95.
130. Эндотелиальная дисфункция и воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий / Н. Н. Пахтусов, А. О. Юсупова, Е. В. Привалова [и др.] // *Кардиология*. – 2021. – Т. 61. – № 1. – С. 52-58.
131. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] ; ESC Scientific Document Group // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – № 36. – P. 3599-3726.
132. Методическое письмо для кардиологов и терапевтов первичного звена здравоохранения по первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии / Ю. А. Васюк, Г. Е. Гендлин, Е. И. Емелина [и др.] ; Междисциплинарный совет по кардиоонкологии, Российское кардиологическое общество // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2023. – Т. 22. – № 7. – С. 119-127.
133. Anthracycline-induced cardiovascular toxicity: validation of the Heart Failure Association and International Cardio-Oncology Society risk score / B. Rivero-Santana, J. Saldaña-García, J. Caro-Codón [et al.] // *European Heart Journal*. – 2025. – Vol. 46. – № 3. – P. 273-284.
134. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review / P.

Thavendiranathan, F. Poulin, K. D. Lim [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 63. – № 25 Pt A. – P. 2751-2768.

135. Kang, Y. Echocardiography Imaging of Cardiotoxicity / Y. Kang, M. Scherrer-Crosbie // Cardiology Clinics. – 2019. – Vol. 37. – № 4. – P. 419-427.

136. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol / G. Gulati, S. L. Heck, A. H. Ree [et al.] // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37. – № 21. – P. 1671-1680.

137. Omland, T. The Role of Cardioprotection in Cancer Therapy Cardiotoxicity: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review / T. Omland, S. L. Heck, G. Gulati // JACC: CardioOncology. – 2022. – Vol. 4. – № 1. – P. 19-37.

138. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up / P. Georgakopoulos, P. Roussou, E. Matsakas [et al.] // American Journal of Hematology. – 2010. – Vol. 85. – № 11. – P. 894-896.

139. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis / F. Caspani, A. C. Tralongo, L. Campiotti [et al.] // Internal and Emergency Medicine. – 2021. – Vol. 16. – № 2. – P. 477-486.

140. Efficacy of Neurohormonal Therapies in Preventing Cardiotoxicity in Patients with Cancer Undergoing Chemotherapy / M. Vaduganathan, S. A. Hirji, A. Qamar [et al.] // JACC: CardioOncology. – 2019. – Vol. 1. – № 1. – P. 54-65.

141. Role of cardioprotective agents on chemotherapy-induced heart failure: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials / X. Li, Y. Li, T. Zhang [et al.] // Pharmacological Research. – 2020. – Vol. 151. – P. 104577.

142. Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction: The STOP-CA Randomized Clinical Trial / T. G. Neilan, T. Quinaglia, T. Onoue [et al.] // JAMA. – 2023. – Vol. 330. – № 6. – P. 528-536.

143. Statins and Left Ventricular Ejection Fraction Following Doxorubicin Treatment / W. G. Hundley, R. D'Agostino Jr, T. Crotts [et al.] // NEJM Evidence. – 2022. – Vol. 1. – № 9. – P. 10.1056/evidoa2200097.

144. Dexrazoxane for preventing or reducing cardiotoxicity in adults and children with cancer receiving anthracyclines / E. C. de Baat, R. L. Mulder, S. Armenian [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2022. – № 9. – P. CD014638.
145. Dexrazoxane prevents vascular toxicity in doxorubicin-treated mice / D. N. Krüger, M. Bosman, E. M. Van Craenenbroeck [et al.] // *CardioOncology*. – 2024. – Vol. 10. – № 1. – P. 65.
146. Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs. conventional anthracyclines: a meta-analysis / S. M. Rafiyath, M. Rasul, B. Lee [et al.] // *Experimental Hematology & Oncology*. – 2012. – Vol. 1. – № 1. – P. 10.
147. Comparison of cardiac events associated with liposomal doxorubicin, epirubicin and doxorubicin in breast cancer: a Bayesian network meta-analysis / N. Yamaguchi, T. Fujii, S. Aoi [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2015. – Vol. 51. – № 16. – P. 2314-2320.
148. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia / D. A. Arber, A. Orazi, R. Hasserjian [et al.] // *Blood*. – 2016. – Vol. 127. – № 20. – P. 2391-2405.
149. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis / F. I. Mulder, M. Candeloro, P. W. Kamphuisen [et al.] // *Haematologica*. – 2019. – Vol. 104. – № 6. – P. 1277-1287.
150. Survival in hematological malignancies in the Nordic countries through a half century with correlation to treatment / K. Hemminki, J. Hemminki, A. Försti, A. Sud // *Leukemia*. – 2023. – Vol. 37. – № 4. – P. 854-863.
151. Кардиоваскулярная токсичность противоопухолевого лечения у детей / С. А. Кулева, Т. Ю. Семиглазова, Д. А. Звягинцева [и др.] // *Педиатр*. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 130-141.
152. Буданова, Д. А. Оценка кардиотоксического эффекта химиотерапии лимфом индолентного типа по динамике маркеров раннего повреждения миокарда и показателей эндотелиальной дисфункции : 14.01.05 / Буданова Дарья Александровна; [Место защиты: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства

здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)]. – Москва, 2021. – 158 с.

153. Взаимосвязь уровня С-реактивного белка и параметров функционального состояния левого предсердия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне программной химиотерапии / Е. Ю. Салахеев, А. А. Щендрыгина, И. Я. Соколова [и др.] // Клиническая медицина. – 2023. – Т. 101. – № 1. – С. 55-62.

154. Targeting inflammation to reduce cardiovascular disease risk: a realistic clinical prospect? / P. Welsh, G. Grassia, S. Botha [et al.] // British Journal of Pharmacology. – 2017. – Vol. 174. – № 22. – P. 3898-3913.

155. Изменения липидного профиля, структурно-функционального состояния сосудов у пациентов с лимфомами и сердечно-сосудистыми токсическими рисками при проведении химиотерапии / Р. Р. Каримов, О. В. Бочкарникова, Д. А. Буданова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2024. – Т. 27. – № 10. – С. 117-124.

156. Каримов, Р. Р. Влияние антрациклин-содержащей полихимиотерапии на динамику уровня биомаркеров дисфункции эндотелия, показателей липидного профиля у пациентов с лимфомами / Р. Р. Каримов, И. С. Ильгисонис, Ю. Н. Беленков // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". – 2025. – Т. 27. – № 8. – С. 53-61.

157. Status of lipid and lipoprotein in female breast cancer patients at initial diagnosis and during chemotherapy / X. Li, Z. L. Liu, Y. T. Wu [et al.] // Lipids in Health and Disease. – 2018. – Vol. 17. – № 1. – P. 91.

158. Effects of Chemotherapy on Serum Lipids in Chinese Postoperative Breast Cancer Patients / Q. Lu, X. Wu, Y. Zhu [et al.] // Cancer Management and Research. – 2020. – Vol. 12. – P. 8397-8408.

159. Коррекция дислипидемии у больных лимфомой Ходжкина и неходжкинскими злокачественными лимфомами на курсах полихимиотерапии / А. С. Чернышова, Л. Е. Панин, Ф. В. Тузиков, Н. А. Тузикова // Сибирский научный медицинский журнал. – 2014. – Т. 34. – № 6. – С. 42-46.

160. Изучение исходного васкулотоксического риска у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями до начала проведения полихимиотерапии / Р. Р. Каримов, Е. Ю. Салахеева, Д. А. Буданова [и др.] // Клиническая медицина. – 2024. – Т. 102. – № 1. – С. 48-56.
161. 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. – Vol. 11. – № 1. – P. e0147691.
162. Endothelin-1 and cardiac function in anthracycline-treated patients: a 1-year follow-up / A. Zsáry, S. Szücs, K. Keltai [et al.] // Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 2004. – Vol. 44. – № Supplement 1. – P. S372-S375.
163. Васкулотоксичность полихимиотерапии: оценка динамики уровня биомаркеров дисфункции эндотелия у больных раком желудка / Ю. Ю. Кириченко, Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – № 5. – С. 35-40.
164. Изучение профиля специфических биомаркеров и структурно-функциональных параметров левого желудочка у пациентов с лимфомами на фоне противоопухолевой терапии / И. Я. Соколова, Ш. М. Муртузалиев, С. А. Кардовская [и др.] // Кардиология. – 2024. – Т. 64. – № 9. – С. 28-38.
165. Endothelial dysfunction of vessels at lung cancer / Y. V. Dumanskiy, O. Y. Stoliarova, O. V. Syniachenko, E. D. Iegudina // Experimental Oncology. – 2015. – Vol. 37. – № 4. – P. 277-280.
166. Subclinical Inflammation and Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic Pancreatitis and Newly Diagnosed Pancreatic Cancer / A. Gasiorowska, R. Talar-Wojnarowska, A. Kaczka [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. – 2016. – Vol. 61. – № 4. – P. 1121-1129.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Шкала оценки функционального статуса пациентов по Eastern Cooperative Oncology Group

Баллы	Характеристика состояния
0	Нормальная активность
1	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию
2	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лежа
3	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени
4	Не способен обслуживать себя, прикован к постели

Таблица А.2 – Шкала Khorana для оценки риска венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов, получающих химиотерапию

Факторы риска	Баллы
Локализация опухоли	
Очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа)	2
Высокий риск (легкие, лимфома, кровь, яички, яичники, матка)	1
Количество тромбоцитов в крови перед началом химиотерапии $\geq 350\ 000/\text{мл}^3$	1
Уровень гемоглобина менее 10 г/дл или использование эритропоэтинов	1
Количество лейкоцитов в крови перед началом химиотерапии $> 11\ 000/\text{мл}^3$	1
Ожирение (индекс массы тела $\geq 35\ \text{кг}/\text{м}^2$)	1
Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений за 2-5 мес. (%)	
Высокий риск, сумма баллов ≥ 3	6,7-7,1
Средний риск, сумма баллов 1-2	1,8-2
Низкий риск, сумма баллов 0	0,3-0,8