

На правах рукописи

Кириченко Юлия Юрьевна

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

14.01.04 – Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

академик РАН, д.м.н., профессор

Беленков Юрий Никитич

Официальные оппоненты:

Дундуа Давид Петрович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, кафедра кардиологии Академии постдипломного образования, заведующий кафедрой

Гендлин Геннадий Ефимович – доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России, кафедра госпитальной терапии №2 лечебного факультета, профессор кафедры

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Защита диссертации состоится « 24 » ноября 2020 г. в «14.00» часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.11 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы

Болезни сердечно-сосудистой системы и онкологические заболевания бесспорно занимают ведущие позиции в структуре заболеваемости и смертности среди мирового населения. Согласно данным ВОЗ в 2016г. от кардиальной патологии погибло около 18 млн человек (31% смертей от всех причин в мире) (ВОЗ, 2016). На сегодняшний день в мире с диагнозом «рак» живут свыше 33 млн. человек, из которых ежегодно умирают около 9 млн (Ferlay J., 2015). Рак желудка занимает одну из лидирующих позиций по заболеваемости и смертности, как в мире, так и в России (Каприн А.Д., 2018). За последние десятилетия благодаря активному развитию химиотерапии и совершенствованию методов хирургической помощи, медицинским сообществом были достигнуты значительные успехи в лечении различных видов онкологических заболеваний, в том числе и желудочно-кишечного тракта. Эффективные сочетания химиотерапевтических препаратов группы фторпиримидинов и препаратов платины у пациентов с раком желудка значительно продлевают время до прогрессирования заболевания и общую выживаемость (Ajani J., 2010; Kang Y., 2009). Однако, у части больных применение полихимиотерапии (ПХТ) приводит к развитию различных тяжелых и зачастую жизнеугрожающих состояний, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия (АГ), тромботические осложнения, дисфункция миокарда левого желудочка (ЛЖ), кардиомиопатии, аритмии и др.) (Zamorano J., 2016). Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) в течение ближайших 10 лет являются причиной гибели трети пациентов, излечившихся от онкологического заболевания (Curigliano G., 2012). В первую очередь, это является результатом развившейся кардиоваскулотоксичности в условиях, как правило, прямого/непрямого повреждающего воздействия ПХТ на структуру кардиомиоцитов (КМиЦ) и/или эндотелиоцитов с последующим развитием и прогрессированием выраженной дисфункции эндотелия (ДЭ). Согласно различным литературным источникам до 68% случаев терапии препаратами фторпиримидинового ряда ассоциированы с

кардиоваскулотоксическими эффектами (Chang H., 2017; Dalzell J., 2013). Наиболее часто развивается ишемия миокарда, вплоть до инфаркта миокарда (ИМ) 2 типа и внезапной сердечно-сосудистой смерти (Kanduri J., 2019; Ameri P., 2018).

Таким образом, все вышеперечисленные предпосылки привели к формированию абсолютного нового направления в современной медицине – «кардиоонкологии» (Zamogano J., 2016). В наиболее традиционном понимании «кардиотоксичность» трактуется, как нарушение систолической функции ЛЖ, вместе с тем сосудистые и метаболические нарушения вследствие либо самого онкологического заболевания, либо вследствие влияния ПХТ, описывают как «васкулотоксичность», которая реализуется, в первую очередь, через выраженную ДЭ (Campia U., 2019). В отличие от кардиотоксичности, определённой стратегии и клинических рекомендаций по профилактике, стратификации риска, раннему выявлению и лечению васкулотоксичности на фоне ПХТ на сегодняшний день не существует.

В последние десятилетия внимание ученых приковано к исследованию структурных и функциональных изменений эндотелия сосудов различного калибра при тех или иных патологических состояниях, в том числе на фоне онкологического заболевания и последующей ПХТ (Soultati A., 2012). В настоящее время именно ДЭ рассматривается в качестве первичной стадии патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с дальнейшим развитием ремоделирования сосудистой стенки крупных и мелких сосудов и неуклонным ухудшением течения ССЗ (Brainin P., 2018). Известно, что ДЭ и жесткость сосудистой стенки являются самостоятельными независимыми факторами риска (ФР) и предикторами развития ССЗ среди здорового населения, диагностическими и прогностическими маркерами развития сосудистых осложнений у больных с верифицированной кардиоваскулярной патологией (повышенный риск развития ССО, 10-летний риск сердечно-сосудистой смертности и/или развитие сердечно-сосудистых катастроф (Laurent S., 2006).

Одними из наиболее распространенных инструментальных методов для оценки ДЭ и структурных изменений сосудов крупного и мелкого калибров являются лазерная пальцевая фотоплетизмография (ФПГ) и компьютерная видеокапилляроскопия (КВК). Помимо инструментальных методик существует и другой высоковоспроизводимый и точный метод диагностики ДЭ – лабораторная оценка уровней доказанных биомаркеров ДЭ в образцах крови. Среди большого числа биомаркеров ДЭ наибольшую прогностическую значимость в отношении рисков развития ССЗ и их осложнений показали эндотелин-1 (ЕТ-1) и фактор Виллебранда (VWF) (Daka B., 2015; Siller-Matula J., 2017).

Таким образом, в целях повышения безопасности противоопухолевого лечения принципиально важным представляется оценка риска развития сердечно-сосудистых событий у онкологических больных до начала лечения. Профилактика их возникновения, выявление ранних признаков кардиоваскулотоксичности, а также своевременное начало превентивного лечения существенно снижает уровень сердечно-сосудистой инвалидизации и смертности в данной группе пациентов, таким образом, являясь одной из значимых и актуальных проблем для мирового медицинского сообщества.

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Оценить изменения показателей внутрисердечной гемодинамики у пациентов с раком желудка до и после полихимиотерапии
2. Определить функциональные и структурные изменения крупных сосудов (аорта, плечевая артерия) и сосудов микроциркуляторного русла (артериолы, капилляры) с помощью неинвазивных методов (компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа и кожи пальца, лазерная пальцевая фотоплетизмография) у пациентов с раком желудка до и после полихимиотерапии

3. Исследовать динамику биомаркеров повреждения эндотелия (фактор Виллебранда, эндотелин-1) у пациентов с раком желудка до и после полихимиотерапии
4. Провести корреляционный анализ между показателями внутрисердечной гемодинамики, структурно-функциональными изменениями крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла и биомаркерами повреждения эндотелия у пациентов с раком желудка
5. Сравнить показатели структурно-функциональных изменений сосудов, биомаркеров повреждения эндотелия здоровых добровольцев и больных с доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС+АГ) без онкологического процесса с данными онкологических пациентов (рак желудка) до и после полихимиотерапии

Научная новизна

В настоящей работе впервые проведена комплексная оценка влияния ПХТ с использованием препаратов платины и фторпиримидинов на функцию эндотелия и структурные изменения сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла, в том числе и микроциркуляции, с использованием двух неинвазивных взаимодополняющих, воспроизводимых, простых в использовании методов (лазерная фотоплетизмография и компьютерная видеокапилляроскопии) у пациентов с раком желудка. Впервые показано выраженное негативное воздействие лечения на параметры структурно-функционального состояния сосудистой стенки на уровне крупных сосудов и микроциркуляторного русла (МЦР).

Впервые в данном исследовании изучена динамика биомаркеров повреждения эндотелия (ЕТ-1 и VWF) у пациентов с раком желудка в условиях применения вышеуказанных групп ПХТ; определены достоверные корреляции с параметрами структурно-функциональных изменений МЦР.

Впервые проведена сравнительная оценка полученных у онкологических пациентов данных с результатами групп здоровых добровольцев и больных с доказанными ССЗ (ИБС+АГ) без онкологического процесса, а также проведен

корреляционный анализ между молекулярными и инструментальными маркерами ДЭ.

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

Научно-практическая значимость

В результате проведенного исследования показано, что оценка структурно-функциональных параметров крупных сосудов (aSI, SF) и сосудов микроциркуляторного русла (RI, IO, ПКСп, ПСКво, ПКСрг) в сочетании с определением уровней биомаркеров ДЭ (ET-1 и VWF) могут быть использованы для выявления ранних признаков кардиоваскулотоксичности противоопухолевых препаратов, на основании чего можно в будущем прогнозировать развитие и течение ССЗ, выживаемость онкологических пациентов с раком желудка.

Внедрение результатов диссертации в практику

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

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для раннего выявления и динамики всех изменений сосудистой стенки, как проявления васкулотоксичности ПХТ, пациентам с раком желудка рекомендуется проводить оценку дисфункции эндотелия и структурных изменений крупных и микрососудов с использованием неинвазивных методов лазерной пальцевой фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии околоногтевого ложа.
2. Оценка уровней биомаркеров дисфункции эндотелия (эндотелин-1, VWF) у больных раком желудка может быть использована как дополнительная методика ранней диагностики повреждения эндотелия.
3. У больных раком желудка с факторами риска развития ССЗ и/или наличием сопутствующей кардиоваскулярной патологии перед началом специфического

лечения с применением потенциально кардиоваскулотоксической ПХТ рекомендуется определение сердечно-сосудистого статуса с последующим активным мониторингом параметров внутрисердечной гемодинамики, ДЭ и степени ремоделирования сосудистой стенки, в том числе на уровне МЦР.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Планирование работы, поиск и анализ литературы по теме диссертации, набор пациентов, формирование базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, формулировка выводов, написание статей и диссертации выполнены лично автором. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от определения цели и постановки задач до клинической реализации исследования, анализа результатов и формулировки предложенных практических рекомендаций.

Апробация работы

Апробация диссертации состоялась 15 мая 2020 г. на заседании кафедры Госпитальной терапии №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрав РФ (Сеченовский Университет).

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на конгрессе общества специалистов по сердечной недостаточности 2019 (Россия, Москва, 2019), Международном Конгрессе «Heart Failure 2019» (Греция, Афины, 2019), Международном Конгрессе «Heart Failure 2020».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных научных работ в отечественных и зарубежных изданиях, из которых 5 статей в журналах, представленных в международных базах данных Web of science и Scopus, PubMed.

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

Объем и структура диссертационной работы

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

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Клиническая характеристика больных

Исследование проводилось на базе отделения кардиологии №1, онкологического хирургического отделения УКБ №1 и Межклинической лаборатории ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет) с 2017 по 2019 гг. В соответствии с критериями включения в исследование были отобраны 75 человек: основная группа (n=25), лица с подтвержденным гистологически раком желудка (аденокарцинома) 2-4 стадии, которым было проведено оперативное лечение с последующей ПХТ по протоколам FOLFOX, XELOX (CAPOX), XP; группа контроля (n=25), лица, не имеющие доказанных ССЗ, но с ФР развития ССЗ; группа сравнения (n=25), пациенты с известными ССЗ (ИБС+АГ), но без онкологического процесса. Критериями невключения явились тяжелые поражения сердца и легких, печени и почек, вирусные и бактериальные инфекции, аутоиммунные заболевания, беременность и другие. Средний возраст пациентов основной группы составил $63,6 \pm 13,4$ года, пациентов контрольной группы $54,5 \pm 10,5$ года, пациентов группы ССЗ $65,5 \pm 7$ года (Табл. 1). Группы пациентов по основным клинико-функциональным характеристикам были статистически сопоставимы между собой. Также все включенные в исследование больные подписывали добровольное информированное согласие, одобренное Локальным Комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Среди пациентов основной группы мужчин было значительно больше (n=17; 68%), что согласуется с современными эпидемиологическими данными по

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

Сопутствующая сердечно-сосудистая патология еще до включения в исследование присутствовала у значительной части пациентов основной группы, в связи с чем они получали терапию согласно рекомендаций РКО и ЕОК. Лабораторные признаки гиперхолестеринемии были выявлены у 9 пациентов (36%), нарушений углеводного обмена у 3 больных (12%). Гипертоническая болезнь (ГБ) была выявлена у 12 больных (48%), ИБС имела место у 7 пациентов (28%), из них стабильная стенокардия – у 5 больных, безболевая ишемия – у 1 больного, ИМ в анамнезе – у 1 пациента. Реваскуляризация миокарда выполнялась 3 пациентам (12%): чрескожное коронарное вмешательство проведено 2 больным, коронарное шунтирование – 1 пациенту. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) была выявлена у 3 пациентов (12%). Различные варианты нарушений ритма сердца (наджелудочковая/желудочковая экстрасистолия) определялись у 8 больных (32%).

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

В группу сравнения были включены 25 пациентов (11 мужчин (44%) и 14 женщин (56%)), средний возраст которых был $65,5 \pm 7$ лет, с доказанными ССЗ (ИБС+АГ). В данную группу были включены больные с ГБ, со стабильной стенокардией, пациенты, перенесшие ИМ и/или реваскуляризацию миокарда в

анамнезе. Лабораторные признаки гиперхолестеринемии были выявлены у 8 пациентов (32%), нарушений углеводного обмена – у 3 (12%). ГБ и ИБС были диагностированы у всех больных, причем ИБС в виде стабильной стенокардии у 13 пациентов (52%), ИМ в анамнезе – у 6 (24%). В анамнезе 2 пациентам была проведена реваскуляризация миокарда в объеме аорто-коронарного шунтирования и 5 больным – в виде чрескожного коронарного вмешательства.

С учетом наличия ССЗ (ИБС+АГ) все пациенты получали терапию согласно рекомендаций РКО и ЕОК. Больные группы ССЗ значимо чаще получали иАПФ, АРА, БАБ, антиагреганты, статины и БМКК по сравнению с пациентами основной группы. Группы больных были сопоставимы по частоте назначения диуретиков, гипогликемических и антиаритмических препаратов.

Таблица 1

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов

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

Примечание: данные представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль) или как абсолютные и относительные значения; для возраста и ИМТ – как среднее значение ± стандартное отклонение. *для пациентов основной группы данные представлены до курсов ПХТ, для пациентов контрольной группы и группы ССЗ однократно во время обследования. p – статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением критерия χ^2

Протокол и методы обследования

До момента включения в исследование пациентам основной группы было проведено оперативное лечение в условиях онкологического хирургического отделения. Затем, проводился скрининг больных согласно критериям включения, после которого было выполнено комплексное обследование. Всем больным проводилось лабораторно-инструментальное обследование (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, ЭКГ, Эхо-КГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (СМ-ЭКГ)), лабораторная оценка биомаркеров ДЭ (эндотелин-1, VWF), а также неинвазивное исследование состояния сосудистой стенки крупных сосудов и МЦР с помощью ФПГ и КВК околоногтевого ложа и кожи пальца.

Всем пациентам из основной группы вышеперечисленные исследования были выполнены дважды: в начале исследования, то есть после проведенного оперативного вмешательства (tcp 7 дней) и перед началом курсов ПХТ (1-ая точка); в конце исследования, то есть в течение месяца после завершения последнего курса ПХТ (через 6-7 месяцев) (2-ая точка). Пациентам группы контроля и пациентам группы ССЗ все вышеперечисленные исследования были проведены однократно после включения в исследование.

Лазерная пальцевая фотоплетизмография – метод диагностики структурно-функционального состояния стенки крупных проводящих (аорта, плечевая артерия) и мелких мышечных (лучевая артерии) сосудов, а также микроциркуляторного русла (артериолы). Исследование проводилось с использованием аппарата «Ангиоскан-01» (Ангиоскан, Россия), в основе которого лежит регистрация скорости распространения пульсовой волны с последующим проведением ее контурного анализа. Оценивались параметры ремоделирования стенки крупных сосудов (индекс жесткости, aSI) и МЦР (индекс отражения, RI). Для оценки функции эндотелия проводилась проба с реактивной гиперемией (РГ). Результаты теста оценивали по параметрам индекс окклюзии (IO) — для сосудов МЦР (артериолы) и сдвиг фаз (SF) — для крупных сосудов.

Компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа и кожи пальца – метод, с помощью которого оценивают структурно-функциональное состояние

капиллярной сети кожи пальца и околоногтевого ложа; в основе его работы лежит методика исследования биологических объектов с помощью света, отраженного от объекта. Исследование проводилось на аппарате капилляроскоп общеклинического применения «Капилляроскан-1» ТУ 9442-001-82402834-2008 (ООО «Новые энергетические технологии», Россия). Оценка функционального состояния капилляров была проведена на основании динамики плотности капиллярной сети после пробы с РГ (ПКСрг), процента капиллярного восстановления (ПКВ) и процента перфузируемых капилляров (ППК). Структурное состояние капиллярной сети изучалось на основании плотности капиллярной сети в покое (ПКСп) и после пробы с венозной окклюзией (ПКСво).

Исследование уровня биомаркеров дисфункции эндотелия в сыворотке крови:

- определение активности фактора Виллебранда (Н 0,5–1,5 IU/мл) проводилось с помощью иммуноферментного анализа посредством коммерческих наборов Technoclon (Technozym vWF:AgELISE) (Австрия);
- определение уровня эндотелина-1 (Н 1–3 пг/мл) проводилось с помощью иммуноферментного анализа посредством коммерческих наборов EnzoLife Scientific (США).

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Microsoft Excel 2017 и пакета прикладных статистических программ GraphPad Prism 8.0. Используя критерий Шапиро-Уилка, осуществлялось определение вида распределения (нормальное/ненормальное) всех количественных признаков. При непараметрическом распределении результаты представлялись в виде медианы, значений 25- и 75-го перцентилей (межквартильный размах) (med (Lq; Uq). В случае близкого к нормальному распределению данные представлялись в виде: средняя величина $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для качественных показателей определяли частоту выявления показателя в процентах. Для определения взаимосвязи изучаемых количественных признаков выполнялся корреляционный анализ. Сила и направление связи оценивались с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Достоверность динамики показателей связанных групп оценивалась с помощью критерия Вилкоксона для

парных измерений. Для сравнения количественных признаков, распределенных ненормально, применялся U-критерий Манна-Уитни. Статистическая значимость межгрупповых различий оценивалась с применением критерия χ^2 . Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка динамики электрофизиологических показателей у онкологических больных до и после ПХТ

По данным СМ-ЭКГ по Холтеру в группе онкологических больных наиболее распространенными нарушениями ритма были наджелудочковые (НЖЭС) и желудочковые (ЖЭС) экстрасистолы, которые регистрировались у всех пациентов до и после терапии. После проведения специфического противоопухолевого лечения отмечалось значительное увеличение частоты развития НЖЭС и ЖЭС – в 9 и 10 раз, соответственно ($p < 0,05$ для обоих сравнений) (Рисунок 1). Во всех случаях указанные изменения носили клинически незначимый характер, не снижали качество жизни пациентов и не требовали антиаритмической коррекции. Динамика конечной части желудочкового комплекса проявлялась только в изменениях полярности зубцов Т, депрессия сегмента ST была недостоверна.

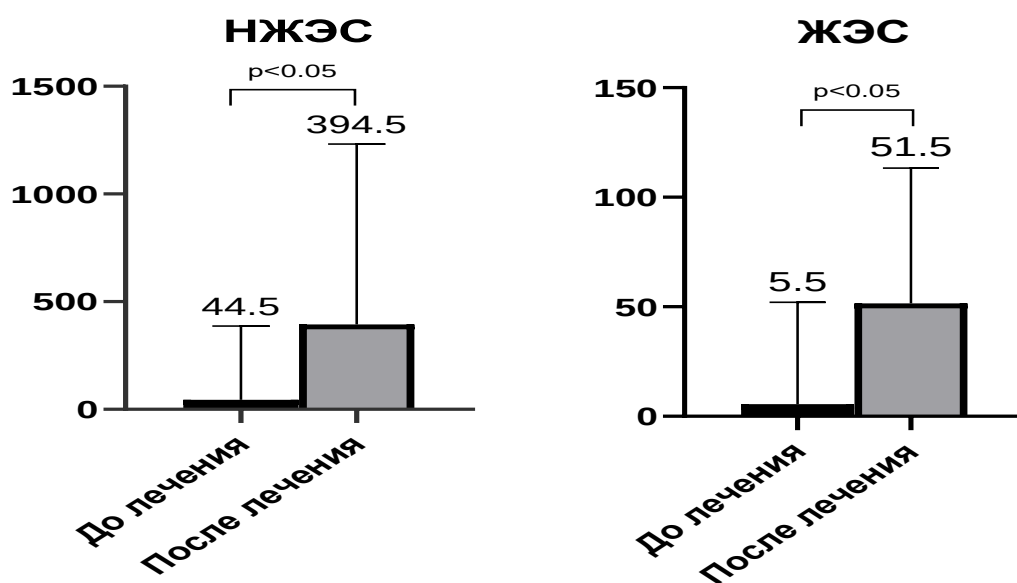


Рисунок 1 — Частота развития экстрасистолической аритмии у онкологических больных до и после полихимиотерапии по данным СМ-ЭКГ

Оценка динамики параметров внутрисердечной гемодинамики во всех исследуемых группах

При оценке изменений параметров внутрисердечной гемодинамики в группе онкобольных, несмотря на то, что медиана фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) оставалась в пределах нормальных значений, отмечалась тенденция к снижению глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ в ходе лечения (Ме 62% (58; 64) и 60% (53; 65) до и после ПХТ, соответственно ($p=0,05$)) (Рисунок 2). Такие данные, вероятно, связаны с умеренным кардиотоксическим влиянием используемых групп химиопрепаратов, малым сроком наблюдения за пациентами, приемом большей частью онкобольных кардиопротективных препаратов (иАПФ/АРА, БАБ, статины) в связи с сопутствующей кардиальной патологией. В группе контроля и в группе ССЗ насосная функция ЛЖ определялась в пределах нормальных значений у всех лиц.

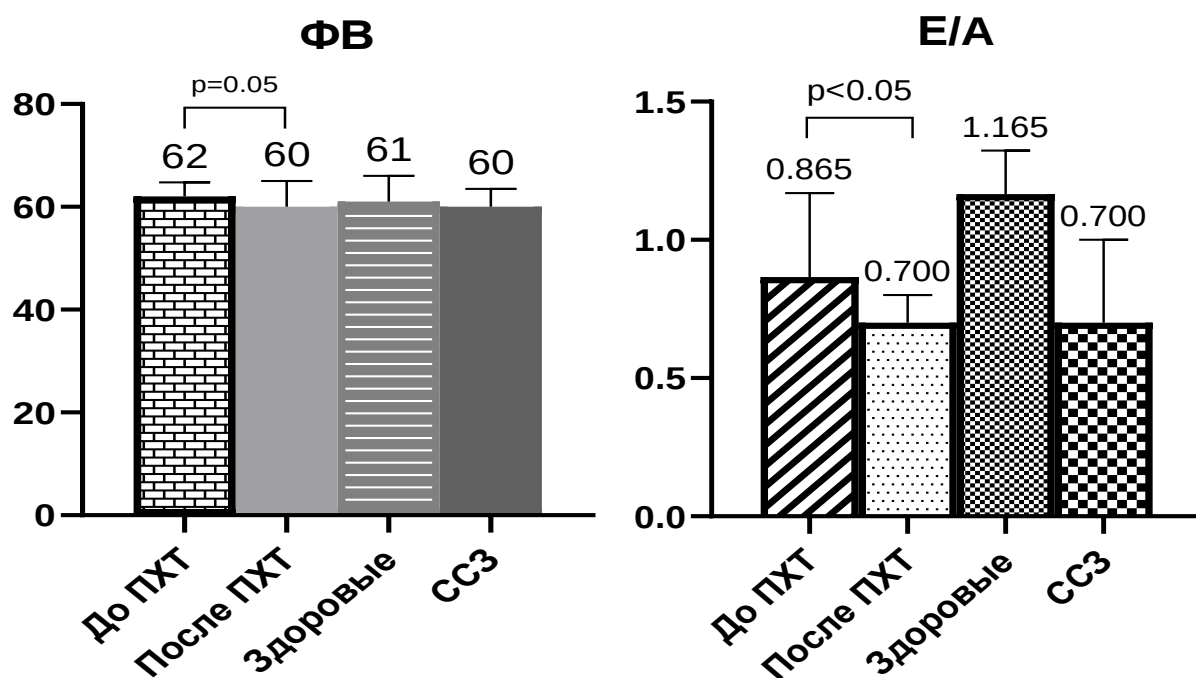


Рисунок 2 — Динамика систолической (ФВ) и диастолической функции (Е/А) миокарда ЛЖ у онкологических больных до и после полихимиотерапии, в группе контроля и группе сравнения

В ходе исследования в основной группе определялась диастолическая дисфункция ЛЖ (ДД ЛЖ), которая статистически значимо ухудшалась на фоне

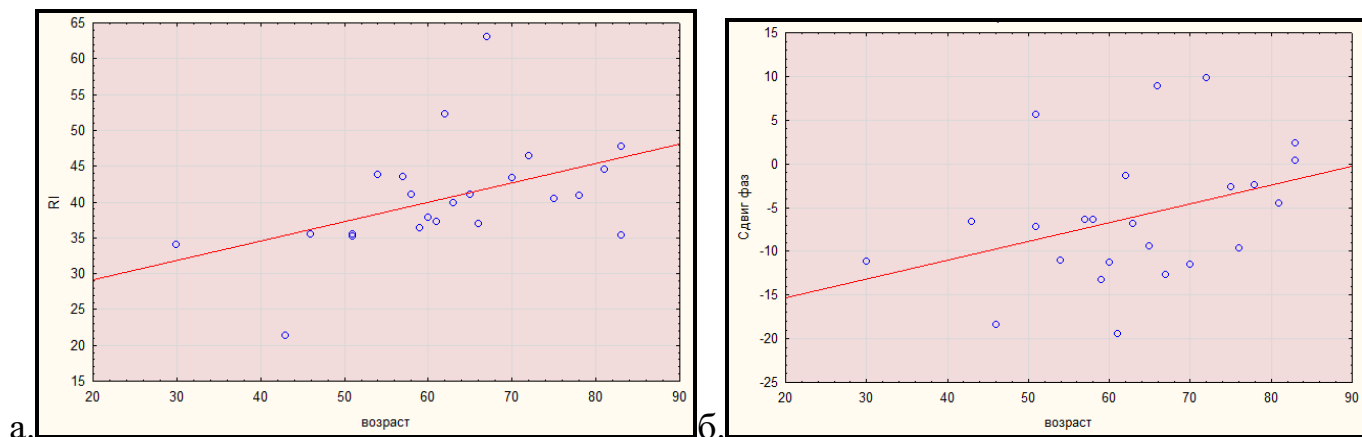
лечения (Ме E/A 0,9 (0,7; 1,11) и 0,7 (0,6; 0,76) до и после ПХТ, соответственно ($p < 0,0001$)) (Рисунок 2). Этим можно объяснить выявление у онкологических пациентов нарастания объемов левого предсердия (ЛП) (Ме 41мл и 47мл, $p < 0,02$) и конечных объемов ЛЖ (Ме 35мл и 46мл для КСО; 86мл и 99мл для КДО, $p < 0,01$). Указанные изменения также свидетельствуют о наличии васкулотоксического эффекта применяемых схем ПХТ. Выявленные тенденции к наличию корреляций между параметрами ДД ЛЖ и структурными поражениями артериол (RI) (RI и E/A ($r_s = -0,43$, $p = 0,07$); RI и КДР ($r_s = 0,5$, $p = 0,06$)) подтверждают данное предположение.

Необходимо отметить, что у части обследуемых из группы ССЗ были выявлены гипертрофия ЛЖ, дилатация ЛП и увеличение конечных объемов ЛЖ, что можно связать с наличием и длительным течением собственной кардиальной патологии у данных лиц. Находкой исследования явилось определение у 20% исследуемых из группы контроля ДД ЛЖ, возникшей, скорее всего, вследствие воздействия классических ФР ССЗ в течение жизни (пол, возраст, курение, гиперхолестеринемия, повышенный ИМТ).

Оценка дисфункции эндотелия и ремоделирования сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла во всех исследуемых группах

В ходе проведенного исследования установлено, что у онкологических больных еще до проведения специфического лечения выявляются изменения сосудов, характеризующиеся достоверным увеличением жесткости крупных проводящих (прирост показателя aSI) и резистентности мелких мышечных артерий (прирост показателя RI), а также ДЭ на всех уровнях сосудистого русла, включая МЦР (снижение SF и IO). Принимая во внимание отсутствие достоверных различий по сравниваемым показателям между основной группой до лечения и группой ССЗ, можно предположить, что значительный вклад в развитие структурно-функциональных изменений сосудистого русла на этом этапе в большей степени вносит сопутствующая кардиальная патология, а не само онкологическое заболевание. Дополнительно данную гипотезу подтверждают выявленные достоверные прямые связи возраста со структурно-

функциональными изменениями крупных и мелких сосудов (возраст и SF ($r_s=0,4$, $p<0,05$); возраст и RI ($r_s=0,52$, $p<0,05$)), которые показывают, что возраст для онкобольных предположительно значимый самостоятельный фактор прогноза (Рисунок 3 а,б).



**Рисунок 3 — Корреляционная связь возраста со структурно-функциональными изменениями крупных и мелких сосудов
(а) (возраст и RI $r_s=0,52$, $p<0,05$) и (б) (возраст и SF $r_s=0,4$, $p<0,05$)**

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

Васкулотоксичность используемой ПХТ дополнительно подтверждают и выявленные корреляционные связи структурно-функциональных изменений МЦР с параметрами диастолической функции сердца (RI и E/A ($r_s= -0,43$, $p=0,07$); RI и КДР ($r_s=0,5$, $p=0,06$)) и с морфофункциональными показателями миокарда ЛЖ (ПКСво и ФВ ЛЖ ($r_s=0,75$, $p=0,01$)). Указанные корреляции могут быть связующим звеном между процессами ремоделирования микрососудов и сердца,

подчеркивая тем самым важную роль структурных поражений сосудов МЦР в формировании поражения сердца по диастолическому типу на фоне ПХТ.

Интересной находкой представленного исследования явилось наличие ДЭ как на уровне крупных, так и на уровне мелких сосудов в группе контроля. Предположительно, ДЭ в данной группе является результатом воздействия немодифицируемых классических ФР ССЗ, присутствующих у исследуемых лиц (пол, возраст, наследственность, повышенный ИМТ) и доказавших свое отрицательное влияние на эндотелиальную функцию (Bonetti P., 2004; Hamburg N., 2008). В исследованиях было показано, что присутствие ДЭ у клинически здоровых лиц с ФР является независимым предиктором развития ССЗ даже при условии низкого суммарного риска ССЗ по шкале SCORE (Pries A., 2008).

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

Оценка динамики маркеров дисфункции эндотелия во всех исследуемых группах

Согласно полученным данным, наибольшие значения биомаркера ДЭ ET-1 регистрировались именно в группе онкологических больных (Ме 0,95пг/мл [0,6; 1,4] и 0,94пг/мл [0,7; 1,4], до и после ПХТ, соответственно) (Рисунок 4). Такие результаты могут свидетельствовать об активации эндотелиальной системы в результате негативного влияния на нее, как самого онкологического заболевания, так и противоопухолевых агентов. Отмечено, что самые низкие значения ET-1 (Ме 0,4пг/мл [0,2; 0,45]) были выявлены у лиц с ССЗ, что, вероятно, обусловлено оптимально подобранной рекомендованной медикаментозной терапией с доказанным положительным влиянием на эндотелий. Умеренные изменения уровня биомаркера в группе контроля, вероятно, связаны с действием основных сердечно-сосудистых ФР.

Уровень VWF оставался в пределах нормальных значений у всех обследуемых, включая онкологических больных до и после лечения, и достоверно не различался между группами (Ме 0,75IU/мл [0,7; 0,9] и 0,8IU/мл [0,74; 0,9] до и после ПХТ в основной группе, соответственно; Ме 0,9IU/мл [0,8; 1,1] и 0,9IU/мл [0,7; 1,24] в группах контроля и сравнения, соответственно) ($p>0,05$ для всех сравнений) (Рисунок 4).

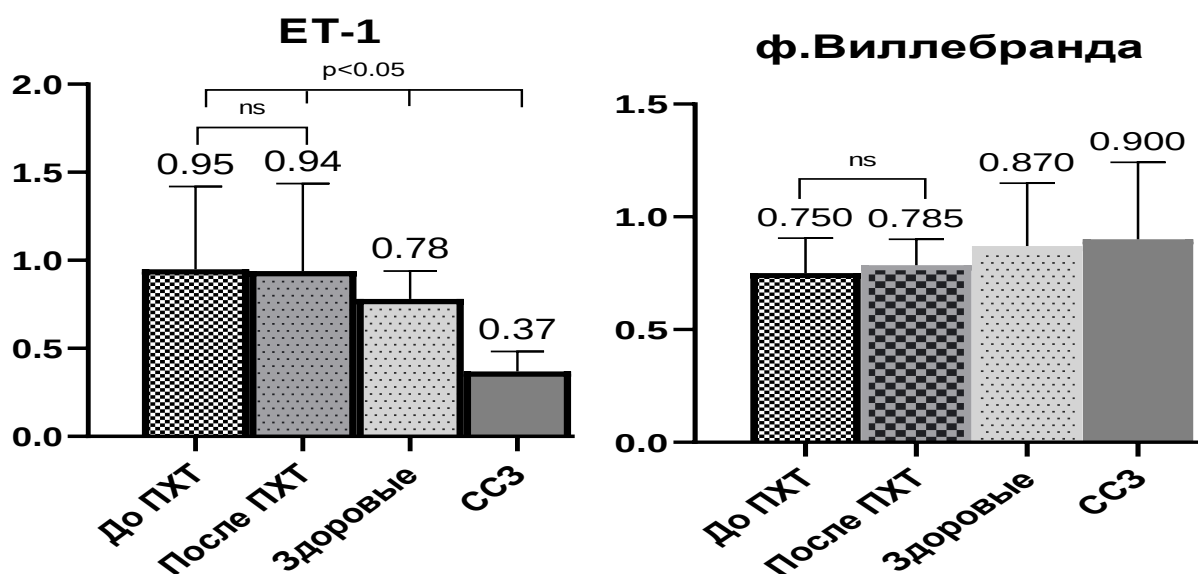


Рисунок 4 — Уровни эндотелина-1 и фактора Виллебранда у онкологических больных до и после полихимиотерапии, в группах контроля и сравнения

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

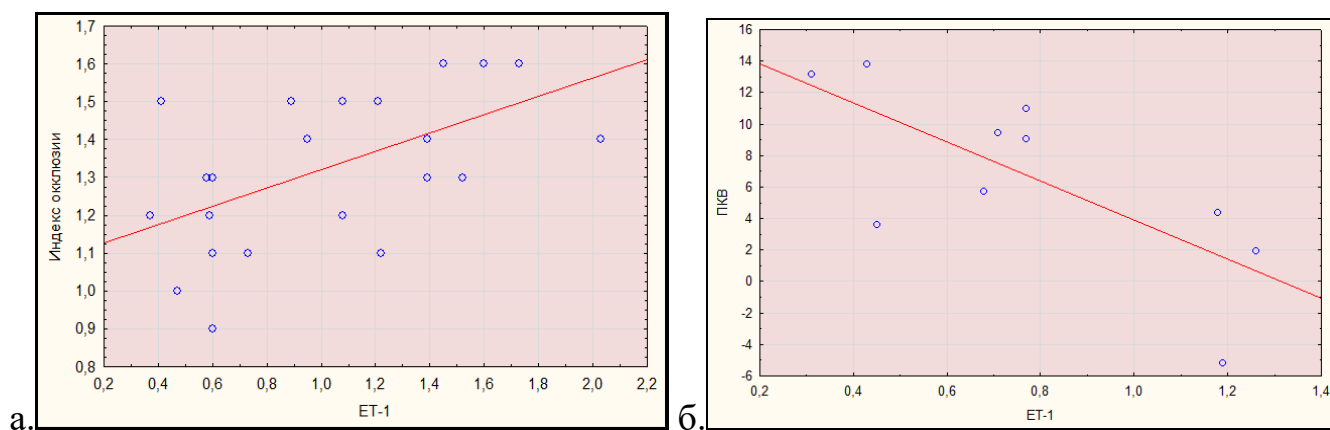


Рисунок 5 — Корреляционная связь функциональных изменений МЦР и ЕТ-1
(а) (ЕТ-1 и IO $r_s=0,554$, $p=0,005$) (б) (ЕТ-1 и ПКВ $r_s= -0,7$, $p=0,018$)

Таким образом, полученная недостоверная динамика уровней биомаркеров ДЭ в представленном исследовании, может быть связана с малой выборкой пациентов и небольшим сроком наблюдения за ними, истощением эндотелиальной системы на фоне действия ФР, онкологической патологии, включением механизмов антиоксидантной защиты, защищающих эндотелий от повреждения, наличием иных состояний/факторов, влияющих на уровень биомаркеров (физические перегрузки, травмы, аутоиммунные заболевания, стрессы), а также ввиду доказанного положительного влияния на функцию эндотелиоцитов принимаемых большинством обследуемых лекарственных препаратов (иАПФ/АРА, БАБ, статины).

ВЫВОДЫ

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, М.В. Кожевникова, Ю.Ю. Кириченко. Сосудистые нарушения на фоне полихимиотерапии онкологических заболеваний. // **Кардиология.** – 2018. – №9. – С. 4-9.
2. Ю. Н. Беленков, В. И. Ершов, О.Н. Антюфеева, Д.А. Буданова, Ю.Б. Кочкарева, И.Ю. Гадаев, О.В. Бочкарникова, И.Я. Соколова, Ю.Ю. Кириченко. Оценка роли показателей окислительного стресса и ранних маркеров повреждения и дисфункции миокарда у больных лимфопролиферативными заболеваниями. // **Кардиология.** – 2019. – №8. – С. 47-53.

3. Ю.Ю. Кириченко, И.С. Ильгисонис, Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, Ю.И. Найманн, А.М. Лямин, М.В. Кожевникова, Е.О. Коробкова, Н.В. Хабарова, Н.В. Огородников. Влияние полихимиотерапии на функцию эндотелия и микроциркуляцию у больных раком желудка. // **Кардиология**. – 2020. – №2. – С. 89-95.
4. Г.А. Шакарьянц, Д.А. Буданова, Ю.Ю. Кириченко, К.В. Лобастов, Н.В. Хабарова, Ю.Н. Беленков. Лечение и вторичная профилактика венозных тромбозных осложнений у онкологических больных. // **Кардиология**. – 2020. – №3. – С. 71-79.
5. Ю.Ю. Кириченко, Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, Ю.И. Найманн, Е.П. Гитель, О.В. Новикова, И.С. Ильгисонис. Вазкулотоксичность полихимиотерапии: оценка динамики уровня биомаркеров дисфункции эндотелия у больных раком желудка. // **Кардиология**. – 2020. – №5. – С. 14-19.
6. Y.Y. Kirichenko, Y.N. Belenkov, S.D. Rosen, A.R. Lyon. Clinical Features of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cardiotoxicity // Heart Failure Congress Abstract. European journal of Heart Failure. – 2019. – №21 (S1). – P. 564.
7. Kirichenko Y.Y., Ilgisonis I.S., Belenkov Y.N., Privalova E.V., Naymann Y.I., Lyamin A.M., Khabarova N.V., Ogorodnikov N.V. Instrumental and clinical features of antimetabolite chemotherapy-induced cardiovascular toxicity in patients with gastric cancer // Heart Failure Congress Abstract. European journal of Heart Failure. – 2020. – №22 (S1). – P. 276.