

## Кардиоваскулотоксические проявления противоопухолевой терапии: влияние на ремоделирование миокарда и сосудистого русла

Кириченко Ю. Ю., Ильгисонис И. С., Иванова Т. В., Золотухина А. С., Хабарова Н. В., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

**Цель.** Изучить влияние полихимиотерапии (ПХТ) на динамику показателей структурно-функционального состояния сосудистой стенки, электрофизиологических параметров, кардиогемодинамики у пациентов с раком желудка.

**Материал и методы.** В исследование включены 3 группы по 25 человек: здоровые добровольцы, доказанная кардиальная патология (артериальная гипертензия + ишемическая болезнь сердца), аденокарцинома желудка (ПХТ препаратами платины, фторпиримидинами). Онкологическим больным до и после курсов ПХТ проводили неинвазивную оценку состояния сосудистой стенки и дисфункции эндотелия (видеокапилляроскопия, пальцевая фотоплетизмография), электрокардиографические исследования, эхокардиографию. Здоровым добровольцам, кардиологическим пациентам обследование проводилось однократно.

**Результаты.** У онкопациентов еще до курсов ПХТ выявлялась дисфункция эндотелия (ДЭ) (индекс окклюзии 1,7 (1,4; 1,9), норма >1,8) и структурные нарушения сосудистой стенки (индекс жесткости 8,9 м/с (7,7; 9,7), норма <8 м/с, индекс отражения 32,4% (27,5; 37,7), норма <30%). Все показатели достоверно ухудшились после ПХТ (прогрессирование ДЭ и процессов ремоделирования стенки сосудов: индекс окклюзии 1,3 (1,2; 1,5) ( $p < 0,0002$ ); индекс жесткости 10,3 м/с (9,5; 11,2) ( $p < 0,0001$ ), индекс отражения 40,2% (35,5; 43,6) ( $p < 0,001$ ). Выявлено снижение фракции выброса левого желудочка, а также диастолической функции левого желудочка; определялось значимое увеличение количества наджелудочковой экстрасистолы и желудочковой экстрасистолы в ходе ПХТ, в 9 и 10 раз, соответственно ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** В исследовании впервые проведена комплексная оценка влияния ПХТ на ДЭ, жесткость сосудистой стенки и кардиогемодинамику у больных раком желудка. Доказано достоверное усугубление всех параметров после лечения, что требует дальнейшего изучения с целью разработки критериев ранней кардиоваскулотоксичности.

**Ключевые слова:** рак желудка, кардиотоксичность, васкулотоксичность, полихимиотерапия, сердечно-сосудистое ремоделирование, дисфункция эндотелия, аритмия.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90034 "Дисфункция эндотелия сосудистого русла у больных онкологическими заболеваниями желудка до и после полихимиотерапии". Средства гранта были использованы для закупки расходных материалов/инструментов, реагентов, проведения статистического анализа данных.

Поступила 19/05-2021

Рецензия получена 12/07-2021

Принята к публикации 03/09-2021



**Для цитирования:** Кириченко Ю. Ю., Ильгисонис И. С., Иванова Т. В., Золотухина А. С., Хабарова Н. В., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н. Кардиоваскулотоксические проявления противоопухолевой терапии: влияние на ремоделирование миокарда и сосудистого русла. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):2923. doi:10.15829/1728-8800-2021-2923

### Cardiovascular toxicity of antitumor therapy: effect on myocardial and vascular remodeling

Kirichenko Yu. Yu., Ilgisonis I. S., Ivanova T. V., Zolotukhina A. S., Khabarova N. V., Privalova E. V., Belenkov Yu. N.  
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

**Aim.** To study the effect of multiagent chemotherapy on structural and functional vascular, electrophysiological parameters and cardiac hemodynamics in patients with stomach cancer.

**Material and methods.** The study included 3 groups of 25 people: healthy volunteers, those with established cardiac disease (hypertension + coronary artery disease), gastric adenocarcinoma

(fluoropyrimidine/platinum-based chemotherapy). Cancer patients before and after chemotherapy courses underwent non-invasive assessment of vascular wall and endothelial dysfunction (video-capillaroscopy, digital photoplethysmography), as well as electrocardiography and echocardiography. Healthy volunteers and cardiac patients were examined once.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kataraza@yandex.ru

Тел.: +7 (985) 474-56-35

[Кириченко Ю. Ю. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-8271-7704, Ильгисонис И. С. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 Института, ORCID: 0000-0001-6817-6270, Иванова Т. В. — студентка 4 курса Института, ORCID: 0000-0002-1634-2190, Золотухина А. С. — студентка 4 курса Института, ORCID: 0000-0002-8509-7758, Хабарова Н. В. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 Института, ORCID: 0000-0001-8843-2374, Привалова Е. В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Института, ORCID: 0000-0002-9908-9476, Беленков Ю. Н. — академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 Института, ORCID: 0000-0002-3014-6129].

**Results.** In cancer patients, even before chemotherapy courses, endothelial dysfunction (ED) (occlusal index, 1,7 (1,4; 1,9), normal values >1,8) and structural vascular disorders (stiffness index, 8,9 m/s (7,7; 9,7), normal values <8 m/s; refractive index, 32,4% (27,5; 37,7), normal values <30%). All above-mentioned parameters significantly worsened after multiagent chemotherapy (progression of ED and vascular wall remodeling: occlusal index, 1,3 (1,2; 1,5) ( $p<0,0002$ ); stiffness index, 10,3 m/s (9,5; 11,2) ( $p<0,0001$ ); reflection index, 40,2% (35,5; 43,6) ( $p<0,001$ ) Decrease in left ventricular ejection fraction and diastolic function was detected. The number of supraventricular and ventricular premature beats during chemotherapy increased 9 and 10 times, respectively ( $p<0,05$ ).

**Conclusion.** The study for the first time assessed the effect of multiagent chemotherapy on ED, vascular stiffness and cardiac hemodynamics in patients with gastric cancer. A significant aggravation of all endothelial function parameters after treatment has been proven, which requires further study in order to develop criteria for early cardiovascular toxicity.

**Keywords:** stomach cancer, cardiotoxicity, vascular toxicity, multiagent chemotherapy, cardiovascular remodeling, endothelial dysfunction, arrhythmia.

**Relationships and Activities.** The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research within project № 19-315-90034

"Vascular endothelial dysfunction in patients with gastric cancer before and after multiagent chemotherapy". The grant was used for the purchase of consumables/tools, reagents, and statistical analysis of data.

Kirichenko Yu. Yu.\* ORCID: 0000-0002-8271-7704, Ilgisonis I. S. ORCID: 0000-0001-6817-6270, Ivanova T. V. ORCID: 0000-0002-1634-2190, Zolotukhina A. S. ORCID: 0000-0002-8509-7758, Khabarova N. V. ORCID: 0000-0001-8843-2374, Privalova E. V. ORCID: 0000-0002-9908-9476, Belenkov Yu. N. ORCID: 0000-0002-3014-6129.

\*Corresponding author:

kataraza@yandex.ru

**Received:** 19/05-2021

**Revision Received:** 12/07-2021

**Accepted:** 03/09-2021

**For citation:** Kirichenko Yu. Yu., Ilgisonis I. S., Ivanova T. V., Zolotukhina A. S., Khabarova N. V., Privalova E. V., Belenkov Yu. N. Cardiovascular toxicity of antitumor therapy: effect on myocardial and vascular remodeling. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):2923. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2923

АГ — артериальная гипертензия, ДД — диастолическая дисфункция, ДЭ — дисфункция эндотелия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МЦР — микроциркуляторное русло, НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия, ПКСп — плотность капиллярной сети в покое, ПКСрг — плотность капиллярной сети после тестов с реактивной гиперемией, ПХТ — полихимиотерапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, aSI (arterial stiffness index) — индекс жесткости артерий, E/A — отношение между наполнением левого желудочка в диастолу и систолу предсердий, ET-1 — эндотелин-1, IO (occlusion index) — индекс окклюзии по амплитуде, RI (reflection index) — индекс отражения, PS (phase shift) — сдвиг фаз, VWF — фактор Виллебранда.

Сердечно-сосудистые (ССЗ) и онкологические заболевания уже многие годы остаются лидирующей причиной смертности среди взрослого населения в мире [1]. Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно от сердечно-сосудистой патологии погибает ~18 млн человек, от онкозаболеваний >9 млн [1]. Одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований среди населения России, характеризующимся высокой летальностью, является рак желудка [2]. Современные комбинации эффективных противоопухолевых препаратов достоверно удлиняют время до прогрессирования заболевания и общую продолжительность жизни [3]. К сожалению, несмотря на доказанную эффективность применения химиотерапевтических агентов, у части предрасположенных лиц могут развиваться тяжелые, вплоть до жизнеугрожающих, осложнения, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы (систолоческая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), артериальная гипертензия (АГ), тромбозы и эмболии, кардиомиопатии, нарушения ритма и проводимости) [4]. У трети онкологических больных именно осложнения со стороны сердца и сосудов станут причиной смерти в ближайшие 10 лет. Это происходит вследствие негативного влияния полихимиотерапии (ПХТ) на структурные компонен-

ты кардио- и/или эндотелиоцитов с исходом как в прямую кардиотоксичность, так и в дисфункцию эндотелия (ДЭ), приводящую к развитию васкуло-токсичности, которая, в свою очередь, усугубляет выраженность миокардиального повреждения [5]. Доказано, что ДЭ является первым этапом развития сердечно-сосудистой патологии с исходом в ремоделирование сосудистой стенки на всех уровнях сосудистого русла и необратимым прогрессом заболеваний сердца [6].

Таким образом, раннее выявление ДЭ, повышенной жесткости сосудистой стенки у онкологических пациентов представляется необходимым с целью замедления их прогрессирования, что в дальнейшем может существенно снизить уровень инвалидизации и смертности в данной группе больных.

## Материал и методы

Всего в исследовании приняли участие 75 человек, по 25 в каждой из групп: основная группа — больные с гистологически подтвержденной аденокарциномой желудка II-IV стадии, группа ССЗ — пациенты с доказанными ССЗ (АГ + ишемическая болезнь сердца (ИБС)) и группа контроля — здоровые добровольцы. Критериями не включения/исключения пациентов в исследование явились тяжелые поражения сердца и легких, печени и почек, вирусные и бактериальные инфекции, аутоиммунные заболевания, беременность. Группа ССЗ по ос-

Таблица 1

## Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов

Показатель	1	2	3	
	Основная группа (n=25)	Группа ССЗ (n=25)	Группа контроля (n=25)	p
Средний возраст, годы	63,6±13,4	65,5±7	54,6±10,5	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05
Пол: М/Ж, n (%)	17/8 (68%/32%)	11/14 (44%/56%)	11/14 (44%/56%)	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05
*ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,87±3,52	30,2±6,2	27,71±4,74	p <sub>1-2</sub> <0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05
Курение, n (%)	9 (36%)	10 (40%)	7 (28%)	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05
Гиперхолестеринемия, n (%)	9 (36%)	8 (32%)	11 (44%)	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05
Нарушения углеводного обмена, n (%)	3 (12%)	3 (12%)	0	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05
АГ, n (%)	12 (48%)	25 (100%)	0	p <sub>1-2</sub> <0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05
ИБС, n (%)	7 (28%)	25 (100%)	0	p <sub>1-2</sub> <0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05
ХСН, n (%)	3 (12%)	0	0	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05
*ЧСС, уд./мин	72 (67; 83)	68 (61; 73)	68 (60; 74)	p <sub>1-2</sub> <0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> >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 <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05

Примечание: данные в таблице указаны как Ме [Q1-Q3] 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  $\chi^2$ . АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

новным клинико-функциональным характеристикам была сопоставима с основной группой (таблица 1).

Сопутствующая кардиальная патология была выявлена у большинства онкологических пациентов, в связи с чем они получали терапию согласно современным рекомендациям научных кардиологических обществ. АГ была выявлена у 48% больных, и имела контролируемое течение; ИБС определялась у 7 пациентов: 5 со стабильной стенокардией, по 1 с безболевой ишемией и инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) присутствовала у 3 человек (II функциональный класс по NYHA (New-York Heart Association) — у 1, III функциональный класс по NYHA — у 2).

В группе кардиологических пациентов АГ+ИБС были диагностированы у всех больных, причем ИБС в виде стабильной стенокардии у 13 пациентов, ИМ в анамнезе — у 6.

С учетом наличия сопутствующих заболеваний (ИБС, АГ, ХСН) онкопациенты и больные группы ССЗ получали рекомендованные кардиологические препараты. Пациенты группы ССЗ значимо чаще получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/сартаны, антагонисты рецепторов альдостерона, бета-блокаторы, антиагреганты, статины и блокаторы Са-каналов по сравнению с пациентами основной группы. Группы больных были сопоставимы по частоте назначения диуретиков, гипогликемических и антиаритмических препаратов.

Выбор именно данной когорты больных в качестве основной группы обусловлен тем, что, согласно современным данным, препараты платины и фторпиримидинов в большей мере оказывают васкулотоксические эффекты (до 68% случаев), проявляющиеся в виде ишемии миокарда, ишемии головного мозга, вплоть до инфарктов этих органов, а также АГ, тромбозомболическими осложнениями и даже внезапной сердечной смертью.

Таблица 2

Параметры структурно-функционального  
состояния стенки сосудов во всех исследуемых группах

Показатель	1	2	3	4	p
	Основная группа (n=25)		Группа ССЗ (n=25)	Группа контроля (n=25)	
	До курсов ПХТ	После курсов ПХТ			
aSI, м/с (норма <8 м/с)	8,9 [7,7; 9,76]	10,3 [9,46; 11,18]	9,1 [8,85; 10,15]	8,6 [7,2; 9,6]	p <sub>1-4</sub> <0,7 p <sub>2-4</sub> <0,0002 p <sub>3-4</sub> <0,4 p <sub>1-3</sub> <0,2 p <sub>2-3</sub> <0,0001 p* <0,0001
RI, % (норма <30%)	32,45 [27,48; 37,68]	40,15 [35,5; 43,58]	35,9 [25,15; 48,35]	31,9 [24,2; 39,3]	p <sub>1-4</sub> <0,9 p <sub>2-4</sub> <0,005 p <sub>3-4</sub> <0,3 p <sub>1-3</sub> <0,4 p <sub>2-3</sub> <0,1 p* <0,0002
PS, мс (норма >10 мс)	-6,75 [-11,23; -2,15]	-3,7 [-6,33; -2,28]	-5,1 [-8,3; -2,2]	-4,7 [-8,3; -1,2]	p <sub>1-4</sub> <0,5 p <sub>2-4</sub> <0,6 p <sub>3-4</sub> <0,8 p <sub>1-3</sub> <0,6 p <sub>2-3</sub> <0,5 p* <0,2
IO (норма >1,8)	1,7 [1,4; 1,9]	1,3 [1,2; 1,5]	1,5 [1,3; 1,7]	1,5 [1,2; 1,8]	p <sub>1-4</sub> <0,3 p <sub>2-4</sub> <0,1 p <sub>3-4</sub> <0,7 p <sub>2-3</sub> <0,1 p <sub>2-3</sub> <0,1 p* <0,0004

Примечание: данные представлены как Me [Q1-Q3]; p — статистическая значимость оценена с применением критерия Манна-Уитни; p\* — статистическая значимость внутригрупповых различий оценена с применением критерия Вилкоксона (p<0,05). ПХТ — полихимиотерапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, aSI (arterial stiffness index) — индекс жесткости артерий, IO (occlusion index) — индекс окклюзии по амплитуде, RI (reflection index) — индекс отражения, PS (phase shift) — сдвиг фаз.

Для оценки специфического воздействия противоопухолевых агентов на структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (миокард, стенка артериального сосуда на разных уровнях сосудистого русла) всем онкологическим больным выполнялись: забор образцов крови, электрокардиография (ЭКГ), трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа (аппарат Капилляроскан-1, ООО “Новые энергетические технологии”, Россия) и пальцевая фотоплетизмография (аппарат Ангиоскан-01, “Ангиоскан”, Россия) до и после курсов специфической терапии. Пациенты основной группы получили от 3 до 7 программных курсов ПХТ: схему FOLFOX (оксалиплатин+5-фторурацил) 8 больных, в среднем 6 курсов, XELOX (капецитабин+оксалиплатин) 11 пациентов, в среднем 5 курсов, химиотерапия (капецитабин+цисплатин) 6 человек, в среднем 6 курсов. Лицам группы ССЗ и группы контроля все вышеуказанные манипуляции были проведены однократно во время обследования.

При проведении пальцевой фотоплетизмографии выполнялся контурный анализ скорости распространения пульсовой волны. Изучались следующий параметр: частота пульса, индекс жесткости крупных проводя-

щих артерий (aSI, stiffness index, м/с) индекс отражения мелких мышечных артерий (RI, reflection index, %). Для определения функционального состояния эндотелия выполнялась проба с реактивной гиперемией: результат теста оценивали по степени увеличения амплитуды пульсовых волн на плечевой артерии (IO, occlusion index) после ее окклюзии в течение 5 мин посредством сфигмоманометра, времени их запаздывания или по параметру “сдвиг фаз” (PS, phase shift, мс). По результатам видеокапилляроскопии дорсальной поверхности кожи пальца рассчитывали параметры для оценки структурного и функционального состояний капилляров: плотность капиллярной сети в покое (ПКСп), после тестов с венозной окклюзией и реактивной гиперемией (ПКСрг), процент капиллярного восстановления и процент перфузируемых капилляров.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие, одобренное Локальным Комитетом по этике. Для статистической обработки результатов использовали непараметрические методы статистики GraphPadPrism 8.0 (критерий Вилкоксона и Манна-Уитни). Корреляционный анализ данных проводили по методу Спирмена. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при p<0,05.

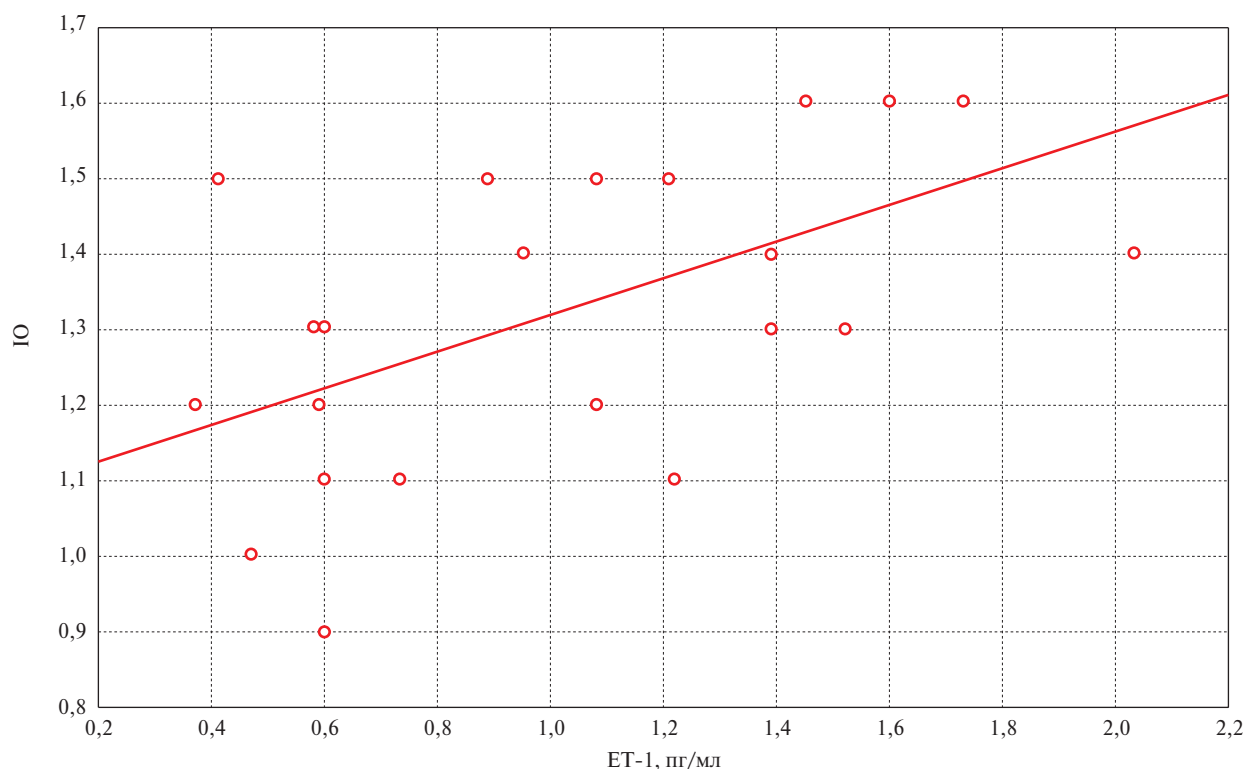


Рис. 1 Корреляционная связь между функциональными изменениями артериол (IO) и уровнем ET-1.

## Результаты

### Динамика структурно-функционального состояния стенки сосудов, включая микроциркуляцию, во всех исследуемых группах

В результате исследования было установлено, что у пациентов основной группы еще до проведения ПХТ имеются структурные и функциональные нарушения на уровне крупных и мелких сосудов:  $aSI=8,9$  м/с [7,7; 9,76],  $RI=32,45\%$  [27,48; 37,68],  $IO=1,7$  [1,38; 1,9],  $PS=-6,75$  мс [-11,23; -2,15] (таблица 2). Стоит отметить, что различий по сравниваемым показателям между онкобольшими до лечения и группой кардиальных пациентов выявлено не было. С помощью корреляционного анализа определены достоверные связи между возрастом и структурно-функциональными изменениями сосудов (возраст и  $RI$  ( $r_s=0,52$ ,  $p<0,05$ ); возраст и  $PS$  ( $r_s=0,4$ ,  $p<0,05$ )), что подтвердило гипотезу значимости возраста, как самостоятельного маркера прогноза.

После курсов специфической терапии все вышеуказанные параметры сосудистого ремоделирования достоверно ухудшались, о чем свидетельствует достоверное повышение индексов  $aSI$  и  $RI$  на 15 и 23%, соответственно ( $p<0,001$  для обоих параметров), и снижение  $IO$  на 24% ( $p<0,0002$ ) (таблица 2). Интересно, что по данным сравнительного анализа были выявлены достоверные различия между группой онкологических больных после лечения, группами контроля и ССЗ.

Сходные структурно-функциональные изменения определялись у онкологических пациентов и на уровне капиллярной сети микроциркуляторного русла (МЦР), все параметры достоверно ухудшались после курсов ПХТ (разрежение ПКСп и ПКСрг) (43,23 [38,42; 46,18] и 42,19 кап/мм<sup>2</sup> [29,8; 45,37],  $p<0,01$ , для ПКСп до и после ПХТ, соответственно, и 46,77 [38,8; 48,98] и 44,11 кап/мм<sup>2</sup> [35; 47,5],  $p<0,02$ , для ПКСрг). Указанные изменения свидетельствуют о прогрессировании процессов ремоделирования сосудов МЦР в ходе химиотерапевтического лечения, что в будущем способствует инициированию сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и/или ухудшению ее течения.

По результатам корреляционного анализа установлены связи параметров структурных и функциональных нарушений микрососудов с биомаркерами ДЭ (эндотелин-1 — ET-1) и  $IO$  ( $r_s=0,56$ ,  $p=0,005$ ) (рисунок 1); ET-1 и процент капиллярного восстановления ( $r_s=-0,7$ ,  $p=0,018$ ); фактором Виллебранда (VWF) и  $IO$  ( $r_s=0,4$ ,  $p=0,06$ ); VWF и  $RI$  ( $r_s=0,382$ ,  $p=0,07$ )), что может свидетельствовать о повреждении сосудов микроциркуляции у пациентов с раком желудка.

### Динамика электрофизиологических показателей во всех исследуемых группах

У онкологических больных еще до начала курсов ПХТ выявлялись клинически незначимые нарушения проводимости (блокады ножек пучка Гиса), нарушения ритма (наджелудочковая (НЖЭС) и же-



Таблица 3

Частота развития нарушений ритма сердца по данным  
суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру во всех исследуемых группах

Экстра систолы	1	2	3	4	p
	Основная группа (n=25)		Группа ССЗ (n=25)	Группа контроля (n=25)	
	До курсов ПХТ				
	После курсов ПХТ				
НЖЭС	44,5 [20; 541]	402 [197; 108]	36 [24; 223]	34 [8; 70]	$p_{1-4} < 0,2$ $p_{2-4} < 0,0001$ $p_{3-4} < 0,5$ $p_{1-3} < 0,9$ $p_{2-3} < 0,002$ $p^* < 0,0007$
ЖЭС	5,5 [2; 46]	54 [27; 112]	6 [2; 115]	0 [0; 3]	$p_{1-4} < 0,005$ $p_{2-4} < 0,0001$ $p_{3-4} < 0,003$ $p_{1-3} < 0,7$ $p_{2-3} < 0,2$ $p^* < 0,009$

Примечание: данные представлены как Ме [Q1-Q3]; p — статистическая значимость оценена с применением критерия Манна-Уитни; p\* — статистическая значимость внутригрупповых различий, оценена с применением критерия Вилкоксона ( $p < 0,05$ ). ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия, ПХТ — полихимиотерапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

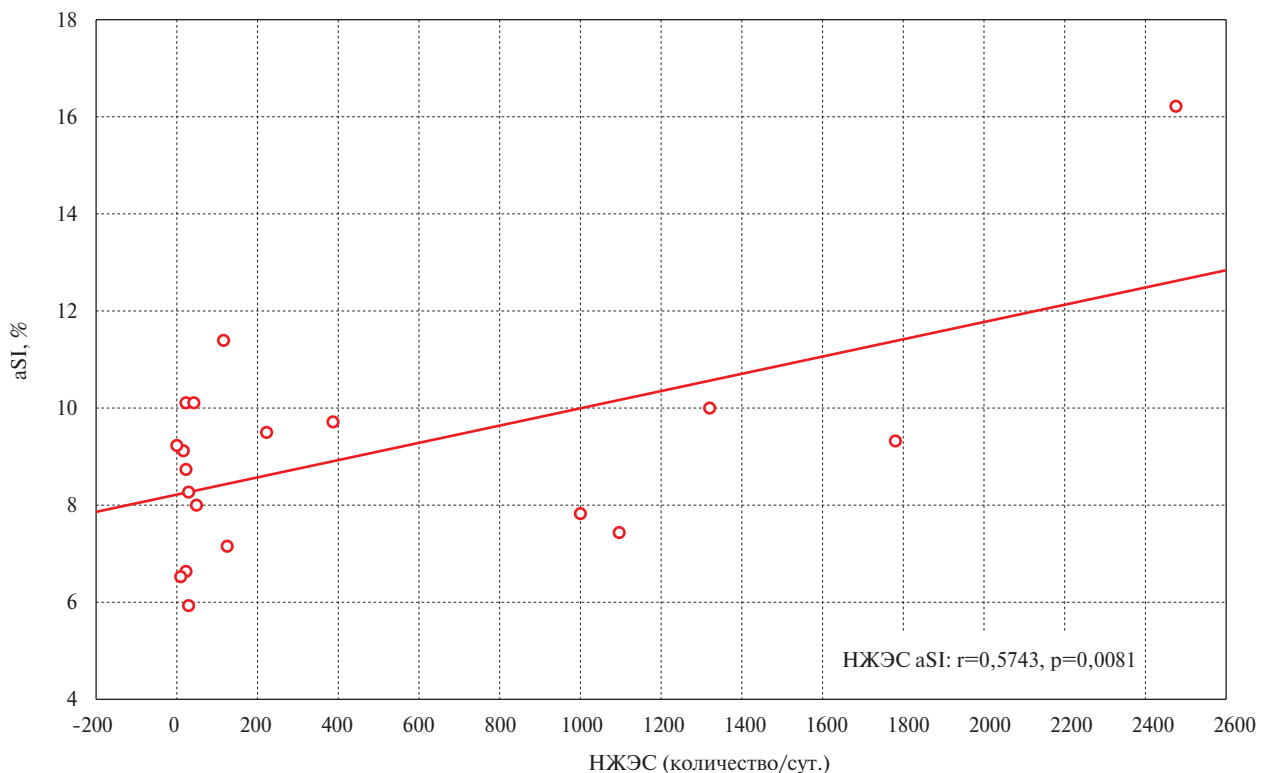


Рис. 2 Корреляционная связь между частотой НЖЭС и степенью выраженности структурных изменений крупных артерий (aSI).

лудочковая экстрасистолия (ЖЭС)), нарушения процессов реполяризации (изменения полярности зубцов Т) по данным ЭКГ и Холтеровского мониторирования. После проведения специфического лечения указанные изменения усугублялись, в первую очередь, в виде значительного увеличения частоты НЖЭС и ЖЭС — в 9 и 10 раз, соответственно ( $p < 0,05$  для обоих сравнений) (таблица 3). Установлены достоверные связи частоты возникно-

вения НЖЭС со структурными изменениями крупных артерий (aSI) и биомаркером ДЭ (ЕТ-1) (рисунки 2, 3).

#### Динамика параметров внутрисердечной гемодинамики во всех исследуемых группах

У онкологических больных, по данным трансторакальной ЭхоКГ, отмечалось умеренное снижение систолической функции ЛЖ в ходе специфического лечения ( $p = 0,05$ ) (таблица 4). Дополнительно, при-

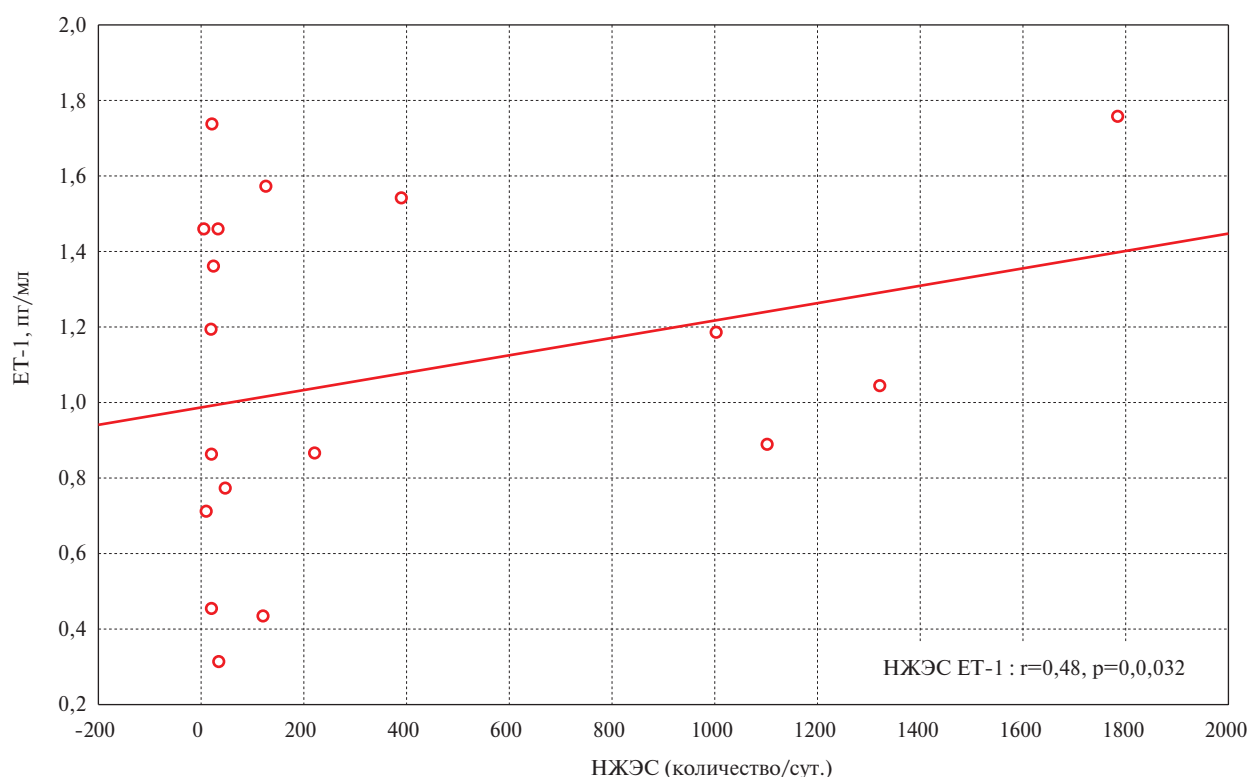


Рис. 3 Корреляционная связь между частотой НЖЭС и уровнем ЕТ-1.

Таблица 4

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

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

Примечание: данные представлены как Ме [Q1-Q3]; p — статистическая значимость внутригрупповых различий оценена с применением критерия Вилкоксона (p<0,05). КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ПХТ — полихимиотерапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, Е/А — отношение между наполнением левого желудочка в диастолу и систолу предсердий.

существующая диастолическая дисфункция ЛЖ (ДД ЛЖ) у указанных пациентов еще до курсов ПХТ, статистически значимо ухудшалась после терапии (p<0,0001) (таблица 4). Этим можно объяснить выявление у онкологических пациентов нарастания объемов левого предсердия и конечных объемов ЛЖ (конечный систолический объем, конечный диастолический объем). Указанные изменения также свиде-

тельствуют о наличии васкулотоксического эффекта применяемых схем ПХТ. Полученные корреляционные связи между параметрами ДД ЛЖ (Е/А — отношение между наполнением ЛЖ в диастолу и систолу предсердий, КДР — конечный диастолический размер ЛЖ) и структурными поражениями артериол (RI) подтверждают данное предположение: RI и Е/А ( $r_s = -0,43$ , p=0,07); RI и КДР ( $r_s = 0,5$ , p=0,06).

## Обсуждение

В ходе данной работы впервые была проведена комплексная оценка воздействия химиотерапевтических препаратов (фторпиримидины, препараты платины) на структурно-функциональное состояние сосудов различного калибра, в т.ч. МЦР, и сердечно-сосудистый статус у больных раком желудка. Дополнительно проведен сравнительный и корреляционный анализы полученных результатов с данными здоровых добровольцев и лиц с доказанными ССЗ. Стоит отметить, что прототипов описанной работы, в которых изучали негативное воздействие указанных химиотерапевтических препаратов на эндотелий и сосудистое ремоделирование у больных раком желудка, нами в современной литературе не найдено.

В настоящее время ДЭ рассматривается как первичный этап развития кардиоваскулярной патологии в целом, первичный механизм поражения сосудистой стенки с последующим ее ремоделированием, в частности [7-9]. Следовательно, изучение функционального статуса эндотелия представляется важным компонентом, позволяющим выявлять бессимптомных пациентов из групп высокого риска по развитию сердечно-сосудистых осложнений, с одной стороны, и проводить стратификации риска у онкологических больных с известной кардиальной патологией, с другой. Одновременное использование, как инструментального, так и лабораторного методов оценки ДЭ предполагает наилучшие результаты.

Кардиоваскулотоксические эффекты фторпиримидинов реализуются несколькими основными путями: с одной стороны, через прямое повреждающее действие на структуру кардиомиоцитов токсических продуктов метаболизма (фторацетат) и активных форм кислорода; с другой стороны, через ДЭ вследствие подавления активности эндотелиальной синтазы оксида азота и активации эндотелий-независимой вазоконстрикции в сочетании с прямым повреждением клеток эндотелия, приводящих к избыточному высвобождению ET-1, VWF при низких уровнях синтеза оксида азота [10-12]. Указанные механизмы вызывают повышение сократимости гладкомышечных клеток сосудов, спазм коронарных артерий, тромбозы [13-15].

В результате проведенного исследования было установлено, что у онкобольных еще до начала курсов противоопухолевой терапии имеются признаки структурных аномалий стенки сосудов: высокие показатели индексов жесткости крупных проводящих (aSI) и резистентности мелких мышечных артерий (RI)), а также ДЭ на всех уровнях сосудистого русла (низкие значения PS и IO). Учитывая отсутствие достоверной разницы между группами онкологических больных до лечения и пациентов с ССЗ, можно полагать, что наибольший вклад в развитие

структурно-функциональных нарушений сосудистого русла у онкобольных на данном этапе вносят сопутствующие ССЗ, а не сама онкологическая патология. В дополнение к этому, исходя из выявленных достоверных прямых корреляционных связей структурно-функциональных нарушений крупных и мелких сосудов (PS и RI) с возрастом больных, можно предполагать важность последнего, как значимого самостоятельного маркера прогноза у онкологических пациентов. Все изучаемые параметры нарушения сосудистой стенки (aSI и PS, RI и IO) статистически значимо ухудшались на фоне ПХТ. Принимая во внимание наличие достоверных различий между группой онкологических больных, группой здоровых добровольцев и группой ССЗ на данном этапе, можно говорить о развитии васкулотоксического эффекта у больных раком желудка, обусловленного использованием противоопухолевых агентов групп фторпиримидинового ряда и платины.

Конечным, прогностически неблагоприятным результатом применения противоопухолевых препаратов, является развитие кардиотоксического эффекта. В современной литературе понятие кардиотоксичности трактуется как снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ на >10% от начального значения и <55%; или как впервые выявленное снижение ФВ ЛЖ <50%, определяемое с помощью стандартной трансторакальной ЭхоКГ [4, 16, 17].

В ходе оценки изменений параметров внутрисердечной гемодинамики было установлено незначительное снижение глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ. Полученные результаты говорят об умеренном прямом кардиотоксическом влиянии препаратов платины и фторпиримидинов, и также могут быть объяснены приемом большинством онкопациентов медикаментозных препаратов с доказанным кардиопротективным действием (бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, статины). После ПХТ у онкологических больных было отмечено достоверное усугубление диастолической функции ЛЖ, что также может являться подтверждением кардиоваскулотоксических эффектов применяемых противоопухолевых агентов. Развитие васкулотоксичности на фоне ПХТ дополнительно верифицируется выявленными взаимосвязями параметров ДД ЛЖ (Е/А и КДР) со структурными изменениями МЦР (RI). Наличие подобных корреляций может объяснить связующую роль между процессами ремоделирования сосудов мелкого калибра и сердца, указывая на значимость именно структурных нарушений микрососудов в формировании поражения ЛЖ по диастолическому типу на фоне ПХТ.

Выявленное по результатам электрофизиологического наблюдения значительное увеличение



эктопической активности миокарда в виде экстрасистолической аритмии, вероятнее всего, является клиническим отражением ухудшения диастолической функции ЛЖ, нарастания объемов обоих предсердий и конечных объемов ЛЖ в условиях исследуемых режимов ПХТ.

## Заключение

Посредством всестороннего изучения кардиоваскулотоксического влияния специфической противоопухолевой терапии показано отрицательное воздействие препаратов платины и фторпиримидинов в отношении прогрессирования сердечно-сосудистого ремоделирования у больных раком желудка. Представленное исследование в будущем может положить начало разработке индивидуальных

программ профилактики как сердечно-сосудистой токсичности, так и раннего развития ССЗ в целом, раннего “сосудистого старения” для каждого онкологического больного, что имеет принципиальное значение для улучшения отдаленного прогноза кардиоонкологических пациентов.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90034 “Дисфункция эндотелия сосудистого русла у больных онкологическими заболеваниями желудка до и после полихимиотерапии”. Средства гранта были использованы для закупки расходных материалов/инструментов, реагентов, проведения статистического анализа данных.

## Литература/References

1. WHO (World Health Organization). Global Health Estimates 2016 summary tables: DALYs by cause and region [Электронный ресурс]. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GHE2016\\_DALY\\_WHOREG\\_2000\\_2016.xls?ua=1](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GHE2016_DALY_WHOREG_2000_2016.xls?ua=1).
2. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (incidence and mortality). M.: MNIОI them. P.A. Herzen-branch of FSBI ‘NMITS radiology’ MH of Russia; 2018. 250 p. (In Russ.) Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, 2018. 250 с. ISBN978-5-85502-243-8.
3. Ajani J, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter Phase III Comparison of Cisplatin/S-1 With Cisplatin/Infusional Fluorouracil in Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma Study: The FLAGS Trial. J Clin Oncol. 2010;28(9):1547-53. doi:10.1200/JCO.2009.25.4706.
4. Zamorano J, Lancellotti P, Rodriguez D, et al. 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). Eur Heart J. 2016;37(36):2768-801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
5. Soultati A, Mountzios G, Avgerinou C, et al. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: Preclinical evidence and clinical implications. Cancer Treat Rev. 2012;38(5):473-83. doi:10.1016/j.ctrv.2011.09.002.
6. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. 2006;27(21):2588-605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254.
7. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017;37(9):e108-14. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309813.
8. Dashwood M. Editorial: Endothelium: A Target for Therapeutic Intervention. Curr Vasc Pharmacol. 2016;14(2):126-9. doi:10.2174/157016111402160208120152.
9. Gimbrone M, Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circ Res. 2016;118(4):620-36. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
10. Chang H, Moudgil R, Scarabelli T, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1. J Am Coll Cardiol. 2017;70(20):2536-51. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1096.
11. Kanduri J, More L, Godishala A, et al. Fluoropyrimidine-Associated Cardiotoxicity. Cardiol Clin. 2019;37(4):399-405. doi:10.1016/j.ccl.2019.07.004.
12. Ederer A, Didier K, Reiter L, et al. Influence of Adjuvant Therapy in Cancer Survivors on Endothelial Function and Skeletal Muscle Deoxygenation. PLoS One. 2016;11(1):e0147691. doi:10.1371/journal.pone.0147691. eCollection 2016.
13. Ameri P, Canepa M, Anker M, et al. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. Eur J Heart Fail. 2018;20(5):879-87. doi:10.1002/ehf1165.
14. Knott K, Starling N, Rasheed S, et al. A case of Takotsubo syndrome following 5-fluorouracil chemotherapy. Int J Cardiol. 2014;177(2):e65-7. doi:10.1016/j.ijcard.2014.09.154.
15. Campia U, Moslehi J, Amiri Kordestani L, et al. Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic Perspectives: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019;139(15):e579-602. doi:10.1161/CIR.0000000000000641.
16. Pareek N, Cevallos J, Moliner P, et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom—a five-year experience. Eur J Heart Fail. 2018;20(12):1721-31. doi:10.1002/ehf1292.
17. Raschi E, Diemberger I, Cosmi B, et al. ESC position paper on cardiovascular toxicity of cancer treatments: challenges and expectations. Intern Emerg Med. 2018;13(1):1-9. doi:10.1007/s11739-017-1755-0.