

## Прогностическая значимость параметров сосудистого ремоделирования в развитии неблагоприятных кардиоваскулярных событий у больных раком желудка

Кириченко Ю. Ю.<sup>1</sup>, Ильгисонис И. С.<sup>1</sup>, Левин П. А.<sup>2</sup>, Беленков Ю. Н.<sup>1</sup>

**Цель.** Определить возможный прогностический маркер развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных раком желудка посредством изучения раннего и отдаленного влияния полихимиотерапии (ПХТ) на динамику показателей структурно-функционального состояния сосудистой стенки.

**Материал и методы.** В исследование было включено 25 больных с впервые верифицированным раком желудка, которые получали курсы ПХТ препаратами платины, фторпиримидинами. Всем пациентам до, непосредственно после курсов ПХТ и в отдаленном периоде проводили неинвазивную оценку состояния сосудистой стенки и дисфункции эндотелия (ДЭ) (лазерная фотоплетизмография (ФПГ)). В когорте выживших пациентов в отдаленном периоде был проведен корреляционный анализ для оценки вероятности развития будущих сердечно-сосудистых событий в зависимости от динамики параметров (ФПГ).

**Результаты.** У онкопациентов до курсов ПХТ выявлялась ДЭ (средний индекс окклюзии 1,7 (1,4; 1,9), N>1,8) и структурные нарушения сосудистой стенки (средний индекс жесткости 8,9 м/с (7,7; 9,7), N<8 м/с, средний индекс отражения 32,4% (27,5; 37,7), N<30%). Все показатели достоверно ухудшились после ПХТ (t ср. ≈6 мес.) в виде прогрессирования ДЭ и процессов ремоделирования стенки сосудов: средние значения индекса окклюзии 1,3 (1,2; 1,5) (p<0,0002), индекса жесткости 10,3 м/с (9,5; 11,2) (p<0,0001), индекса отражения 40,2% (35,5; 43,6) (p<0,001). Период отдаленного наблюдения составил в среднем 2,9 лет (2,3-3,7 лет), смертность от всех причин составила 32%, от сердечно-сосудистых событий 12%. У 9 больных развилось сердечно-сосудистое осложнение (*de novo*, прогресс известного сердечно-сосудистого заболевания). Значимой динамики показателей сосудистых изменений в отдаленном периоде выявлено не было. Определена тенденция в наличии связи повышенных значений индекса отражения с более высокой вероятностью развития кардиоваскулярной патологии (отношение шансов 1,20, 95% доверительный интервал 1,01-1,55, p=0,081).

**Заключение.** В исследовании впервые проведена комплексная оценка влияния ПХТ на ДЭ и жесткость сосудистой стенки, в т.ч. в отдаленном периоде наблюдения, у больных раком желудка. Доказано достоверное усугубление всех параметров ремоделирования сосудов непосредственно после лечения при отсутствии их значимой динамики в дальнейшем. Выявлен возможный прогностический маркер (а именно, индекс отражения) неблагоприятного кардиального исхода у больных раком желудка, что требует дальнейшего изучения.

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

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; <sup>2</sup>ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Россия.

Кириченко Ю. Ю.\* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского Сеченовского Университета, ORCID: 0000-0002-8271-7704, Ильгисонис И. С. — к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского Сеченовского Университета, ORCID: 0000-0001-6817-6270, Левин П. А. — ведущий специалист группы биостатистики, ORCID: 0000-0002-2410-1223, Беленков Ю. Н. — академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского Сеченовского Университета, ORCID: 0000-0002-3014-6129.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kataraza@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДЭ — дисфункция эндотелия, ПХТ — полихимиотерапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистое осложнение, ФПГ — лазерная фотоплетизмография, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, aSI (arterial stiffness index) — индекс жесткости артерий, IO (occlusion index) — индекс окклюзии по амплитуде, RI (reflection index) — индекс отражения, PS (phase shift) — сдвиг фаз.

Рукопись получена 21.09.2022

Рецензия получена 26.09.2022

Принята к публикации 10.11.2022



**Для цитирования:** Кириченко Ю. Ю., Ильгисонис И. С., Левин П. А., Беленков Ю. Н. Прогностическая значимость параметров сосудистого ремоделирования в развитии неблагоприятных кардиоваскулярных событий у больных раком желудка. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5230. doi:10.15829/1560-4071-2022-5230. EDN FUJKSI

## Prognostic value of vascular remodeling parameters in the development of adverse cardiovascular events in patients with gastric cancer

Kirichenko Y. Yu.<sup>1</sup>, Ilgisonis I. S.<sup>1</sup>, Levin P. A.<sup>2</sup>, Belenkov Y. N.<sup>1</sup>

**Aim.** To determine a possible prognostic marker for adverse cardiovascular events in patients with gastric cancer by studying the early and long-term effects of multiagent chemotherapy (MAC) on the structural and functional vascular wall parameters.

**Material and methods.** The study included 25 patients with newly diagnosed gastric cancer who received courses of chemotherapy with platinum-based agents and fluoropyrimidines. All patients before, immediately after MAC courses and in the long-term period underwent a non-invasive assessment of vascular wall and endothelial function (photoplethysmography (PPG)). In the survivors' cohort, a correlation analysis was performed to assess the risk of future cardiovascular events depending on changes of PPG parameters.

**Results.** Before the MAC courses, cancer patients had endothelial dysfunction (mean occlusion index, 1,7 (1,4; 1,9), N>1,8) and structural vascular wall disorders (mean stiffness index, 8,9 m/s (7,7; 9,7), N<8 m/s, mean reflection index, 32,4% (27,5; 37,7), N<30%). All indicators significantly worsened after MAC in the form of endothelial dysfunction progression and vascular remodeling: mean occlusion 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). Long-term follow-up averaged 2,9 years (2,3-3,7 years). All-cause and cardiovascular mortality was 32% and 12%, respectively. Nine patients developed a cardiovascular events (CVEs) (*de novo*, progression of prior CVD). Significant changes of vascular indicators in the long-term period was not

revealed. A trend towards association between increased reflection index and a higher probability of cardiovascular pathology was revealed (OR 1,20, 95% CI 1,01-1,55,  $p=0,081$ ).

**Conclusion.** In this study, for the first time, a comprehensive assessment of the effect of MAC on endothelial dysfunction and vascular stiffness, including, in the long-term follow-up period, was carried out in patients with gastric cancer. A significant aggravation of all parameters of vascular remodeling immediately after treatment in the absence of their significant dynamics in the future has been proven. A possible prognostic marker, namely the reflection index, of an unfavorable cardiac outcome in patients with gastric cancer has been identified, which requires further study.

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

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; <sup>2</sup>Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia.

Kirichenko Y.Yu.\* ORCID: 0000-0002-8271-7704, Ilgisonis I. S. ORCID: 0000-0001-6817-6270, Levin P. A. ORCID: 0000-0002-2410-1223, Belenkov Y. N. ORCID: 0000-0002-3014-6129.

\*Corresponding author: kataraza@yandex.ru

**Received:** 21.09.2022 **Revision Received:** 26.09.2022 **Accepted:** 10.11.2022

**For citation:** Kirichenko Y.Yu., Ilgisonis I. S., Levin P. A., Belenkov Y. N. Prognostic value of vascular remodeling parameters in the development of adverse cardiovascular events in patients with gastric cancer. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5230. doi:10.15829/1560-4071-2022-5230. EDN FUJKSI

Несмотря на значительные успехи современной медицины в лечении многих болезней, заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых (ССЗ) и онкологических заболеваний остаются на высоком уровне среди взрослого населения и в мире, и в России<sup>1</sup>. Это подтверждают данные Всемирной организации здравоохранения: ежегодная смертность от сердечно-сосудистой патологии составляет ~18 млн человек, от онкозаболеваний — >9 млн<sup>1</sup>. Улучшение возможностей лечения и злокачественных новообразований, и сердечно-сосудистой патологии в сочетании с концепцией "раннего старения" населения привело к тому, что диагноз "рак" все чаще выявляется у пациентов разных возрастных групп с уже имеющимся отягощенным кардиальным анамнезом. С другой стороны, несмотря на доказанную противоопухолевую эффективность, применение различных групп препаратов (химиотерапия, таргетные агенты, иммунотерапия) способствует развитию грозных осложнений со стороны сердца и сосудов (систолическая дисфункция левого желудочка, артериальная гипертензия (АГ), тромбозы и эмболии, кардиомиопатии, нарушения ритма и проводимости) [1, 2]. Следовательно, онкологические пациенты имеют значимо повышенный риск смерти именно от сердечно-сосудистых причин по сравнению с другими неонкологическими больными. Токсические эффекты полихимиотерапии (ПХТ) развиваются вследствие отрицательного ее влияния на структурные компоненты кардио- и/или эндотелиоцитов с исходом как в прямую кардиотоксичность, так и в дисфункцию эндотелия (ДЭ), приводящую к развитию васкулотоксичности, кото-

рая, в свою очередь, усугубляет выраженность миокардиального повреждения [3]. Доказано, что ДЭ является первым этапом развития сердечно-сосудистой патологии с дальнейшим ремоделированием сосудистой стенки на всех уровнях сосудистого русла и необратимым прогрессом заболеваний сердца [4]. В настоящее время остается неясным, существуют ли прогностические сосудистые маркеры неблагоприятного исхода со стороны сердца и сосудов у онкологических пациентов.

Рак желудка многие годы неизменно входит в пятерку лидеров по заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний среди населения России [5]. Так, в 2020г заболеваемость и смертность среди данных больных составили 11,54 и 18,03 на 100 тыс. населения, соответственно. Применение комбинаций современных противоопухолевых препаратов из групп фторпиримидинов и платины привело к увеличению пятилетней выживаемости пациентов с раком желудка на 5,5% за последние 3 года [5].

Таким образом, основной целью данного исследования явился поиск возможного параметра, характеризующего структурно-функциональные нарушения сосудистой стенки, который может быть использован в качестве прогностического маркера ускоренного развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с раком желудка. Подобный подход в будущем может существенно снижать уровень инвалидизации и смертности в данной группе больных.

### Материал и методы

Проведено открытое нерандомизированное однокортное исследование на базе кардиологического отделения № 1 и онкологического хирургического отделения УКБ № 1 ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет). Включено 25 пациентов с впервые верифицированным раком желудка II-IV стадии. Основными критериями не включения/исключения

<sup>1</sup> WHO (World Health Organization). WHO methods and data sources for country-level causes of death 2000-2019 [Электронный ресурс]. ВОЗ, 2020. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/gho2019\\_cod\\_methods.pdf?sfvrsn=37bcfac5\\_5](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/gho2019_cod_methods.pdf?sfvrsn=37bcfac5_5).

WHO (World Health Organization). WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2019 [Электронный ресурс]. ВОЗ, 2020. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/gho2019\\_daly-methods.pdf?sfvrsn=31b25009\\_7](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/gho2019_daly-methods.pdf?sfvrsn=31b25009_7).

**Таблица 1**  
**Клиническая характеристика**  
**включенных в исследование пациентов**

Показатель	Основная группа (n=25)
Средний возраст, годы	63,6±13,4
Пол: М/Ж, n (%)	17/8 (68%/32%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,87±3,52
Курение, n (%)	9 (36%)
Гиперхолестеринемия, n (%)	9 (36%)
Нарушения углеводного обмена, n (%)	3 (12%)
АГ, n (%)	12 (48%)
ИБС, n (%)	7 (28%)
ХСН, n (%)	3 (12%)
Имеют кардиопротективную терапию, n (%)	15 (60%)
иАПФ/АРА	13 (52%)
БАБ	9 (36%)
АМКР	2 (8%)
Диуретики	7 (28%)
Статины	6 (24%)
Антиагреганты	4 (16%)
Антикоагулянты	2 (8%)
Сахароснижающие	3 (12%)
Среднее ЧСС, уд./мин	72 (67; 83)
Среднее САД, мм рт.ст.	140 (130; 150)
Среднее ДАД, мм рт.ст.	90 (85; 95)

**Примечание:** данные в таблице указаны как Me [Q1-Q3] или как абсолютные и относительные значения; для возраста и ИМТ — как среднее значение ± стандартное отклонение.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, БАБ — β-адреноблокаторы, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

больных в исследование являлись: наличие химио- и/или лучевой терапии в анамнезе, тяжелые поражения сердца и легких, печени и почек, вирусные и бактериальные инфекции, аутоиммунные заболевания, беременность. Основные клинико-функциональные характеристики пациентов на момент включения представлены в таблице 1.

Распределение сопутствующих ССЗ, которые имели место у большей части включенных пациентов, представлено следующим образом: АГ — у 12 больных; ишемическая болезнь сердца определялась у 7 пациентов (5 — стабильная стенокардия, 1 — безболевая ишемия, 1 — инфаркт миокарда в анамнезе); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II-III функционального класса по NYHA — у 3 больных. Современную рекомендованную терапию по поводу сердечно-сосудистой коморбидной патологии получали более половины всех больных (табл. 1). Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии 2022г и консенсу-

са Российских экспертов по кардиоонкологии 2021г препараты из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов к ангиотензину II, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, статинов обладают доказанным кардиопротективным эффектом у онкологических пациентов, которым предстоит проведение ПХТ [1, 2].

Для оценки патологического влияния противоопухолевых препаратов на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки в ходе лечения, в т.ч. и для оценки вероятности вклада в развитие неблагоприятных отдаленных последствий, всем включенным лицам выполнялась лазерная пальцевая фотоплетизмография (аппарат Ангиоскан-01, "Ангиоскан", Россия) непосредственно до и после курсов специфической терапии, и также в конце периода отдаленного наблюдения (рис. 1). Пациенты с раком желудка были лечены программными курсами ПХТ (в среднем 5-6 курсов), включавшими кардиоваскулотоксические препараты (оксалиплатин/цисплатин, 5-фторурацил/капецитабин).

В ходе выполнения пальцевой лазерной фотоплетизмографии (ФПГ) проводился контурный анализ скорости распространения пульсовой волны на основе динамики нижеперечисленных параметров: частота пульса, индекс жесткости крупных проводящих артерий (aSI, stiffness index, м/с), индекс отражения мелких мышечных артерий (RI, reflection index, %). Функциональный резерв эндотелия оценивался по степени увеличения амплитуды пульсовых волн на плечевой артерии (IO, occlusion index) и по времени их запаздывания параметром "сдвиг фаз" (PS, phase shift, мс).

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и с принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие, одобренное локальным комитетом по этике Сеченовского Университета. Для статистической обработки результатов использовали непараметрические методы статистики RStudio, версия 2022.07.1. Для сравнения групп использовался знаково-ранговый тест Манна-Уитни, при необходимости — парный. Для оценки отношения шансов использовалась логистическая регрессия. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Оценка влияния ПХТ на структурно-функциональное состояние сосудов после противоопухолевого лечения в раннем и отдаленном периодах

По данным ФПГ выявлено, что у онкопациентов еще до проведения курсов ПХТ имеются структурные и функциональные нарушения на уровне круп-

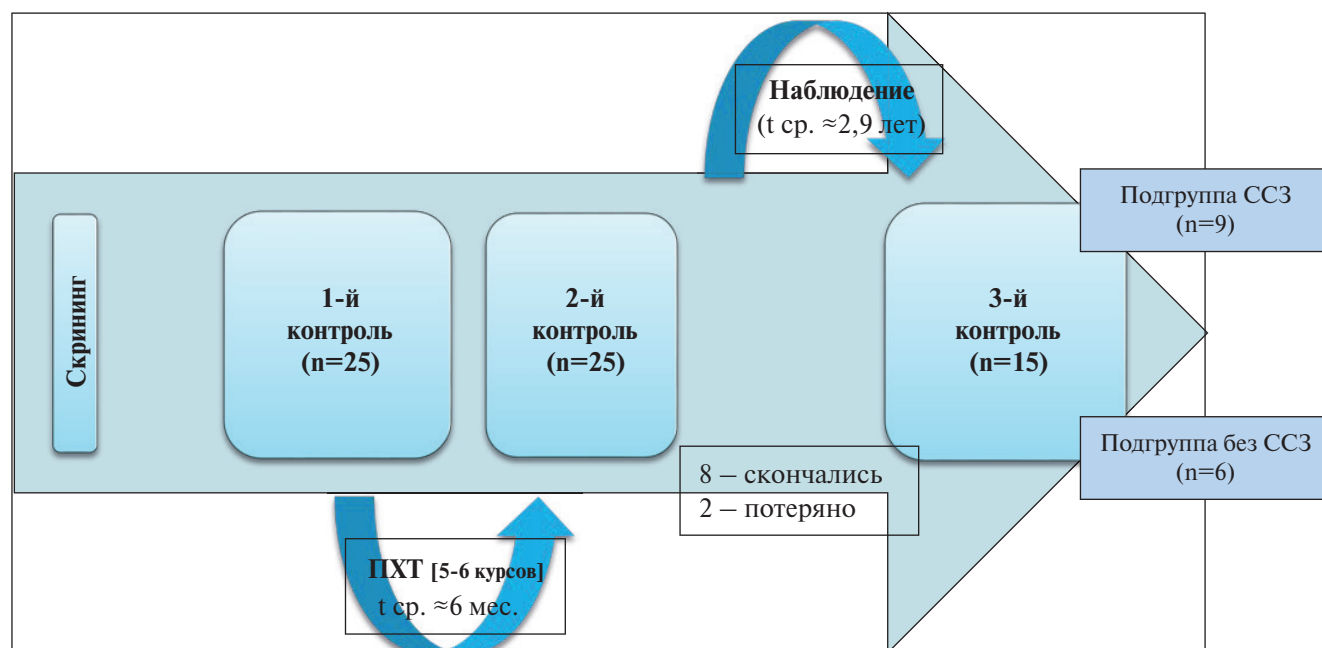


Рис. 1. Схема обследования группы больных.

Сокращения: ПХТ — полихимиотерапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 2

Параметры структурно-функционального состояния стенки сосудов до, после курсов ПХТ и в период отдаленного наблюдения

Показатель	1	2	3	p
	n=25		Отдаленный период (n=15)	
	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)	10,6 (8,35; 12,3)	p <sub>1-2</sub> <0,0001 p <sub>2-3</sub> <0,755
RI, % (норма <30%)	32,45 (27,48; 37,68)	40,15 (35,5; 43,58)	35 (33; 43)	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,252
PS, мс (норма >10 мс)	-6,75 (-11,23; -2,15)	-3,7 (-6,33; -2,28)	-4,7 (-10,6; 0)	p <sub>1-2</sub> <0,259 p <sub>2-3</sub> <0,66
Ю (норма >1,8)	1,7 (1,4; 1,9)	1,3 (1,2; 1,5)	1,1 (1; 1,45)	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,183

Примечание: данные представлены как Ме [Q1-Q3]; p — парный знаково-ранговый тест Манна-Уитни (p&lt;0,05).

Сокращения: ПХТ — полихимиотерапия, aSI (arterial stiffness index) — индекс жесткости артерий, Ю (occlusion index) — индекс окклюзии по амплитуде, RI (reflection index) — индекс отражения, PS (phase shift) — сдвиг фаз.

ных и мелких сосудов: повышенные значения индексов aSI, RI и снижение показателей PS, Ю относительно референсных значений (табл. 2). Сразу после курсов специфической противоопухолевой терапии все вышеуказанные параметры сосудистого ремоделирования достоверно ухудшились, о чем свидетельствует достоверное увеличение индексов aSI и RI на 15 и 23%, соответственно (p<0,001 для обоих параметров), и снижение Ю на 24% (p<0,0002) (табл. 2). Указанные изменения свидетельствуют о прогрессировании процессов ремоделирования на уровне крупных и мелких сосудов в процессе лечения, что

в будущем может способствовать инициированию сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и/или ухудшению ее течения. Обращает на себя внимание, что во время активной ПХТ ни у одного из исследуемых онкобольных сердечно-сосудистых событий отмечено не было.

Корреляционный анализ подтвердил наличие достоверных прямых связей возраста со 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 обосновывает значимость возраста как независимого маркера прогноза.

Таблица 3

Динамика показателей лазерной пальцевой ФПГ в обеих подгруппах пациентов в отдалённом периоде

Динамика показателей	Подгруппа без ССЗ (n=6)	Подгруппа ССЗ (n=9)	p
ΔaSI	1,80 (1,48; 2,05)	-2,10 (-2,90; -1,10)	0,016
ΔRI	-1 (-3; 4)	-4 (-12; -3)	0,181
ΔPS	1,1 (-0,2; 2,6)	-5,5 (-7,3; 2,9)	0,388
ΔIO	0,00 (-0,33; 0,33)	-0,20 (-0,40; 0,00)	0,261

Примечание: данные представлены как Me [Q1-Q3]; p — парный знаково-ранговый тест Манна-Уитни (p<0,05).

Сокращения: 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.

Таблица 4

Многофакторная модель оценки отношения шансов для риска развития ССЗ

Фактор	Отношение шансов	Доверительный интервал 95%	p
aSI	1,17	0,63, 2,73	0,6
RI	1,20	1,01, 1,55	0,081
PS	1,11	0,75, 1,71	0,6
IO×10 <sup>§</sup>	1,87	0,98, 4,64	0,10

Примечание: § — анализ индекса был произведен, умножив его на 10. Данные представлены как Me [Q1-Q3]; p — парный знаково-ранговый тест Манна-Уитни (p<0,05).

Сокращения: aSI (arterial stiffness index) — индекс жесткости артерий, IO (occlusion index) — индекс окклюзии по амплитуде, RI (reflection index) — индекс отражения, PS (phase shift) — сдвиг фаз.

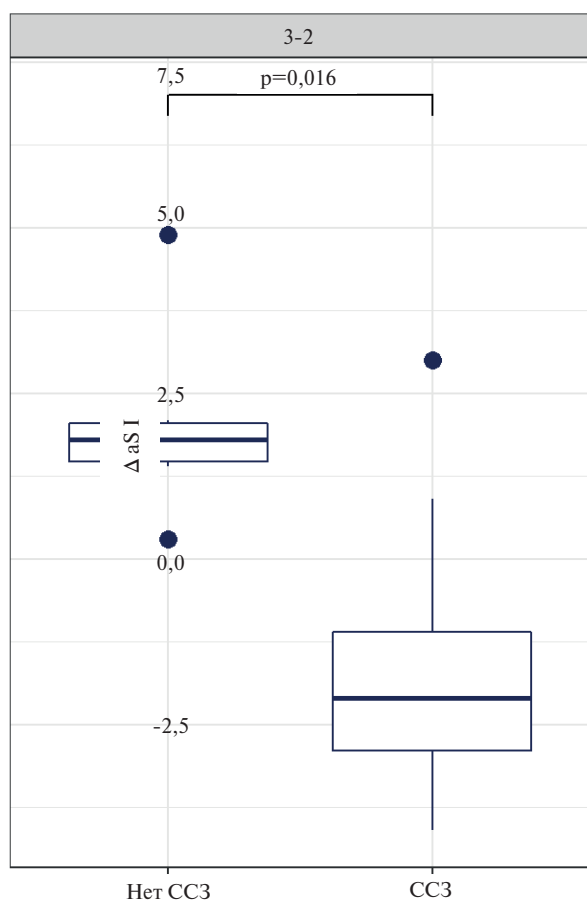


Рис. 2. Динамика показателя aSI в отдаленном периоде наблюдения в зависимости от наличия/отсутствия ССЗ.

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, aSI (arterial stiffness index) — индекс жесткости артерий.

Результаты отдаленного наблюдения за пациентами

Все пациенты, исходно включенные в исследование, спустя время были контактированы и приглашены для повторного обследования (сбор анамнеза, физикальный осмотр, выполнение лазерной пальцевой ФПГ с определением вышеперечисленных параметров). Медиана наблюдения составила 2,9 лет (2,3-3,7 лет).

Из когорты 25 больных к моменту контакта 8 пациентов скончалось (32%): прогрессирование основного заболевания — 3, осложнения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) — 2, острые сердечно-сосудистые события (острый инфаркт миокарда, острая тромбоэмболия легочной артерии) — 3; потеряны из наблюдения — 2. У 7 из 8 скончавшихся больных имел место отягощенный кардиальный анамнез: АГ — 6, ишемическая болезнь сердца — 5, ХСН — 3. Средний возраст на момент смерти составил 74,2±14,9 года, что еще раз подтверждает значимость возраста в реализации неблагоприятного прогноза.

Таким образом, доступными для анализа оказались данные 15 пациентов. Все больные за указанный период наблюдения хотя бы один раз обращались амбулаторно к терапевту/кардиологу: ухудшение течения исходного ССЗ (прогрессирование стенокардии, декомпенсация ХСН, дестабилизация цифр артериального давления) — 5, развитие кардиальной патологии *de novo* (у всех верифицирована АГ) — 4, плановый медицинский контроль — 6. Пациенты с впервые диагностированным ССЗ были моложе больных с известной сердечно-сосудистой



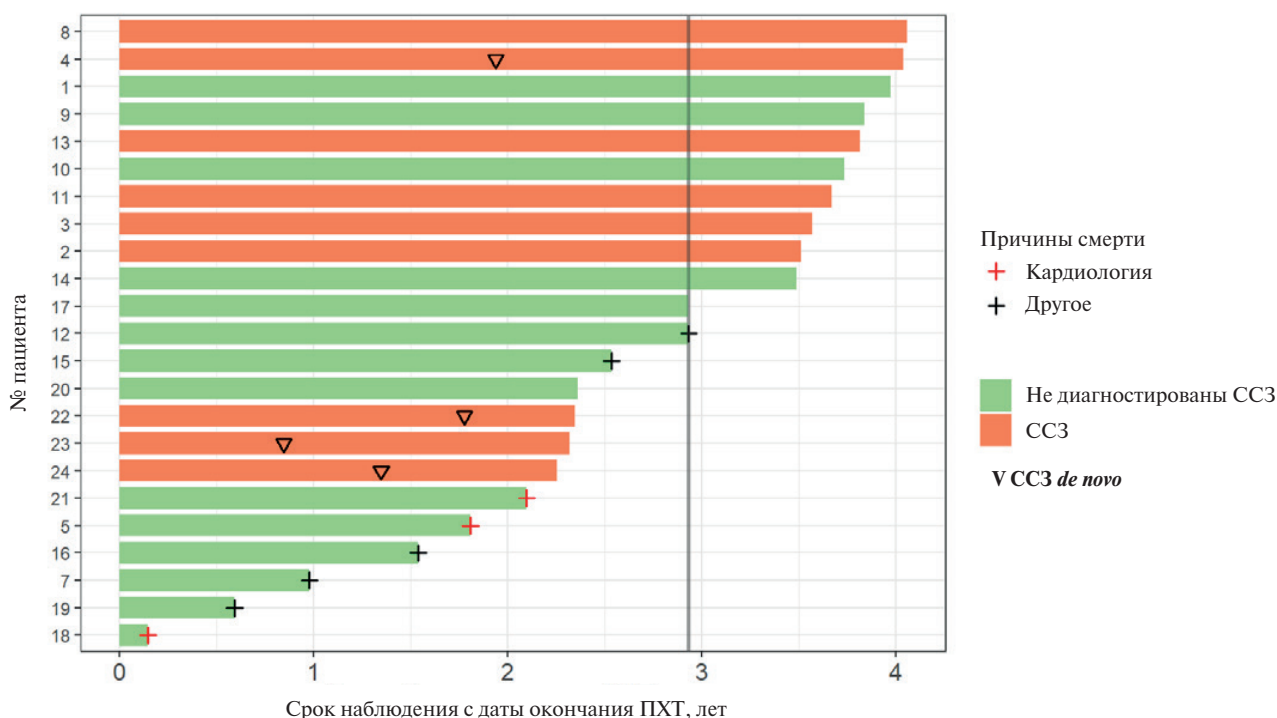


Рис. 3. Диаграмма, описывающая время наблюдения за пациентами, причины смерти, факт наличия ССЗ, время диагностирования ССЗ *de novo*.  
 Сокращения: ПХТ — полихимиотерапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

патологией ( $61,7 \pm 6,2$  vs  $70,2 \pm 8,1$  лет) и имели доказанные сердечно-сосудистые факторы риска (курение, гиперхолестеринемия). К моменту контрольного осмотра 13 из 15 пациентов принимали рекомендованную медикаментозную кардиопротективную терапию. Ни один из больных за все время наблюдения не был госпитализирован по поводу декомпенсации/осложнения ССЗ.

У 10 больных выявлено прогрессирование онкопроцесса, в связи с чем им произведена смена линий ПХТ, которую они принимают по настоящий момент. Сочетание прогрессирования и кардиальной патологии, и рака желудка отмечено у 5 больных.

При оценке динамики параметров ФПГ в отдаленном периоде наблюдения в целом по группе, явных изменений в значении показателей структурно-функциональных нарушений крупных и мелких сосудов выявлено не было (табл. 2).

Для проведения дальнейшего статистического анализа и поиска возможного инструментального маркера неблагоприятного прогноза, развития и/или прогрессирования ССЗ все выжившие пациенты были разделены на 2 подгруппы: группа больных без известных/впервые развившихся/прогрессирующих ССЗ ( $n=6$ ) и группа больных, обращавшихся к врачу по поводу ухудшения течения исходного ССЗ/развития заболевания *de novo* ( $n=9$ ).

Проводилась оценка связи динамики показателей ФПГ и наличия/отсутствия ССЗ. Динамика рассчитывалась как разность (дельта) показателей

в двух точках: из позднего значения вычиталось раннее значение. Показано, что у пациентов подгруппы ССЗ индекс жесткости крупных проводящих артерий (aSI) достоверно снизился за период отдаленного наблюдения, в то время как у лиц без известных кардиальных проблем наоборот повысился ( $-2,10$  vs  $+1,80$ ,  $p=0,016$ ) (табл. 3, рис. 2). Полученный результат можно объяснить положительным влиянием на структуру сосудов препаратов с доказанными кардиопротективными свойствами, принимаемых всеми больными подгруппы ССЗ.

При проведении корреляционного анализа были оценены как однофакторная, так и многофакторная логистическая регрессии. Указанные модели оценивают отношение шансов иметь ССЗ в будущем в зависимости от исходного значения какого-либо одного фактора (в данном случае параметры ФПГ во 2-й точке — непосредственно после ПХТ) (табл. 4). Полученные результаты свидетельствуют о том, что ни один из исследуемых показателей не является значимым по отношению к развитию ССЗ в будущем. Однако для параметра RI доверительный интервал весь располагается выше 1, т.е. выявлена тенденция, что повышение индекса RI повышает риск развития ССЗ. Следовательно, указанный параметр может быть рассмотрен в качестве возможного прогностического маркера возникновения будущих неблагоприятных событий.

На рисунке 3 изображена диаграмма, отражающая время наблюдения для каждого пациента кро-

ме тех, с кем была потеряна связь. Основная часть смертельных исходов, как от кардиологических осложнений, так и по другим причинам, произошли в первые несколько лет после окончания курсов химиотерапии. Схожая динамика прослеживается и для времени первого диагностирования сердечно-сосудистой патологии у онкологических пациентов. Следовательно, можно предположить, что указанное время после лечения препаратами платины и фторпиримидинами является наиболее неблагоприятным для онкобольных, что требует максимально пристального мониторинга в данном периоде, своевременной диагностики, адекватной кардиопротективной терапии с целью снижения риска развития ССО.

### Обсуждение

В представленном исследовании впервые проведена комплексная оценка непосредственного и отдаленного воздействия противоопухолевых препаратов (фторпиримидины, препараты платины) на структурно-функциональное состояние сосудов различного калибра у больных раком желудка. Дополнительно произведен поиск возможного ФПГ-маркера неблагоприятного сердечного-сосудистого исхода. В современной литературе подобных работ, описывающих негативное влияние указанных химиотерапевтических агентов на функцию эндотелия и сосудистое ремоделирование у больных раком желудка, не найдено.

В настоящее время ДЭ рассматривается как первичный этап развития сердечно-сосудистой патологии в целом, первичный механизм поражения сосудистой стенки с последующим ее ремоделированием, в частности [6-8]. Следовательно, изучение функционального статуса эндотелия представляется важным компонентом, с одной стороны, позволяющим выявлять бессимптомных пациентов из групп высокого риска в отношении развития ССО, и с другой стороны, проводить стратификацию риска онкологических больных с известной кардиальной патологией. Одновременное использование как инструментального, так и лабораторного методов оценки ДЭ предполагает наилучшие результаты.

Кардиоваскулотоксические эффекты фторпиримидинов реализуются несколькими основными путями: прямое повреждающее действие на структуру кардиомиоцитов токсических продуктов метаболизма (фторацетат) и активных форм кислорода; подавление активности эндотелиальной синтазы оксида азота (NO) и активации эндотелий-независимой вазоконстрикции в сочетании с прямым повреждением клеток эндотелия, что приводит к избыточному высвобождению ET-1, VWF при низких уровнях синтеза NO [9-11]. Указанные механизмы вызывают повышение сократимости гладкомышечных клеток сосудов, спазм коронарных артерий, тромбозы [12-14].

В результате проведенного исследования 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). 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.

При анализе современной научной литературы найдены лишь единичные исследования, изучающие структурно-функциональное состояние сосудов у онкологических больных [15-18]. Например, Тоуа Т, et al. оценили функцию эндотелия и затем рассчитали вероятность развития злокачественных новообразований у когорты включенных (n=488, t ср. 6 лет, t макс. 12 лет). У 6,4% обследуемых лиц был верифицирован онкологический процесс. Диагноз "рак" достоверно чаще определялся у лиц с выявленной ДЭ, чем у пациентов без нее (9,5% vs 3,7%, соответственно, p=0,009). Дополнительно авторы отметили, что низкие значения индекса окклюзии (IO <2,0) были достоверно ассоциированы с более низкой частотой безрецидивной выживаемости пациентов (p=0,017) [15]. В другом исследовании японскими учеными было показано, что повышенные значения скорости распространения пульсовой волны и лодыжечно-плечевого индекса (современные маркеры жесткости сосудистой стенки наравне с индексом жесткости), достоверно ассоциировались с более частым диагностированием колоректальной аденомы и тяжелой дисплазии эпителия толстого кишечника у клинически бессимптомных обследуемых участников [16].

По результатам отдаленного наблюдения смертность от всех причин в исследуемой группе была на высоком уровне и составила 32%, в т.ч. от сердечно-сосудистых событий 12%. Практически все умершие пациенты (7 из 8) имели сопутствующий кардиологический анамнез и были из старшей возрастной группы. У большинства живых пациентов отмечено прогрессирование течения сердечно-сосудистой патологии (60%), онкологического заболевания (67%) или их сочетания (33%).

В результате корреляционного анализа достоверного ФПГ-параметра, связанного с повышенным риском развития и/или прогрессированием ССЗ в будущем, определить не удалось. Однако выявлена тенденция, свидетельствующая о том, что повы-

шение показателей индекса резистентности связано с более высокой вероятностью развития сердечно-сосудистой патологии. Следовательно, указанный фактор может быть рассмотрен в качестве потенциального прогностического маркера. Подобные результаты, вероятнее всего, связаны с небольшой выборкой пациентов, неоптимальными протоколами обследования. Необходимы дальнейшие крупные рандомизированные исследования на большем количестве участников с четко утвержденными протоколами обследований.

Представленное исследование демонстрирует интересные результаты относительно оценки времени смерти после окончания ПХТ и сроков первого обращения к врачу по причине развития ССЗ/ССО. Большая часть смертельных исходов (6 из 8) как от осложнений течения кардиальной патологии, так и по другим причинам (прогресс онкозаболевания, осложнения новой коронавирусной инфекции) произошли в первые 2 года после окончания активной химиотерапии препаратами платины и фторпиримидинами. Схожую динамику можно отследить и для времени нового диагностирования ССЗ у онкологических пациентов. У всех 4 больных прогресс патологии сердца и сосудов *de novo* произошел между 1-м и 2-м годами периода отдаленного наблюдения. Таким образом, можно сделать вывод, что первые 2 года после активной ПХТ препаратами платины и фторпиримидинами являются наиболее неблаго-

приятными для онкобольных. В дальнейшем отдаленном периоде, при наличии адекватной современной кардиопротективной терапии, риск развития ССО снижается.

### 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. Повышенные значения параметров структурно-функциональных нарушений сосудов, такие как RI, определенные с помощью лазерной фотоплетизмографии, можно обсуждать в качестве потенциальных маркеров высокого риска развития и/или прогрессированием ССЗ в будущем. Представленное исследование 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:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Lyon A, López-Fernández T, Couch S, et al. 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). *European Heart Journal*. 2022;43(41):4229-4361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
- Vasyuk Yu, Gendlin G, Emelina E, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю., Гендлин Г., Емелина Е. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703.
- Soultati A, Mountziou 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.
- 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.
- Kaprin A, Starinsky V, Shahzadova A. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (incidence and mortality). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России. 2021. 252 с. ISBN 978-5-85502-268-1.
- Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(9):e108-14. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309813.
- Dashwood M. Editorial: Endothelium: A Target for Therapeutic Intervention. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14(2):126-9. doi:10.2174/157016111402160208120152.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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/ehfj.1165.
- 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.
- Campia U, Moslehi J, 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.
- Toya T, Sara J, Corban M, et al. Assessment of peripheral endothelial function predicts future risk of solid-tumor cancer. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(6):608-18. doi:10.1177/2047487319884246.
- Yamaji Y, Mitsushima T, Koike K, et al. Pulse-wave velocity, the ankle-brachial index, and the visceral fat area are highly associated with colorectal adenoma. *Dig Liver Dis*. 2014;46(10):943-9. doi:10.1016/j.dld.2014.05.012.
- Fumet J, Bertaut A, Bengrine L, et al. Capillary density has no value as an early biomarker of bevacizumab efficacy in metastatic colorectal cancers: a prospective clinical trial. *Oncotarget*. 2018;9:12599-608. doi:10.18632/oncotarget.22822.
- Dalbeni A, Ciccarese C. Effects of Antiangiogenic Drugs on Microcirculation and Macrocirculation in Patients with Advanced-Stage Renal Cancer. 2018;11:30. doi:10.3390/cancers11010030.