Кириченко Ю. Ю., Ильгисонис И. С., Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Найманн Ю. И., Лямин А. М., Кожевникова М. В., Коробкова Е. О., Хабарова Н. В., Огородников Н. В.
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Влияние полихимиотерапии на функцию эндотелия и микроциркуляцию у больных раком желудка

Цель

Изучить динамику инструментальных показателей дисфункции эндотелия (ДЭ), жесткости сосудистой стенки и состояния микроциркуляторного русла (МЦР) у пациентов с раком (аденокарцинома) желудка до и после полихимиотерапии (ПХТ); сравнить вышеуказанные параметры с результатами, полученными у здоровых добровольцев и больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Материал и методы

В исследование были включены 65 человек: 25 здоровых добровольцев, 15 пациентов с известными ССЗ и 25 пациентов с гистологически подтвержденным раком желудка (аденокарцинома) II–IV стадии, которым было проведено оперативное лечение с последующей ПХТ по протоколам FOLFOX, XELOX, XP. Для неинвазивной оценки состояния сосудистой стенки крупных сосудов и МЦР и ДЭ всем пациентам основной группы были проведены компьютерная видеокапилляроскопия (КВК) околоногтевого ложа и лазерная пальцевая фотоплетизмография (ФПГ) – до ПХТ и в течение 1 мес после завершения последнего курса. Здоровым добровольцам и пациентам с ССЗ вышеперечисленные исследования были проведены однократно во время обследования.

Результаты

Получены данные, свидетельствующие о достоверном увеличении индекса резистентности мелких мышечных артерий (RI) и индекса жесткости крупных проводящих артерий (aSI) на фоне ПХТ. У онкологических больных еще до начала лечения была выявлена выраженная ДЭ, которая достоверно ухудшилась после лечения: индекса окклюзии (IO) до и после ПХТ 1,7 [1,38; 1,9] и 1,3 [1,2; 1,5] соответственно ($p<0,0002$). Достоверные различия сравниваемых показателей у пациентов основной группы и группы с ССЗ были выявлены только после ПХТ. Отмечались и достоверные структурно-функциональные нарушения капилляров в обследуемых группах, которые также ухудшались на фоне ПХТ в основной группе (плотность капиллярной сети в состоянии покоя – ПКСп 43,23 и 42,19 кап/мм^2; $p<0,01$; плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией – ПКСрг 46,77 и 44,11 кап/мм^2 соответственно; $p<0,02$).

Заключение

В ходе данного исследования впервые была изучена динамика показателей ДЭ, жесткости сосудистой стенки и состояния МЦР у больных раком желудка (аденокарцинома) и доказано достоверное усугубление данных изменений на фоне ПХТ. Полученные результаты указывают на необходимость дальнейшего поиска точных и эффективных методов выявления ранних признаков ближайшей и отдаленной васкулотоксичности, разработки индивидуальных программ профилактики с целью существенного снижения риска развития сердечно-сосудистых событий в ходе ПХТ и после нее.

Ключевые слова

Контурный анализ пульсовой волны; компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа; дисфункция эндотелия; микроциркуляция; рак желудка; полихимиотерапия

Для цитирования

Kirichenko Yu. Yu., Ilgisonis I. S., Belenkov Yu. N., Privalova E. V., Naymann Yu. I., Lyamin A. M., Kozhevnikova M. V., Korobkova E. O., Khabarova N. V., Ogorodnikov N. V. The effect of chemotherapy on endothelial function and microcirculation in patients with gastric cancer. Kardiologiia. 2020;60 (2):89–95. [Russian: Кириченко Ю. Ю., Ильгисонис И. С., Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Найманн Ю. И., Лямин А. М., Кожевникова М. В., Коробкова Е. О., Хабарова Н. В., Огородников Н. В. Влияние полихимиотерапии на функцию эндотелия и микроциркуляцию у больных раком желудка. Кардиология. 2020;60 (2):89–95]

Автор для переписки

Кириченко Юлия Юрьевна. E-mail: kataraza@yandex.ru

В настоящее время рак желудка занимает одно из ведущих мест в мире по распространенности среди злокачественных новообразований [1]. Согласно эпидемиологическим данным за 2017 г., в России от рака желудка умерли почти 30 тыс. человек [2]. В последние годы были достигнуты значительные успехи в лечении различных видов онкологических заболеваний, в том числе поражений желудочно-кишечного тракта. Современная химио- и лучевая терапия в комплексе с оперативным лечением повышают продолжительность жизни. Так, сочетание препаратов группы фторпиримидинов и производных платины у больных раком желудка увеличивает вре-

мя до прогрессирования заболевания в среднем на 6 мес, а продолжительность жизни – на 12 мес [3–5].

Однако у отдельных групп пациентов применение полихимиотерапии (ПХТ) способствует развитию различных тяжелых и зачастую жизнеугрожающих состояний, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия – АГ, тромботические осложнения, хроническая сердечная недостаточность – ХСН, кардиомиопатии, аритмии) [6]. Кардиальная патология служит основной причиной смертности у 30% пациентов, излечившихся от онкологического заболевания, в течение ближайших 10 лет [7].

В последнее десятилетие большой научный опыт накоплен по исследованию структурных и функциональных изменений эндотелия сосудов различного калибра при тех или иных патологических состояниях. В ряде исследований показано, что как наличие онкологического заболевания, так и последующая ПХТ оказывают негативное влияние на функцию эндотелия. Например, в исследовании CANTOS было доказано значительное снижение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на фоне активного подавления провоспалительного статуса [8]. Доказано, что дисфункция эндотелия (ДЭ) и жесткость сосудистой стенки являются независимыми факторами риска и предикторами развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди здорового населения, диагностическими и прогностическими маркерами развития ССО у больных с сердечно-сосудистой патологией [9, 10]. Длительная ДЭ приводит к возникновению структурных изменений стенки сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), которые также вовлечены в патогенез АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), ХСН [11]. Характерными параметрами изменений МЦР являются снижение плотности капиллярной сети (ПКС), ремоделирование капиллярной петли, их разрушение [12].

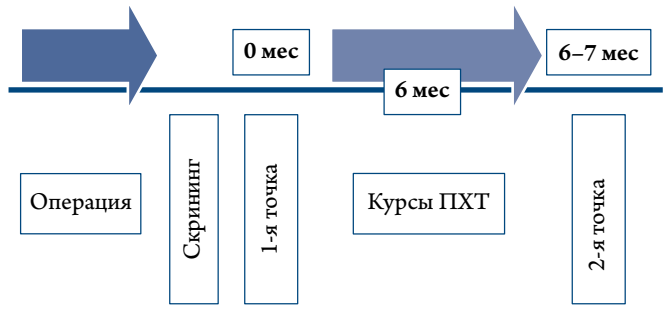
В настоящее время в литературе отсутствуют данные об изменении функции эндотелия, жесткости сосудистой стенки и состояния МЦР у больных раком желудка на фоне ПХТ.

Материал и методы

У всех пациентов до включения в исследование было получено информированное согласие на участие в исследовании.

В работу были включены 65 человек: основная группа (n=25, пациенты с гистологически подтвержденным раком желудка (аденокарцинома) II–IV стадии, которым было выполнено оперативное лечение с последующим проведением ПХТ по протоколам FOLFOX, XELOX [CAPOX], XP), группа контроля (n=25, здоровые добровольцы), группа пациентов с установленными диагнозами ССЗ (n=15). Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Рисунок 1. Дизайн исследования



ПХТ— полихимиотерапия.

Средний возраст пациентов основной группы составил 63,6±13,4 года. Мужчины составили ⅔ пациентов. Сопутствующая гипертоническая болезнь была выявлена у 48% больных (n=12). Группа пациентов с ССЗ по общим характеристикам была сопоставима с основной группой: гипертоническая болезнь имелась у 80%, ИБС у 53%, средний возраст достигал 61,4±8,44 года. Средний возраст здоровых добровольцев группы контроля составил 54,6±10,5 года (табл. 1).

После включения в исследование всем пациентам основной группы было проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование (клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением нарушений липидного и углеводного обмена, электро- и эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру), а также исследование состояния сосудистой стенки на разном уровне сосудистого русла и ДЭ с помощью компьютерной видеокапилляроскопии (КВК) околоногтевого ложа (аппарат Капилляроскан-1, ООО «Новые энергетические технологии», Россия) и лазерной пальцевой фотоплетизмографии – ФПГ (аппарат Ангиоскан-01, «Ангиоскан», Россия) (1-я точка). Затем пациенты получали повторные курсы ПХТ по утвержденным протоколам FOLFOX (5-фторурацил + оксалиплатин), XELOX (CAPOX) (капецитабин + оксалиплатин), XP (капецитабин + цисплатин). В дальнейшем в течение 1 мес после завершения последнего курса ПХТ (через 6–7 мес) повторялся весь комплекс обследования (2-я точка). Пациентам группы ССЗ и здоровым добровольцам все перечисленные исследования проводились однократно во время обследования.

По данным литературы, 5-фторурацил (5-ФУ) и его пролекарство капецитабин провоцируют кардиотоксические эффекты в 1–68% случаев [13]. Наиболее часто развивается ишемия миокарда, которую связывают с повреждением клеток эндотелия, тромбозами и/или спазмом коронарных артерий [14]. 5-ФУ оказывает и прямое токсическое действие на эндотелий в виде снижения ак-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(2). DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n908

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов

Показатель	1 основная группа (n=25)	2 группа ССЗ (n=15)	3 группа контроля (n=25)	p
Средний возраст, годы	63,6±13,4	61,4±8,44	54,6±10,5	p_{1-2} >0,05 p_{1-3} <0,05
Пол: М/Ж	17/8 (68%/32%)	7/8 (47%/53%)	11/14 (44%/56%)	p_{1-2} >0,05 p_{1-3} >0,05
ИМТ до/после ПХТ, кг/м²	25,87±3,52/ 22,31±5,86	32,8±4,86	27,71±4,74	p_{1-2} <0,05 p_{1-3} <0,05
Курение	9 (36%)	2 (13%)	7 (28%)	p_{1-2} >0,05 p_{1-3} >0,05
Гиперхолестеринемия	9 (36%)	9 (60%)	11 (44%)	p_{1-2} >0,05 p_{1-3} >0,05
Гипертоническая болезнь	12 (48%)	12 (80%)	0	p_{1-2} >0,05 p_{1-3} >0,05
ИБС	7 (28%)	8 (53%)	0	p_{1-2} >0,05 p_{1-3} <0,05
ХСН	3 (12%)	0	0	p_{1-2} <0,05 p_{1-3} <0,05
ФВ ЛЖ до/после ПХТ, %	62 [58; 64,25]/ 59,5 [53; 65]	58 [55; 61]	61 [59; 66]	p_{1-2} >0,05 p_{1-3} >0,05
Е/А до/после ПХТ	0,9 [0,7; 1,11]/ 0,7 [0,6; 0,74]	0,8 [0,65; 1,2]	1,16 [0,77; 1,3]	p_{1-2} >0,05 p_{1-3} <0,05

Для пациентов основной группы данные представлены для двух временных точек – до курсов ПХТ и в течение 1 мес после их окончания, для пациентов контрольной группы и группы ССЗ – однократно во время обследования. 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. p – для межгрупповых различий с применением критерия хи-квадрат. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМТ – индекс массы тела; ПХТ – полихимиотерапия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

тивности эндотелиальной NO-синтазы и активации эндотелийнезависимой вазоконстрикции посредством протеинкиназы С [15]. Кардиотоксические эффекты оксалиплатина и цисплатина включают АГ, ишемию миокарда, вплоть до развития инфаркта миокарда, тромбоэмболии и цереброваскулярные нарушения. Распространенность АГ варьирует, по различным сообщениям, от 14 до 53% [16], ее развитие связывают с активацией клеток эндотелия, их дальнейшим повреждением и последующей ДЭ [15].

Лазерная пальцевая ФПГ

Первым этапом проводили автоматизированный контурный анализ скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Оценивали следующие показатели структурных изменений стенки крупных сосудов (плечевая артерия) и сосудов МЦР: частота пульса (ЧП), индекс жесткости крупных проводящих артерий (aSI, stiffness index), индекс отражения мелких мышечных артерий (RI, reflection index), индекс аугментации (AIx, augmentation index) с целью оценки жесткости сосудистой стенки, индекс аугментации, нормализованный для ЧП=75 уд./мин (AIx75), а также возрастной индекс (AGI, aging index), возраст сосудистой системы (VA, vascular aging), продолжительность систолы по времени и в процентном отношении (ED, %ED, ejection duration), длительность пульсовой волны (PD, pulse duration). Для оценки функции эндотелия проводили пробу 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» (SF, shift faze).

Компьютерная видеокапилляроскопия кожи дорсальной поверхности второго пальца: определяли ПКС в состоянии покоя (ПКСп), после теста с венозной окклюзией (ПКСво) и после пробы с реактивной гиперемией (ПКСрг). Оценка функционального состояния капилляров была проведена на основании исследования процента капиллярного восстановления (ПКВ) и процента перфузируемых капилляров (ППК).

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Для статистической обработки результатов использовали непараметрические методы вариационной статистики GraphPad Prism 8 (критерий Вилкоксона и Манна–Уитни). Корреляционный анализ данных проводили по методу Спирмена. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при значении p<0,05.

Результаты

Контурный анализ скорости распространения пульсовой волны

При анализе полученных данных выявлены повышенные средние показатели aSI, RI, AIx, AIx75 во всех 3 группах. Достоверные различия изучаемых параметров между исследуемыми группами не выявлены. Такие данные могут свидетельствовать о большем вкладе предшествующих ССЗ, по сравнению со вкладом самого онкологического заболевания, в развитие структурных изменений сосудистого русла у пациентов основной группы.

В основной группе до проведения ПХТ структурные показатели были выше нормы: aSI = 8,9 м/с [7,7; 9,76], RI = 32,45% [27,48; 37,68], AIx = 2,2% [–9,9; 16,9], AIx75 = 4,2% [–9,92; 11,33], что свидетельствует об исходной повышенной жесткости сосудистой стенки. У большинства пациентов основной группы значения AIx, а также AIx75 были положительными, что также отражает повышенную жесткость сосудов.

Таблица 2. Результаты контурного анализа СРПВ в основной группе до и после курсов ПХТ, в группах здоровых добровольцев и пациентов с ССЗ

Показатель	1	2	3	4	p
	группа контроля (n=25)	больные (n=25)		группа с ССЗ (n=15)	
		до курсов ПХТ	после курсов ПХТ		
aSI, м/с (норма <8 м/с)	8,6 [7,2; 9,6]	8,9 [7,7; 9,76]	10,3 [9,46; 11,18]	9,1 [8,85; 10,15]	p_{1-2} <0,85; p_{1-3} <0,0036 p_{1-4} <0,07; p_{2-4} <0,28 p_{3-4} <0,02; p* <0,0001
RI, % (норма <30%)	31,9 [24,2; 39,3]	32,45 [27,48; 37,68]	40,15 [35,5; 43,58]	35,9 [33,15; 39,35]	p_{1-2} <0,89; p_{1-3} <0,015 p_{1-4} <0,1; p_{2-4} <0,27 p_{3-4} <0,032; p* <0,0014
AIx, %	2,4 [–1,65; 16,05]	2,2 [–9,9; 16,9]	9,7 [1,1; 16,5]	9,7 [7,3; 17,8]	p_{1-2} <0,75; p_{1-3} <0,54 p_{1-4} <0,1; p_{2-4} <0,37 p_{3-4} <0,69; p* <0,85
AIx75, %	5,9 [–2,6; 12,65]	4,2 [–9,92; 11,33]	9 [4; 12,1]	10,9 [5,5; 15,9]	p_{1-2} <0,61; p_{1-3} <0,31 p_{1-4} <0,1; p_{2-4} <0,23 p_{3-4} <0,78; p*<0,45

Данные представлены как медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль]. p – статистическая значимость оценена с применением критерия Манна–Уитни; p* – статистическая значимость внутригрупповых различий, оценена с применением критерия Вилкоксона (p<0,05). СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ПХТ – полихимиотерапия.

Таблица 3. Результаты пробы с реактивной гиперемией (окклюзионной пробы) до и после лечения, в группах здоровых добровольцев и пациентов с ССЗ

Показатель	1	2	3	4	p
	группа контроля (n=25)	больные (n=25)		группа с ССЗ (n=15)	
		до курсов ПХТ	после курсов ПХТ		
IO (норма > 1,8)	1,5 [1,2; 1,8]	1,7 [1,38; 1,9]	1,3 [1,2; 1,5]	1,5 [1,3; 1,7]	p_{1-2} <0,31; p_{1-3} <0,07 p_{1-4} <0,4; p_{2-4} <0,39 p_{3-4} <0,03; p* <0,0002
SF, мс (норма >10 мс)	–4,7 [–8,3; –1,2]	–6,75 [–11,23; –2,15]	–3,7 [–6,33; –2,28]	–3,4 [–8,2; –1,3]	p_{1-2} <0,54; p_{1-3} <0,54 p_{1-4} <0,3; p_{2-4} <0,36 p_{3-4} <0,94; p* <0,18

Данные представлены как медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль]. p – статистическая значимость оценена с применением критерия Манна–Уитни; p* – статистическая значимость внутригрупповых различий, оценена с применением критерия Вилкоксона (уровень статистической значимости p<0,05). ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ПХТ – полихимиотерапия.

После ПХТ в основной группе отмечалось достоверное повышение aSI и RI на 15 и 23% соответственно, в том числе по сравнению с группой здоровых добровольцев и группой ССЗ (для всех сравнений p<0,05). Динамика основных параметров СРПВ до и после проведения курсов ПХТ представлена в табл. 2.

Таким образом, на фоне ПХТ отмечалось достоверное увеличение индекса резистентности мелких мышечных артерий и индекса жесткости крупных проводящих артерий. При этом статистически значимая разница при сравнении с группой здоровых добровольцев и группой с ССЗ была выявлена в основной группе только после курсов ПХТ, что подтверждает наличие васкулотоксичного эффекта препаратов и их основную роль в его развитии, в отличие от самого онкологического заболевания.

Оценка функции эндотелия

Для оценки функции эндотелия крупных и мелких сосудов использовали метод ФПГ с пробой с реактивной гиперемией. Результаты пробы оценивали по степени увеличения амплитуды пульсовых волн, времени их запаздывания или по параметру «сдвиг фаз». Признаки ДЭ наблюдались во всех исследуемых группах, при этом достоверных различий по изучаемым параметрам между основной и ССЗ группами не обнаружено (табл. 3). У пациентов основной группы до начала лечения была выявлена выраженная ДЭ, которая значительно прогрессировала после курсов ПХТ. Так, отмечалось снижение показателей IO 1,7 [1,38; 1,9] и 1,3 [1,2; 1,5], соответственно, а также уменьшение параметра SF –6,75 [–11,23; –2,15] мс и –3,7 [–6,33; –2,28] мс соответственно, причем для IO оно достигло уровня статистической значимости (p<0,0002).

Таким образом, снижение амплитуды пульсовых волн, зафиксированное в группе больных еще до лечения, вероятно, в большей степени связано с сопутствующими ССЗ, а не с онкологической патологией. Выявлено, что ДЭ сосудов статистически значимо усугубляется на фоне ПХТ.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(2). DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n908

Таблица 4. Параметры структурного и функционального состояния капилляров во всех исследуемых группах

Показатель	1	2	3	4	p
	группа контроля (n=25)	больные (n=25)		группа с ССЗ (n=15)	
		до курсов ПХТ	после курсов ПХТ		
Функциональное состояние					
ППК, % (норма 92,5±5,3%)	94,43 [84,88; 98,51]	92,52 [89,52; 96]	97,8 [92; 98,9]	97,2 [95,8; 99,9]	p_{1-2} <0,98; p_{1-3} <0,2 p_{1-4} <0,2; p_{2-4} <0,16 p_{3-4} <0,75; p* <0,09
ПКВ, % (норма 16,5±7,1%)	5,77 [4,23; 11,06]	4,1 [1,3; 9,97]	7,37 [3,8; 10,6]	8,95 [8,5; 9,5]	p_{1-2} <0,37; p_{1-3} <0,83 p_{1-4} <0,4; p_{2-4} <0,28 p_{3-4} <0,66; p* <0,82
ПКСрг, кап/мм^2 (норма 59 мм/кап^2)	45 [38,17; 50,67]	46,77 [38,8; 48,98]	44,11 [35; 47,5]	45,1 [39,4;49]	p_{1-2} <0,65; p_{1-3} <0,44 p_{1-4} <0,8; p_{2-4} <0,97 p_{3-4} <0,77; p* <0,02
Структурное состояние					
ПКСп, кап/мм^2 (норма 53 мм/кап^2)	37,08 [36; 47,5]	43,23 [38,42; 46,18]	42,19 [29,8; 45,37]	40,6 [35,8;44,3]	p_{1-2} <0,8; p_{1-3} <0,85 p_{1-4} <0,8; p_{2-4} <0,8 p_{3-4} <0,88; p* <0,01
ПКСво, кап/мм^2 (норма 87 мм/кап^2)	46,67 [41,88; 63,33]	50,73 [47,55; 52,4]	44,67 [39,85; 49,23]	45,1 [40,9; 48,2]	p_{1-2} <0,72; p_{1-3} <0,65 p_{1-4} <0,7; p_{2-4} <0,38 p_{3-4} <0,99; p* <0,01

Результаты представлены как медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль]. p – статистическая значимость оценена с применением критерия Манна–Уитни; p* – статистическая значимость внутригрупповых различий, оценена с применением критерия Вилкоксона (p<0,05). ППК – процент перфузируемых капилляров; ПКВ – процент капиллярного восстановления; ПКС – плотность капиллярной сети; ПКСво – плотность капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией; ПКСрг – плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией.

Оценка структурно-функционального состояния капилляров

В ходе исследования состояния МЦР на уровне капиллярного русла кожи пальца определялась дисфункция капилляров (снижение ПКВ, ПКСрг) во всех исследуемых группах, при этом в группе онкологических больных (табл. 4) она достоверно ухудшалась на фоне ПХТ (ПКСрг 46,77 [38,8; 48,98] кап/мм^2 и 44,11 [35; 47,5] кап/мм^2 соответственно; p<0,02). Выявлены и структурные изменения капиллярной сети в основной группе в виде разрежения ПКСп и ПСКво, которые достоверно усугублялись за время химиотерапевтического лечения (43,23 [38,42; 46,18] и 42,19 [29,8; 45,37] кап/мм^2; 50,73 [47,55; 52,4] и 44,67 [39,85; 49,23] кап/мм^2 соответственно; p<0,01). Необходимо отметить, что достоверных различий между результатами здоровых добровольцев и группы с ССЗ не получено.

Обсуждение

В данном исследовании впервые проведена комплексная оценка влияния ПХТ на структурно-функциональное состояние эндотелия сосудов различного калибра, в том числе МЦР, с использованием двух инструментальных методов (ФПГ, КВК) у больных раком желудка. Стоит отметить, что у большинства этих пациентов выявлены сопутствующие ССЗ, в связи с чем был дополнительно проведен сравнительный анализ полученных данных с результатами группы пациентов с ССЗ и группы здоровых добровольцев. Основанием для использования методов ФПГ и КВК для оценки структурно-функциональных изменений сосудистого русла послужили результаты исследования P. Bonetti и соавт., которые показали, что у больных ИБС степень выраженности ДЭ периферических сосудов достоверно сопоставима со степенью выраженности ДЭ коронарных артерий (контроль посредством коронарографии с ацетилхолиновой пробой) [17]. Показано, что значение ІО менее 1,35 обладает 80% чувствительностью и 85% специфичностью в отношении ДЭ коронарного русла. Данная неинвазивная методика с применением аппарата EndoPat 2000 запатентована и рекомендована к использованию Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США. Отечественным аналогом данного оборудования является аппарат Ангиоскан-01.

В ходе исследования установлено, что у онкологических пациентов еще до лечения химиотерапевтическими препаратами имеются изменения сосудов, характеризующиеся достоверным повышением жесткости крупных проводящих и резистентности мелких артерий, а также дисфункцией сосудистого эндотелия на всех уровнях. Принимая во внимание отсутствие достоверных различий по сравниваемым показателям между основной группой и группой с ССЗ до лечения, можно предположить, что значительный вклад в развитие структурно-функциональных изменений сосудистого русла на этом этапе вносят в основном ССЗ, а не само онкологическое заболевание. Указанные изменения сосудов значительно ухудшаются на фоне ПХТ. Это под-

тверждается достоверным увеличением индекса жесткости с 8,9 до 10,3 м/с (p<0,0001), индекса отражения с 32,45 до 40,15% (p<0,0014), индекса аугментации с 2,2 до 9,7% и достоверным снижением индекса окклюзии и сдвига фаз (p<0,0002). В ходе исследования были выявлены и структурно-функциональные изменения капилляров, которые достоверно ухудшались на фоне ПХТ. Показано достоверное уменьшение показателей ПКСп с 43,23 до 42,19 кап/мм^2 (p<0,01) и ПКСрг с 46,77 до 44,11 кап/мм^2 (p<0,02).

ДЭ, ассоциированная с токсичностью ПХТ, проявляется угнетением вазорелаксантных эффектов, подавлением противовоспалительных и сосудистых репаративных функций, что может послужить триггером для инициирования и дальнейшего прогрессирования АГ и атеротромбоза. Сосуды МЦР также вовлечены в патогенез развития АГ, ИБС, ХСН [11]. В дополнение к прокоагулянтному действию злокачественной опухоли адгезивная активность тромбоцитов существенно увеличивается вследствие снижения биодоступности эндотелиального NO. В дальнейшем активируется спонтанное перекисное окисление липидов и снижается уровень антиоксидантной защиты, реализуется цитокиновый дисбаланс с увеличением концентрации маркеров повреждения эндотелия (фактор Виллебранда, количество циркулирующих эндотелиоцитов, фактор роста эндотелия сосудов) [18–21]. Хроническая ДЭ приводит к структурным изменениям сосудистой стенки. Неконтролируемая гиперактивация вазоконстрикторных и проагрегантных систем, факторов роста и пролиферации, противовоспалительных цитокинов способствует истощению защитных функций эндотелия, апоптозу эндотелиоцитов, кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток. На тканевом уровне это обусловливает развитие гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток, дезорганизацию клеточных элементов, активацию синтеза компонентов внеклеточного матрикса в стенке сосуда, вследствие чего нарушается соотношение коллаген/эластин, утолщается медиа артерий [22–24]. Сходные явления возникают в результате развившейся кардиотоксичности на фоне прямого необратимого повреждающего воздействия ПХТ на структуру кардиомиоцитов, характеризующегося повышенной вакуолизацией, некрозами, хаотичным расположением миофибрилл и клеточным апоптозом.

Помимо ДЭ на фоне ССЗ развиваются структурно-функциональные изменения микрососудов [25]. Так, у больных с ХСН ремоделирование сосудов МЦР отражалось в виде снижения ПКС, развития структурного разряжения капилляров, изменения капиллярной петли [26]. Ученые доказали, что структурные изменения капиллярного русла имеют прогностическую значимость в отношении развития неблагоприятных исходов ХСН, таких как ишемический инсульт, инфаркт миокарда и смерть от ССЗ [27].

В ходе данного исследования впервые были оценены изменения функции эндотелия, жесткости сосудистой стенки и состояния МЦР у больных раком желудка на фоне ПХТ. Показано, что у онкологических больных на фоне ПХТ значительно ухудшаются показатели структурно-функционального состояния сосудистой стенки, а также функция эндотелия на всех уровнях сосудистого русла.

С целью дальнейшей разработки данного направления и проведения крупных рандомизированных клинических исследований необходимы большая выборка пациентов, дальнейшее длительное наблюдение за больными, разработка детальных критериев сопутствующей кардиальной патологии.

Заключение

В будущем данное исследование может положить начало разработке индивидуальных программ профилактики как сердечно-сосудистой токсичности, так и раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний в целом, раннего «сосудистого старения» для каждого онкологического больного.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90034.

Поддерживается «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 20.10.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. International Journal of Cancer. 2015;136(5):E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210
2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (incidence and mortality). -M.: MNIOI them. P. A. Herzen-branch of FSBI 'NMITS radiology' MH of Russia;2018. - 250 p. [Russian: 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. - 250с]. ISBN 978-5-85502-243-8
3. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V et al. Multicenter Phase III Comparison of Cisplatin/S-1

With Cisplatin/Infusional Fluorouracil in Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma Study: The FLAGS Trial. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(9):1547–53. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.4706
4. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R et al. Phase III Trial in Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with Fluorouracil, Leucovorin Plus Either Oxaliplatin or Cisplatin: A Study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(9):1435–42. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9378
5. Kang Y-K, Kang W-K, Shin D-B, Chen J, Xiong J, Wang J et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Annals of Oncology. 2009;20(4):666–73. DOI: 10.1093/annonc/mdn717
6. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M 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). European Heart Journal. 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
7. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. 2012;23(Suppl 7):vii155-166. DOI: 10.1093/annonc/mds293
8. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. New England Journal of Medicine. 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
9. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J et al. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes: Part I: Pathophysiology and Clinical Trial Evidence (Risk Factors Through Stable Coronary Artery Disease). Circulation. 2006;114(25):2850–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655688
10. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. European Heart Journal. 2006;27(21):2588–605. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl254
11. Gates PE, Strain WD, Shore AC. Human endothelial function and microvascular ageing: Ageing microvessels. Experimental Physiology. 2009;94(3):311–6. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.043349
12. Feihl F, Liaudet L, Waeber B, Levy BI. Hypertension: A Disease of the Microcirculation? Hypertension. 2006;48(6):1012–7. DOI: 10.1161/01.HYP.0000249510.20326.72
13. Brana I, Tabernero J. Cardiotoxicity. Annals of Oncology. 2010;21(Suppl 7):vii173–9. DOI: 10.1093/annonc/mdq295
14. Meinardi MT, Gietema JA, van Veldhuisen DJ, van der Graaf WTA, de Vries EGE, Sleijfer DT. Long-term chemotherapy-related cardiovascular morbidity. Cancer Treatment Reviews. 2000;26(6):429–47. DOI: 10.1053/ctrv.2000.0175
15. Soultati A, Mountzios G, Avgerinou C, Papaxoinis G, Pectasides D, Dimopoulos M-A et al. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: Preclinical evidence and clinical implications. Cancer Treatment Reviews. 2012;38(5):473–83. DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.09.002
16. de Vos FYFL, Nuver J, Willemse PHB, van der Zee AGJ, Messerschmidt J, Burgerhof JGM et al. Long-term survivors of ovarian malignancies after cisplatin-based chemotherapy: cardiovascular risk factors and signs of vascular damage. European Journal of Cancer. 2004;40(5):696–700. DOI: 10.1016/j.ejca.2003.11.026
17. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. Journal of the American College of Cardiology. 2004;44(11):2137–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.08.062
18. Cameron AC, Touyz RM, Lang NN. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy. Canadian Journal of Cardiology. 2016;32(7):852–62. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.12.023
19. Celermajer DS. Testing endothelial function using ultrasound. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 1998;32(Suppl 3):S29-32. PMID: 9883744
20. Nathan C, Xie Q. Nitric oxide synthases: Roles, tolls, and controls. Cell. 1994;78(6):915–8. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90266-6
21. Pak L.A., Manambaeva Z.A., Noso Y. Endothelial dysfunction in patients with rectal cancer and its impact on the hemostatic system and the risk of thrombotic complications. Medicine (Almaty). 2016;5(167):35–40. [Russian: Пак Л.А., Манамбаева З.А., Носо Й. Эндотелиальная дисфункция у больных раком прямой кишки и ее влияние на состояние системы гемостаза и риск тромботических осложнений. Медицина (Алматы). 2016;5(167):35-40]
22. Lévy BI. Microvascular Plasticity and Experimental Heart Failure. Hypertension. 2006;47(5):827–9. DOI: 10.1161/01.HYP.0000215283.53943.39
23. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial Function: Cardiac Events. Circulation. 2005;111(3):363–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000153339.27064.14
24. Ferrara LA, Guida L, Ferrara F, De Luca G, Staiano L, Celentano A et al. Cardiac structure and function and arterial circulation in hypertensive patients with and without metabolic syndrome. Journal of Human Hypertension. 2007;21(9):729–35. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002222
25. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Konishi M et al. Digital Assessment of Endothelial Function and Ischemic Heart Disease in Women. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55(16):1688–96. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.073
26. Dubiel M, Królczyk J, Gąsowski J, Grodzicki T. Skin microcirculation and echocardiographic and biochemical indices of left ventricular dysfunction in non-diabetic patients with heart failure. Cardiology Journal. 2011;18(3):270–6. PMID: 21660916
27. Lockhart CJ, Hamilton PK, Quinn CE, McVeigh GE. End-organ dysfunction and cardiovascular outcomes: the role of the microcirculation. Clinical Science. 2009;116(3):175–90. DOI: 10.1042/CS20080069