

Кириченко Ю. Ю., Беленков Ю. Н., Привалова Е. В.,
Наймманн Ю. И., Гитель Е. П., Новикова О. В., Ильгисонис И. С.

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

ВАСКУЛОТОКСИЧНОСТЬ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ: ОЦЕНКА ДИНАМИКИ УРОВНЯ БИОМАРКЕРОВ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

<i>Цель</i>	Оценка динамики биомаркеров дисфункции эндотелия (ДЭ): эндотелин-1 (ЕТ-1), фактора Виллебранда (VWF) у больных раком желудка (аденокарцинома) до и после полихимиотерапии (ПХТ); сравнение указанных данных с результатами обследования здоровых добровольцев и больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ); корреляционный анализ уровня изучаемых биомаркеров ДЭ и параметров инструментальной оценки нарушений функции эндотелия.
<i>Материал и методы</i>	В исследовании приняли участие 75 человек: 25 здоровых добровольцев (группа контроля); 25 пациентов с доказанными ССЗ (артериальная гипертония + ишемическая болезнь сердца); 25 пациентов основной группы с гистологически подтвержденным раком желудка (аденокарцинома) II–IV стадии, которые получали различные курсы ПХТ с использованием препаратов платины (оксалиплатин, цисплатин) и фторпиримидинов (5-фторурацил, капецитабин). Всем пациентам основной группы до ПХТ и в течение 1 мес после окончания последнего курса проводили лабораторную оценку уровней биомаркеров ДЭ, компьютерную видеокапилляроскопию околоногтевого ложа (КВК) и лазерную пальцевую фотоплетизмографию – ФПГ (методы неинвазивной оценки состояния сосудистой стенки и ДЭ), электрокардиографию, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, эхокардиографию (ЭхоКГ). Здоровым добровольцам и пациентам группы ССЗ указанные исследования были проведены однократно во время включения в исследование.
<i>Результаты</i>	В основной группе уровни ЕТ-1 были достоверно ниже нормы и не изменились во время курсов противоопухолевого лечения: 0,95 [0,6; 1,4] и 0,94 [0,7; 1,4] пг/мл ($p < 0,9$) до и после ПХТ соответственно. При этом выявлены статистически значимые различия между группой контроля и онкологическими больными после лечения ($p < 0,04$). Уровень VWF оставался в пределах нормы у всех обследуемых и статистически значимо не различался между исследуемыми группами, включая онкологических больных до и после специфического лечения ($p > 0,05$ для всех сравнений). В ходе корреляционного анализа выявлены достоверные взаимосвязи между уровнем ЕТ-1 и функциональными нарушениями микроциркуляторного русла: ЕТ-1 и индекс окклюзии ($r_s = 0,56$; $p = 0,005$), ЕТ-1 и ПКВ (процент капиллярного восстановления, $r_s = -0,72$; $p = 0,018$); а также с частотой возникновения наджелудочковой экстрасистолии ($r_s = 0,48$; $p = 0,032$).
<i>Заключение</i>	В ходе данного исследования впервые изучена динамика биомаркеров ДЭ у больных раком желудка на фоне специфической противоопухолевой терапии. Несмотря на то что достоверных изменений уровней ЕТ-1 и VWF во время ПХТ не выявлено (вследствие возможного истощения эндотелиальной системы, малой выборки пациентов), указанные параметры могут быть рассмотрены в качестве ранних маркеров развития васкулотоксичности ввиду наличия значимых корреляций с показателями ухудшения функции эндотелия по данным инструментальных методов.
<i>Ключевые слова</i>	Дисфункция эндотелия; биомаркеры; эндотелин-1; фактор Виллебранда; рак желудка, полихимиотерапия.
<i>Для цитирования</i>	Kirichenko Yu.Yu., Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Naymann Yu.I., Gitel E.P., Novikova O.V. et al. Vasculotoxicity of Chemotherapy: Assessment of Endothelial Dysfunction Biomarkers' Levels in Gastric Cancer Patients. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(5):35–40. [Russian: Кириченко Ю.Ю., Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Наймманн Ю.И., Гитель Е.П., Новикова О.В. и др. Васкулотоксичность полихимиотерапии: оценка динамики уровня биомаркеров дисфункции эндотелия у больных раком желудка. <i>Кардиология</i> . 2020;60(5):35–40.]
<i>Автор для переписки</i>	Кириченко Юлия Юрьевна. E-mail: kataraza@yandex.ru

Онкологические заболевания и болезни системы кровообращения бесспорно занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и общей смертности

населения в мире [1]. В настоящее время в Российской Федерации и за рубежом с диагнозом «рак» живут около 33 млн человек, из которых ежегодно умирают 8,8 млн.

Рак желудка находится на 6-м месте по распространенности среди злокачественных новообразований, характеризующихся высокой летальностью [2]. За последние несколько десятилетий, благодаря развитию современной химио- и лучевой терапии, достигнуты определенные успехи в лечении больных с различными типами опухолей, в том числе желудочно-кишечного тракта. Например, эффективное сочетание противоопухолевых препаратов группы фторпиримидинов и платины продлевает время до прогрессирования заболевания минимум на 6 мес, а общую продолжительность жизни – на 12 мес [3–5].

Однако использование полихимиотерапии (ПХТ) может привести к развитию тяжелых и зачастую жизнеугрожающих состояний, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия – АГ, тромботические осложнения, хроническая сердечная недостаточность – ХСН, кардиомиопатии, аритмии) [6–9]. У 30% онкологических пациентов именно сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) служат основной причиной смерти [10] вследствие повреждающего действия ПХТ на структуру кардиомиоцитов и эндотелиоцитов с развитием выраженной дисфункции эндотелия (ДЭ), приводящей к кардиоваскулотоксичности. Именно ДЭ является первичной стадией развития ССЗ с дальнейшим прогрессированием в виде ремоделирования сосудистой стенки крупных и мелких сосудов и неуклонным ухудшением течения патологии сердца.

По данным различных авторов, 5-фторурацил (5-ФУ) и его пролекарство капецитабин способствуют развитию кардиоваскулотоксических эффектов в 1–68% случаев, которые возникают чаще в течение 72 ч после инфузии [11]. Наиболее часто развивается ишемия миокарда за счет повреждения эндотелиоцитов с последующим высвобождением эндотелина-1 (ЕТ-1), что обуславливает усиление контрактильности гладкомышечных клеток сосудов и спазм венечных артерий, даже в отсутствие гемодинамически значимых стенозов коронарного русла [12]. В то же время метаболит 5-ФУ (фторацетат) оказывает прямое повреждающее влияние на эндотелий путем подавления активности эндотелиальной NO-синтазы и активации эндотелийнезависимой вазоконстрикции посредством протеинкиназы С [13]. Кардиоваскулотоксические эффекты препаратов платины включают АГ в 14–53% случаев, тромбоэмболические осложнения в 9% случаев, ишемию миокарда, вплоть до развития инфаркта миокарда в 3%, цереброваскулярные нарушения – в 2% случаев [14–16]. Их развитие связывают с прямым повреждением эндотелиоцитов и последующей ДЭ, гиперагрегацией тромбоцитов и снижением биодоступности NO [13].

Таким образом, раннее выявление ДЭ особенно у онкологических пациентов представляется оправданным с целью замедления ее прогрессирования, что послужило основанием для инициации и проведения данного исследования.

Материал и методы

В исследование были включены 25 больных раком желудка (основная группа), 25 здоровых добровольцев (группа контроля) и 25 пациентов с доказанными ССЗ (АГ + ишемическая болезнь сердца (ИБС)) – группа сравнения. Группа пациентов с ССЗ по основным клиническо-функциональным характеристикам была сопоставима с основной группой (табл. 1).

На базе отделения кардиологии № 1 и онкологического хирургического отделения УКБ № 1, а также на базе кафедры Госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) осуществляли набор пациентов, забор образцов крови и неинвазивное инструментальное обследование. Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы, а также исследования состояния сосудистой стенки на разном уровне сосудистого русла всем пациентам основной группы выполняли электрокардиографию, эхокардиографию (ЭхоКГ) и суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, компьютерную видеокапилляроскопию околоногтевого ложа – КВК (аппарат Капилляроскан-1 и лазерную пальцевую фотоплетизмографию – ФПГ, аппарат Ангиоскан-01 до и после курсов ПХТ. Здоровым добровольцам и лицам группы ССЗ все исследования выполнены однократно во время обследования.

С целью определения уровня биомаркеров ДЭ (ЕТ-1, фактор Виллебранда – VWF) полученные образцы крови (n=100) были центрифугированы и заморожены при температуре –80 °С. Затем в условиях Межклинической лаборатории Сеченовского Университета образцы плазмы были разморожены при комнатной температуре, проведено определение уровней VWF и ЕТ-1 с помощью иммуноферментного анализа с применением коммерческих наборов Technoclon и EnzoLife Scientific. В группе онкологических больных забор крови проводили до и после курсов ПХТ, у здоровых добровольцев и лиц группы ССЗ – однократно во время обследования.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Для статистической обработки результатов использовали непараметрические методы статистики GraphPad Prism 8.0 (критерий Вилкоксона и Манна–Уитни). Корреляционный анализ данных проводили по методу Спирмена. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании приняли участие 75 пациентов: 25 больных подтвержденным гистологически раком желудка (аденокарцинома) II–IV стадии (основная группа), 25 здоровых добровольцев (группа контроля) и 25 боль-

Таблица 1. Клинические, лабораторные и инструментальные характеристики включенных в исследование пациентов

Показатель	Основная группа (n=25)	Группа ССЗ (n=25)	Группа контроля (n=25)	p
	1	2	3	
Средний возраст, годы	63,6±13,4	65,5±7	54,6±10,5	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ <0,05
Пол: М/Ж	17/8 (68/32)	11/14 (44/56)	11/14 (44/56)	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05 P ₂₋₃ >0,05
ИМТ до/после ПХТ, кг/м ²	25,87±3,52/ 22,31±5,86	30,2±6,2	27,71±4,74	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ >0,05
Курение	9 (36)	10 (40)	7 (28)	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05 P ₂₋₃ >0,05
Гиперхолестеринемия	9 (36)	8 (32)	11 (44)	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05 P ₂₋₃ >0,05
Нарушения углеводного обмена	3 (12)	3 (12)	0	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05 P ₂₋₃ >0,05
Гипертоническая болезнь	12 (48)	25 (100)	0	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ <0,05
ИБС	7 (28)	25 (100)	0	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ <0,05
ХСН	3 (12)	0	0	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05 P ₂₋₃ >0,05
ЧСС до/после ПХТ, уд/мин	72 [67; 83]/ 80 [75; 87]	68 [61; 73]	68 [60; 74]	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ >0,05
Среднее АД, мм рт. ст.: САД/ДАД до/после ПХТ	140 [130; 150]/ 90 [85; 95]/ 143 [135; 155]/ 90 [85; 95]	135 [125; 145]/ 85 [75; 85]	118 [110; 125]/ 80 [75; 85]	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ <0,05
ФВ ЛЖ до/после ПХТ, %	62 [58; 64]/ 59 [53; 65]	60 [57; 63]	61 [59; 66]	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05 P ₂₋₃ >0,05
Е/А до/после ПХТ	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 ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ <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; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

ных с установленными диагнозами АГ + ИБС (группа ССЗ). Средний возраст онкологических больных составил 63,6±13,4 года, большинство из них были мужчины. Группа пациентов с ССЗ по основным клинико-функциональным характеристикам была сопоставима с основной группой (см. табл. 1).

Все пациенты основной группы получали различные курсы ПХТ, включающие препараты платины (оксалиплатин, цисплатин) и фторпиримидины (5-фторурацил и его пролекарство капецитабин).

Оценка динамики биомаркеров дисфункции эндотелия

Несмотря на то что уровни ET-1 были ниже нормальных показателей во всех группах, включая здоровых добровольцев, наибольшие значения данного параметра регистрировались у онкологических больных как до, так и после курсов ПХТ (табл. 2). При этом были выявлены статистически значимые различия между группой контроля и онкологическими пациентами после лечения (p<0,04). Наиболее низкие уровни ET-1 регистрировались у лиц с ССЗ (0,4 [0,2; 0,45] пг/мл) и достоверно различались при сравнении с основной и контрольной группами (p<0,0001).

Уровень VWF оставался в пределах нормы у всех обследуемых больных и достоверно не различался между группами, включая онкологических пациентов до и после лечения (p>0,05 для всех сравнений; см. табл. 2).

По результатам корреляционного анализа выявлены прямые связи средней силы уровня ET-1 с индексом окклюзии – ИО (r_s=0,56; p=0,005; см. рис. 1, А) и конечным систолическим объемом левого желудочка (r_s=0,52; p=0,027), обратные зависимости между показателями ET-1 и процентом капиллярного восстановления – ПКВ (r_s=-0,72; p=0,018; см. рис. 1, Б). Оба параметра (ИО и ПКВ) отражают функциональные нарушения на уровне микроциркуляторного русла. Кроме того, зарегистрирована достоверная положительная связь уровня ET-1 с частотой возникновения наджелудочковой экстрасистолии (r_s=0,48; p=0,032).

По результатам корреляционного анализа определялись тенденции к наличию прямых связей средней силы уровня VWF с индексом резистентности (r_s=0,382; p=0,07) и ИО (r_s=0,4; p=0,06).

Обсуждение

В данном исследовании впервые проведена оценка динамики биомаркеров ДЭ у больных раком желудка на фоне ПХТ; дополнительно проведен сравнительный анализ полученных данных с результатами здоровых добровольцев и лиц с доказанными ССЗ.

Таблица 2. Уровни биомаркеров дисфункции эндотелия во всех исследуемых группах

Показатель	Группа контроля (n=25) 1	Основная группа (n=25)		Группа ССЗ (n=25) 4	p
		до курсов ПХТ 2	после курсов ПХТ 3		
Эндотелин-1, пг/мл (норма 1–3 пг/мл)	0,78 [0,6; 0,9]	0,95 [0,6; 1,4]	0,94 [0,7; 1,4]	0,4 [0,2; 0,45]	$p_{1-2}<0,1$; $p_{1-3}<0,04$ $p_{1-4}<0,0001$; $p_{2-4}<0,0001$ $p_{3-4}<0,0001$; $p^*<0,9$
Фактор Виллебранда, МЕ/мл (норма 0,5–1,5 МЕ/мл)	0,9 [0,8; 1,1]	0,75 [0,7; 0,9]	0,8 [0,74; 0,9]	0,9 [0,7; 1,24]	$p_{1-2}<0,07$; $p_{1-3}<0,1$ $p_{1-4}<0,1$; $p_{2-4}<0,3$ $p_{3-4}<0,4$; $p^*<0,6$

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). ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ПХТ – полихимиотерапия.

Наибольшие уровни ET-1 регистрировались в группе онкологических пациентов (0,95 [0,6; 1,4] и 0,94 [0,7; 1,4] пг/мл до и после лечения соответственно) и достоверно различались при сравнении с группой здоровых добровольцев (p<0,04). Такие данные могут свидетельствовать об активации эндотелиальной системы в результате негативного влияния на нее противоопухолевых препаратов. Необходимо отметить, что самые низкие уровни ET-1 выявлены у лиц с ССЗ и достоверно различались со значениями в основной и контрольной группах (p<0,0001). Вероятно, это можно объяснить положительным эффектом оптимально подобранной рекомендованной медикаментозной терапии у пациентов этой группы. При дополнительном анализе выявлены статистически значимые позитивные связи уровня ET-1 с ИО и ПКВ, характеризующих функциональные изменения на уровне артериол и капилляров (p<0,03), что прямо указывает на повреждение микрососудов.

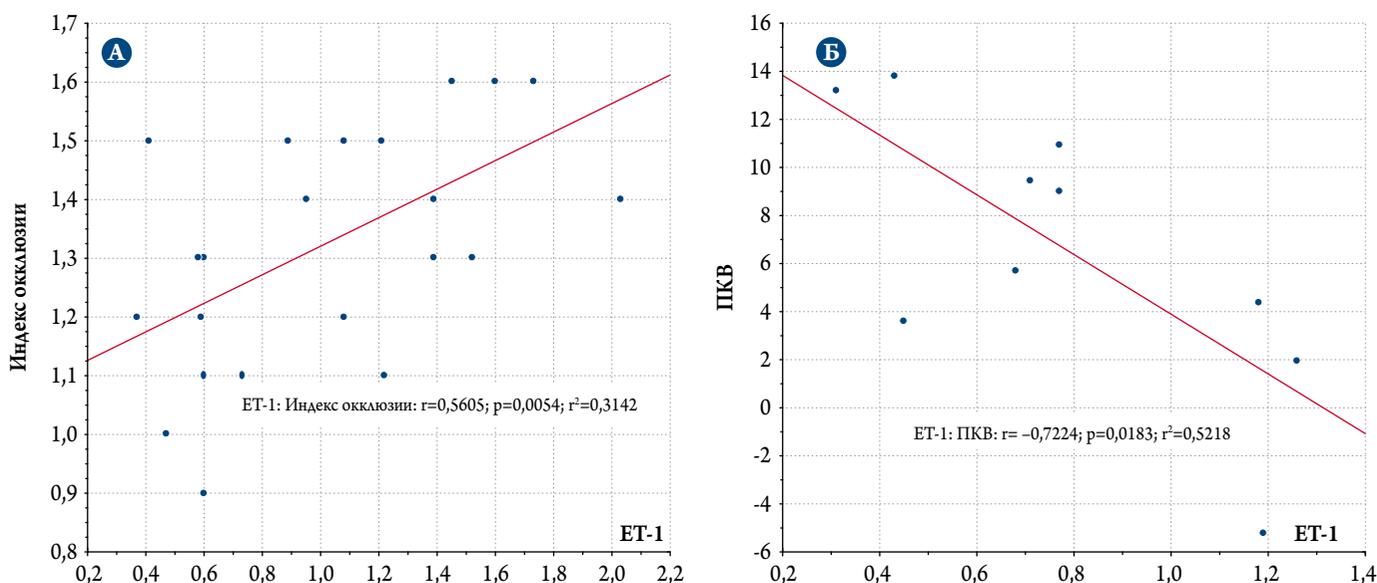
Уровень VWF оставался в пределах нормы у всех обследуемых пациентов, включая онкологических больных

до и после лечения, и достоверно не различался между группами (p>0,05 для всех сравнений). Это может быть связано с наличием иных состояний/факторов, влияющих на его уровень (аутоиммунные заболевания, физические перегрузки, стрессы, травмы), недостаточным числом обследуемых, малым сроком наблюдения.

ДЭ, развивающаяся у онкологических пациентов, служит одним из маркеров риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и тесно коррелирует с традиционными факторами риска развития ССЗ у здоровых пациентов. Таким образом, оценка функции эндотелия является важным звеном для выявления бессимптомных пациентов с высоким риском развития ССО и стратификации риска у пациентов с известной кардиальной патологией до назначения ПХТ.

В настоящее время основными методами для оценки ДЭ являются лабораторная оценка уровней доказанных биомаркеров и инструментальная оценка эндотелийзависимой вазодилатации. Определение уровней биомаркеров

Рисунок 1. Корреляция функциональных изменений артериол (индекс окклюзии; А) и капилляров (ПКВ; Б) с уровнями ET-1



ET-1 – эндотелин-1; ПКВ – процент капиллярного восстановления.



акрихин

Люди заботятся о Людях

в крови – высоко воспроизводимый и точный метод диагностики ДЭ, однако имеет высокую стоимость, что ограничивает его широкое применение в повседневной практике. Обращает внимание, что уровни циркулирующих в плазме крови биологически активных веществ зависят не только от степени поражения эндотелия, но и от множества других факторов (болезни иммунной системы, инфекционные состояния, сопутствующая патология и др.). Среди большого числа биомаркеров ДЭ наибольшую прогностическую ценность в отношении риска развития ССЗ и их осложнений показали ET-1, VWF, E- и P-селектины, молекулы клеточной адгезии (sICAM-1, sVCAM-1).

ET-1 – самый мощный из известных сосудосуживающих веществ, реализующий свои эффекты через рецепторы ET_A и ET_B двух типов. При связывании с рецепторами того или иного типа проявляются либо сосудосуживающие (ET_A), либо сосудорасширяющие (ET_B) свойства ET-1. Конечный эффект зависит от его концентрации в плазме крови. Так, при низком уровне биомаркер связывается преимущественно с типом ET_B-рецепторов. В условиях ДЭ отмечается значительное увеличение уровня ET-1, при котором он начинает связываться с типом ET_A-рецепторов гладкомышечных клеток и проявляет свою основную активность, вызывая выраженный спазм сосудов [17]. В исследованиях многих авторов доказана роль ET-1 как предиктора развития кардиальной патологии у здоровых в настоящее время лиц, но с наличием традиционных факторов риска развития ССЗ [18, 19].

Другим биомаркером ДЭ с высокой прогностической ценностью является VWF. Это белок плазмы крови, ответственный за гемостаз; образуется преимущественно в клетках эндотелия, мегакариоцитах и субэндотелиальной соединительной ткани. Во многих исследованиях повышение уровня биомаркера достоверно коррелировало с высоким риском развития кардиальной патологии и ее осложнений [19–22].

В ходе данного исследования впервые оценена динамика уровня биомаркеров ДЭ у больных раком желудка на фоне ПХТ с включением препаратов платины и фторпиримидинов. Уровни ET-1 и VWF не превышали верхних границ нормы, достоверно не изменялись на фоне специфического лечения у онкологических пациентов и статистически значимо не различались между исследуемыми группами. Это может быть связано с малой выборкой пациентов и небольшим сроком наблюдения за ними, истощением эндотелиальной системы на фоне действия факторов риска, онкологической патологии, сопутствующих заболеваний, включением механизмов антиоксидантной защиты, а также с положительным влиянием на эндотелий принимаемой большинством исследуемых пациентов медикаментозной терапии (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, статины, антиагреганты).



+25%

К ДОСТИЖЕНИЮ
ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ
ХС ЛНП* 4

ПРОСТО ДОБАВЬ ОТРИО К ЛЮБОМУ СТАТИНУ³



препятствует всасыванию ХС** в кишечнике и снижает его всасывание на 54%^{1,2}



добавление эзетимиба к статинам снижает уровень ХС ЛНП на 25,1% эффективнее* 4

АО «АКРИХИН», 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс: (495) 702-95-03

1. По сравнению с плацебо. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Отрио, таблетки 10 мг. 3. Сусеков А.В., Кобалова Ж.Д., Гуревич В.С. и соавт. Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «Акрихин», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. Заключение Совета экспертов. Кардиология. 2019;59(5):47-57. 4. Gagne C et al. Efficacy and Ezetimibe Added to Ongoing TATIN THERAPY FOR Treatment of Patients With Primary Hypercholesterolemia Am J Cardiol 2002;90:1084-1091.

* ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

** ХС – холестерин

Информация для медицинских и фармацевтических работников

Заключение

В ходе данного исследования впервые изучена динамика биомаркеров дисфункции эндотелия у больных раком желудка на фоне специфической противоопухолевой терапии. Несмотря на то что достоверных изменений уровней эндотелия-1 и фактора Виллебранда во время полихимиотерапии выявлено не было, указанные параметры могут быть рассмотрены в качестве ранних маркеров развития васкулотоксичности ввиду наличия статистически значимых корреляций с ухудшением функции эндотелия, доказанным инструментально.

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 11.01.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Surinov A.E., Baranov E.F., Bugakova N.S., Gelvanovskiy M.I., Gokhberg L.M., Egorenko S.N. et al. Russia in numbers. 2017. Summary of statistics. - М.: Rosstat; 2017. - 511 p. [Russian: Суринов А.Е., Баранов Э.Ф., Бугакова Н.С., Гельвановский М.И., Гохберг Л.М., Егоренко С.Н. и др. Россия в цифрах. 2017. Краткий статистический сборник. - М.: Росстат, 2017. - 511 с]. ISBN 978-5-89476-435-1
2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (incidence and mortality). - М.: MNIOI them. P. A. Herzenbranch 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. - 250 с]. 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. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. Nature Reviews Cardiology. 2010;7(10):564–75. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.121
7. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. European Heart Journal. 2013;34(15):1102–11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs181
8. Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KKW. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection, prevention, and management. The Canadian Journal of Cardiology. 2014;30(8):869–78. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.04.029
9. 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
10. 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. 2012;23(Suppl 7):vii155-166. DOI: 10.1093/annonc/mds293
11. Brana I, Tabernero J. Cardiotoxicity. Annals of Oncology. 2010;21(Suppl 7):vii173–9. DOI: 10.1093/annonc/mdq295
12. 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
13. 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
14. 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
15. Kwakman JJM, Simkens LHJ, Mol L, Kok WEM, Koopman M, Punt CJA. Incidence of capecitabine-related cardiotoxicity in different treatment schedules of metastatic colorectal cancer: A retrospective analysis of the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. European Journal of Cancer. 2017;76:93–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.02.009
16. Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE et al. High Incidence of Thromboembolic Events in Patients Treated With Cisplatin-Based Chemotherapy: A Large Retrospective Analysis. Journal of Clinical Oncology. 2011;29(25):3466–73. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5669
17. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS et al. Endothelin. Pharmacological Reviews. 2016;68(2):357–418. DOI: 10.1124/pr.115.011833
18. Daka B, Olausson J, Larsson CA, Hellgren MI, Råstam L, Jansson P-A et al. Circulating concentrations of endothelin-1 predict coronary heart disease in women but not in men: a longitudinal observational study in the Vara-Skövde Cohort. BMC Cardiovascular Disorders. 2015;15(1):146. DOI: 10.1186/s12872-015-0141-y
19. Ribeiro F, Alves AJ, Teixeira M, Ribeiro V, Duarte JA, Oliveira J. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness. Revista Portuguesa De Cardiologia. 2009;28(10):1121–51. PMID: 20058778
20. Jansson J-H, Nilsson TK, Johnson O. von Willebrand factor, tissue plasminogen activator, and dehydroepiandrosterone sulphate predict cardiovascular death in a 10 year follow up of survivors of acute myocardial infarction. Heart. 1998;80(4):334–7. DOI: 10.1136/hrt.80.4.334
21. Siller-Matula JM, Lang IM, Schoergenhofer C, Roest M, Jilma B. Interdependence between osteoprotegerin and active von Willebrand factor in long-term cardiovascular mortality prediction in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Thrombosis and Haemostasis. 2017;117(09):1730–8. DOI: 10.1160/TH17-02-0087
22. Ruggeri ZM. The role of von Willebrand factor in thrombus formation. Thrombosis Research. 2007;120(Suppl 1):S5–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2007.03.011