

Куцакина Д.А., Хабарова Н.В., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С.
 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
 Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ВЛИЯНИЕ ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА СОСУДИСТОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ДО НАЧАЛА ХИМИОТЕРАПИИ

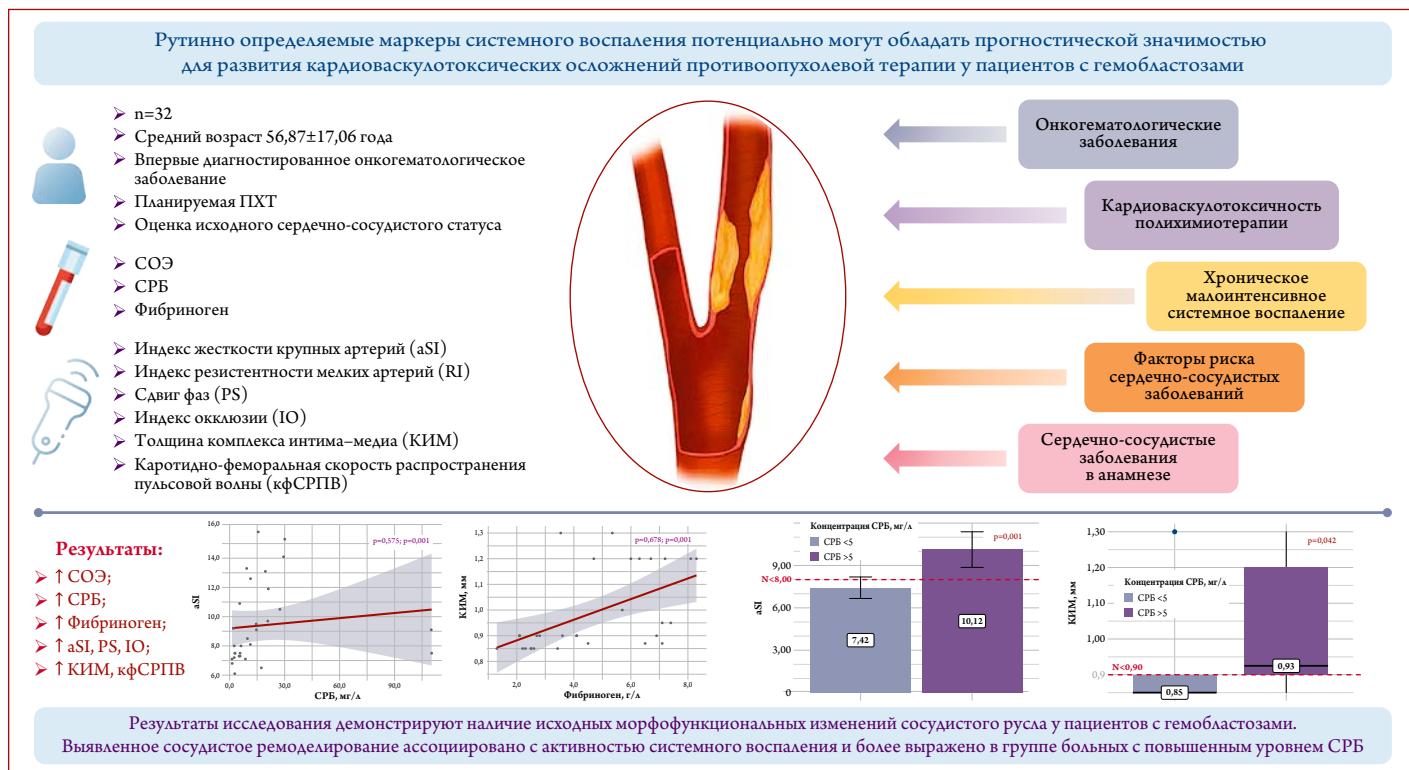
Цель	Изучить концентрации рутинных маркеров системного воспаления (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), фибриноген) и провести корреляционный анализ с параметрами морфофункционального состояния сосудистого русла у больных с гемобластозами до начала полихимиотерапии.
Материал и методы	В исследование включены 32 пациента с впервые установленным онкогематологическим диагнозом, из них 18 (56,25%) мужчин, средний возраст $56,87 \pm 17,06$ года (95% доверительный интервал – ДИ 50,50–63,24). Всем больным выполнены: определение уровней СОЭ, СРБ, фибриногена, пальцевая фотоплетизмография и ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий.
Результаты	Выявлено повышение концентрации маркеров системного воспаления (СВ): медиана уровня СОЭ – 25 [4,00; 45,00] мм/ч ($N < 20$), СРБ – 7,5 [1,30; 17,10] мг/л ($N < 5$), фибриногена – 4,30 [1,30; 8,30] г/л ($N 1,8$ –4,0). Имеет место сосудистое ремоделирование: крупных артерий – медиана альтернативного индекса жесткости крупных артерий (aSI) – 8,30 [6,10; 15,80] ($N < 8$), значение сдвига фаз (PS) – $8,38 \pm 3,36$ (95% ДИ 7,10–9,66) мс ($N > 10$), толщины комплекса интима–медиа (КИМ) – 0,92 [0,85; 1,30] мм ($N < 0,90$), показатель каротидно–феморальной скорости распространения пульсовой волны (кФСРПВ) – $9,26 \pm 1,59$ (95% ДИ 8,49–10,59) м/с ($N < 10$); микроциркуляторного русла – медиана индекса окклюзии (IO) – 1,50 [0,90; 2,80] ($N > 1,8$). По данным рангового корреляционного анализа (коэффициент ранговой корреляции Спирмена) установлены достоверные прямые связи между: СРБ и aSI ($\rho = 0,575$; $p = 0,001$), КИМ ($\rho = 0,497$; $p = 0,005$); фибриногеном и aSI ($\rho = 0,662$; $p = 0,001$), КИМ ($\rho = 0,678$; $p = 0,001$). Также aSI и КИМ оказались достоверно хуже в группах пациентов с повышенным уровнем СРБ ($\rho = 0,001$; $p = 0,042$) и у больных с более распространенным опухолевым процессом по системе Ann–Abor ($\rho = 0,002$; $p = 0,001$). Однако степень выраженности СВ и сосудистого ремоделирования не отличалась в группах пациентов разного кардиоонкологического риска.
Заключение	Пациенты с гемобластозами до начала полихимиотерапии имеют морфофункциональные изменения сосудов, ассоциированные с распространенностью опухолевого процесса и активностью СВ. Полученные результаты могут свидетельствовать о потенциальной прогностической значимости рутинных маркеров СВ и оценки исходного сосудистого статуса для стратификации кардиоонкологического риска. Для уточнения этих данных требуются дальнейшие исследования с увеличением выборки пациентов и оценкой отдаленных исходов.
Ключевые слова	Кардиоонкология; противоопухолевая терапия; васкулотоксичность; дисфункция эндотелия; системное воспаление; гемобластозы
Для цитирования	Kutsakina D. A., Khabarova N. V., Privalova E. V., Belenkov Yu. N., Ilgisonis I. S. The Influence of Tumor-Associated Systemic Inflammation on Vascular Remodeling in Oncohematological Patients Before Antitumor Therapy. Kardiologiya. 2025;65(11):71–78. [Russian: Куцакина Д.А., Хабарова Н.В., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С. Влияние опухоль-ассоциированного системного воспаления на сосудистое ремоделирование у онкогематологических пациентов до начала химиотерапии. Кардиология. 2025;65(11):71–78].
Автор для переписки	Куцакина Дарья Алексеевна. E-mail: daria.kutsakina@gmail.com

Введение

Несмотря на значительные достижения в области фармакотерапии злокачественных новообразований в виде увеличения продолжительности и качества жизни пациентов, наблюдается рост нежелательных явлений противоопухолевой терапии (ПОТ). В первую очередь –

неблагоприятных сердечно–сосудистых (СС) событий, значимо ухудшающих прогноз и ограничивающих терапевтические опции в данной группе больных [1, 2]. Это определило возникновение нового перспективного научно–клинического направления современной медицины – кардиоонкологии, главными задачами которой

Центральная иллюстрация. Результаты исследования исходных морфофункциональных изменений сосудистого русла у пациентов с гемобластозами



являются изучение механизмов реализации кардиоваскулотоксических (КВТ) эффектов ПОТ, разработка и внедрение алгоритмов мониторинга состояния СС системы на фоне специфического лечения и эффективных предупреждающих стратегий [3, 4].

На сегодняшний день сформулированы четкие представления о кардиотоксичности ПОТ, в то время как вакуолитоксичность остается менее изученным направлением. Это обусловлено многофакторным патогенезом, ограниченными данными доклинических испытаний, отсроченной клинической манифестиацией и отсутствием валидированных диагностических инструментов, что создает серьезные препятствия для профилактики и коррекции сосудистых осложнений.

В действующих клинических рекомендациях по кардиоонкологии фигурируют критерии вакуолитоксичности специфического лечения (табл. 1) [3].

При этом рутинная оценка исходного сосудистого статуса не предусмотрена существующими протоколами, а параметры морфофункционального состояния сосудистого русла не включены в стратификационные шкалы исходного КВТ риска. Однако данные недавних исследований указывают на изменения сосудистой стенки у онкологических пациентов и до начала ПОТ [5, 6], что может рассматриваться в качестве дополнительного фактора риска (ФР) развития СС осложнений на фоне специфической терапии.

Согласно актуальным представлениям, в основе патогенеза КВТ действия ПОТ лежат прямая (в частности, ингибирование ферментов, катализирующих реакции синтеза ДНК и РНК в кардио- и эндотелиоцитах) и опосредованная (активация иммунной системы, каскада воспаления, интенсивной продукции активных форм кислорода, образование гемостатического дисбаланса) цитотоксичность [7–9]. Отдельную роль в реализации КВТ эффектов играет дисфункция эндотелия (ДЭ), традиционно рассматриваемая в качестве ключевого механизма возникновения СС патологии [10]. Поскольку значительный вклад в формирование ДЭ вносит низкоинтенсивное воспаление [11, 12], справедливо предполагать, что системное воспаление (СВ), ассоциированное с собственно опухолевым процессом, способствует развитию и усугубляет имеющуюся ДЭ у пациентов онкологического профиля [13].

Особый исследовательский интерес в этом отношении представляют гемобластозы: хронические лимфо-пролиферативные заболевания (ХЛПЗ) и множественная миелома (ММ). При данных нозологиях наблюдаются активная секреция провоспалительных цитокинов,persistирирующая антигенная стимуляция (экспрессия опухоль-ассоциированных антигенов, выделение DAMPs (damage-associated molecular patterns) – эндогенных молекул, высвобождаемых из поврежденных опухолевых клеток), ингибирование регуляторных Т-лимфоцитов и увеличение количества миелоидных супрессорных кле-

Таблица 1. Критерии васкулотоксичности противоопухолевой терапии (адаптировано из [3])

Атеросклероз	Поражение коронарных артерий: новый стеноз коронарных артерий $>50\%$ (МСКТ) или $>70\%$ (КАГ) или вновь выявленный положительный стресс-тест (ЭКГ, ЭхоКГ, сцинтиграфия)
	Поражение периферических артерий: новое выявление АПИ $\leq 0,9$ (отклонение от нормы), 0,7–0,9 (легкое снижение), 0,4–0,69 (умеренное снижение), $<0,4$ (выраженное снижение); АПИ $>1,3$ – некомпимимируемые сосуды; или изменение от исходного на 0,15
	Поражение сонных артерий: новое выявление утолщения КИМ $>0,9$ мм, или новая АБ (УЗДС), или изменение толщины КИМ $>0,04$ мм/год от исходного
Тромбоз	Венозный тромбоз: новые характерные признаки при УЗДС, МСКТ, венограмме
	Артериальный тромбоз: новые характерные признаки при УЗДС, ангиограмме, ОКТ
Патологическая вазореактивность	Периферическая: новое выявление снижения ПЗВД $<17,1\%$ или РГИ <2 (Endo-PAT) или изменение ПЗВД/РГИ $>50\%$ от исходного
	Коронарная эпикардиальная: новое выявление коронарной вазоконстрикции (ацетилхолиновый тест)
	Коронарная микроваскулярная: новое выявление увеличения коронарного кровотока $<50\%$ (ацетилхолиновый тест) или РКК <2 (аденозиновый тест)

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; КАГ – коронарная ангиография; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; АПИ – лодыжечно-плечевой индекс; КИМ – комплекс интима–медиа; АБ – атеросклеротическая бляшка; УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование; ОКТ – оптическая когерентная томография; ПЗВД – поток-опосредованная дилатация; РГИ – индекс реактивной гиперемии; РКК – резерв коронарного кровотока.

ток [14]. Результатом вышеописанных процессов является формирование СВ. Тесная взаимосвязь между СВ и ремоделированием сосудистого русла независимо от наличия традиционных факторов СС риска (в том числе, до начала программной химиотерапии – ХТ) у онкогематологических больных продемонстрирована в ряде научных работ [15–17]. Поэтому в данной когорте пациентов исходная ДЭ может рассматриваться в качестве дополнительного ФР развития КВТ ПОТ и предиктора неблагоприятного прогноза.

Таким образом, актуальным представляется исследование влияния СВ на исходный сосудистый статус больных с гемобластозами для оптимизации стратификации исходного КВТ риска, выявления пациентов, наиболее угрожаемых по развитию неблагоприятных СС событий на фоне ХТ и требующих назначения кардиопротективной терапии.

Цель

Цель исследования: изучить концентрации рутинно определяемых маркеров СВ (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), фибриноген) и провести корреляционный анализ полученных данных с параметрами морфофункционального состояния сосудистого русла у больных с В-клеточными неоплазиями (ХЛПЗ, ММ) до начала специфической терапии.

Материал и методы

Проведено одномоментное одноцентровое нерандомизированное исследование на базе гематологического отделения Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО «Первого МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет). Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, всеми пациентами подписано добровольное

информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета.

В исследование включены 32 пациента старше 18 лет с впервые установленным диагнозом ХЛПЗ или ММ, подлежащих ХТ. Критериями невключения явились: общесоматический статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 3 баллов [18], сахарный диабет 1-го типа, хронические заболевания в стадии декомпенсации, острое СС событие в течение 3 мес, предшествующих включению в исследование, морфологически подтвержденный амилоидоз или критерии, позволяющие предполагать наличие амилоидоза сердца [19], другие онкологические заболевания и ПОТ в анамнезе.

Для определения состояния кардиоваскулярной системы исследуемой выборки были изучены традиционные ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с расчетом риска по шкале SCORE-2 (Systematic Coronary Risk Evaluation 2) для больных старше 40 лет, учитывались наличие установленных ранее ССЗ и объем терапии, применяемой для их коррекции. Кроме того, в соответствии с современными клиническими рекомендациями по кардиоонкологии [1, 4] пациентам была выполнена стратификация исходного КВТ риска до начала специфической терапии.

Всем больным было проведено стандартное обследование, включая определение концентрации сывороточных маркеров СВ (СОЭ, СРБ, фибриноген). Дополнительно для оценки морфофункционального состояния сосудистой стенки крупных артерий и сосудов микроциркуляторного русла выполнены пальцевая фотоплетизмография (ФПГ) (аппарат «АНГИОСКАН-01», Россия) и ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (УЗДС БЦА) (ультразвуковой диагностический сканер ESAOTE MyLab 70, Италия).

Полученная в ходе исследования информация была внесена в базу данных, созданную при помощи пакета Microsoft Office Excel 2016, и подвергнута статистической обработке в программе SPSS Statistics 26.0 для Windows. Анализ включал описательную и аналитическую части. Для определения типа распределения количественных признаков использовался критерий Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения данные описывались в виде средних значений и стандартных отклонений ($M \pm SD$), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ); при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы и межквартильного размаха (Me [25-й процентиль; 75-й процентиль]). Категориальные данные представлялись в виде абсолютного значения с указанием процента распределения признака в выборке. Сравнение двух групп по количественному показателю при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t -критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях – t -критерия Уэлча. Для оценки внутригрупповых различий количественных переменных использовались методы Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса с апостериорным сравнением с поправкой Холма. Корреляционный анализ количественных показателей проводился с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r) (при нормальном распределении) и коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ) (при распределении, отличном от нормального). Корреляционная связь считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

Основные клинико-демографические характеристики пациентов представлены в таблице 2.

По данным лабораторных исследований было выявлено повышение концентрации рутинно определяемых маркеров СВ: медиана уровня СОЭ составила 25 [4,00; 45,00] мм/ч ($N < 20$), СРБ – 7,5 [1,30; 17,10] мг/л ($N < 5$), фибриногена – 4,30 [1,30; 8,30] г/л ($N 1,8–4,0$).

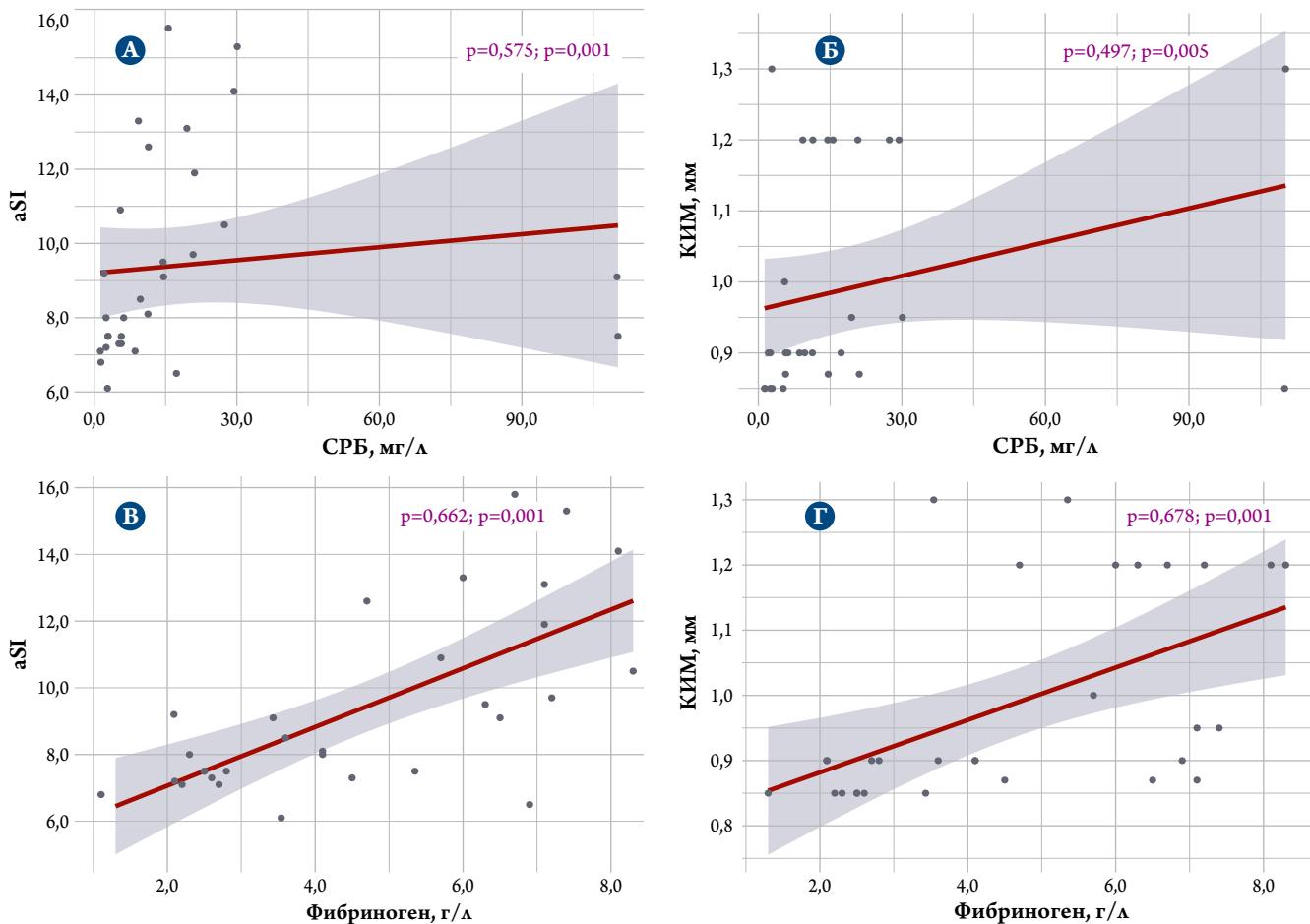
При проведении ФПГ оценивались следующие параметры: структурные – алтернативный индекс жесткости крупных артерий (aSI), индекс резистентности мелких мышечных артерий (RI); и функциональные – сдвиг фаз (PS) для крупных артерий, индекс окклюзии (IO) для сосудов микроциркуляторного русла (МЦР). Посредством УЗДС БЦА определялись толщина комплекса интима–медиа (КИМ) и каротидно–феморальная скорость распространения пульсовой волны (кФСРПВ). В ходе анализа полученных данных отмечались морфофункциональные изменения крупных артерий: медиана aSI составила 8,30 [6,10; 15,80] ($N < 8$), PS – $8,38 \pm 3,36$ мс (95% ДИ 7,10–9,66) ($N > 10$), КИМ – 0,92 [0,85; 1,30] мм ($N < 0,90$), причем данных за стенозирующий атеросклероз получено не было; кФСРПВ имела пограничные значения – $9,26 \pm 1,59$ м/с

Таблица 2. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов (n=32)

Показатель	Значение
Средний возраст, годы	$56,87 \pm 17,06$
Пол	
Мужчины, n (%)	18 (56,25)
Женщины, n (%)	14 (43,75)
Характеристики гемобластоза	
Неходжкинские лимфомы, n (%)	17 (53,13)
Лимфома Ходжкина, n (%)	8 (25)
Стадия заболевания по Ann-Abor, n (%)	
I стадия	1 (4)
II стадия	9 (36)
III стадия	7 (28)
IV стадия	8 (32)
Множественная миелома, n (%)	7 (21,87)
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	15 (46,88)
Курение, n (%)	8 (25)
ИМТ, кг/м ² (N 18,5–24,9)	25,55 [21,10; 37,52]
Дислипидемия, n (%)	18 (56,25)
Сахарный диабет, n (%)	6 (18,75)
Артериальная гипертензия, n (%)	14 (43,75)
1-я степень	3 (9,37)
2-я степень	5 (15,63)
3-я степень	7 (18,75)
САД, мм рт. ст.	128 (120; 135)
ДАД, мм рт. ст.	79 (70; 85)
Нарушения ритма сердца, n (%)	7 (21,88)
Пароксизмальная фибрилляция предсердий, n (%)	2 (6,25)
ЧСС, уд/мин	$75,5 \pm 10,7$
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	5 (15,625)
Сопроводительная кардиальная терапия, n (%)	
иАПФ/БРА	14 (43,75)
БАБ	11 (34,38)
БКК	5 (15,63)
Тиазидные диуретики	7 (21,88)
Липидмодифицирующая терапия	13 (40,63)
Антиагреганты	5 (15,63)
Антикоагулянты	2 (6,25)
Риск ССО по шкале SCORE-2, n (%)	
Низкий	4 (12,5)
Умеренный	12 (37,5)
Высокий и очень высокий	14 (43,75)
Кардиоваскулотоксический риск, n (%)	
Низкий	5 (15,625)
Промежуточный	13 (40,625)
Высокий и очень высокий	14 (43,750)

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Me [25%; 75%] или в виде средних значений и стандартных отклонений – $M \pm SD$, если не указано иное. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; БАБ – бета-адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ССО – сердечно-сосудистые осложнения.

Рисунок 1. Корреляционная взаимосвязь уровня СРБ и aSI (А), КИМ (Б); уровня фибриногена и aSI (В), КИМ (Г) у онкогематологических пациентов в дебюте заболевания



(95% ДИ 8,49–10,59) ($N<10$). В то же время на уровне МЦР были выявлены только функциональные нарушения без структурных изменений: медиана IO составила 1,50 [0,90; 2,80] ($N>1,8$), RI – 27,0% [11,70; 45,30] ($N<30$).

С учетом предполагаемого влияния СВ на развитие ДЭ у пациентов с гемобластозами был проведен ранговый корреляционный анализ (коэффициент ранговой корреляции Спирмена) концентраций основных маркеров воспаления и структурно-функциональных параметров сосудистого русла. Установлены достоверные прямые связи между уровнями СРБ, фибриногена и aSI, КИМ (рис. 1).

Кроме того, при сравнении групп больных с нормальным (31,25%, $n=10$) и повышенным (68,75%, $n=22$) уровнем СРБ выяснено, что сосудистое ремоделирование более выражено у последних (рис. 2).

В свою очередь, в когорте исследуемых с высокими концентрациями и СРБ, и фибриногена (50%, $n=16$) параметры структурных изменений оказались более заметными, чем у пациентов с изолированным повышением СРБ, но отличия явились статистически не значимыми: aSI 10,70 [8,07; 12,72] по сравнению с $10,12 \pm 2,84$ (95% ДИ 8,86–11,38); КИМ 0,97 [0,89; 1,20] мм по сравнению с $0,93 [0,87; 1,20]$ мм ($p>0,05$).

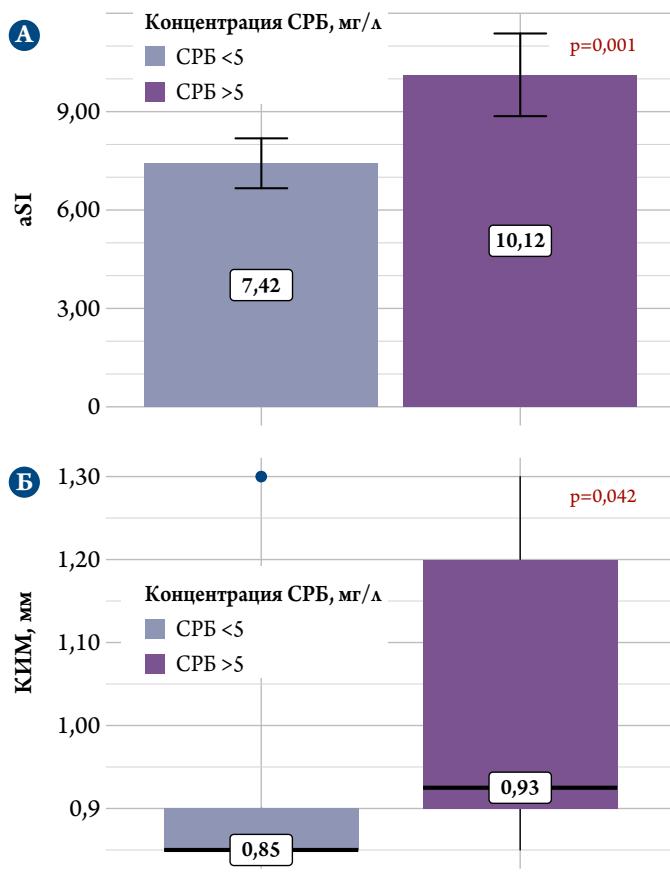
Наряду с этим при изучении внутригрупповых различий основных показателей ФПГ и УЗДС БЦА было продемонстрировано, что aSI и КИМ были достоверно хуже у больных с более распространенным опухолевым процессом согласно оценке по стадиям по классификации Ann-Abor (рис. 3).

Следует отметить, что степени выраженности СВ и сосудистого ремоделирования не отличались в группах пациентов разного КВТ риска.

Обсуждение

Пациенты онкологического профиля составляют особую группу риска развития ССЗ, что обусловлено как общностью патогенетических механизмов, так и КВТ эффектами специфического лечения. В то же время в современной литературе активно обсуждается вклад собственно опухолевого процесса в возникновение кардиоваскулярной патологии, особенно при гемобластозах, характеризующихся активным иммунным воспалением [20]. Вследствие чего адекватная оценка исходного КВТ риска у этих больных при помощи актуальных стратификационных шкал, не включающих определение активности СВ и сосудистого статуса, представляется затрудни-

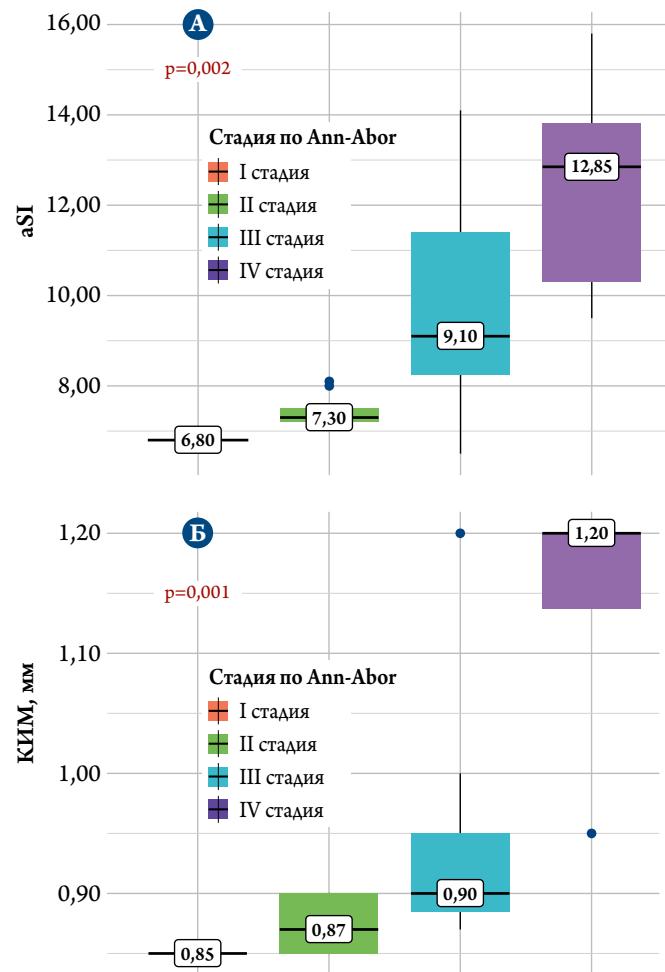
Рисунок 2. Сравнение степени выраженности сосудистого ремоделирования (aSI, КИМ) в группах с нормальной и высокой концентрациями СРБ



тельной [3]. Ввиду вышесказанного было инициировано проведенное клиническое исследование, целью которого явилось изучение влияния СВ на морфофункциональное состояние сосудистого русла в данной когорте больных.

В ходе исследования продемонстрировано, что у пациентов онкогематологического профиля регистрируются более высокие, относительно референса, значения aSI, КИМ и пограничные значения кФСРПВ, что свидетельствует о повышении жесткости сосудистой стенки крупных приводящих артерий. Кроме того, выявлено снижение показателей PS и IO, указывающее на функциональные изменения крупных и мелких сосудов, соответственно. Однозначная трактовка причин, стоящих за выявленными изменениями, затруднена в связи с наличием у большинства больных как минимум одного ФР ССЗ. К тому же около половины исследуемых страдают дислипидемией и артериальной гипертензией, которые, однако, скомпенсированы постоянной рациональной липидмодифицирующей и антигипертензивной терапией. В свою очередь, о влиянии гемобластозов на сосудистое ремоделирование свидетельствуют установленные статистически значимые корреляции значений aSI и КИМ с уровнями СРБ и фибриногена ($p<0,05$), а также более выраженные изменения структурных параметров в групп-

Рисунок 3. Взаимосвязь aSI (А), КИМ (Б) и стадии ХЛПЗ по классификации Ann-Abor



пе пациентов с высокими по сравнению с референсными значениями концентрациями СРБ ($p<0,05$). Это позволяет рассматривать повышение уровня вышеупомянутых показателей СВ в качестве потенциальных предикторов и маркеров ДЭ у данной когорты пациентов. Отдельного внимания заслуживают данные о достоверно более высоких показателях aSI и КИМ ($p<0,05$) в зависимости от стадии заболевания по системе классификации Ann-Abor у больных с ХЛПЗ. Не менее интересным представляется и отсутствие существенных отличий степени выраженности СВ и сосудистого ремоделирования в группах пациентов разного КВТ риска. Это, с одной стороны, подчеркивает вклад самого гемобластоза и процессов, ассоциированных с ним, в развитие ДЭ, а с другой стороны, – демонстрирует некоторую ограниченность существующих стратификационных шкал, не в полной мере отражающих состояние СС системы до начала ПОТ.

Подобные результаты были продемонстрированы в ряде других исследований. Так, в работе Р.Р. Каримова и соавт. (2024) показано, что у пациентов с диагнозом ХЛПЗ до инициации ХТ имеет место ДЭ крупных артерий и сосудов МЦР вне зависимости от исходного КВТ риска.

Кроме того, были выявлены умеренные обратные корреляционные связи между уровнем СРБ и морфофункциональными параметрами ФПГ и компьютерной видеокапилляроскопии ($p<0,05$) [21]. В свою очередь, в исследовании Д. А. Будановой и соавт. (2020) у больных с индолентными лимфомами до начала ПОТ зарегистрированы повышение концентрации VCAM-1 и структурно-функциональные изменения сосудов разного калибра. При анализе полученных данных обнаружено, что уровень VCAM-1 был выше в группе пациентов, имеющих показания для инициации ХТ, по сравнению с группой больных, не являющихся кандидатами на проведение ПОТ, но сопоставимых по сопутствующей патологии и характеру сопроводительной терапии. Такая же тенденция отмечалась и в отношении рутинных маркеров СВ (СОЭ, СРБ, фибриноген). В связи с этим авторами высказано предположение о вкладе активности заболевания в развитие ДЭ [22].

Наряду с этим, в исследовании О. Yersal и соавт. (2018) установлено, что сосудистая жесткость сильнее выражена в группе пациентов, страдающих раком молочной железы, по сравнению с группой контроля, сопоставимой по возрасту и традиционным факторам СС риска ($p<0,01$). Более того, более высокие значения кФСРПВ были ассоциированы с неблагоприятными СС событиями [23]. Группой ученых во главе с Т. Guan предположено, что рак молочной железы может негативно воздействовать на кардиоваскулярную систему вследствие активации СВ, вызванного нетозом – программируемой клеточной гибелью нейтрофилов [24].

Следует отметить, что особый интерес представляют научные труды, посвященные изучению потенциальной прогностической ценности неинвазивных методов исследования морфофункционального состояния сосудистого русла для ранней диагностики ДЭ, ассоциированной с ПОТ. Например, в исследовании А. Masopustova и соавт. (2018), включавшем 22 ребенка с острым лимфобластным лейкозом, подвергшихся специальному лечению, и 18 здоровых добровольцев, по данным ФПГ в основной группе было выявлено значительное снижение индекса реактивной гиперемии (параметр функционального состояния сосудов МЦР) до 1,5 [1,3; 2,0] мс относительно группы сравнения 1,8 [1,59; 2,46] мс ($p<0,05$) [25]. Отсутствие ФР ССЗ в изучаемой группе пациентов позволило авторам рассматривать возникшую ДЭ как проявление КВТ ПОТ. Поскольку риск СС осложнений у взрослых

пациентов, перенесших рак в детстве, выше, чем в общей популяции [2, 26], раннее выявление ДЭ, обусловленной специфическим лечением, представляется перспективным для предотвращения развития неблагоприятных СС событий у данной когорты больных за счет своевременной инициации профилактических мероприятий.

Несмотря на ограничения исследования в виде малой выборки пациентов, отсутствия группы сравнения (больные со схожим СС статусом без онкологического анамнеза) и группы контроля (здоровые добровольцы), данная работа демонстрирует особенности влияния гемобластозов на структурное состояние сосудистого русла и важность изучения исходного сосудистого статуса у пациентов, являющихся кандидатами на проведение ХТ, для более точной стратификации кардиоонкологического риска и своевременной инициации превентивных стратегий.

Заключение

Таким образом, по результатам проведенного исследования у пациентов онкогематологического профиля до инициации противоопухолевой терапии имеют место морфофункциональные изменения сосудистого русла, потенциально ассоциированные с распространенностью опухолевого процесса и активностью системного воспаления. Полученные результаты могут свидетельствовать о прогностической значимости рутинных маркеров системного воспаления и оценки исходного сосудистого статуса для стратификации кардиоваскулоторакического риска и назначения оптимальной кардиопротективной терапии. Это, в свою очередь, способно увеличить показатели общей выживаемости больных с гемобластозами и улучшить качество их жизни после достижения ремиссии. Для уточнения вышеизложенных данных требуются дальнейшие исследования с увеличением выборки пациентов и оценкой отдаленных исходов.

Финансирование

Финансирование отсутствует.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 15.08.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, Buño Soto A, Lyon AR, Farmakis D et al. Classification, prevalence, and outcomes of anti-cancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. European Heart Journal. 2020;41(18):1720–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa006
2. Wang L, Wang F, Chen L, Geng Y, Yu S, Chen Z. Long-term cardiovascular disease mortality among 160 834 5-year survivors of adolescent and young adult cancer: an American population-based cohort study. European Heart Journal. 2021;42(1):101–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa779
3. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J 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)): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2022;43(41):4229–361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244
4. Chazova I.E., Ageev F.T., Aksanova A.V., Vicenya M.V., Gilyarov M.Yu., Martynyuk T.V. et al. Eurasian clinical guidelines for cardiovascular complications of cancer treatments: diagnosis, prevention and treatment (2022). *Eurasian heart journal*. 2022;1(38):6–79. [Russian: Чазова И.Е., Ареев Ф.Т., Аксенова А.В., Виценя М.В., Гиляров М.Ю., Мартынюк Т.В. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). Евразийский кардиологический журнал. 2022;1(38):6–79]. DOI: 10.38109/2225-1685-2022-1-6-79
 5. Andreeva O.V., Semenov N.N., Shchekochikhin D.Yu., Novikova A.I., Potemkina N.A., Ozova M.A. et al. Prevalence of endothelial dysfunction and increased vascular stiffness in patients with solid malignancies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(2):103–10. [Russian: Андреева О.В., Семенов Н.Н., Щекочихин Д.Ю., Новикова А.И., Потемкина Н.А., Озова М.А. и др. Частота эндотелиальной дисфункции и повышения жесткости сосудов у больных солидными злокачественными новообразованиями. Альманах клинической медицины. 2022;50(2):103–10]. DOI: 10.18786/2072-0505-2022-50-022
 6. Kirichenko Yu.Yu., Ilgisonis I.S., Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Naymann Yu.I., Lyamin A.M. et al. The effect of chemotherapy on endothelial function and microcirculation in patients with gastric cancer. *Kardiologija*. 2020;60(2):89–95. [Russian: Кириченко Ю.Ю., Ильгисонис И.С., Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Найманн Ю.И., Лямин А.М. и др. Влияние полихимиотерапии на функцию эндотелия и микроциркуляцию у больных раком желудка. Кардиология. 2020;60(2):89–95]. DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n908
 7. Octavia Y., Tocchetti CG., Gabrielsson KL., Janssens S., Crijns HJ., Moens AL. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2012;52(6):1213–25. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2012.03.006
 8. Terwoort JD., Beyer AM., Guterman DD. Endothelial dysfunction as a complication of anti-cancer therapy. *Pharmacology & Therapeutics*. 2022;237:108116. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108116
 9. Carrizzo A., Forte M., Lembo M., Formisano L., Puca A., Vecchione C. Rac-1 as a New Therapeutic Target in Cerebro- and Cardio-Vascular Diseases. *Current Drug Targets*. 2014;15(13):1231–46. DOI: 10.2174/1389450115666141027110156
 10. Pokrovskaya E.V., Shestakova E.A., Shestakova M.V. Endothelial dysfunction in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus or normoglycemia: assessment of specific markers. *Diabetes mellitus*. 2023;26(5):439–45. [Russian: Покровская Е.В., Шестакова Е.А., Шестакова М.В. Эндотелиальная дисфункция у лиц с ожирением при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа: оценка специфических маркеров. Сахарный диабет. 2023;26(5):439–45]. DOI: 10.14341/DM13088
 11. Zhu Y., Xian X., Wang Z., Bi Y., Chen Q., Han X. et al. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*. 2018;8(3):80. DOI: 10.3390/biom8030080
 12. Medina-Leyte DJ., Zepeda-García O., Domínguez-Pérez M., González-Garrido A., Villarreal-Molina T., Jacobo-Albavera L. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutic Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(8):3850. DOI: 10.3390/ijms22083850
 13. Grivennikov SI., Greten FR., Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*. 2010;140(6):883–99. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025
 14. Burger JA., Landau DA., Taylor-Weiner A., Bozic I., Zhang H., Sarosiek K. et al. Clonal evolution in patients with chronic lymphocytic leukaemia developing resistance to BTK inhibition. *Nature Communications*. 2016;7(1):11589. DOI: 10.1038/ncomms11589
 15. Marx D., Dupuis A., Eckly A., Molitor A., Olagne J., Touchard G. et al. A gain-of-function variant in the Wiskott-Aldrich syndrome gene is associated with a MYH9-related disease-like syndrome. *Blood Advances*. 2022;6(18):5279–84. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006789
 16. Shah N., Cabanillas F., McIntyre B., Feng L., McLaughlin P., Rodriguez MA. et al. Prognostic value of serum CD44, intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 levels in patients with indolent non-Hodgkin lymphomas. *Leukemia & Lymphoma*. 2012;53(1):50–6. DOI: 10.3109/10428194.2011.616611
 17. Fomina E.V., Kardovskaya S.A., Budanova D.A., Murtuzaliev Sh.M., Ilgisonis I.S. Morphofunctional state of the vascular bed and the relationship with the main markers of disease activity in patients with multiple myeloma before specific treatment. *Medicine. Sociology. Philosophy. Applied research*. 2023;6:23–30. [Russian: Фомина Е.В., Кардовская С.А., Будanova Д.А., Муртузалиев Ш.М., Ильгисонис И.С. Морффункциональное состояние сосудистого русла и взаимосвязь с основными маркерами активности заболевания у пациентов с множественной миеломой до специфического лечения. Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2023;6:23–30]. DOI: 10.24412/2686-9365-2023-6-23-30
 18. Oken MM., Creech RH., Tormey DC., Horton J., Davis TE., McFadden ET. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*. 1982;5(6):649–55. PMID: 7165009
 19. Garcia-Pavia P., Rapezzi C., Adler Y., Arad M., Basso C., Brucato A. et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*. 2021;42(16):1554–68. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab072
 20. Carbone A., Tripodo C., Carlo-Stella C., Santoro A., Gloghini A. The Role of Inflammation in Lymphoma. *Advances in experimental medicine and biology*. 2014;816:315–33. DOI: 10.1007/978-3-0348-0837-8_12
 21. Karimov R.R., Salakheeva E.Yu., Budanova D.A., Antyufeeva O.N., Bochkarnikova O.V., Privalova E.V. et al. Study of the initial vascular toxic risk in patients with lymphoproliferative diseases before the start of polychemotherapy. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2024;102(1):48–56. [Russian: Каримов Р.Р., Салахеева Е.Ю., Будanova Д.А., Антиюфеева О.Н., Бочкарникова О.В., Привалова Е.В. и др. Изучение исходного васкулотоксического риска у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями до начала проведения полихимиотерапии. Клиническая медицина. 2024;102(1):48–56]. DOI: 10.30629/0023-2149-2024-102-1-48-56
 22. Budanova D.A., Antyufeeva O.N., Ilgisonis I.S., Sokolova I.Ya., Belenkov Yu.N., Ershov V.I. et al. Assessment of the Dynamics of Markers for Direct Damage and Myocardial Dysfunction, Indicators of Endothelial Dysfunction in Patients With Indolent Lymphomas Before and After Anticancer Therapy. *Kardiologija*. 2020;60(11):49–56. [Russian: Будanova Д.А., Антиюфеева О.Н., Ильгисонис И.С., Соколова И.Я., Беленков Ю.Н., Ершов В.И. и др. Оценка динамики маркеров прямого повреждения и дисфункции миокарда, показателей дисфункции эндотелия у пациентов с индолентными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии. Кардиология. 2020;60(11):49–56]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1390
 23. Yersal Ö., Eryilmaz U., Akdam H., Meydan N., Barutca S. Arterial Stiffness in Breast Cancer Patients Treated with Anthracycline and Trastuzumab-Based Regimens. *Cardiology Research and Practice*. 2018;2018:5352914. DOI: 10.1155/2018/5352914
 24. Guan T., Zhang H., Yang J., Lin W., Wang K., Su M. et al. Increased Risk of Cardiovascular Death in Breast Cancer Patients Without Chemotherapy or (and) Radiotherapy: A Large Population-Based Study. *Frontiers in Oncology*. 2021;10:619622. DOI: 10.3389/fonc.2020.619622
 25. Masopustová A., Jehlička P., Huml M., Votava T., Trefil L., Kreslová M. et al. Plethysmographic and Biochemical Markers in the Diagnosis of Endothelial Dysfunction in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors – New Applications. *Physiological Research*. 2018;67(6):903–9. DOI: 10.33549/physiolres.933754
 26. Meacham LR., Chow E.J., Ness KK., Kamdar KY., Chen Y., Yasui Y. et al. Cardiovascular Risk Factors in Adult Survivors of Pediatric Cancer – A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2010;19(1):170–81. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0555