



Оригинальная статья

Структурно-функциональное состояние артерий у пациентов с гемобластозами до и после высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Потемкина Н.А.¹ • Глезер М.Г.^{1,2} • Зейналова П.А.¹ • Чомахидзе П.Ш.¹ • Новикова А.И.¹ • Петрова Г.Д.³ • Полтавская М.Г.¹

Актуальность. Высокодозная химиотерапия (ВДХТ), предшествующая аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), потенциально кардиоваскулопатична, что может быть связано с развитием эндотелиальной дисфункции. Исследований, посвященных оценке жесткости и эндотелиальной функции после ВДХТ и аутоТГСК, ранее не проводилось.

Цель – оценить эндотелиальную функцию и показатели жесткости артерий с применением фотоплетизмографии у кандидатов на ВДХТ с аутоТГСК, выявить факторы, влияющие на нее, и проанализировать динамику данных показателей после ВДХТ с аутоТГСК.

Материал и методы. В ходе когортного проспективного наблюдательного исследования у 71 пациента с подтвержденным гемобластомом (средний возраст $43,8 \pm 12,6$ года) проведена оценка эндотелиальной функции и жесткости методом фотоплетизмографии («АнгиоСкан-01», Россия) до и после ВДХТ с аутоТГСК. Тридцать два (45%) пациента были с множественной миеломой (ММ), 39 (55%) – с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ). Определяли индекс жесткости (SI), индекс отражения (RI), индекс аугментации, нормализованный к частоте пульса 75 уд/мин (Alp75), и по данным окклюзионной пробы – индекс окклюзии (OI) и сдвиг фаз (PS).

Результаты. В среднем по всей группе исследуемых до проведения ВДХТ с аутоТГСК выявлено

повышенное значение RI 34,9% [24,5; 50,6], сниженное значение OI 1,5 [1,25; 1,80] и сниженное значение модуля PS 6,7 мс [3,9; 8,9]. После ВДХТ с аутоТГСК модуль PS увеличился до 8,4 мс [5,0; 12,4] ($p = 0,001$); значение OI возросло до 1,7 [1,3; 2,2] ($p = 0,007$), что говорит об улучшении эндотелиальной функции.

Другие показатели артериальной функции изменились статистически незначимо. Отдельно проанализирована подгруппа пациентов с ММ, которых отличал более высокий уровень сердечно-сосудистого риска по сравнению с больными ЛПЗ: они были старше (53 vs 36,1 года; $p < 0,001$), чаще имели артериальную гипертензию ($p < 0,001$) и сахарный диабет ($p = 0,048$). У пациентов с ММ по сравнению с пациентами с ЛПЗ выявлены более высокие исходные показатели SI – 7,5 м/с [7,3; 7,9], RI – 42,9% [32,1; 53,6], Alp75 – 6,3% [-1,65; 13,8], свидетельствующие о повышенной сосудистой жесткости, а также более низкие значения модуля PS – 5,0 мс [2,1; 8,5]. Пациенты с ЛПЗ чаще имели в анамнезе лечение антрациклинами ($p < 0,001$) и лучевую терапию ($p = 0,002$). После проведенной ВДХТ с аутоТГСК у них выявлен статистически значимый прирост OI – с 1,4 [1,3; 1,8] до 1,7 [1,4; 2,1] ($p = 0,003$).

Заключение. Впервые показана высокая частота нарушений эндотелиальной функции и жесткости сосудов у пациентов с гемобластомами, являющихся кандидатами на ВДХТ с аутоТГСК. После ВДХТ

с аутоТГСК изменение эндотелиальной функции и жесткости носит разнонаправленный характер. Несмотря на статистически значимое улучшение, показатели эндотелиальной функции не достигли нормальных значений. Нам не удалось установить предикторы нарушений. Таким образом, выявленные исходные нарушения жесткости и эндотелиальной функции не могут служить противопоказанием к проведению ВДХТ с аутоТГСК.

Ключевые слова: кардиоонкология, кардиотоксичность, эндотелиальная дисфункция, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, множественная миелома, лимфопролиферативные заболевания

Для цитирования: Потемкина НА, Глезер МГ, Зейналова ПА, Чомахидзе ПШ, Новикова АИ, Петрова ГД, Полтавская МГ. Структурно-функциональное состояние артерий у пациентов с гемобластомами до и после высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Альманах клинической медицины. 2023;51(5):259–269. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-034.

Поступила 29.10.2023; доработана 01.11.2023; принята к публикации 03.11.2023; опубликована онлайн 16.11.2023

Онкологические заболевания занимают второе место в структуре общей смертности взрослого населения. В 2021 г. доля онкогематологических заболеваний среди всех злокачественных новообразований составила 4,6% (26 699 новых случаев) [1].

В течение последних лет достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении онкогематологических заболеваний (гемобластомов). Один из наиболее эффективных и в то же время опасных с точки зрения развития осложнений методов лечения гемобластомов – трансплантация



гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). По данным Европейского общества по трансплантации костного мозга (англ. European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), количество выполненных ТГСК с каждым годом растет. Так, в 2014 г. в Европе выполнено 40 829 ТГСК, из которых аллогенных (аллоТГСК) было 15 765 (43%) и аутологичных (аутоТГСК) – 20 704 (57%), а к 2019 г. проведено уже 48 512 ТГСК, в том числе 19 798 (41%) аллоТГСК и 28 714 (59%) – аутоТГСК [2, 3].

Тип ТГСК зависит от источника гемопоэтических стволовых клеток, и при его выборе в первую очередь исходят из нозологии и стадии заболевания [4, 5]. Под аллоТГСК подразумевают пересадку пациенту донорского костного мозга, под аутоТГСК принято понимать высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с поддержкой собственных гемопоэтических стволовых клеток [6].

Несмотря на то что с каждым годом показатели выживаемости после ТГСК улучшаются, уровень смертности таких пациентов остается значительно выше, чем в общей популяции, включая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7]. Помимо рецидива основного заболевания, среди причин, приводящих к гибели больных после ВДХТ с аутоТГСК в отдаленном периоде, отмечают поражение сердца и сосудов. В 2022 г. Европейским обществом кардиологов (англ. European Society of Cardiology, ESC) разработаны весьма подробные рекомендации по кардиоонкологии, которые содержат информацию по проявлению кардиотоксичности, диагностике, профилактике и мониторингу пациентов. Имеются в них и данные по ТГСК, но даже здесь основное внимание уделено аллоТГСК [8, 9]. Количество работ по кардиологическим осложнениям ВДХТ с аутоТГСК единичны [10].

Одно из ключевых звеньев патогенеза как ССЗ, так и кардиоваскулотоксичности противоопухолевого лечения – нарушение эндотелиальной функции. Достаточно подробно описаны лабораторные методы оценки поражения эндотелия (ICAM, VCAM, фактор фон Виллебранда), а также маркеров воспаления и окислительного стресса и их патогенетическая роль в развитии осложнений при ТГСК [11–14]. Имеются данные и об использовании ультразвуковых и фотоплетизмографических методов исследования, которые применяют широко при обследовании здоровых людей, пациентов с различными ССЗ, а также при злокачественных новообразованиях, однако последний случай касался пациентов с солидными опухолями [15–21].

Исследований, посвященных оценке жесткости и эндотелиальной функции, ее динамике после

Потемкина Надежда Александровна – врач-кардиолог, аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5296-9313>
✉ 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация. E-mail: na_potemkina@mail.ru

Глезер Мария Генриховна – д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины¹; заведующая кафедрой кардиологии факультета усовершенствования врачей²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1924>. E-mail: 287ast@mail.ru

Зейналова Первин Айдыновна – д-р мед. наук, врач-гематолог, профессор кафедры онкологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>. E-mail: zeynalova3@mail.ru

Чомахидзе Петр Шалвович – д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, врач-кардиолог отделения функциональной диагностики Университетской клинической больницы № 1 Клинического центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1485-6072>. E-mail: petr7747@mail.ru

Новикова Алена Игоревна – врач-кардиолог, ассистент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2972-1795>. E-mail: novikova_a_i@staff.sechenov.ru

ВДХТ с аутоТГСК и факторам, способным повлиять на нее, у пациентов с гемобластомами с использованием функциональных методов исследования в доступной нам литературе не найдено. Цель нашего исследования – оценить эндотелиальную функцию и показатели жесткости артерий с помощью плетизмографии до и после ВДХТ с аутоТГСК у пациентов с гемобластомами.

Материал и методы

Проведено когортное проспективное наблюдательное исследование у пациентов с гемобластомами. Все пациенты, направленные на исследование, предварительно были отобраны гематологом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и не имели противопоказаний к ТГСК. ВДХТ с аутоТГСК проводилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Исследование выполнено в Университетской клинической больнице № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Критерии включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте 18–65 лет с подтвержденным гемобластомом, которые были кандидатами на ВДХТ с аутоТГСК, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: пациенты с острым лейкозом, кандидаты на аллогенную ТГСК, противопоказания к аутоТГСК. Критерии исключения: пациенты, которым была проведена аллоТГСК.

Исследование одобрено комитетом по этике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол № 10–19 от 17.07.2019) и зарегистрировано на сайте clinicaltrials.gov под номером 2409. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. От каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследования проводили до (Ме 12 недель [4; 31]) и после ВДХТ с последующей аутоТГСК (Ме 35,4 недели [18,8; 53,4]).

Всем исследуемым помимо стандартного клинического обследования, включающего сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, регистрацию электрокардиограммы, эхокардиограммы, общеклинический и биохимический анализ крови, определяли уровень тропонина Т и N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP).

Оценку состояния артерий выполняли фотоплетизмографическим методом на аппарате «АнгиоСкан-01» («Фитон», Россия). Исследование состояния эндотелия и жесткости сосудов проводили в утренние часы натощак. Перед исследованием



пациенты находились в состоянии эмоционального и физического покоя, непосредственно перед началом исследования не курили. Тест проводился в тихом помещении. Во время исследования пациенты находились в положении сидя за столом, кисти их рук с фотоплетизмографическими датчиками были неподвижны. Предварительно в анализирующую программу «АнгиоСкан-01» были внесены данные о принадлежности к полу, возраст, вес, рост, а также показатели систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД). Перед началом записи данных теста выполняли калибровку частоты сигнала оптических датчиков. На первом этапе проводили оценку жесткости методом контурного анализа, где измеряли индекс жесткости (англ. stiffness index, SI), индекс отражения (англ. reflection index, RI), индекс аугментации, нормализованной к частоте пульса 75 уд/мин (AIp75). На втором этапе в ходе проведения окклюзионной пробы оценивали эндотелиальную функцию с использованием индекса окклюзии (англ. occlusion index, OI) и сдвига фаз (англ. phase shift, PS). Для этого на плечо правой руки устанавливали манжету тонометра и в ней нагнеталось давление, превышающее величину САД на 50 мм рт. ст. Давление поддерживалось на необходимом уровне в течение 5 минут. Далее воздух в манжете быстро снижали, и в течение трех минут регистрировали сигналы пульсовых волн.

RI (индекс отражения) характеризует тонус мелких мышечных артерий, что имеет значение при спазме мелких периферических артерий. Его нормальная величина не должна превышать 30%.

SI (индекс жесткости) отражает среднюю скорость распространения пульсовых волн по крупным резистивным сосудам. Физиологический смысл индекса жесткости заключается в оценке скорости прохождения пульсовой волны от сердца до участка отражения. С увеличением жесткости крупных сосудов возрастает скорость распространения пульсовых волн, что отражается на увеличении индекса жесткости. Нормальное значение колеблется от 5 до 8 м/с.

AIp75 (индекс аугментации, нормализованной к частоте пульса 75 уд/мин) характеризует вклад давления отраженной волны в пульсовое артериальное давление и позволяет определить тип пульсовой волны. Так как индекс аугментации зависит от пульса, для сравнения результатов удобнее использовать показатель, приведенный к частоте 75 уд/мин. Чем выше жесткость артериальной стенки, тем больше значение AIp. Некоторое повышение сосудистой жесткости в норме может наблюдаться у пожилых людей, что отражает

Петрова Галина Дмитриевна – канд. мед. наук, врач-гематолог, заведующая отделением гематологии и трансплантации костного мозга²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4207-2822>. E-mail: galina_petrova@bk.ru

Полтавская Мария Георгиевна – д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, врач-кардиолог кардиологического отделения для больных инфарктом миокарда Университетской клинической больницы № 1 Клинического центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4463-2897>. E-mail: m.poltavskaya@yandex.ru

естественные процессы старения. В связи с этим имеются возрастные нормы индекса аугментации.

OI (индекс окклюзии) характеризует прирост кровенаполнения капилляров руки в ответ на окклюзию, что позволяет оценить функциональные характеристики эндотелия на уровне микроциркуляции (в норме > 2,0).

PS (сдвиг фаз) отражает задержку прохождения сигнала пульсовых волн на участке дистальнее места окклюзии, что определяется влиянием монооксида азота на крупные сосуды (норма > 10 мс) [22].

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы SPSS Statistics 26.0. Нормальность распределения определяли по методу Колмогорова – Смирнова. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического и стандартных отклонений ($M \pm SD$), процентов от общего количества, медианы и верхнего и нижнего квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Корреляционный анализ выполняли для выявления взаимосвязи признаков с использованием коэффициента Спирмена. Для определения статистической значимости различий между номинальными переменными применяли χ^2 и точный тест Фишера, между количественными переменными – U-критерий Манна – Уитни для несвязанных выборок и критерий Уилкоксона для связанных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование был отобран 71 человек согласно критериям включения и исключения. Клинико-демографическая характеристика пациентов с гемобластомами дана в табл. 1. Возраст пациентов в среднем по исследованной группе составил $43,8 \pm 12,6$ года. Преобладали мужчины (56,3%). Из традиционных факторов риска ССЗ, которые могли оказать влияние на функцию эндотелия, повышенное артериальное давление (АД) отмечено у $\frac{1}{3}$ пациентов ($n = 23$), курение – у каждого пятого ($n = 15$), ожирение – у $\frac{1}{4}$ пациентов ($n = 16$). Препараты, которые также могли влиять на функцию эндотелия, получали 28 (40,8%) пациентов. Лишь 1 пациент до ВДХТ с аутоТГСК имел повышенный уровень тропонина Т, однако у каждого четвертого пациента наблюдались более высокие значения NT-proBNP, чем в норме ($n = 17$). Среди исследуемых не было пациентов с хронической сердечной недостаточностью. У 2 пациентов в анамнезе было вмешательство в коронарных артериях: одно чрескожное коронарное вмешательство и одно аортокоронарное шунтирование. Лучевая терапия на область грудной клетки в анамнезе

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 23, Российская Федерация



Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Общая группа (n = 71)	ММ (n = 32)	ЛПЗ (n = 39)	Значение p
Возраст, годы	43,8 ± 12,6	53 ± 10	36,1 ± 10,4	< 0,001
Пол, м/ж, n (%)	40/31 (56,3/43,7)	17/15 (53,1/46,9)	23/16 (58,9/41,1)	0,623
АГ, n (%)	23 (32,3)	19 (59,3)	4 (10,3)	< 0,001
СД 2-го типа, n (%)	3 (4,22)	3 (9,3)	0	0,048
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²), n (%)	16 (22,5)	8 (25)	8 (20,5)	0,655
Курение, n (%)	15 (21,1)	9 (28,1)	6 (15,4)	0,194
Вмешательство в коронарных артериях, n (%)	2 (2,8)	2 (6,25)	0	0,116
Прием иАПФ + бета-адреноблокаторы, n (%)	29 (40,8)	19 (59,3)	10 (25,7)	0,004
Прием статинов	4 (5,6)	4 (12,5)	0	0,024
ИМТ, кг/м ²	26,9 ± 4,2	26,0 ± 3,8	25,7 ± 3,8	0,019
ЧСС, уд/мин	76,7 ± 12,1	75 ± 11,1	78,1 ± 13,3	0,477
САД, мм рт. ст.	119,8 ± 15,8	125,9 ± 15,6	114,7 ± 14,4	0,002
ДАД, мм рт. ст.	76,7 ± 8,7	79,69 ± 8,6	74,4 ± 8,2	0,004
Тропонин Т, пг/мл	4,4 [0,1; 8,0]	5,0 [0,1; 8,3]	3,0 [0,1; 7,6]	0,702
Исходно повышенный тропонин Т (> 14 нг/мл), n (%)	1 (1,4)	0	1 (2,6)	0,888
NT-proBNP, пг/мл	72,0 [28,0; 125,0]	60,8 [29,1; 137,0]	78,8 [27,5; 122,0]	0,786
Исходно повышенный NT-proBNP (> 125 пг/мл), n (%)	17 (23,9)	8 (25)	9 (25)	0,851
Длительность заболевания, годы	2,3 ± 2,5	1,7 ± 1,6	2,9 ± 3	0,024
Количество циклов ПХТ, абс.	8,5 ± 0,8	4,8 ± 0,5	11,5 ± 11,5	< 0,001
ПХТ с антрациклинами, n (%)	36 (50,7)	2 (6,25)	34 (87,2)	< 0,001
Средняя полученная доза антрациклинов (доксорубицина), мг	224 ± 110	126 ± 18	230 ± 110	< 0,001
ПХТ с антрациклинами и циклофосфамидом, n (%)	27 (38,0)	1 (3,125)	26 (66,6)	< 0,001
Средняя доза циклофосфамида, мг	5927,4 ± 4468,3	6681,8 ± 3671,3	5327,8 ± 4977,9	0,144
Лучевая терапия на область грудной клетки, n (%)	17 (23,9)	2 (6,25)	15 (38,5)	0,002

NT-proBNP – натрийуретического гормона N-концевой пропептид, АГ – артериальная гипертензия, ДАД – диастолическое артериальное давление, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ – индекс массы тела, ЛПЗ – лимфолифферативные заболевания, ММ – множественная миелома, ПХТ – полихимиотерапия, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ЧСС – частота сердечных сокращений

Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и доли от числа в группе (%), либо средней величины и стандартного отклонения (M ± SD), либо медианы и квартилей (Me [Q1; Q3])

p – статистическая значимость различий между показателями в группах ММ и ЛПЗ

отмечена у каждого четвертого пациента (n = 17). У всех исследуемых в анамнезе была полихимиотерапия (ПХТ), при этом половина пациентов получали ПХТ с антрациклинами (n = 36) и более 1/3 – ПХТ с антрациклинами и циклофосфамидом (n = 27). Наиболее частым вариантом кондиционирования было назначение мелфалана – 29 (40,8%) пациентам, вариант SEAM (ломустин, этопозид, цитарабин, мелфалан) получали 19 (26,8%) пациентов, вариант мелфалан + митоксантрон – 9 (12,7%) и вариант ВеЕАМ (бендамустин, этопозид, цитарабин, мелфалан) – 7 (9,9%) пациентов.

Пациенты были разделены на 2 подгруппы в зависимости от гематологического диагноза: одну подгруппу составили 32 больных

с множественной миеломой (ММ), другую – 39 больных с лимфолифферативными заболеваниями (ЛПЗ): лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами. Как видно из данных табл. 1, эти подгруппы не различались по соотношению мужчин и женщин, однако пациенты с ММ имели меньшую продолжительность основного гематологического заболевания, были старше по возрасту, чаще имели артериальную гипертензию (АГ) в анамнезе, более высокие показатели АД, чаще получали исходно ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторы, чем пациенты с ЛПЗ. Только в группе ММ были пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, а также лица, перенесшие вмешательства на коронарных



артериях и получавшие статины. Пациенты с ММ реже получали ПХТ с антрациклинами и циклофосфамидом.

Исходные данные показателей эндотелиальной функции и жесткости артерий приведены в табл. 2.

Анализ исходного структурно-функционального состояния артерий показал, что в среднем по группе обследованных и в обеих подгруппах SI и APr75 были в пределах нормальных значений, медиана RI исходно была выше нормальных значений в общей группе и в обеих подгруппах, наибольший показатель был в группе пациентов с ММ. Показатели PS и OI были низкими в среднем по группе обследованных и в обеих анализируемых подгруппах, при этом OI был снижен в наибольшей степени у пациентов с ЛПЗ.

При проведении корреляционного анализа выявлены статистически значимые корреляции между возрастом и такими показателями, как SI ($r = 0,388$; $p = 0,001$), RI ($r = 0,452$; $p < 0,0001$) и APr75 ($r = 0,612$; $p < 0,0001$). Установлена также ассоциация между SI и уровнем САД ($r = 0,397$; $p = 0,001$) и ДАД ($r = 0,431$; $p < 0,0001$), а также между APr75 и наличием АГ ($p = 0,008$), приемом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторов ($p = 0,004$), величиной САД ($r = 0,358$; $p = 0,002$).

Показатель модуля PS был ассоциирован с «классическими» факторами ССЗ: возрастом ($r = 0,371$; $p = 0,002$), величиной САД ($r = 0,500$; $p < 0,001$) и ДАД ($r = 0,425$; $p < 0,001$), курением ($r = -0,252$; $p = 0,043$), наличием АГ ($r = -0,254$; $p = 0,007$), а также с лучевой терапией в анамнезе ($r = 0,271$; $p = 0,018$) и длительностью гемобластоза ($r = -0,268$; $p = 0,026$). Индекс окклюзии не имел корреляционных связей ни с одним из анализируемых параметров.

Обнаружена слабая, но статистически значимая корреляция RI с дозой циклофосфида ($r = 0,258$;

$p = 0,03$) и APr75 с дозой доксорубина ($r = -0,437$; $p < 0,001$).

Не влияли на жесткость сосудов и эндотелиальную функцию наличие сопутствующих патологий, режим кондиционирования, как и продолжительность времени, прошедшего после аутоТГСК до проведения исследования.

Анализ частоты выявления нарушений показателей артериальной функции в среднем по группе обследованных и в анализируемых подгруппах позволил установить, что сниженный показатель PS и сниженный OI выявляются более чем у $\frac{3}{4}$ пациентов ($n = 57$), повышенный RI – у $\frac{2}{3}$ пациентов ($n = 46$), SI был изменен у небольшого числа пациентов – в среднем у каждого шестого ($n = 12$) (рис. 1). Доля пациентов с исходно повышенным RI была наибольшей в группе с ММ, в остальном группы с ММ и ЛПЗ не различались по частоте выявления нарушений показателей артериальной функции.

Анализ индивидуальных данных показал, что после проведения ВДХТ с аутоТГСК изменения показателей артериальной функции были разнонаправлены (рис. 2). После ВДХТ и аутоТГСК у некоторых пациентов происходило ухудшение показателей артериальной функции. Так, увеличение (ухудшение) SI отмечено у 7 (9,8%) пациентов, APr75 – у 12 (16,9%), RI – у 7 (9,8%), снижение (ухудшение) OI – у 4 (5,6%) пациентов и PS – у 6 (7%). В то же время у небольшого числа пациентов улучшились показатели SI ($n = 2$; 2,8%), RI ($n = 6$; 8,4%), APr75 ($n = 9$; 12,7%), у несколько большего количества больных улучшились показатели OI ($n = 16$; 22,5%) и PS ($n = 16$; 22,5%).

Таким образом, после проведения ВДХТ и аутоТГСК количество пациентов, имеющих нарушение RI, практически не изменилось, несколько увеличилось число лиц, имеющих нарушенные показатели

Таблица 2. Показатели артериальной функции у пациентов с гемобластозами до проведения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Показатель	Общая группа (n = 71)	ММ (n = 32)	ЛПЗ (n = 39)	Значение p
SI, м/с	7,4 [7,1; 7,7]	7,5 [7,3; 7,9]	7,2 [7,1; 7,5]	0,002
RI, %	34,9 [24,5; 50,6]	42,9 [32,1; 53,6]	30,6 [22,4; 38,9]	0,003
APr75, %	-1,5 [-11,6; 8,9]	6,3 [-1,65; 13,8]	-8,1 [-21,2; 1,2]	< 0,001
PS, мс	6,7 [3,9; 8,9]	5,0 [2,1; 8,5]	7,3 [5,8; 10,3]	0,009
OI	1,5 [1,25; 1,80]	1,6 [1,20; 1,90]	1,4 [1,275; 1,8]	0,434

APr75 – индекс аугментации, нормализованный к частоте сердечных сокращений 75 ударов в минуту; OI – индекс окклюзии, PS – сдвиг фаз, RI – индекс отражения, SI – индекс жесткости, ЛПЗ – лимфопролиферативные заболевания, ММ – множественная миелома

Данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3])

p – статистическая значимость различий между показателями в группах ММ и ЛПЗ

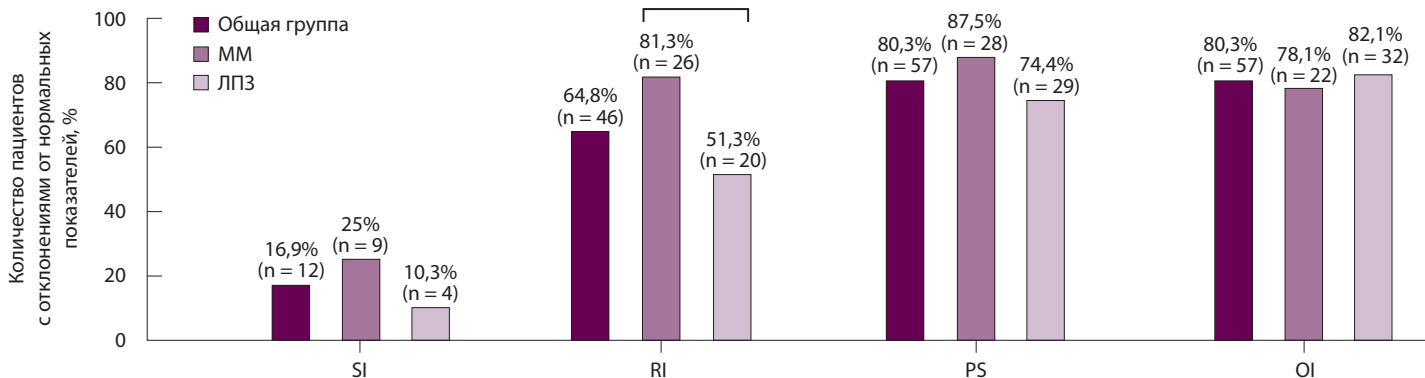


Рис. 1. Частота выявления нарушений артериальной функции у пациентов с гемобластозами до проведения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Данные представлены в виде абсолютных и относительных значений; OI – индекс окклюзии, PS – сдвиг фаз, RI – индекс отражения, SI – индекс жесткости; * наличие статистически значимых ($p < 0,05$) различий между группами пациентов с множественной миеломой (ММ) и лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ)

в величине SI (с 12 до 17 человек, в основном за счет пациентов в группе ММ – 4 из 5 человек), однако значительно уменьшилось число пациентов, имеющих нарушенные показатели OI (с 57 до 45 человек, $p = 0,007$) и PS (с 58 до 47 человек, $p = 0,002$).

Не выявлено различий в группах пациентов с улучшением или ухудшением показателей артериальной функции по наличию «классических» факторов риска – курение, ожирение, АГ, СД и терапии антрациклинами в анамнезе.

В среднем по группе обследуемых после проведения ВДХТ с аутоТГСК не изменялись показатели SI, RI, AIp75, но выявлено улучшение показателей эндотелиальной функции, что выразилось в статистически значимом увеличении OI, в основном за счет улучшения в группе пациентов с ЛПЗ,

и величины модуля PS, главным образом за счет группы пациентов с ММ (табл. 3). Важно отметить, что несмотря на статистически значимый прирост данные показатели не достигали нормальных значений.

При проведении корреляционного анализа нами выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между величиной исходного показателя артериальной функции и выраженностью его изменения после ВДХТ и аутоТГСК. Так, корреляционный коэффициент для исходной величины SI и выраженности изменения составил $r = -0,276$ ($p = 0,020$), для RI – $r = -0,255$ ($p = 0,032$), для AIp75 – $r = -0,460$ ($p < 0,001$), для PS – $r = -0,429$ ($p < 0,001$) и для OI – $r = -0,360$ ($p = 0,002$) соответственно.

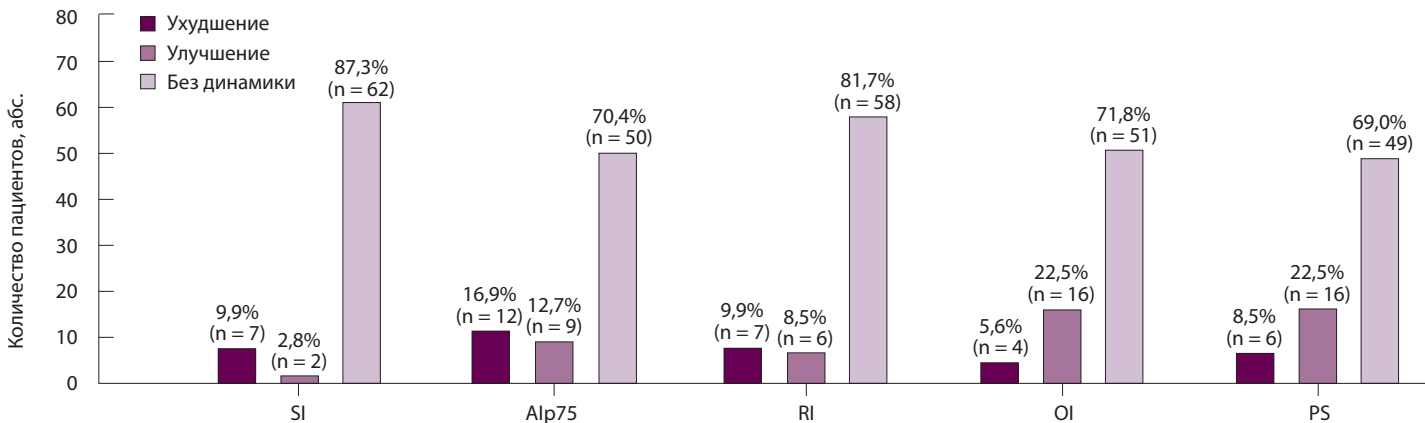


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от направленности изменений показателей артериальной функции после высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток; AIp75 – индекс аугментации, нормализованный к частоте сердечных сокращений 75 ударов в минуту; OI – индекс окклюзии, PS – сдвиг фаз, RI – индекс отражения, SI – индекс жесткости



Обсуждение

В нашем исследовании впервые проведена оценка эндотелиальной функции и жесткости сосудов у пациентов с гемобластозами до и после ВДХТ с аутоТГСК, а также подробно проанализированы факторы, потенциально влияющие на функцию сосудов. Для оценки структурно-функционального состояния артериального русла мы использовали фотоплетизмографический метод. Установлено, что при гемобластозах исходно еще до проведения ВДХТ с аутоТГСК достаточно часто выявляются нарушения артериальной функции, что проявляется нарушенной реакцией на пробу с реактивной гиперемией. На это указывают низкие значения PS и OI, отражающие нарушения эндотелиальной функции, и более высокие значения RI, отражающие повышенный тонус мелких мышечных артерий, а у части пациентов и более высокие значения SI и AIp75, что говорит о повышенной жесткости крупных артерий.

В настоящее время появляется все больше данных, свидетельствующих о схожих факторах

риска – курение, ожирение, СД 2-го типа, низкая физическая активность – и о близких патогенетических механизмах возникновения злокачественных новообразований и ССЗ [23–25].

Нами были обследованы пациенты достаточно молодого возраста, у которых маловероятно было ожидать наличия значимых ССЗ, однако у них уже имели место такие факторы, как ожирение, АГ, курение, СД у пациентов с ММ, которые могут оказывать неблагоприятное влияние на структуру и функцию сосудов.

Нами также установлено, что параметры жесткости артерий статистически значимо коррелировали с возрастом пациентов, величиной САД и ДАД, наличием АГ, а нарушения эндотелиальной функции, в частности величина PS, были ассоциированы с «классическими» факторами риска ССЗ: возрастом, курением, наличием АГ и уровнем АД. Пациенты с АГ имели худшие показатели индексов резистивности, аугментации и сдвига фаз по сравнению с пациентами с нормотензией.

Таблица 3. Динамика показателей артериальной функции до и после высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Показатель	Общая группа (n = 71)	ММ (n = 32)	ЛПЗ (n = 39)
SI, м/с			
до аутоТГСК	7,4 [7,1; 7,7]	7,5 [7,3; 7,9]	7,2 [7,1; 7,5]
после аутоТГСК	7,5 [7,1; 7,9]	7,8 [7,3; 8,275]	7,3 [7; 7,7]
значение <i>p</i>	0,193	0,152	0,646
RI, %			
до аутоТГСК	34,9 [24,5; 50,6]	42,9 [32,1; 53,6]	30,6 [22,4; 38,9]
после аутоТГСК	34,2 [21,9; 50,3]	42,3 [32,4; 54,8]	26,4 [17,8; 40,3]
значение <i>p</i>	0,900	0,708	0,567
AIp75, %			
до аутоТГСК	-1,5 [-11,6; 8,9]	6,3 [-1,65; 13,8]	-8,1 [-21,2; 1,2]
после аутоТГСК	-1,7 [-14,3; 7,6]	2,75 [-5,1; 13,3]	-9,5 [-17,2; 1,2]
значение <i>p</i>	0,469	0,394	0,856
PS, мс			
до аутоТГСК	6,7 [3,9; 8,9]	5,0 [2,1; 8,5]	7,3 [5,8; 10,3]
после аутоТГСК	8,4 [5; 12,4]	7,2 [4,8; 11,4]	8,6 [6,2; 14,5]
значение <i>p</i>	0,001	0,002	0,152
OI			
до аутоТГСК	1,5 [1,25; 1,80]	1,6 [1,20; 1,90]	1,4 [1,275; 1,8]
после аутоТГСК	1,7 [1,30; 2,20]	1,6 [1,30; 2,30]	1,7 [1,375; 2,1]
значение <i>p</i>	0,007	0,183	0,003

AIp75 – индекс аугментации, нормализованный к частоте сердечных сокращений 75 ударов в минуту; OI – индекс окклюзии, PS – сдвиг фаз, RI – индекс отражения, SI – индекс жесткости, аутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ЛПЗ – лимфолифферативные заболевания, ММ – множественная миелома

Данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3])

p – статистическая значимость различий между показателями до и после высокодозной химиотерапии с аутоТГСК



Курение не влияло на исследуемые показатели, кроме сдвига фаз.

Несомненно, что неблагоприятное влияние на функцию артерий может оказывать ПХТ [26, 27]. Особенно подробно в данном контексте описана группа антрациклинов как наиболее кардиотоксичных препаратов. В нашем исследовании терапия антрациклинами в анамнезе оказалась ассоциирована с меньшей артериальной жесткостью (AIp75) и меньшей резистивностью мелких сосудов. Возможно, в последнем случае это «благоприятное» влияние связано с тем, что антрациклины получали в основном более молодые и менее коморбидные пациенты с ЛПЗ.

Повреждающее действие лучевой терапии на эндотелий хорошо известно [28, 29]. Результаты нашего исследования показали, что величина PS ассоциирована с лучевой терапией в анамнезе ($r = 0,271$; $p = 0,024$) и длительностью гемобластоза ($r = -0,268$; $p = 0,026$). Нами установлено, что проведение ВДХТ с аутоТГСК влечет за собой ухудшение ряда параметров жесткости (SI, RI, AIp75) у 10–17% пациентов и эндотелиальной функции (снижение показателей PS и OI) у 5–7% пациентов. В то же время в данной работе впервые показано, что после проведенной ВДХТ с аутоТГСК у каждого пятого пациента происходит улучшение функции артерий, что проявляется в основном в увеличении OI и PS. Нам не удалось установить предикторы различий в эффекте ВДХТ с аутоТГСК. Различия в реакции не были связаны с клинико-демографическими характеристиками пациентов, наличием «классических» факторов риска, таких как курение, ожирение, АГ, СД и терапия антрациклинами в анамнезе, а также с продолжительностью времени после ВДХТ с аутоТГСК. Вероятно, следует согласиться с предположением, сделанным на основании результатов других немногочисленных исследований, о том, что в развитие

эндотелиальной дисфункции может вносить вклад непосредственно онкологический процесс, а его подавление способно улучшать состояние эндотелия сосудов [30].

Нами не выявлено каких-либо предикторов ухудшения функции сосудов. Не обнаружили мы и различий в группах пациентов с улучшением или ухудшением показателей артериальной функции. Таким образом, выявленные исходные нарушения жесткости и эндотелиальной функции не могут служить противопоказанием к проведению ВДХТ с аутоТГСК. Эта категория пациентов нуждается в мониторинге и назначении препаратов, улучшающих функцию сосудов.


Ограничения исследования

Основными ограничениями исследования были разные сроки наблюдения пациентов и небольшой объем выборки.

Заключение

У пациентов с гемобластозами – кандидатов для проведения ВДХТ с аутоТГСК – частота выявления нарушений функции эндотелия в виде снижения индекса окклюзии и сдвига фаз составляет около 80%.

Установлены различия в выраженности положительной реакции между группами пациентов с ММ и ЛПЗ. После проведенной ВДХТ с аутоТГСК у 10% пациентов артериальная функция ухудшалась, наиболее выраженные изменения выявлены у пациентов с ММ, что отчасти связано с их большим возрастом. Однако у 22% пациентов происходит улучшение эндотелиальной функции и у 10% – в показателях жесткости резистивных сосудов.

Выраженность улучшения эндотелиальной функции после ВДХТ с аутоТГСК находилась в обратной зависимости от исходных нарушений параметров артериальной функции. 

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование проведено в рамках диссертационной работы «Кардиоваскулярные методы исследования в оценке риска высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с гемобластозами». Финансирование осуществлялось Сеченовским Университетом за счет средств на утвержденные научно-исследовательские работы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Н.А. Потемкина – ответственный исполнитель исследования, концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ

и интерпретация полученных данных, статистический анализ, концепция и дизайн статьи, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; М.Г. Глезер и П.Ш. Чомахидзе – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных, утверждение итогового варианта текста рукописи; П.А. Зейналова и Г.Д. Петрова – ресурсное обеспечение исследования, утверждение итогового варианта текста рукописи; А.И. Новикова – дизайн методологии, утверждение итогового варианта текста рукописи; М.Г. Полтавская – руководитель исследования, статистический анализ, концепция и дизайн статьи, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 239 с. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO, editors. [Cancer care to the Russian population in 2019]. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – Branch of the National Medical Research Center of Radiology; 2022. 239 p. Russian.]
- Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Kuball J, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Nagler A, Sureda A, Mohty M. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(6):786–792. doi: 10.1038/bmt.2016.20.
- Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, de la Cámara R, Corbacioglu S, Dolstra H, Duarte R, Glass B, Greco R, Lankester AC, Mohty M, Peffault de Latour R, Snowden JA, Yakoub-Agha I, Kröger N; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplantation.* 2021;56(7):1651–1664. doi: 10.1038/s41409-021-01227-8.
- Менделеева ЛП, Вотякова ОМ, Рехтина ИГ, Османов ЕА, Поддубная ИВ, Гривцова ЛЮ, Фалалеева НА, Байков ВВ, Ковригина АМ, Невольских АА, Иванов СА, Хайлова ЖВ, Геворкян ТГ. Множественная миелома. Современная онкология. 2021;22(4):6–28. doi: 10.26442/18151434.2020.4.200457. [Mendeleeva LP, Votiakova OM, Rekhina IG, Osmanov EA, Poddubnaya IV, Grivtsova LI, Falaleeva NA, Baikov VV, Kovrigina AM, Nevol'skikh AA, Ivanov SA, Khailova ZV, Gevorkian TG. [Multiple myeloma]. *Journal of Modern Oncology.* 2021;22(4):6–28. doi: 10.26442/18151434.2020.4.200457.]
- Демина ЕА, Тумян ГС, Моисеева ТН, Михайлова НБ, Мякова НВ, Румянцев АГ, Масчан АА, Капланов КД, Шамаков РГ, Фалалеева НА, Птушкин ВВ, Османов ЕА, Поддубная ИВ, Байков ВВ, Ковригина АМ, Коновалов ДМ, Трофимова ОП, Сотников ВМ, Ильин НВ, Виноградова ЮН, Нечеснюк АВ, Пархоменко РА, Стефанов ДН, Невольских АА, Иванов СА, Хайлова ЖВ. Лимфома Ходжкина. Современная онкология. 2020;22(2):6–33. doi: 10.26442/18151434.2020.2.20013. [Demina EA, Tumyan GS, Moiseeva TN, Mikhailova NB, Myakova NV, Rumiantsyev AG, Maschan AA, Kaplanov KD, Shmakov RG, Falaleeva NA, Ptushkin VV, Osmanov EA, Poddubnaya IV, Baikov VV, Kovrigina AM, Konovalov DM, Trofimova OP, Sotnikov VM, Ilin NV, Vinogradova YN, Nechesnyuk AV, Parkhomenko RA, Stefanov DN, Nevolsky AA, Ivanov SA, Khaylova ZV. [Hodgkin's lymphoma]. *Journal of Modern Oncology.* 2020;22(2):6–33. doi: 10.26442/18151434.2020.2.20013.]
- Мелкова КН, Петрова ГД, Горбунова НВ, Чернявская ТЗ, Трофимова ОП. Классификация режимов кондиционирования: исторические предпосылки и современные представления. Клиническая онкогематология. 2017;10(4):494–500. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-494-500. [Melkova KN, Petrova GD, Gorbunova NV, Chernyavskaya TZ, Trofimova OP. [Classification of Conditioning Regimens for Bone Marrow Transplantation: Historical Background and Current Perspectives]. *Clinical Oncohematology.* 2017;10(4):494–500. Russian. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-494-500.]
- Armenian SH, Yang D, Teh JB, Atencio LC, Gonzales A, Wong FL, Leisenring WM, Forman SJ, Nakamura R, Chow EJ. Prediction of cardiovascular disease among hematopoietic cell transplantation survivors. *Blood Adv.* 2018;2(14):1756–1764. doi: 10.1182/bloodadvances.2018019117.
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, Boriani G, Cardinale D, Cordoba R, Cosyns B, Cutter DJ, de Azambuja E, de Boer RA, Dent SF, Farmakis D, Gevaert SA, Gorog DA, Herrmann J, Lenihan D, Moslehi J, Moura B, Salinger SS, Stephens R, Suter TM, Szmit S, Tamargo J, Thavendiranathan P, Tocchetti CG, van der Meer P, van der Pal HJH; ESC Scientific Document Group. 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). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
- Васюк ЮА, Гендлин ГЕ, Емелина ЕИ, Шупенина ЕЮ, Баллюзек МФ, Баринаева ИВ, Вицеля МВ, Давыдкин ИЛ, Дундуа ДП, Дупляков ДВ, Затейщиков ДА, Золотовская ИА, Конради АО, Лопатин ЮМ, Моисеева ОМ, Недогода СВ, Недошивин АО, Никитин ИГ, Полтавская МГ, Потиевская ВИ, Репин АН, Сумин АН, Зотова ГА, Тумян ГС, Шляхов ЕВ, Хатьков ИЕ, Якушин СС, Беленков ЮН. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4703. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703. [Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, Shupenina EYu, Ballyuzek MF, Barinova IV, Vitsenya MV, Davydkin IL, Dundua DP, Duplyakov DV, Zateishchikov DA, Zolotovskaya IA, Konradi AO, Lopatin YuM, Moiseeva OM, Nedogoda SV, Nedoshivin AO, Nikitin IG, Poltavskaya MG, Potievskaya VI, Repin AN, Sumin AN, Zotova LA, Tumyan GS, Shlyakhto EV, Khatkov IE, Yakushin SS, Belenkov YuN. [Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy]. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):4703. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703.]
- Саржевский ВО, Колесникова ДС, Мельниченко ВЯ, Тюрин ВП. Кардиотоксичность высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга при онкогематологических заболеваниях. Клиническая онкогематология. 2013;6(3):324–332. [Sarzhevsky VO, Kolesnikova DS, Melnichenko VYa, Tyurin VP. [Cardiotoxicity of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies]. *Clinical Oncohematology.* 2013;6(3):324–332.]
- Коптев ВД, Пospelova ТИ, Цырендоржиев ДД. Функциональное состояние эндотелия сосудов у больных гемобластомами до и после полихимиотерапии. Сибирский онкологический журнал. 2010;(4):20–24. [Koptev VD, Pospelova TI, Tsyrendorzhiev DD. [Functional state of vessel endothelium in patients with hemoblastosis before and after polychemotherapy]. *Siberian Journal of Oncology.* 2010;(4):20–24. Russian.]
- Антюфеева ОН, Буданова ДА, Ильгисонис ИС, Гадаев ИЮ, Бочкарникова ОВ, Соколова ИЯ, Беленков ЮН, Ершов ВИ. Оценка динамики показателей окислительного стресса, ранних маркеров повреждения и дисфункции миокарда у больных лимфо-пролиферативными заболеваниями агрессивного типа на фоне противоопухолевой терапии. Кардиология. 2020;60(12):76–82. doi: 10.18087/cardio.2020.12.n1394. [Antyufeyeva ON, Budanova DA, Ilgisonis IS, Gadaev IYu, Bochkarnikova OV, Sokolova IY, Belenkov YuN, Ershov VI. Assessment of the Dynamics of Oxidative Stress Indicators and Early Markers of Myocardial Damage and Dysfunction in Patients with Aggressive Lymphoproliferative Diseases During of Anticancer Therapy. *Kardiologiya [Cardiology].* 2020;60(12):76–82. doi: 10.18087/cardio.2020.12.n1394.]
- Hildebrandt GC, Chao N. Endothelial cell function and endothelial-related disorders following haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2020;190(4):508–519. doi: 10.1111/bjh.16621.
- Mozos I, Malainer C, Horbańczuk J, Gug C, Stoian D, Luca CT, Atanasov AG. Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases. *Front Immunol.* 2017;8:1058. doi: 10.3389/fimmu.2017.01058.



15. Cheng W, Xu W, Luan S, Wen G, Kong F. Predictive value of estimated pulse wave velocity with all-cause and cause-specific mortality in the hypertensive population: the National Health and Nutrition Examination Surveys 1999–2014. *J Hypertens.* 2023;41(8):1313–1322. doi: 10.1097/HJH.0000000000003469.
16. Liu C, Pan H, Kong F, Yang S, Shubhra QTH, Li D, Chen S. Association of arterial stiffness with all-cause and cause-specific mortality in the diabetic population: A national cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1145914. doi: 10.3389/fendo.2023.1145914.
17. Hsu PC, Lee WH, Tsai WC, Chi NY, Chang CT, Chiu CA, Chu CY, Lin TH, Lai WT, Sheu SH, Su HM. Usefulness of Estimated Pulse Wave Velocity in Prediction of Cardiovascular Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Am J Med Sci.* 2021;361(4):479–484. doi: 10.1016/j.amjms.2020.10.023.
18. Mihalcea D, Florescu M, Bruja R, Patrascu N, Vladareanu AM, Vinereanu D. 3D echocardiography, arterial stiffness, and biomarkers in early diagnosis and prediction of CHOP-induced cardiotoxicity in non-Hodgkin's lymphoma. *Sci Rep.* 2020;10(1):18473. doi: 10.1038/s41598-020-75043-3.
19. Андреева ОВ, Семенов НН, Щекочихин ДЮ, Новикова АИ, Потемкина НА, Озова МА, Кули-Заде ЗА, Левина ВД, Шмелева АА, Полтавская МГ. Частота эндотелиальной дисфункции и повышения жесткости сосудов у больных солидными злокачественными новообразованиями. *Альманах клинической медицины.* 2022;50(2):103–110. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-022. [Andreeva OV, Semenov NN, Shchekochikhin DY, Novikova AI, Potemkina NA, Ozova MA, Kuli-Zade ZA, Levina VD, Shmeleva AA, Poltavskaya MG. [Prevalence of endothelial dysfunction and increased vascular stiffness in patients with solid malignancies]. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(2):103–110. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-022.]
20. Кириченко ЮЮ, Ильгисонис ИС, Беленков ЮН, Привалова ЕВ, Найманн ЮИ, Лямин АМ, Кожевникова МВ, Коробкова ЕО, Хабарова НВ, Огородников НВ. Влияние полихимиотерапии на функцию эндотелия и микроциркуляцию у больных раком желудка. *Кардиология.* 2020;60(2):89–95. doi: 10.18087/cardio.2020.2.n908. [Kirichenko YuYu, Ilgisonis IS, Belenkov YuN, Privalova EV, Naymann Yul, Lyamin AM, Kozhevnikova MV, Korobkova EO, Khabarova NV, Ogorodnikov NV. The effect of chemotherapy on endothelial function and microcirculation in patients with gastric cancer. *Kardiologiya [Cardiology].* 2020;60(2):89–95. doi: 10.18087/cardio.2020.2.n908.]
21. Новикова АИ, Полтавская МГ, Павлова МГ, Чомахидзе ПШ, Сотников ВМ, Потемкина НА, Быкова АА, Салпагарова ЗК, Фашафа 3З, Соболева ТВ, Андреева ОВ, Желудкова ОГ, Андреев ДА. Исследование факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших комплексное лечение по поводу краниальных и краниоспинальных опухолей в детстве. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(11):5175. doi: 10.15829/1560-4071-

Arterial structure and function in patients with hemoblastoses before and after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation

N.A. Potemkina¹ • M.G. Glezer^{1,2} • P.A. Zeynalova¹ • P.Sh. Chomakhidze¹ • A.I. Novikova¹ • G.D. Petrova³ • M.G. Poltavskaya¹

Background: High dose chemotherapy (HDCT) preceding autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoSCT) can be toxic for cardiovascular system, which can be mediated with the development of endothelial dysfunction. No studies on the assessment of arterial stiffness and endothelial function after HDCT and autoSCT have been performed before.

Aim: To evaluate endothelial function and arterial rigidity parameters by photoplethysmography in patient candidates for HDCT with autoSCT, to identify associated factors and to analyze changes of these parameters over time after HDCT and autoSCT.

Materials and methods: In this cohort prospective observational study in 71 patients with verified hemoblastosis (mean age 43.8 ± 12.6 years) we assessed endothelial function and stiffness by photoplethysmography (AngioScan-01, Russia) before and after HDCT with autoSCT. Thirty two (32, 45%) patients had multiple myeloma (MM), 39 (55%), lymphoproliferative disorders (LPD). We measured the stiffness index (SI), reflection index (RI), augmentation index normalized by heart rate of 75 beats per minute (Alp75) and performed the occlusion test with measurement of occlusion index (OI) and phase shift (PS).

Results: Mean RI in the total study group before HDCT with autoSCT was increased to RI 34.9% [24.5; 50.6], OI decreased to OI 1.5 [1.25; 1.80], and PS module decreased to PS 6.7 ms [3.9; 8.9]. After HDCT with autoSCT the PS module increased to 8.4 ms [5.0; 12.4] (p = 0.001) and OI increased to 1.7 [1.3; 2.2] (p = 0.007), which indicates an improvement in endothelial function.

Changes in other parameters of arterial function were non-significant. We also analyzed a selected group of the patients with MM who had higher cardiovascular risk, compared to the LPD patients: they were older (53 vs 36.1 years; p < 0.001), had higher rates of arterial hypertension (p < 0.001) and diabetes mellitus (p = 0.048). Compared to the LPD patients, the MM patients had higher baseline values of SI (7.5 m/s [7.3; 7.9]), RI (42.9% [32.1; 53.6]), and Alp75 (6.3% [-1.65; 13.8]), indicating higher vascular stiffness. They also had lower PS module values (5.0 ms [2.1; 8.5]). The LPD patients had been more frequently treated with anthracyclines (p < 0.001) and radiation (p = 0.002). After HDCT with autoSCT, they had a higher increment of OI, namely, from 1.4 [1.3; 1.8] to 1.7 [1.4; 2.1] (p = 0.003).

Conclusion: This study was the first to show a high rate of endothelial dysfunction and vascular

stiffness abnormalities in patients with hemoblastoses who were candidates for HDCT with autoSCT. After HDCT with autoSCT, changes of endothelial function and stiffness were multidirectional. Despite a significant improvement, endothelial function parameters were not normalized. We were unable to find any predictors of the abnormalities. Thus, the identified baseline abnormalities in stiffness and endothelial function cannot be a contraindication to HDCT with autoSCT.

Key words: cardiooncology, cardiotoxicity, endothelial dysfunction, hematopoietic stem cell transplantation, multiple myeloma, lymphoproliferative disorder

For citation: Potemkina NA, Glezer MG, Zeynalova PA, Chomakhidze PSh, Novikova AI, Petrova GD, Poltavskaya MG. Arterial structure and function in patients with hemoblastoses before and after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(5):259–269. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-034.

Received 29 October 2023; revised 1 November 2023; accepted 3 November 2023; published online 16 November 2023



- 2022-5175. [Novikova AI, Poltavskaya MG, Pavlova MG, Chomakhidze PS, Sotnikov VM, Potemkina NA, Bykova AA, Salpagarova ZK, Fashafsha ZZ, Soboleva TV, Andreeva OV, Zheludkova OG, Andreev DA. [Risk factors for cardiovascular diseases in patients received complex treatment for cranial and craniospinal tumors in childhood]. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5175. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5175.]
22. Парфенов АС. Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. Мир измерений. 2008;(6):74–82. [Parfenov AS. [Express diagnosis of cardiovascular disorders]. *Measurements World*. 2008;(6):74–82. Russian.]
23. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation*. 2016;133(11):1104–1114. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406.
24. Masoudkabar F, Sarrafzadegan N, Gotay C, Ignaszewski A, Krahn AD, Davis MK, Franco C, Mani A. Cardiovascular disease and cancer: Evidence for shared disease pathways and pharmacologic prevention. *Atherosclerosis*. 2017;263:343–351. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.001.
25. Freisling H, Viallon V, Lennon H, Bagnardi V, Ricci C, Butterworth AS, Sweeting M, Muller D, Romieu I, Bazelle P, Kvaskoff M, Arveux P, Severi G, Bamia C, Kühn T, Kaaks R, Bergmann M, Boeing H, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Dahm CC, Menéndez V, Agudo A, Sánchez MJ, Amiano P, Santiuste C, Gurrea AB, Tong TYN, Schmidt JA, Tzoulaki I, Tsilidis KK, Ward H, Palli D, Agnoli C, Tumino R, Ricceri F, Panico S, Picavet HSJ, Bakker M, Monninkhof E, Nilsson P, Manjer J, Rolandsson O, Thysell E, Weiderpass E, Jenab M, Riboli E, Vineis P, Danesh J, Wareham NJ, Gunter MJ, Ferrari P. Lifestyle factors and risk of multimorbidity of cancer and cardiometabolic diseases: a multinational cohort study. *BMC Med*. 2020;18(1):5. doi: 10.1186/s12916-019-1474-7.
26. Terwoord JD, Beyer AM, Gutterman DD. Endothelial dysfunction as a complication of anti-cancer therapy. *Pharmacol Ther*. 2022;237:108116. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108116.
27. Aleman BM, Moser EC, Nuver J, Suter TM, Maraldo MV, Specht L, Vrieling C, Darby SC. Cardiovascular disease after cancer therapy. *EJC Suppl*. 2014;12(1):18–28. doi: 10.1016/j.ejcsup.2014.03.002.
28. Wijerathne H, Langston JC, Yang Q, Sun S, Miyamoto C, Kilpatrick LE, Kiani MF. Mechanisms of radiation-induced endothelium damage: Emerging models and technologies. *Radiother Oncol*. 2021;158:21–32. doi: 10.1016/j.radonc.2021.02.007.
29. Ell P, Martin JM, Cehic DA, Ngo DTM, Sverdlov AL. Cardiotoxicity of Radiation Therapy: Mechanisms, Management, and Mitigation. *Curr Treat Options Oncol*. 2021;22(8):70. doi: 10.1007/s11864-021-00868-7.
30. Toya T, Sara JD, Corban MT, Taher R, Godo S, Herrmann J, Lerman LO, Lerman A. Assessment of peripheral endothelial function predicts future risk of solid-tumor cancer. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(6):608–618. doi: 10.1177/2047487319884246.

Funding

The study was performed as a part of the thesis "Cardiovascular assessment methods in the evaluation of the risk of high dose chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation in patients with hemoblastoses". The study was financed by the Sechenov University from the approved research budget.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

N.A. Potemkina, responsible co-investigator, the study concept and design, data collection, management, analysis, and interpretation, statistical analysis, the paper concept and design, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; M.G. Glezer, and P.Sh. Chomakhidze, the study concept and design, data collection, management, analysis, and interpretation, approval of the final version of the manuscript; P.A. Zeynalova and G.D. Petrova, trial resource provision, approval of the final version of the manuscript; A.I. Novikova, design of methodology, approval of the final version of the manuscript; M.G. Poltavskaya, principal investigator, statistical analysis, the paper concept and design, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

Nadezhda A. Potemkina – Cardiologist, Postgraduate Student, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5296-9313>
✉ Ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119048, Russian Federation. E-mail: na_potemkina@mail.ru

Maria G. Glezer – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine¹; Head of Chair of Cardiology, Postgraduate Training Faculty²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1924>. E-mail: 287ast@mail.ru

Pervin A. Zeynalova – MD, PhD, Hematologist, Professor, Chair of Oncology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>. E-mail: zeynalova3@mail.ru

Petr Sh. Chomakhidze – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine; Cardiologist, Department of Functional Diagnostics, University Clinical Hospital No. 1, Clinical Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1485-6072>. E-mail: petr7747@mail.ru

Alena I. Novikova – Cardiologist, Assistant Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2972-1795>. E-mail: novikova_a_i@staff.sechenov.ru

Galina D. Petrova – MD, PhD, Hematologist, Head of Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4207-2822>. E-mail: galina_petrova@bk.ru

Maria G. Poltavskaya – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine; Cardiologist, Department of Cardiology for Patients with Myocardial Infarction, University Clinical Hospital No. 1, Clinical Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4463-2897>. E-mail: m.poltavskaya@yandex.ru

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119048, Russian Federation

² Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

³ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Kashirskoe shosse 23, Moscow, 115522, Russian Federation