



Оригинальная статья

# Частота эндотелиальной дисфункции и повышения жесткости сосудов у больных солидными злокачественными новообразованиями

Андреева О.В.<sup>1</sup> • Семенов Н.Н.<sup>2</sup> • Щекочихин Д.Ю.<sup>1</sup> • Новикова А.И.<sup>1</sup> • Потемкина Н.А.<sup>1</sup> • Озова М.А.<sup>1</sup> • Кули-Заде З.А.<sup>1</sup> • Левина В.Д.<sup>1</sup> • Шмелева А.А.<sup>1</sup> • Полтавская М.Г.<sup>1</sup>

**Андреева Ольга Владимировна** – аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3028-7124>

✉ 119421, г. Москва, ул. Новаторов, 36–3–472, Российская Федерация. Тел.: +7 (926) 776 71 91. E-mail: snyf@yandex.ru

**Семенов Николай Николаевич** – д-р мед. наук, заведующий отделом химиотерапии<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4691-7490>

**Щекочихин Дмитрий Юрьевич** – канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8209-2791>

**Новикова Алена Игоревна** – ассистент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2972-1795>

**Потемкина Надежда Александровна** – аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5296-9313>

**Озова Марьяна Анатольевна** – аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1612-4131>

**Кули-Заде Зубейда Аладдиновна** – аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1612-4131>

**Левина Виктория Дмитриевна** – аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5859-5583>

**Шмелева Анна Александровна** – аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5620-5852>

**Полтавская Мария Георгиевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4463-2897>

**Обоснование.** Одним из ранних маркеров патологии сердечно-сосудистой системы признана эндотелиальная дисфункция. Предположительно, ее наличие может быть предиктором сердечно-сосудистых осложнений у онкологических пациентов, получающих адъювантную и неoadъювантную химиотерапию.

**Цель** – выявить частоту эндотелиальной дисфункции у больных солидными опухолями по сравнению с людьми, не имеющими злокачественных новообразований.

**Материал и методы.** В обсервационное исследование включено 74 пациента с солидными злокачественными новообразованиями, среди которых преобладали опухоли желудочно-кишечного тракта. У всех пациентов до начала полихимиотерапии с помощью прибора «АнгиоСкан-01» («Фитон», Россия) исследованы показатели функции эндотелия мелких и крупных артерий, а также жесткости периферических артерий по данным контурного анализа пульсовой волны и окклюзионной пробы. Полученные результаты сопоставлены с данными российских популяционных исследований эндотелиальной дисфункции – «Меридиан-РО» (Рязанская область) и сельского населения Краснодарского края.

**Результаты.** Признаки нарушения вазодилатации и тонуса мелких артерий обнаружены у 64,9% (48 из 74) онкологических пациентов, а нарушения вазодилатации в крупных артериях мышечного типа – у 94,6% (70 из 74). По

данным исследования населения Рязанской области «Меридиан-РО» эндотелиальная дисфункция выявлена у 51,2% (n=341) женщин и 52,4% (n=300) мужчин, а по данным исследования в Краснодарском крае – у 68,4% (n=353) женщин и 71,7% (n=253) мужчин.

**Заключение.** Частота эндотелиальной дисфункции у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями, не получавших химио- и лучевой терапии, значительно выше, чем в популяции, сравнимой по возрасту, традиционным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний и коморбидным состояниям. Существенного повышения показателей сосудистой жесткости не отмечено.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, жесткость артерий, кардиоонкология, злокачественные новообразования, скорость пульсовой волны, рак, окклюзионная проба

**Для цитирования:** 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. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-022.

Поступила 01.12.2021; доработана 01.07.2022; принята к публикации 05.07.2022; опубликована онлайн 13.07.2022

<sup>1</sup> Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119021, г. Москва, ул. Россолимо, 11–2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ г. Москвы Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ; 119049, г. Москва, Ленинский проспект, 8, Российская Федерация

**В** последнее время возросло число онкологических пациентов, которые достигают пятилетней выживаемости. При этом прогноз данных больных определяется не основным заболеванием, а коморбидной сердечно-сосудистой патологией [1, 2]. Так, у пожилых пациентов, перенесших рак молочной железы, именно сердечно-сосудистые заболевания становятся лидирующей причиной смерти [3]. В связи с этим выявление пациентов с наиболее высоким кардиальным риском, нуждающихся в применении профилактических мер, становится важной задачей на пути улучшения прогноза онкологических больных [4].

Сердечно-сосудистые заболевания у пациентов онкологического профиля в первую очередь принято рассматривать как осложнения кардиотоксичных методов лечения – химиотерапия и лучевая терапия могут непосредственно оказывать повреждающее действие на сердце и сосуды, а также провоцировать прогрессирование атеросклероза, воздействуя на традиционные факторы риска [5]. Именно поэтому международные и отечественные рекомендации ограничивают контингент, нуждающийся в сердечно-сосудистой профилактике и мониторинге сердечной дисфункции, пациентами, которые получают терапию с установленной кардиотоксичностью [1, 4, 6–8]. Такой подход может приводить к недооценке кардиоваскулярного риска у остальных пациентов, особенно учитывая, что в настоящее время все чаще лечение у онкологов получают пациенты, уже имеющие сердечно-сосудистые заболевания и их факторы риска [6]. Целый ряд исследований свидетельствует о том, что риск сердечно-сосудистых заболеваний во время лечения или после перенесенного рака возрастает не только у пациентов, получавших химио- и лучевую терапию, но и у неслучившихся больных [3]. Это может объясняться общностью многих факторов риска и механизмов развития рака и атеросклероза, а также осложнений, включающих воспаление, оксидативный стресс и эндотелиальную дисфункцию [3, 9].

Исходя из этого, целью нашего исследования было выявить наличие эндотелиальной дисфункции у больных солидными опухолями по сравнению с людьми, не имеющими злокачественных новообразований.

## Материал и методы

Одноцентровое наблюдательное исследование проведено на базе кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы. Работа одобрена локальными этическими комитетами Сеченовского Университета (протокол № 10-19 от 17.07.2019) и ГКБ № 1 (протокол № 12 от 28.12.2016) и зарегистрирована на сайте [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) под номером 1019. Публикуемые в этой статье данные представляют собой фрагмент проспективного исследования, посвященного изучению динамики эндотелиальной функции у онкологических больных на фоне полихимиотерапии.

В исследование были включены пациенты мужского и женского пола в возрасте старше 18 лет, у которых диагностировали солидное злокачественное новообразование, направленные на адъювантную или неoadъювантную полихимиотерапию (то есть до начала лечения) в кабинет противоопухолевой лекарственной терапии с января 2018 по октябрь 2019 г. и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. У больных, направленных на адъювантную полихимиотерапию, медиана времени между оперативным лечением и включением в исследование составила  $34,9 \pm 15,7$  дня.

Критериями невключения пациентов в исследование служили: наличие онкогематологического заболевания; лучевая терапия или полихимиотерапия, проведенная в течение предшествующих 5 лет; беременность, лактация; острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения, перенесенные менее чем за 1 месяц до включения в исследование; наличие нарушений ритма, затрудняющих контурный анализ пульсовой волны (частая желудочковая экстрасистолия); наличие психического заболевания, затрудняющего участие в исследовании; тяжелые нарушения функции почек и печени.

Помимо стандартного клинического обследования у всех пациентов до начала химиотерапии исследовали эндотелиальную функцию и жесткость периферических артерий с помощью прибора «АнгиоСкан-01» («Фитон», Россия). Исследование эндотелиальной функции и жесткости сосудов проводили в утренние часы. Перед исследованием пациенты не принимали обильную жирную пищу, не курили и не пили кофе. Тест проводился в тихом помещении, при комфортной температуре 20–22 °С. Во время исследования пациенты находились в положении сидя за столом, кисти их рук с фотоплетизмографическими датчиками были неподвижны.

В ходе контурного анализа пульсовой волны рассчитывались показатели, которые характеризуют



жесткость крупных резистивных артерий, – индекс аугментации, нормализованный к частоте сердечных сокращений 75 в 1 минуту (Alx75), индекс жесткости (SI), а также индекс резистивности (RI), отражающий вазоконстрикцию в периферических артериях.

Окклюзионная, или манжеточная проба проводилась в несколько этапов. После измерения артериального давления в течение нескольких минут записывали исходный сигнал пульсовых волн. После этого давление в манжете нагнеталось до уровня, равного систолическому артериальному давлению пациента + 50 мм рт. ст. Давление поддерживалось на необходимом уровне в течение 5 минут. Далее воздух в манжете стравливался, и в течение некоторого времени вновь записывался уровень сигнала.

По результатам окклюзионной пробы определяли индекс окклюзии (ИО) и модуль сдвига фаз (SHIFT). Индекс окклюзии характеризует функцию эндотелия в мелких артериях, а модуль сдвига фаз – функцию эндотелия в средних и крупных артериях мышечного типа [10].

Полученные результаты сопоставлены с данными популяционного исследования «Меридиан-РО» Е.В. Филиппова [11] и исследования частоты эндотелиальной дисфункции в сельской популяции Краснодарского края Е.В. Болотовой и И.М. Комиссаровой [12], в которых применялась та же методика изучения эндотелиальной дисфункции, что и в нашей работе.

Для проведения статистического анализа использовали программу IBM SPSS Statistics v.23. Изучаемые показатели даны в виде среднего арифметического и стандартных отклонений, процентов от общего количества, медианы, первого и третьего квартилей. В случае стандартного распределения рассчитывали среднее арифметическое и стандартное отклонение, нестандартного – медиану и квартили. Для категориальных переменных применяли критерий  $\chi^2$ . Статистически значимыми считались результаты при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование были включены 74 пациента. Их клинико-демографические показатели, типы опухолей, а также число пациентов, направленных на адъювантную и неoadъювантную полихимиотерапию, представлены в табл. 1. Результаты оценки показателей сосудистой жесткости отражены в табл. 2.

Снижение ИО, свидетельствующее о нарушении эндотелиальной функции мелких артерий, выявлено у 48 (65%) пациентов. Нарушение сдвига фаз, отражающее нарушение функции эндотелия

**Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациентов (n = 74)

| Параметр  | Значение          |
|---|-------------------|
| Возраст, годы (M ± SD)                                  | 62,53 ± 10,52     |
| Пол (м/ж), абс. (%)                                     | 35/39 (47,3/52,7) |
| Гипертоническая болезнь, абс. (%)                       | 35 (47,3)         |
| Применяемое лечение, абс. (%):                          |                   |
| антигипертензивная терапия                              | 20 (27)           |
| антагонисты рецепторов ангиотензина II                  | 12 (16,2)         |
| бета-блокаторы  | 9 (12,2)          |
| мочегонные препараты                                    | 7 (9,5)           |
| блокаторы кальциевых каналов                            | 6 (8,1)           |
| ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента            | 4 (5,4)           |
| антигипертензивная терапия центрального действия        | 2 (2,7)           |
| Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)                     | 11 (14,9)         |
| Курение, абс. (%)                                       | 17 (22,9)         |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (M ± SD)           | 26,3 ± 5,81       |
| Рак кишечника, абс. (%)                                 | 24 (32,4)         |
| Рак желудка, абс. (%)                                   | 15 (20,3)         |
| Рак поджелудочной железы, абс. (%)                      | 10 (13,5)         |
| Рак желчных протоков, абс. (%)                          | 2 (2,7)           |
| Рак молочной железы, абс. (%)                           | 9 (12,1)          |
| Рак мочевого пузыря, абс. (%)                           | 7 (9,5)           |
| Рак яичников, абс. (%)                                  | 4 (5,4)           |
| Рак глотки, абс. (%)                                    | 2 (2,7)           |
| Рак тела матки, абс. (%)                                | 1 (1,4)           |
| Направлены на адъювантную полихимиотерапию, абс. (%)    | 27 (36,5)         |
| Направлены на неoadъювантную полихимиотерапию, абс. (%) | 47 (63,5)         |

в крупных артериях мышечного типа, обнаружено у 70 (94,6%) пациентов. RI, характеризующий тонус мелких артерий, был повышен у 49 (66%). Повышение жесткости артерий встречалось значительно реже: Alx75 был повышен у 6 (8%) пациентов, изменений SI не выявлено ни в одном случае. Нормальными все показатели жесткости и эндотелиальной функции были лишь у одного пациента.

**Таблица 2.** Средние значения показателей жесткости и эндотелиальной функции (n = 74)

| Показатель      | Значение, Ме [Q1; Q3] | Нарушение, % пациентов |
|-----------------|-----------------------|------------------------|
| SI, м/с         | 8,05 [7,5; 8,7]       | 0                      |
| RI, %           | 34,0 [23,85; 44,65]   | 66                     |
| AIx75, %        | 14,1 [3,72; 25,32]    | 8                      |
| Индекс окклюзии | 1,65 [1,3; 2,3]       | 65                     |
| Сдвиг фаз, м/с  | -6,55 [-9,72; -3,37]  | 94                     |

AIx75 – индекс аугментации, нормализованный к частоте сердечных сокращений 75 в 1 минуту;  
RI – индекс резистивности, SI – индекс жесткости

Показатели жесткости сосудов и эндотелиальной функции не зависели от локализации рака. Статистически значимых различий между оперированными и не оперированными больными также не получено.

Среди обследованных нами онкологических пациентов частота снижения как индекса окклюзии, так и сдвига фаз была значительно выше, чем в популяционных исследованиях (табл. 3).

## Обсуждение

Существует целый ряд инвазивных и неинвазивных методов оценки функции эндотелия и жесткости сосудов. К числу наиболее простых и при этом обладающих подтвержденной диагностической и прогностической значимостью методов относится фотоплетизмография [13].

Эндотелиальная дисфункция – один из важнейших механизмов прогрессирования атеросклероза и развития сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что функция эндотелия зависит от возраста, уровня артериального давления и общего холестерина, индекса массы тела, курения и сахарного диабета [14]. В настоящее время все больше данных говорят о том, что рак имеет такие же факторы риска, как и атеросклеротические сосудистые заболевания: курение, ожирение,

сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия. Патогенетические механизмы и рака, и ишемической болезни сердца включают хроническое воспаление и оксидативный стресс, триггерами которых выступают перечисленные факторы. При этом, как и в случае с атеросклерозом, риск развития рака снижают физическая активность и здоровое питание [9].

Наличие злокачественных новообразований существенно повышает риск артериальных тромбозов, включая инфаркт миокарда, что также объясняется развитием системного воспаления, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции [15–17].

Повреждение эндотелия и эндотелиальная дисфункция считаются одним из важнейших механизмов кардио- и вазотоксичности противоопухолевой терапии, как лекарственной, так и лучевой [6]. Однако, по данным ряда исследований, и без кардиотоксичной терапии онкологические заболевания сами по себе ассоциированы с эндотелиальной дисфункцией, которая оказывается важным механизмом патогенеза опухолей [5, 15, 18, 19]. Так, наличие эндотелиальной дисфункции более чем вдвое повышает риск развития злокачественных новообразований в будущем [19]. Вместе с тем при целом ряде злокачественных новообразований доказан противоопухолевый эффект статинов, благоприятное воздействие которых на эндотелий хорошо изучено. Например, при добавлении статинов к адьювантной гормональной терапии уменьшается риск рецидива гормонозависимого рака молочной железы [20]. Наиболее очевидным объяснением этого могут быть плейотропные, а именно противовоспалительные, антиоксидантные и антипролиферативные свойства статинов [21].

Благодаря успехам онкологии выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями неуклонно увеличивается. По прогнозам

**Таблица 3.** Сравнение данных настоящей работы с популяционными исследованиями в Краснодарском крае и Рязанской области

| Изменения показателей эндотелиальной функции | Онкологические пациенты, абс. (n = 74) |       |       | Рязанское исследование, абс. (n = 1622) |         |          | Значение $p^*$ | Краснодарское исследование, абс. (n = 862) |         |         | Значение $p^*$ |
|--|--|-------|-------|---|---------|----------|----------------|--|---------|---------|----------------|
|  | ж                                      | м     | ж+м   | ж                                       | м       | ж+м      |                | ж  | м       | ж+м     |                |
| Снижен только индекс окклюзии                | 25/39                                  | 23/35 | 48/74 | 121/750                                 | 103/872 | 224/1622 | < 0,001        | 53/492                                     | 53/370  | 106/862 | < 0,001        |
| Снижен только сдвиг фаз                      | 39/39                                  | 31/35 | 70/74 | 106/750                                 | 119/872 | 225/1622 | < 0,001        | 46/492                                     | 44/370  | 90/862  | < 0,001        |
| Снижены оба показателя                       | 25/39                                  | 21/34 | 46/74 | 114/750                                 | 78/872  | 192/1622 | < 0,001        | 254/492                                    | 156/370 | 410/862 | 0,018          |

\*  $p$  относится к общему числу пациентов мужского и женского пола





Национального института рака (англ. National Cancer Institute, NCI), к 2026 г. в США будет более 20 миллионов человек, перенесших рак [22]. При этом следует учитывать: онкологических пациентов, особенно пожилого возраста, отличает повышенная коморбидность. В частности, колоректальный рак и рак легких в анамнезе ассоциированы с повышенным уровнем коморбидности в пожилом возрасте по сравнению с остальной популяцией, что, в свою очередь, ассоциировано с увеличением смертности от не связанных с раком причин [23]. Наибольшее значение для прогноза имеют сердечно-сосудистые заболевания. По данным S.H. Armenian и соавт., у пациентов, перенесших рак, значительно возрастает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, появление или ухудшение течения которых может быть обусловлено противоопухолевой терапией, но может развиваться и вне зависимости от терапии, особенно при наличии традиционных факторов риска [24].

Обе патологии – онкологические и сердечно-сосудистые заболевания – наиболее распространены у пожилых людей. Так, в России в 2019 г. средний возраст умерших от злокачественных новообразований составлял 67,6 года [25]. Эпидемиологические исследования показывают: факторы риска, связанные с образом жизни, имеют отношение не только к развитию атеросклероза и его осложнений, но и ко многим видам рака, включая наиболее распространенные (рак легкого, молочной железы, простаты и колоректальный). В нескольких работах установлено наличие взаимосвязи рака предстательной железы и ишемической болезни сердца, что может быть обусловлено как общими факторами риска, так и общей патогенетической ролью воспаления в развитии рака и сердечно-сосудистых заболеваний [18].

По данным Ю.Ю. Кириченко и соавт., применявших метод фотоплетизмографии капилляров ногтевого ложа, у больных раком желудка еще до начала лечения была выявлена выраженная эндотелиальная дисфункция, которая достоверно усугубилась после завершения полихимиотерапии. ИО до и после полихимиотерапии составил 1,7 [1,38; 1,9] и 1,3 [1,2; 1,5] соответственно ( $p < 0,0002$ ) [26]. В исследовании Ö. Yersal и соавт. показатели сосудистой жесткости у больных раком молочной железы были выше, чем в группе контроля, в которую были включены добровольцы, сопоставимые по возрасту и сердечно-сосудистым факторам риска. Средняя скорость пульсовой волны составила  $7,3 \pm 1,2$  у больных раком молочной железы и  $5,8 \pm 1,4$  в группе

контроля ( $p < 0,01$ ). В этом исследовании повышение жесткости было также ассоциировано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, из чего авторы заключили, что рак молочной железы сам по себе негативно влияет на жесткость сосудов [27]. T. Guan и соавт. установили, что у больных раком молочной железы, не подвергшихся химиотерапии и лучевой терапии, риск сердечно-сосудистой смерти значительно выше, чем в популяции (нормированная интенсивность смертности равна 2,196, 95% доверительный интервал 2,148–2,245,  $p < 0,001$ ), при этом у оперированных больных риск был ниже по сравнению с неоперированными. Таким образом, авторы пришли к выводу: удаление опухоли способствовало улучшению не только онкологического, но и сердечно-сосудистого прогноза. Исследователи предположили, что рак молочной железы может негативно воздействовать на сердечно-сосудистую систему вследствие инициации системного воспаления, вызванной нетозом – программируемой клеточной гибелью нейтрофилов [3].

Стенки сосудов служат барьером для метастатических опухолевых клеток, поэтому целостность и функциональная полноценность эндотелия признаются одним из важнейших противометастатических защитных механизмов. Цитотоксические Т-клетки должны проходить сквозь стенку сосуда, чтобы проникнуть в опухолевую ткань, где они принимают участие в уничтожении раковых клеток. Опухолевые клетки способны влиять на состояние эндотелия, вызывая миграцию и пролиферацию клеток воспаления – нейтрофилов и макрофагов. Кроме того, сосудистые эффекты, ассоциированные с лейкоцитами, не ограничиваются влиянием на опухолевую ткань и метастазы, но также способны вызывать дисфункцию сосудов почек и сердца, что потенциально может приводить к развитию сердечной и почечной недостаточности [28].

По данным нашего исследования у онкологических пациентов не выявлено существенного повышения показателей артериальной жесткости. Вместе с тем частота эндотелиальной дисфункции, судя по данным оценки ИО и сдвига фаз, оказалась очень высокой.

В исследовании Е.В. Филиппова «Меридиан-РО», проведенном среди 1622 жителей Рязанской области, средний возраст женщин и мужчин составил 42,6 и 44,2 года соответственно, средний индекс массы тела – 29,1 и 29,3, страдали артериальной гипертензией 45,5 и 46,3%, сахарным диабетом 2-го типа – 8,5 и 10,5%, курили 22,7 и 48,5% обследованных. По данным автора,



распространенность эндотелиальной дисфункции у женщин составила 51,2%, у мужчин – 52,4% [11]. Е.В. Болотова и И.М. Комиссарова провели исследование эндотелиальной функции у 862 жителей Краснодарского края с повышенным сердечно-сосудистым риском. Средний возраст обследованных женщин и мужчин составил 56,0 и 61,7 года, средний индекс массы тела – 31,28 и 32,53 соответственно. 72,5 и 87% страдали артериальной гипертензией, 36,4 и 63,5% курили, 24,9 и 28,5% имели повышенный уровень глюкозы крови. В этом исследовании распространенность эндотелиальной дисфункции была 68,4% среди женщин и 71,7% среди мужчин [12].

Частота эндотелиальной дисфункции среди обследованных нами онкологических пациентов оказалась существенно выше, чем в обоих популяционных исследованиях. В отношении исследования «Меридиан-РО» это могло объясняться более высоким уровнем факторов риска у онкологических больных, чем в популяционном

исследовании: они старше, среди них выше распространенность курения, несколько выше – сахарного диабета. Объяснить таким же образом расхождения с Краснодарским исследованием невозможно, так как люди, обследованные в популяции, не отличались от наших пациентов по возрасту и были более коморбидными – у них была больше распространенность сахарного диабета, артериальной гипертензии, курения и ожирения.

## Заключение

У пациентов с солидными злокачественными новообразованиями, которые не получали лучевой или химиотерапии, выявлена высокая частота эндотелиальной дисфункции, превышавшая таковую в популяции, сопоставимой по возрасту и с более высоким уровнем традиционных сердечно-сосудистых факторов риска. Полученные данные позволяют предположить, что рак играет самостоятельную роль в развитии эндотелиальной дисфункции. ☺

## Дополнительная информация

### Финансирование

Исследование проведено в рамках диссертационной работы «Влияние полихимиотерапии на жесткость сосудов и функцию эндотелия». Финансирование осуществлялось Сеченовским Университетом за счет средств на утвержденные научно-исследовательские работы.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Участие авторов

О.В. Андреева – 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; Н.Н. Семенов – ресурсное обеспечение исследования, утверждение итогового варианта текста рукописи; Д.Ю. Щекочихин – концепция

и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных, утверждение итогового варианта текста рукописи; А.И. Новикова, В.Д. Левина и А.А. Шмелева – концепция и дизайн статьи, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Н.А. Потемкина – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных, утверждение итогового варианта текста рукописи; М.А. Озова – дизайн методологии, утверждение итогового варианта текста рукописи; З.А. Кули-Заде – статистический анализ, утверждение итогового варианта текста рукописи; М.Г. Полтавская – 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.

## Литература / References

1. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, Herrmann J, Porter C, Lyon AR, Lancellotti P, Patel A, DeCara J, Mitchell J, Harrison E, Moslehi J, Witteles R, Calabro MG, Orecchia R, de Azambuja E, Zamorano JL, Krone R, Iakobishvili Z, Carver J, Armenian S, Ky B, Cardinale D, Cipolla CM, Dent S, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2):171–190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
2. Zaorsky NG, Churilla TM, Egleston BL, Fisher SG, Ridge JA, Horwitz EM, Meyer JE. Causes of death among cancer patients. *Ann Oncol.* 2017;28(2):400–407. doi: 10.1093/annonc/mdw604.
3. Guan T, Zhang H, Yang J, Lin W, Wang K, Su M, Peng W, Li Y, Lai Y, Liu C. Increased Risk of Cardiovascular Death in Breast Cancer Patients Without Chemotherapy or (and) Radiotherapy: A Large Population-Based Study. *Front Oncol.* 2021;10:619622. doi: 10.3389/fonc.2020.619622.
4. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Moslehi JJ, Groarke JD, Bergler-Klein J, Khoo V, Tan LL, Anker MS, von Haehling S, Maack C, Pudil R, Barac A, Thavendiranathan P, Ky B, Neilan TG, Belenkov Y, Rosen SD, Iakobishvili Z, Sverdlov AL, Hajjar LA, Macedo AVS, Manisty C, Ciardiello F, Farmakis D, de Boer RA, Skouri H, Suter TM, Cardinale D, Witteles RM, Fradley MG, Herrmann J, Cornell RF, Wechelaker A, Mauro MJ, Milojkovic D, de Lavallade H, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic PM, Chioncel O, Thum T, Bauersachs J, Andres MS, Wright DJ, López-Fernández T, Plummer C, Lenihan D. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1945–1960. doi: 10.1002/ejhf.1920.



5. 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.
6. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tarmargo J, Torbicki A, Suter TM; ESC Scientific Document Group. 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). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768–2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
7. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, Zhou S, Trifiletti DM, Jiang C, Kelly SP, Zaorsky NG. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J.* 2019;40(48):3889–3897. doi: 10.1093/eurheartj/ehz766.
8. Трякин АА, Бесова НС, Волков НМ, Гладков ОА, Карасева ВВ, Сакаева ДД, Страдаева ИЮ, Фадеева НВ. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли. 2021;11(3s2-1):23–35. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-01. [Tryakin AA, Besova NS, Volkov NM, Gladkov OA, Karaseva VV, Sakaeva DD, Stradaeva IYu, Fadeeva NV. [Practical guidelines on general principles of antitumor medical therapy]. *Malignant Tumours.* 2021;11(3s2-1):23–35. Russian. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-01.]
9. Koene RJ, Prizmet 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.
10. Парфенов АС. Ранняя диагностика сердечно сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01». Поликлиника. 2012;(2-1):70–74. [Parfenov AS. [Early diagnosis of cardiovascular disorders with the use of Angioscan-01 device and software package]. *Poliklinika [Polyclinic].* 2012;(2-1):70–74. Russian.]
11. Филиппов ЕВ. Эндотелиальная дисфункция у населения Рязанской области – распространенность и факторы риска (по данным исследования Меридиан-РО). Российский кардиологический журнал. 2014;(11):57–61. doi: 10.15829/1560-4071-2014-11-57-61. [Filippov EV. [Endothelial dysfunction in Ryzan region inhabitants – prevalence and risk factors (by the data from Meridian-RO)]. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(11):57–61. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2014-11-57-61.]
12. Болотова ЕВ, Комиссарова ИМ. Частота эндотелиальной дисфункции у лиц с факторами риска сердечнососудистых заболеваний. Доктор.Ру. 2018;4(148):53–58. [Bolotova EV, Komissarova IM. [The Prevalence of Endothelial Dysfunction in People at Risk for Cardiovascular Disorders]. *Doctor.Ru.* 2018;4(148):53–58. Russian.]
13. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, Hamburg NM, Lüscher TF, Shechter M, Taddei S, Vita JA, Lerman A. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation.* 2012;126(6):753–767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245.
14. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, Vasan RS, Schnabel R, Pryde MM, Mitchell GF, Sheffy J, Vita JA, Benjamin EJ. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(19):2467–2474. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.748574.
15. Inohara T, Endo A, Melloni C. Unmet Needs in Managing Myocardial Infarction in Patients With Malignancy. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:57. doi: 10.3389/fcvm.2019.00057.
16. Ridker PM. Targeting inflammatory pathways for the treatment of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014;35(9):540–543. doi: 10.1093/eurheartj/ehz398.
17. Guo Y, Xu F, Lu T, Duan Z, Zhang Z. Interleukin-6 signaling pathway in targeted therapy for cancer. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(7):904–910. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.04.007.
18. Thomas JA 2<sup>nd</sup>, Gerber L, Bañez LL, Moreira DM, Rittmaster RS, Andriole GL, Freedland SJ. Prostate cancer risk in men with baseline history of coronary artery disease: results from the REDUCE Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(4):576–581. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-1017.
19. 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.
20. Borgquist S, Giobbie-Hurder A, Ahern TP, Garber JE, Colleoni M, Láng I, Debled M, Ejertsen B, von Moos R, Smith I, Coates AS, Goldhirsch A, Rabaglio M, Price KN, Gelber RD, Regan MM, Thürlimann B. Cholesterol, Cholesterol-Lowering Medication Use, and Breast Cancer Outcome in the BIG 1-98 Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(11):1179–1188. doi: 10.1200/JCO.2016.70.3116.
21. Nissen SE. Effect of intensive lipid lowering on progression of coronary atherosclerosis: evidence for an early benefit from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial. *Am J Cardiol.* 2005;96(5A):61F–68F. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.013.
22. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, Stein KD, Alteri R, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):271–289. doi: 10.3322/caac.21349.
23. Jørgensen TL, Hallas J, Friis S, Herrstedt J. Comorbidity in elderly cancer patients in relation to overall and cancer-specific mortality. *Br J Cancer.* 2012;106(7):1353–1360. doi: 10.1038/bjc.2012.46.
24. Armenian SH, Xu L, Ky B, Sun C, Farol LT, Pal SK, Douglas PS, Bhatia S, Chao C. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1122–1130. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0409.
25. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 239 с. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO. [Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году]. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – Branch of the National Medical Research Center of Radiology; 2020. 239 p. Russian.]
26. 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.]
27. Yersal Ö, Eryilmaz U, Akdam H, Meydan N, Barutca S. Arterial Stiffness in Breast Cancer Patients Treated with Anthracycline and Trastuzumab-Based Regimens. *Cardiol Res Pract.* 2018;2018:5352914. doi: 10.1155/2018/5352914.
28. Cedervall J, Dimberg A, Olsson AK. Tumor-Induced Local and Systemic Impact on Blood Vessel Function. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:418290. doi: 10.1155/2015/418290.



## Prevalence of endothelial dysfunction and increased vascular stiffness in patients with solid malignancies

O.V. Andreeva<sup>1</sup> • N.N. Semenov<sup>2</sup> • D.Yu. Shchekochikhin<sup>1</sup> •  
A.I. Novikova<sup>1</sup> • N.A. Potemkina<sup>1</sup> • M.A. Ozova<sup>1</sup> • Z.A. Kuli-Zade<sup>1</sup> •  
V.D. Levina<sup>1</sup> • A.A. Shmeleva<sup>1</sup> • M.G. Poltavskaya<sup>1</sup>

**Background:** Endothelial dysfunction is recognized as one of the early markers of cardiovascular disorders. It is supposed to be a potential predictor of cardiovascular complications in patients receiving adjuvant and neoadjuvant chemotherapy.

**Aim:** To estimate the prevalence of endothelial dysfunction in solid cancer patients compared to that in individuals without any malignancies.

**Materials and methods:** This observational study included 74 patients with solid malignancies, mostly gastrointestinal. Prior to polychemotherapy, all patients were examined for endothelial function of small and large arteries (AngioScan-01, Fiton, Russia) and peripheral artery stiffness (pulse wave contour analysis and occlusion test). The results were compared with those of the Russian population trials of endothelial dysfunction – Meridian-RO (Ryazan region) and trial in the rural population of the Krasnodar region.

**Results:** Compromised vasodilation and smaller arteries tone were found in 64.9% (48/74) of the cancer patients, while impaired vasodilation of larger muscular arteries was present in 94.6% (70/74) of the patients. According to the Meridian-RO trial in the Ryazan region, endothelial

dysfunction had been found in 51.2% (n=341) of women and 52.4% (n=300) of men, whereas the Krasnodar regional population data had shown it in 68.4% (n=353) of women and 71.7% (n=253) of men.

**Conclusion:** The prevalence of endothelial dysfunction in the patients with solid malignancies, who have not undergone any chemo- or radiation therapy, is significantly higher than in the population of comparable age, conventional cardiovascular risk factors, and comorbidities. No significant increase of vascular stiffness was identified.

**Key words:** endothelial dysfunction, arterial stiffness, cardiooncology, malignant neoplasms, pulse wave rate, cancer, occlusion test

**For citation:** Andreeva OV, Semenov NN, Shchekochikhin DYu, 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. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-022.

Received 1 December 2021; revised 1 July 2022; accepted 5 July 2022; published online 13 July 2022

### Funding

The study was performed as a part of the thesis research "The influence of polychemotherapy on vascular stiffness and endothelial function", with financial support from the Sechenov University from the approved research budget.

### Conflict of interests

The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

### Authors' contributions

O.V. Andreeva, the study concept and design, data collection and management, analysis and interpretation of the results, statistical analysis, the paper concept and design, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; N.N. Semenov, trial resource provision, approval of the final version of the manuscript; D.Yu. Shchekochikhin, the study concept and design, data collection and management, analysis and interpretation of the results, approval of the final version of the manuscript; A.I. Novikova, V.D. Levina, and A.A. Shmeleva, the paper concept and design, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; N.A. Potemkina, data collection and management, analysis and interpretation of the results, approval of the final version of the manuscript; M.A. Ozova, design of methodology, approval of the final version of the manuscript; Z.A. Kuli-Zade, statistical analysis, approval of the final version of the manuscript; M.G. Poltavskaya, 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 are appropriately investigated and resolved.

**Olga V. Andreeva** – Postgraduate Student, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostic<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3028-7124>

✉ Ul. Novatorov 36–3–472, Moscow, 119421, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 776 71 91.

E-mail: [snyf@yandex.ru](mailto:snyf@yandex.ru)

**Nikolai N. Semenov** – MD, PhD, Head of Department of Chemotherapy<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4691-7490>

**Dmitry Yu. Shchekochikhin** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostic<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8209-2791>

**Alena I. Novikova** – Assistant Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostic<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2972-1795>

**Nadezhda A. Potemkina** – Postgraduate Student, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostic<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5296-9313>

**Maryana A. Ozova** – Postgraduate Student, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostic<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1710-5506>

**Zubeida A. Kuli-Zade** – Postgraduate Student, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostic<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1612-4131>

**Victoria D. Levina** – Postgraduate Student, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostic<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5859-5583>

**Anna A. Shmeleva** – Postgraduate Student, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostic<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5620-5852>

**Maria G. Poltavskaya** – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostic<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4463-2897>

<sup>1</sup> N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ul. Rossolimo 11–2, Moscow, 119021, Russian Federation

<sup>2</sup> City Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; Leninskiy prospekt 8, Moscow, 119049, Russian Federation