

Каримов Р.Р., Салахеева Е.Ю., Буданова Д.А., Антюфеева О.Н., Бочкарникова О.В., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С.

ИЗУЧЕНИЕ ИСХОДНОГО ВАСКУЛОТОКСИЧЕСКОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ДО НАЧАЛА ПРОВЕДЕНИЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

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

Цель исследования. Оценить уровни СРБ, кардиоспецифических маркеров, липидов, структурно-функционального (СФ) состояния сосудов и их взаимосвязей у больных с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) до проведения полихимиотерапии (ПХТ). **Материал и методы.** В одномоментном исследовании приняли участие пациенты с впервые выявленным ЛПЗ ($n = 30$), из них 16 мужчин (53,3%), 14 женщин (46,7%). Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа ($n = 15$) — больные с низким/промежуточным риском кардиоваскулотоксичности (КВТ); 2-я группа ($n = 15$) — больные с высоким/очень высоким КВТ-риском. Стратификация КВТ-риска проводилась с помощью специализированных шкал согласно актуальным Европейским клиническим рекомендациям по кардиоонкологии 2022 г. Всем пациентам, включенным в исследование, проведено стандартное лабораторное и инструментальное обследование. Специфическое лабораторное исследование предполагало оценку уровней С-реактивного белка (СРБ), тропонина I (ТnI), N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), липидного профиля. СФ-состояние сосудов оценивали неинвазивно с помощью фотоплетизмографии (ФПГ) (аппарат «Ангиоскан-01», Россия), компьютерной видеокапилляроскопии (КВК) околоногтевого ложа (аппарат «Капилляроскан-01», Россия). **Результаты.** По результатам ФПГ и КВК: индекс окклюзии (IO) во 2-й группе статистически значимо снижен и составил 1,2 [1; 1,3] в сравнении с 1,7 [1,45; 2,1] в 1-й группе ($p < 0,001$); плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией (ПКСрг) также значимо снижена во 2-й группе по сравнению с 1-й — 43 [35,5; 45] и 54 [43; 58] кап/мм² соответственно ($p = 0,033$). Согласно полученным результатам, статистически значимых различий по уровню СРБ, ТnI и NT-proBNP между пациентами обеих групп отмечено не было; показатели находились в пределах референсных значений. Выявлена умеренная обратная статистически значимая корреляционная связь между уровнем СРБ и процентом перфузируемых капилляров (ППК) ($r_s = -0,545$; $p = 0,02$) и процентом капиллярного восстановления (ПКВ) ($r = -0,446$; $p = 0,013$). **Заключение.** У пациентов с ЛПЗ имеет место дисфункция эндотелия до начала ПХТ, обусловленная преимущественно наличием сердечно-сосудистых факторов риска (возраст, индекс массы тела), сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. При этом СФ-состояние сосудов исходно не зависит от стадии и течения ЛПЗ, уровня липидов и ТnI.

Ключевые слова: васкулотоксичность; дисфункция эндотелия; сосудистое ремоделирование; лимфопролиферативные заболевания; С-реактивный белок; тропонин I; мозговой натрийуретический пептид.

Для цитирования: Каримов Р.Р., Салахеева Е.Ю., Буданова Д.А., Антюфеева О.Н., Бочкарникова О.В., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С. Изучение исходного васкулотоксического риска у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями до начала проведения полихимиотерапии. *Клиническая медицина*. 2024;102(1):48–56.

DOI: 10.30629/0023-2149-2024-102-1-48-56

Для корреспонденции: Каримов Рамзулло Рахимович — e-mail: ramzullo_96@mail.ru

Ramzullo R. Karimov, Ekaterina Yu. Salakheeva, Darya A. Budanova, Olga N. Antyufeeva, Olga V. Bochkarnikova, Elena V. Privalova, Yuri N. Belenkov, Irina S. Ilgisonis

STUDY OF THE INITIAL VASCULOTOKSIC RISK IN PATIENTS WITH LYMPHOPROLITERATIVE DISEASES BEFORE THE START OF POLYCHEMOTHERAPY

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Research objective. To evaluate the levels of CRP, cardio-specific markers, lipids, structural-functional (SF) state of vessels, and their interrelations in patients with lymphoproliterative diseases (LPD) before polychemotherapy (PCT). **Materials and methods.** The study included patients with newly diagnosed LPD ($n = 30$), including 16 men (53.3%) and 14 women (46.7%). All patients were divided into two groups: group 1 ($n = 15$) — patients with low/intermediate cardiovascular toxicity (CVT) risk; group 2 ($n = 15$) — patients with high/very high CVT risk. CVT risk stratification was performed with the use of specialized scales according to the current European clinical guidelines for cardio-oncology 2022. All patients included in the study underwent standard laboratory and instrumental examinations. Specific laboratory research involved assessing the levels of C-reactive protein (CRP), troponin I (TnI), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), and lipid profile. The SF state of vessels was evaluated non-invasively using photoplethysmography (PPG) (Angioscan-01 device, Russia) and computerized videocapillaroscopy (CVC) of the periungual area (Capillaroscan-01 device, Russia). **Results.** According to the results of PPG and CVC, the occlusion index (OI) in group 2 was significantly lower and amounted to 1.2 [1; 1.3] compared to 1.7 [1.45; 2.1] in group 1 ($p < 0.001$); capillary density after reactive hyperemia (CDRH) was also significantly lower in group 2 compared to group 1 — 43 [35.5; 45] and 54 [43; 58] cap/mm², respectively ($p = 0.033$). According to the obtained results, there were no statistically significant differences in the levels of CRP, TnI, and NT-proBNP between patients in both groups; the indicators were within the reference values. A moderate inverse statistically significant correlation was found between the level of CRP and the percentage of perfused capillaries (PPC) ($r_s = -0.545$; $p = 0.02$) and the percentage of capillary recovery (PCR) ($r = -0.446$; $p = 0.013$). **Conclusion.** Patients with LPD have endothelial dysfunction before PCT, primarily due to the

presence of cardiovascular risk factors (age, body mass index), and concomitant cardiovascular diseases. At the same time, the SF state of vessels initially does not depend on the stage and course of LPD, lipid levels, and TnI.

Key words: *vasculotoxicity; endothelial dysfunction; vascular remodeling; lymphoproliferative diseases; C-reactive protein; troponin I; brain natriuretic peptide.*

For citation: Karimov R.R., Salakheeva E.Yu., Budanova D.A., Antyufeeva O.N., Bochkarnikova O.V., Privalova E.V., Belenkov Yu.N., Ilgisonis I.S. Study of the initial vasculotoxic risk in patients with lymphoproliferative diseases before the start of polychemotherapy. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(1):48–56. DOI: 10.30629/0023-2149-2024-102-1-48-56

For correspondence: Ramzullo R. Karimov — e-mail: ramzullo_96@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 23.11.2023

Accepted 19.12.2023

В последние десятилетия благодаря современным достижениям фармакотерапии наблюдается значительное сокращение смертности и увеличение продолжительности жизни онкологических пациентов, в частности с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) [1]. Однако эпидемиологические данные свидетельствуют о большей частоте развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у выживших после рака по сравнению с популяцией сопоставимого возраста без злокачественных новообразований (ЗНО) [2]. Подобная тенденция подчеркивает актуальность кардиоонкологии как самостоятельного научного и клинического направления в современной медицине.

Впервые термин «васкулотоксичность» противоопухолевой терапии выделен в отдельный самостоятельный синдром в согласительном документе Международного кардиоонкологического общества в начале 2022 г. [3]. Васкулотоксичность — это нарушение структуры и функции сосудистого русла вследствие воздействия различных внешних и внутренних факторов. Механизмы сосудистой токсичности включают изменения в структуре и функции мембран эндотелиоцитов, окислительно-восстановительный стресс, вазоспецифическую биоактивацию протоксикантов и преимущественное накопление токсина в эндотелиальных клетках. Выделяют васкулотоксичность бессимптомную (атеросклероз крупных сосудов, как коронарных, так и периферических; патологическая вазореактивность; венозные и артериальные тромбозы) и симптомную (острое нарушение мозгового кровообращения; транзиторные ишемические атаки; инфаркт миокарда (ИМ); острый коронарный синдром; хронические коронарные синдромы; заболевания периферических сосудов; вазоспастическая стенокардия; микроваскулярная стенокардия; феномен Рейно) [3].

Одним из важных патогенетических механизмов в развитии васкулотоксичности является дисфункция эндотелия (ДЭ) — патологическое состояние, обусловленное снижением секреции эндогенного вазодилатора NO, при котором отмечаются истощение и нарушение эндотелиального ответа, доминирование и хроническая гиперактивация проагрегантных и вазоконстрикторных систем, индукция факторов роста и пролиферации, повышение уровня провоспалительных цитокинов [4]. Доказано, что ДЭ является первым этапом развития сердечно-сосудистой патологии с исходом в ремоделирование

сосудистой стенки на всех уровнях сосудистого русла и зачастую с необратимым прогрессом поражения миокарда [5]. ДЭ способствует активации молекул адгезии, увеличению секреции хемокинов и адгезии лейкоцитов, повышению проницаемости клеточных мембран, усилению окисления липопротеинов низкой плотности, активации тромбоцитов, выработке цитокинов, а также пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов и фибробластов [6].

ЛПЗ — особая гетерогенная группа онкогематологических заболеваний, характеризующаяся моноклональной пролиферацией лимфоцитов. Лимфомы являются третьим по распространенности злокачественным заболеванием в мире (3% в структуре злокачественных неоплазий). У пациентов с ЛПЗ отмечена тесная взаимосвязь между наличием онкопатологии и ремоделированием сосудистого русла независимо от общих факторов риска (возраст, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и проч.). В литературе приведены сведения о наличии ассоциации ЛПЗ с развитием ДЭ еще до начала полихимиотерапии (ПХТ) [7]. В поддержку данной гипотезы свидетельствуют результаты исследования P. Salven и соавт. [8], в котором оценивался уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у 82 пациентов с неходжкинской лимфомой (НХЛ): в группе пациентов со значениями VEGF выше медианы в сравнении с группой больных с более низкими значениями этого показателя определялись худший прогностический индекс и показатель 5-летней выживаемости (49 и 71% соответственно). В другом исследовании проведен анализ биомаркеров ICAM/VCAM-1 у 100 пациентов с впервые выявленными индолентными лимфомами. По полученным данным степень повышения маркеров коррелировала с худшими показателями общей выживаемости и составила не более 12 лет. Исследователи высказали предположение, что оценка концентрации данных маркеров ДЭ может использоваться как прогностический фактор ответа на терапию [9]. Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что наличие ЛПЗ может индуцировать развитие ДЭ и зачастую может рассматриваться как предиктор неблагоприятного исхода лечения.

Наличие ЗНО, в частности ЛПЗ, определяет высокий риск развития ДЭ у онкологических пациентов. У данной когорты больных имеет место системный воспалитель-

ный ответ с повышением уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов (например, С-реактивного белка, СРБ), вазоактивных пептидов [10]. При повышении уровня СРБ показано уменьшение продукции эндотелиальной NO-синтазы в эндотелиоцитах, а также активация процессов окислительного стресса в коронарных артериолах с ингибированием NO-зависимой дилатации [11]. Повышение уровней таких маркеров, как N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), тропонин и липиды крови, также высоко ассоциированы с развитием ДЭ за счет изменения функции эндотелиальных клеток сосудов путем подавления продукции NO, усиления экспрессии молекул адгезии лейкоцитов и фактора роста гладкомышечных клеток, подавления миграции эндотелиальных клеток, ингибирования продукции тромбомодулина, усиления экспрессии рецептора тромбина и тканевых факторов, индукции апоптоза [12–14].

Важная роль в возникновении сердечно-сосудистых (СС) событий у онкологических больных отведена кардиоваскулотоксичному (КВТ) действию противоопухолевых препаратов. Сосудистая токсичность ПХТ ассоциируется с ДЭ; проявляется потерей вазорелаксантных эффектов, подавлением противовоспалительных и сосудистых репаративных функций. Эти эффекты могут служить стимулом для инициирования и дальнейшего прогрессирования клинически значимых кардиоваскулярных проблем [15].

Выявление ДЭ на ранних стадиях с использованием доступных неинвазивных методик может способствовать оптимизации подходов к оценке исходных рисков развития КВТ у данной категории больных, позволяя выявить группу пациентов, у которых введение цитостатиков может привести к значимому ухудшению состояния сердечно-сосудистой системы, требующих применения превентивной кардиальной терапии.

Цель исследования. Оценить уровни СРБ, тропонина I (TnI), NT-proBNP, нарушений липидного обмена, СФ состояния сосудов и их взаимосвязей у больных с ЛПЗ до проведения ПХТ.

Материал и методы

Проведено одномоментное когортное клиничко-лабораторное и инструментальное исследование на базе гематологического отделения УКБ № 1 ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Дизайн исследования представлен на рис. 1. В исследовании приняли участие пациенты от 18 до 80 лет с впервые выявленным ЛПЗ ($n = 30$), из них 16 (53,3%) мужчин и 14 (46,7%) женщин. Все пациенты были разделены: группа 1 ($n = 15$) — больные с низким/промежуточным КВТ-риском; группа 2 ($n = 15$) — больные с высоким/очень высоким КВТ-риском. Диагноз ЛПЗ устанавливали в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (2018). Стратификация КВТ-риска проводилась посредством специализированных оценочных шкал, согласно актуальным Евро-

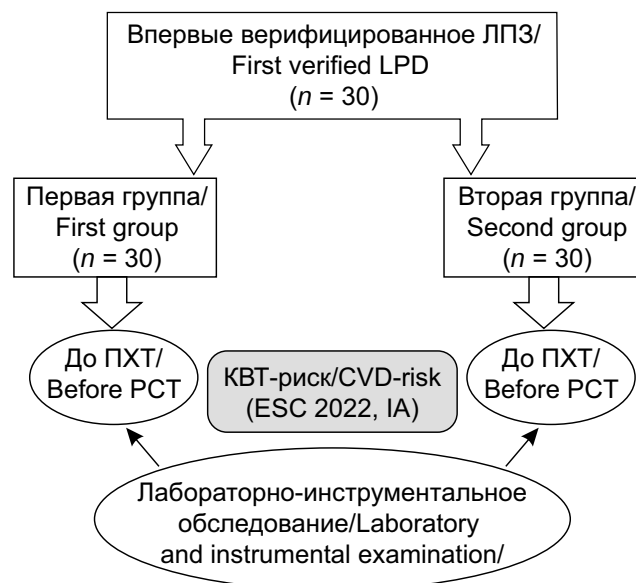


Рис. 1. Дизайн исследования:

ПХТ — полихимиотерапия; ЛПЗ — лимфопролиферативные заболевания; КВТ-риск — кардиоваскулотоксичный риск

Fig. 1. Study design

PCT — polychemotherapy; LPD — lymphoproliferative diseases; CVD-risk — cardiovascular disease risk

пейским клиническим рекомендациям по кардиоонкологии 2022 г. [16].

Критерии не включения: ЗНО и/или противоопухолевая терапия в анамнезе, острые СС-события в течение 3 мес. до начала исследования, хронические обструктивные заболевания легких тяжелого течения, дыхательная недостаточность, тяжелые нарушения функции печени и почек, заболевания с поражением периферической микроциркуляции, психические заболевания и недееспособность, алкоголизм, наркомания, токсикомания, беременность и кормление грудью, низкая комплаентность пациента. При отказе от продолжения участия в исследовании и развитии событий, входящих в критерии не включения, пациенты исключались из исследования.

Клинические данные

Клинические и демографические данные включали возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), сопутствующие ССЗ, сопроводительную кардиальную терапию, параметры системной гемодинамики, баллы по шкале для прогнозирования 10-летнего риска фатальных и нефатальных СС-событий (SCORE2 и SCORE2-OP) [17], тип лимфомы (лимфома Ходжкина (ЛХ), НХЛ), стадия заболевания по шкале Ann Arbor и по Международному прогностическому индексу (МПИ).

Всем пациентам, включенным в исследование, проведено стандартное лабораторное и инструментальное обследование. Специфическое лабораторное исследование предполагало оценку уровней СРБ, TnI, NT-proBNP, липидного профиля. Для определения уровня TnI и NT-proBNP использовался метод иммуноферментного анализа. Состояние сосудистой стенки на разном уровне со-

судистого русла оценивалось с помощью неинвазивных методик: пальцевой фотоплетизмографии (ФПГ) (аппарат «Ангиоскан-01», Россия) и компьютерной видеокапилляроскопии (КВК) околоногтевого ложа (аппарат «Капилляроскан-01», Россия) (табл. 1).

Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Пациенты были включены в исследование после подписания информированного добровольного согласия. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Статистический анализ

База данных была сформирована с помощью пакета Microsoft Office Excel 2016. Количественные данные, имеющие нормальное распределение, представлены в виде средних арифметических (М) и стандартных отклонений (σ); данные, отличные от нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q1; Q3]. При оценке межгруппового различия количественных данных, имеющих нормальное распределение, применялся t-критерий Стьюдента. При анализе количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормаль-

ного, применялся критерий U Манна–Уитни, а для качественных данных использовали точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Обработка полученных данных проводилась с помощью статистического программного пакета SPSS Statistics 26.0 для Windows.

Результаты

Характеристика обследуемых

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов представлена в табл. 2. Группы были сопоставимы по полу, но статистически значимо отличались по возрасту. При оценке модифицируемых факторов риска (ФР) развития ССЗ отмечено, что пациенты 2-й группы имели достоверно более высокий ИМТ и уровень систолического артериального давления (САД) в сравнении с 1-й группой. По шкале SCORE2 (SCORE2-OP) и суммарного сердечно-сосудистого риска (для лиц старше 40 лет) определено, что из 1-й группы 86,6% пациентов имели низкий и промежуточный риск. Все пациенты из 2-й группы имели высокий риск развития фатальных и нефатальных СС-событий. У 60% пациентов 1-й группы

Таблица 1. Структурно-функциональные параметры сосудов по данным ФПГ и КВК
Table 1. Structural and functional parameters of vessels according to FPG and KVK data

Исследуемый параметр/ Parameter	Норма/ Norm	Уровень исследования/Level of study	Характер отклонения/Deviation character
Структурные параметры (ФПГ)/Structural parameters (PPG)			
aSI, м/с	< 8	Крупные сосуды/Large vessels	Увеличение характеризует структурные нарушения/Increase indicates structural abnormalities
RI, %	< 30	Сосуды МЦР (артериолы)/ Microcirculatory vessels (arterioles)	Увеличение характеризует структурные нарушения/Increase indicates structural abnormalities
Функциональные параметры (ФПГ): проба с реактивной гиперемией (окклюзионная проба)/Functional parameters (PPG): reactive hyperemia test (occlusive test)			
PS, мс	> 10	Крупные сосуды/Large vessels	Уменьшение характеризует функциональные нарушения/Decrease indicates functional abnormalities
IO	> 1,8	Сосуды МЦР (артериолы)/ Microcirculatory vessels (arterioles)	Уменьшение характеризует функциональные нарушения/Decrease indicates functional abnormalities
Структурные параметры (КВК)/Structural parameters (CVC)			
ПКСп, кап/мм ² /CNDr, cap/ mm ²	53	Сосуды МЦР (капилляры)/ Microcirculatory vessels (capillaries)	Уменьшение характеризует структурные нарушения/Increase indicates structural abnormalities
ПКСво, кап/мм ² /CNDvo, cap/ mm ²	87	Сосуды МЦР (капилляры)/ Microcirculatory vessels (capillaries)	Уменьшение характеризует структурные нарушения/Increase indicates structural abnormalities
Функциональные параметры (КВК)/Functional parameters (CVC)			
ПКСрг, кап/мм ² /CNDrh, cap/ mm ²	59	Сосуды МЦР (капилляры)/ Microcirculatory vessels (capillaries)	Уменьшение характеризует функциональные нарушения/Decrease indicates functional abnormalities
ППК, %/CH (capillary hyperpermeability), %	92,5 ± 5,3	Сосуды МЦР (капилляры)/ Microcirculatory vessels (capillaries)	Уменьшение характеризует функциональные нарушения/Decrease indicates functional abnormalities
ПКВ, %/PCR (percentage of capillary recovery), %	16,5 ± 7,1	Сосуды МЦР (капилляры)/ Microcirculatory vessels (capillaries)	Уменьшение характеризует функциональные нарушения/Decrease indicates functional abnormalities

Примечание: aSI — индекс жесткости стенки крупных сосудов; RI — индекс резистентности мелких мышечных артерий; PS — сдвиг фаз; IO — индекс окклюзии; ПКСп — плотность капиллярной сети в покое; ПКСво — плотность капиллярной сети после венозной окклюзии; ПКСрг — плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией; ППК — процент перфузируемых капилляров; ПКВ — процент капиллярного восстановления.
Note: aSI — индекс жесткости стенки крупных сосудов; RI — индекс резистентности мелких мышечных артерий; PS — сдвиг фаз; IO — индекс окклюзии; ПКСп — плот

Таблица 2. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

Table 2. Clinical and anamnestic characteristics of patients

Показатель/Indicator	1-я группа/First group (n = 15)	2-я группа/Second group (n = 15)	Статистическая значимость/ Statistical value (p)
Возраст, годы/Age, years	38,73 ± 15,23	72,8 ± 4,38	< 0,001
Пол/Sex			=1
мужчины/men	8	8	
женщины/women	7	7	
ИМТ, кг/м²/BMI, kg/m²	22,76 ± 4,35	28,59 ± 7,25	0,014
САД, мм рт. ст./SBP, mm Hg	121,33 ± 6,11	127 ± 5,28	0,011
ДАД, мм рт. ст./DBP, mm Hg	75,33 ± 8,12	77,33 ± 6,78	0,470
ЧСС, уд./мин/Heart rate, beats/min	73,67 ± 8,4	74,33 ± 10,36	0,848
SCORE 2 (SCORE 2-OP), n (%)			
низкий риск/low risk	8 (53,3)		< 0,001
промежуточный риск/intermediate risk	5 (33,3)		
высокий риск/high risk	2 (13,3)	15 (100)	
Характеристика ЛПЗ/LPDS characteristics			
Вариант лимфомы/Lymphoma variant, n (%)			
лимфома Ходжкина/Hodgkin disease	9 (60)	5 (33,3)	0,224
неходжкинские лимфомы/non-Hodgkins lymphoma	6 (40)	10 (66,7)	
Стадия заболевания по Ann Arbor/Stage of the disease according to Ann Arbor			
I	2 (13,3)	0	0,339
II	7 (46,7)	6 (40)	
III	2 (13,3)	5 (33,3)	
IV	4 (26,7)	4 (26,7)	
Международный прогностический индекс/International Prognostic Index			
низкий риск (0–1 балл)/low risk (0–1 point)	9 (60)	1 (6,7)	0,03
низкий промежуточный риск (2 балла)/low-intermediate risk (2 points)	3 (20)	2 (13,3)	
высокий промежуточный риск (3 балла)/high-intermediate risk (3 points)	1 (6,7)	6 (40)	
высокий риск (4–5 баллов)/high risk (4–5 points)	2 (13,3)	6 (40)	

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note: BMI — body mass index; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure.

Таблица 3. Сопутствующие заболевания и сопроводительная терапия

Table 3. Concomitant diseases and accompanying therapy

Показатель/Indicator	1-я группа/First group (n = 15)	2-я группа/Second group (n = 15)	Статистическая значимость/Statistical value (p)
Сопутствующие заболевания/Concomitant diseases			
АГ/АН, n (%)	1 (6,7)	11 (73,3)	< 0,001
СД/DM, n (%)	1 (6,7)	9 (60)	0,014
ХСН/CHF, n (%)	0	2 (13,3)	0,483
ИМ/стентирование/АКШ/MI/stenting/CABG, n (%)	0	4 (26,7)	0,100
Стабильная стенокардия/Stable angina, n (%)	0	9 (60)	0,001
Сопроводительная кардиальная терапия/Accompanying cardiac therapy			
иАПФ/БРА/ACE inhibitors/ARB, n (%)	3 (20)	11 (73,3)	0,009
Бета-блокаторы/Beta-blockers, n (%)	6 (40)	13 (86,7)	0,021
Статины/Statins, n (%)	4 (26,7)	11 (73,3)	0,027
Диуретики/Diuretics, n (%)	0	5 (33,3)	0,042
Сахароснижающая терапия/Antihyperglycemic therapy, n (%)	1 (6,7)	8 (53,3)	0,029

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИМ — инфаркт миокарда; АКШ — аортокоронарное шунтирование; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Note: АН — arterial hypertension; DM — diabetes mellitus; CHF — chronic heart failure; MI — myocardial infarction; CABG — coronary artery bypass grafting; ACE inhibitors — angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB — angiotensin II receptor blockers.

и 66,7% пациентов 2-й группы верифицирована ЛХ, у остальных пациентов обеих групп имели место различные морфологические виды НХЛ. При оценке течения ЛПЗ по шкале МПИ во 2-й группе преобладают пациенты высокого промежуточного и высокого риска (80%) в сравнении с 1-й группой (20%). У пациентов 2-й группы значительно больше регистрируются сопутствующие ССЗ и СД (табл. 3). С учетом наличия сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца (ИБС), АГ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), СД) пациенты обеих групп получали кардиопротекторные препараты. Значимо большее количество пациентов из 2-й группы получали кардиопротекторную терапию препаратами из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-блокаторов, статинов, диуретиков по сравнению с пациентами 1-й группы.

Лабораторные данные

В табл. 4 продемонстрировано, что статистически значимых различий по уровню СРБ, TnI и NT-proBNP между пациентами обеих групп отмечено не было; показатели находились в пределах референсных значений. С учетом высокого риска по шкале SCORE-2, сопутствующих ССЗ и СД у пациентов 2-й группы уровень общего холестерина (ОХ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) находился выше целевых значений.

Инструментальные данные

У пациентов обеих групп отмечаются структурные (высокие значения индекса жесткости стенки крупных сосудов — aSI и индекса резистентности мелких мышечных артерий — RI) и функциональные (низкие значения сдвига фаз — PS и индекса окклюзии — IO) нарушения на всех уровнях сосудистого русла (табл. 5).

Таблица 4. Лабораторное исследование уровней СРБ, TnI, NT-proBNP и параметров липидного профиля у пациентов обеих групп

Table 4. Laboratory study of levels of CRP, TnI, NT-proBNP, and lipid profile parameters in patients of both groups

Показатель	Референсные значения/Reference values	1-я группа/First group (n = 15)	2-я группа/Second group (n = 15)	Статистическая значимость/Statistical value (p)
СРБ, мг/л/CRP, mg/L	0–5	2,6 [1–6,25]	2,15 [0,6–10,5]	0,780
TnI, нг/мл/TnI, ng/ml	0–1,5	0,79 [0,79–0,9]	0,79 [0,79–1,25]	0,367
NT-proBNP, пг/мл/NT-proBNP, pg/ml	0–125	60,16 [29,58–115,55]	54,54 [41,52–99,57]	0,520
ОХ, ммоль/л/TC, mmol/L	3,2–5,6	4,3 [3,51–5,87]	5,05 [4,59–5,35]	0,539
ЛПНП, ммоль/л/LDL, mmol/L	1,92–4,51	2,73 [1,81–3,81]	2,87 [2,62–3,62]	0,461
ЛПОНП, ммоль/л/VLDL, mmol/L	0,26–1,04	0,36 [0,27–0,52]	0,55 [0,4–0,64]	0,106
ЛПВП, ммоль/л/HDL, mmol/L	> 0,7	1,56 [0,8–1,68]	1,35 [0,86–1,93]	0,838
ТГ, ммоль/л/Triglycerides, mmol/L	0,41–1,8	0,87 [0,72–1,45]	1,48 [1,08–1,57]	0,161

Примечание: СРБ — С-реактивный белок; TnI — тропонин I; NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; ОХ — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды.

Note: CRP — C-reactive protein; TnI — troponin I; NT-proBNP — N-terminal fragment of the precursor of brain natriuretic peptide; TC — total cholesterol; LDL — low density lipoproteins; VLDL — very low density lipoproteins; HDL — high density lipoproteins.

Таблица 5. Результаты анализа межгрупповых различий структурно-функциональных параметров сосудов крупного калибра и МЦР при использовании ФПГ и КВК

Table 5. Results of intergroup differences analysis of structural and functional parameters of large-caliber vessels and MCR when using FPG and KVK

Показатель/Indicator	1-я группа/First group (n = 15)	2-я группа/Second group (n = 15)	Статистическая значимость/Statistical value (p)
aSI	9,7 [7,55; 11,2]	8,3 [7,55; 12,4]	0,967
RI	32,1 [22,15; 47,35]	33,4 [28,95; 47,15]	0,683
IO	1,7 [1,45; 2,1]	1,2 [1; 1,3]	< 0,001
PS	8 [4,65; 12,7]	7,8 [4,05; 13]	0,902
ПКСп/CNDr	40 [33,5; 52,5]	34 [29; 40,5]	0,081
ПКСво/CNDvo	55 [38,5; 66]	42 [37; 51]	0,187
ПКСпр/CNDrh	54 [43; 58]	43 [35,5; 45]	0,033
ППК/PPC	93,33 [84,83; 104,04]	92 [86,66; 104,17]	0,935
ПКВ/PCR	11,11 [6,97; 23,46]	8,1 [5,63; 21,18]	0,305

Примечание: aSI — индекс жесткости стенки крупных сосудов; RI — индекс резистентности мелких мышечных артерий; PS — сдвиг фаз; IO — индекс окклюзии; ПКСп — плотность капиллярной сети в покое; ПКСво — плотность капиллярной сети после венозной окклюзии; ПКСпр — плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией; ППК — процент перфузируемых капилляров; ПКВ — процент капиллярного восстановления.

Note: aSI — wall stiffness index of large vessels; RI — resistance index of small muscular arteries; PS — phase shift; IO — occlusion index; CNDr — capillary network density at rest; CNDvo — capillary network density after venous occlusion; CNDrh — capillary network density after a test with reactive hyperemia; PPC — percentage of perfused capillaries; PCR — percentage of capillary recovery.

Важно отметить, что у пациентов 1-й группы имеется тенденция к более высокому значению параметра aSI. Вероятнее всего, это связано с эффективностью кардиопротективной терапии у пациентов 2-й группы. Сходные СФ-изменения по данным КВК определялись у пациентов обеих групп и на уровне капиллярной сети микроциркуляторного русла (МЦР), о чем свидетельствует снижение следующих параметров: плотность капиллярной сети в покое (ПКСп), плотность капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией (ПКСво), плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией (ПКСрг) и процент капиллярного восстановления (ПКВ). Параметр ПКСрг у пациентов 2-й группы статистически значимо снижен относительно пациентов группы 1 ($p = 0,033$).

Анализ связи параметров структуры и функции сосудов с клинико-анамнестическими данными, уровнями СРБ, TnI, NT-proBNP и параметрами липидного профиля

Согласно корреляционному анализу клинико-анамнестических данных со структурно-функциональными (СФ) параметрами сосудов по данным ФПГ и КВК выявлены следующие статистически значимые связи: умеренные обратные корреляционные связи между возрастом и параметрами ИО ($r = -0,381$; $p = 0,038$) и ПКСрг ($r = -0,434$; $p = 0,017$); ИМТ и параметром ИО ($r = -0,367$; $p = 0,046$).

В результате корреляционного анализа между показателями, характеризующими течение самого ЛПЗ (стадия заболевания по Ann Arbor и МПИ), и СФ-параметрами сосудов не было выявлено значимых взаимосвязей.

По результатам корреляционного анализа лабораторных данных со СФ-параметрами сосудов выявлены следующие корреляционные связи:

- заметная обратная корреляционная связь между уровнем СРБ и процентом перфузируемых капилляров (ППК) ($r = -0,545$; $p = 0,02$) (рис. 2);
- умеренные обратные корреляционные связи между уровнем СРБ и ПКВ ($r = -0,446$; $p = 0,013$); уровнем NT-proBNP и ПКСво ($r = -0,389$; $p = 0,034$); уровнем ЛПНП и параметром СФ ($r = -0,369$; $p = 0,045$); уровнем ЛПОНП и параметром ИО ($r = -0,403$; $p = 0,027$).

Обсуждение

В ходе проведенного исследования впервые была проведена комплексная оценка общесоматического статуса, липидного профиля, маркеров системного воспаления, кардиоспецифических маркеров и параметров СФ состояния сосудистого русла у пациентов с ЛПЗ и разным КВТ-риском до начала ПХТ, а также были определены взаимосвязи между данными параметрами.

Согласно инструментальным данным установлено, что у пациентов с ЛПЗ еще до начала курсов ПХТ регистрируется ДЭ. Так, по результатам ФПГ наблюдается повышение индексов жесткости стенки крупных сосудов и отражения мелких резистивных артерий, а также снижение индекса окклюзии по амплитуде и сдвига

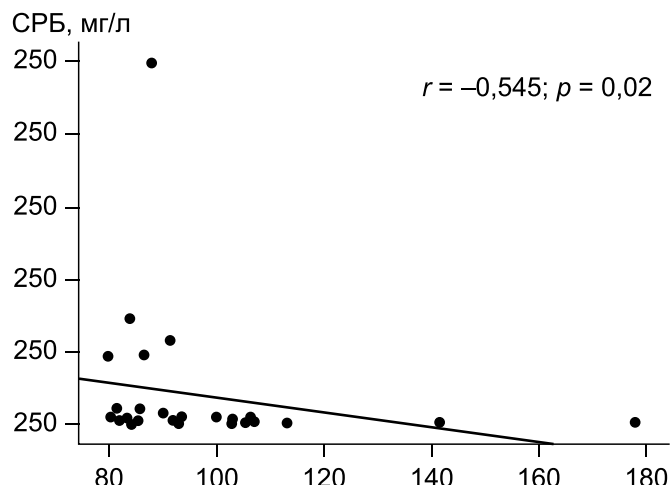


Рис. 2. Корреляционная связь между уровнем СРБ и ППК
Fig. 2. Correlation between the level of CRP and PPV

фаз. Данные КВК свидетельствуют о снижении плотности капиллярной сети в покое, после венозной окклюзии и пробы с реактивной гиперемией. У пациентов 2-й группы отмечается более выраженная ДЭ в сравнении с 1-й группой. Подобные результаты были получены в отечественном исследовании, выполненном на базе Сеченовского Университета, в котором проводился анализ динамики показателей СФ сосудов у пациентов с раком желудка до и после ПХТ и также было установлено, что у онкобольных еще до начала курсов противоопухолевой терапии имеет место ДЭ [18].

Пожилым возрастом является самостоятельным значимым фактором в развитии ДЭ [19]. Выявленные в ходе работы обратные корреляционные связи между возрастом и параметрами ИО и ПКСрг подтверждают данную гипотезу. Также на развитие ДЭ влияет ИМТ: при его увеличении регистрируется ухудшение индекса окклюзии. В ряде работ установлено, что нормализация веса и модификация образа жизни могут способствовать восстановлению функции эндотелия. В работе О. Hamdy и соавт. [20] продемонстрировано, что снижение веса в течение 6 мес. и физические упражнения улучшают функцию макрососудистого эндотелия.

По результатам исследования у пациентов обеих групп не было выявлено значимых корреляционных связей между показателями, характеризующими течение самого ЛПЗ (стадия заболевания по Ann Arbor и МПИ) и СФ-параметрами сосудов. Исходя из полученных данных, можно предположить, что в большей степени на ремоделирование сосудов у данной категории пациентов до начала ПХТ влияет именно наличие ФР ССЗ или доказанного ССЗ.

По данным проведенного исследования выяснено, что у пациентов из группы высокого КВТ-риска отмечается более выраженная ДЭ по результатам ФПГ и КВК. Выявленные корреляционные связи говорят о том, что сопутствующие ССЗ и СД несут существенный вклад в развитие эндотелиальной дисфункции. Также в современной литературе имеются данные, свидетельствующие

щие об ухудшении течения уже имеющихся ССЗ в связи с ремоделированием эндотелия на всех уровнях сосудистого русла [21].

У пациентов 1-й группы по данным ФПГ отмечается более высокое значение параметра aSI в сравнении со 2-й группой. Также у пациентов 2-й группы, несмотря на высокий сердечно-сосудистый риск, уровни NT-proBNP и TnI находятся в пределах референсных значений. Это, вероятно, связано с проводимой кардиопротективной терапией у пациентов 2-й группы, однако данная гипотеза требует дальнейшего изучения.

В исследовании выявлены умеренные обратные корреляционные связи между уровнем СРБ и СФ-параметрами КВК и ФПГ, свидетельствующие о том, что повышение уровня СРБ потенциально может привести к нарушениям структуры и функции эндотелия у данной когорты пациентов. Ремоделирование сосудистой стенки непосредственно связано с патогенезом малоинтенсивного системного воспаления [22]. Хроническое системное воспаление, с одной стороны, и ДЭ, с другой, являются потенцирующими друг друга факторами, способствующими увеличению жесткости крупных артерий и их ремоделированию [23]. Хроническое системное слабовыраженное воспаление, определяемое при уровне СРБ менее 10 мг/л ($N < 5$ мг/л) является общим патогенетическим фактором в течении как онкологических заболеваний, так и ССЗ [24].

По результатам проведенного исследования было установлено, что повышение уровня ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) связано с ДЭ у пациентов с ЛПЗ, о чем свидетельствуют выявленные корреляционные связи. Данная гипотеза находит свое подтверждение в исследовании Н.О. Steinberg и соавт. [25], где приводились данные, свидетельствующие о том, что уровень ОХ и ЛПНП даже в верхних границах нормального диапазона может быть связан со значительным снижением эндотелийзависимой вазодилатации.

Повышение уровня NT-proBNP можно рассматривать в качестве самостоятельного активатора ДЭ на уровне микроциркуляторного русла. Выявленная в ходе работы корреляционная связь между уровнем NT-proBNP и параметром ПКСво является отражением данного предположения. Также согласно результатам Роттердамского исследования было установлено, что у пациентов с ретинопатией, не страдающих ССЗ, более высокие уровни NT-proBNP связаны с микрососудистым повреждением сетчатки [26]. Уровень TnI находится в пределах референсных значений у пациентов обеих групп, также не выявлены значимые корреляционные связи между TnI и СФ-параметрами сосудов по данным ФПГ и КВК.

В настоящее время ДЭ рассматривается как первичный механизм поражения сосудистой стенки с последующим ее ремоделированием, способствующий развитию и прогрессированию ССЗ. В ряде исследований доказано, что у пациентов с ЗНО после нескольких курсов противоопухолевой терапии усугубляется ДЭ [7, 18]. Следовательно, изучение функционального статуса эндотелия представляется важным компонентом, позво-

ляющим выявлять бессимптомных пациентов из групп разного КВТ-риска и разработать новые терапевтические и превентивные стратегии, которые могут значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых событий в данной когорте больных. Таким образом, немаловажную роль играют мониторинг данных пациентов и оценка структурно-функциональных изменений эндотелия сосудов неинвазивными инструментальными методами на фоне проведения ПХТ.

Ограничения исследования: относительно небольшая выборка пациентов.

Заключение

У пациентов с ЛПЗ имеет место дисфункция эндотелия до начала ПХТ, обусловленная преимущественно наличием сердечно-сосудистых факторов риска (возраст, ИМТ), сопутствующих ССЗ. При этом СФ-состояние сосудов исходно не зависит от стадии и течения ЛПЗ, уровня липидов и TnI. Однако выявлена взаимосвязь между СФ-изменениями сосудистого русла, СРБ и NT-proBNP. Целесообразно дальнейшее изучение данного аспекта, особенно в отношении риска развития васкулотоксичности на фоне проведения ПХТ с целью выявления пациентов с исходной ДЭ и своевременного назначения/коррекции кардиопротекторной терапии даже при условии исходного низкого/промежуточного КВТ-риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J.W., Comber H., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer*. 2013;49(6):1374–403. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027
2. Terwoord J.D., Beyer A.M., Gutterman D.D. Endothelial dysfunction as a complication of anti-cancer therapy. *Pharmacol. Ther.* 2022;237:108116. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108116
3. Herrmann J., Lenihan D., Armenian S., Barac A., Blaes A., Cardinale D., Carver J., Dent S., Ky B., Lyon A.R., López-Fernández T., Fradley M.G., Ganatra S., Curigliano G., Mitchell J.D., Minotti G., Lang N.N., Liu J.E., Neilan T.G., Nohria A., O'Quinn R., Pusic I., Porter C., Reynolds K.L., Ruddy K.J., Thavendiranathan P., Valent P. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur. Heart J.* 2022;43(4):280–299. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab674
4. Chong A.Y., Freestone B., Patel J., Lim H.S., Hughes E., Blann A.D., Lip G.Y. Endothelial activation, dysfunction, and damage in congestive heart failure and the relation to brain natriuretic peptide and outcomes. *Am. J. Cardiol.* 2006;97(5):671–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.09.113
5. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., Boutouyrie P., Giannattasio C., Hayoz D., Pannier B., Vlachopoulos C., Wilkinson I., Struijker-Boudier H. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006;27(21):2588–605. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl254
6. Hadi H.A., Carr C.S., Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc. Health Risk Manag.* 2005;1(3):183–98. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1993955>
7. Буданова Д.А., Антюфеева О.Н., Ильгисонис И.С., Соколова И.Я., Беленков Ю.Н., Ершов В.И., Бочкарникова О.В., Гадаев И.Ю. Оценка динамики маркеров прямого повреждения и дисфункции миокарда, показателей дисфункции эндотелия у пациентов с индолентными лимфомами на фоне противоопухоле-

- вой терапии. *Кардиология*. 2020;60(11):49–56. [Budanova D.A., Antyufeeva O.N., Ilgisonis I.S., Sokolova I.Ya., Belenkov Yu.N., Ershov V.I., Bochkarnikova O.V., Gadaev I.Yu. Assessment of the Dynamics of Markers for Direct Damage and Myocardial Dysfunction, Indicators of Endothelial Dysfunction in Patients With Indolent Lymphomas Before and After Anticancer Therapy. *Kardiologiya*. 2020;60(11):49–56. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1390
8. Salven P., Teerenhovi L., Joensuu H. A high pretreatment serum vascular endothelial growth factor concentration is associated with poor outcome in non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;90(8):3167–72. DOI: 10.1182/blood.V90.8.3167
 9. Shah N., Cabanillas F., McIntyre B., Feng L., McLaughlin P., Rodriguez M.A., Romaguera J., Younes A., Hagemeister F.B., Kwak L., Fayad L. Prognostic value of serum CD44, intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 levels in patients with indolent non-Hodgkin lymphomas. *Leuk. Lymphoma*. 2012;53(1):50–6. DOI: 10.3109/10428194.2011.616611
 10. Tocchetti C.G., Ameri P., de Boer R.A., D'Alessandra Y., Russo M., Sorriento D., Ciccarelli M., Kiss B., Bertrand L., Dawson D., Falcao-Pires I., Giacca M., Hamdani N., Linke W.A., Mayr M., van der Velden J., Zacchigna S., Ghigo A., Hirsch E., Lyon A.R., Gørbe A., Ferdinandy P., Madonna R., Heymans S., Thum T. Cardiac dysfunction in cancer patients: beyond direct cardiomyocyte damage of anticancer drugs: novel cardio-oncology insights from the joint 2019 meeting of the ESC Working Groups of Myocardial Function and Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc. Res*. 2020;116(11):1820–1834. DOI: 10.1093/cvr/cvaa222
 11. Tousoulis D., Papageorgiou N., Latsios G., Siasos G., Antoniadis C., Stefanadis C. C-reactive protein and endothelial dysfunction: gazing at the coronaries. *Int. J. Cardiol*. 2011;152(1):1–3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.07.067
 12. Chong A.Y., Blann A.D., Patel J., Freestone B., Hughes E., Lip G.Y. Endothelial dysfunction and damage in congestive heart failure: relation of flow-mediated dilation to circulating endothelial cells, plasma indexes of endothelial damage, and brain natriuretic peptide. *Circulation*. 2004;110(13):1794–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000143073.60937.50
 13. El Sabbagh A., Prasad M., Zack C.J., Widmer R.J., Karon B.S., Lerman A., Jaffe A.S. High-Sensitivity Troponin in Patients With Coronary Artery Endothelial Dysfunction. *J. Invasive Cardiol*. 2018;30(11):406–410
 14. Higashi Y. Endothelial Function in Dyslipidemia: Roles of LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol and Triglycerides. *Cells*. 2023;12(9):1293. DOI: 10.3390/cells12091293
 15. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Кожевникова М.В., Кириченко Ю.Ю. Сосудистые нарушения на фоне полихимиотерапии онкологических заболеваний. *Кардиология*. 2018;58(9S):4–9. [Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kozhevnikova M.V., Kirichenko Y.Y. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy. *Kardiologiya*. 2018;58(9S):4–9. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2565
 16. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J. et al. 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
 17. Рекомендации ESC 2021 г. по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5155. 2021 [ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5155. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5155
 18. Кириченко Ю.Ю., Ильгисонис И.С., Иванова Т.В., Золотухина А.С., Хабарова Н.В., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Кардиоваскулотоксические проявления противоопухолевой терапии: влияние на ремоделирование миокарда и сосудистого русла. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):2923. [Kirichenko Yu.Yu., Ilgisonis I.S., Ivanova T.V., Zolotukhina A.S., Khabarova N.V., Privalova E.V., Belenkov Yu.N. Cardiovascular toxicity of antitumor therapy: effect on myocardial and vascular remodeling. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):2923. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2923
 19. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Spiegelhalter D.J., Georgakopoulos D., Robinson J., Deanfield J.E. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1994;24(2):471–6. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90305-0
 20. Hamdy O., Ledbury S., Mullooly C., Jarema C., Porter S., Ovalle K., Moussa A., Caselli A., Caballero A.E., Economides P.A., Veves A., Horton E.S. Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*. 2003;26(7):2119–25. DOI: 10.2337/diacare.26.7.2119
 21. Brainin P., Frestad D., Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol*. 2018;254:1–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.052
 22. Wong B.W., Meredith A., Lin D., McManus B.M. The biological role of inflammation in atherosclerosis. *Can. J. Cardiol*. 2012;28(6): 631–41. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.06.023
 23. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(4):32–36. [Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. The role of systemic inflammation in decrease of elasticity of magistral arteries and in progression of endothelial dysfunction in patients with systemic hypertension, obesity and type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(4):32–36. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-4-32-36
 24. Салахеев Е.Ю., Щендрыгина А.А., Соколова И.Я., Жбанов К.А., Цацурова С.А., Каневский Н.И. и др. Взаимосвязь уровня С-реактивного белка и параметров функционального состояния левого предсердия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне программной химиотерапии. *Клиническая медицина*. 2023;101(1):55–62. [Salakheeva E.Yu., Shchendrygina A.A., Sokolova I.Ya., Zhdanov K.A., Tsatsurova S.A., Kanevskiy N.I. et al. Correlation between the level of C-reactive protein and the parameters of the functional state of the left atrium with lymphoproliferative diseases against the background of chemotherapy. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(1):55–62. (In Russian)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-1-55-62
 25. Steinberg H.O., Bayazeed B., Hook G., Johnson A., Cronin J., Baron A.D. Endothelial dysfunction is associated with cholesterol levels in the high normal range in humans. *Circulation*. 1997;96:3287–3293. DOI: 10.1161/01.cir.96.10.3287
 26. Mutlu U., Ikram M.A., Hofman A., de Jong P.T., Klaver C.C., Ikram M.K. N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide is related to retinal microvascular damage: The Rotterdam Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2016;36(8):1698–702. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307545

Поступила 23.11.2023

Принята в печать 19.12.2023

Информация об авторах/Information about the authorsКаримов Рамзулло Рахимович (Ramzullo R. Karimov) — <https://orcid.org/0009-0000-9431-6054>Салахеева Екатерина Юрьевна (Ekaterina Yu. Salakheeva) — <https://orcid.org/0000-0003-4323-9671>Буданова Дарья Александровна (Darya A. Budanova) — <https://orcid.org/0000-0001-6324-2371>Антыфеева Ольга Николаевна (Olga N. Antyufeeva) — <https://orcid.org/0000-0003-4268-3076>Бочкарникова Ольга Валентиновна (Olga V. Bochkarnikova) — <https://orcid.org/0000-0001-9316-6920>Привалова Елена Витальевна (Elena V. Privalova) — <https://orcid.org/0000-0001-6675-7557>Беленков Юрий Никитич (Yuri N. Belenkov) — <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>Ильгисонис Ирина Сергеевна (Irina S. Ilgisonis) — <https://orcid.org/0000-0001-6817-6270>