

Кардиоваскулярная токсичность полихимиотерапии и тиреоидный статус больных раком желудка и толстой кишки: современное состояние проблемы

И.В. Станоевич^{1,2}, В.А. Иоутси², Н.Л. Лысоволенко³, И.Э. Алексеев³, А.Д. Кондрашкина^{✉1}, М.Б. Полянский³, Е.В. Письменная⁴

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» Минздрава Курской области, Курск, Россия;

⁴Министерство здравоохранения Курской области

Аннотация

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания являются основными причинами инвалидизации и смертности в России, обладающими общими факторами риска и способными усугублять течение друг друга. Особенности токсического действия фторпиримидинов, препаратов платины и таксанов, применяемых в терапии злокачественных новообразований желудка и толстой кишки, в некоторых случаях обуславливают развитие сердечно-сосудистой патологии de novo. Частотный профиль кардиоваскулярной токсичности определяется не только назначенной схемой полихимиотерапии, но и полом и возрастом пациента, исходным соматическим, в том числе кардиологическим и тиреоидным статусом, а также рядом других факторов риска развития и прогрессирования заболеваний сердца и сосудов. Нарушение функции щитовидной железы вне зависимости от выраженности клинических проявлений может оказывать значимое влияние на развитие и течение сердечно-сосудистой патологии, значительно ухудшая условия преодоления токсических эффектов полихимиотерапии как миокардом, так и сосудистым руслом, что значимо повышает риск неблагоприятного исхода лечения. В статье отражены современные представления о патогенетической связи сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований желудка и толстой кишки. Освещен профиль и механизм кардиоваскулярной токсичности полихимиотерапии больных раком желудка и толстой кишки, патогенетическая связь тиреоидного статуса и сердечно-сосудистой патологии. Кратко освещены организационные проблемы управления токсичностью полихимиотерапевтического лечения.

Ключевые слова: гипотиреоз, гипертиреоз, тиреоидный статус, кардиоваскулярная токсичность, рак желудка, колоректальный рак, тиреотропный гормон, тетраодтиронин, трийодтиронин, токсичность химиотерапии

Для цитирования: Станоевич И.В., Иоутси В.А., Лысоволенко Н.Л., Алексеев И.Э., Кондрашкина А.Д., Полянский М.Б., Письменная Е.В. Кардиоваскулярная токсичность полихимиотерапии и тиреоидный статус больных раком желудка и толстой кишки: современное состояние проблемы. Современная Онкология. 2024;26(2):224–229. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202676

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания являются основными причинами инвалидизации и смертности в России, при этом обладают общими факторами риска, связанными с образом жизни, загрязнением окружающей среды, старением популяции и, согласно последним данным, общими предрасполагающими полиморфизмами генов, ответственных за развитие воспалительной реакции, устойчивость

клеток к окислительному стрессу, ремоделирование соединительной ткани, чувствительность к инсулину и другие факторы риска, что обуславливает их нередкое взаимоотягчающее сочетание и существенно усложняет выбор лечебной тактики [1, 2]. Значительный перечень общих способствующих факторов в конечном счете приводит к развитию коморбидной патологии, что нашло подтверждение в исследовании A. Chan и соавт. (2007 г.), продемонстрировавшим достоверную связь

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Кондрашкина Алина Дмитриевна** – врач-ординатор каф. онкологии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: alina.vetrova1999@gmail.com

Станоевич Ирина Васильевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО КГМУ, врач – акушер-гинеколог хирургического отд. Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Иоутси Виталий Алексеевич – канд. хим. наук, зав. лаб. метаболомных исследований ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Лысоволенко Наталья Леонидовна – зав. отд-нием функциональной диагностики, врач-кардиолог, врач функциональной диагностики ОБУЗ «КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

Алексеев Илья Эмзарович – врач-кардиолог, врач функциональной диагностики ОБУЗ «КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

Полянский Максим Борисович – канд. мед. наук, врач-онколог онкологического абдоминального отд-ния ОБУЗ «КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

Письменная Екатерина Васильевна – канд. мед. наук, министр здравоохранения Минздрава Курской области

✉ **Alina D. Kondrashkina** – resident, Kursk State Medical University. E-mail: alina.vetrova1999@gmail.com; ORCID: 0009-0009-9271-7810

Irina V. Stanoevich – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kursk State Medical University, Endocrinology Research Center. ORCID: 0000-0002-9681-672X

Vitaliy A. Ioutsi – Cand. Sci. (Chem.), Endocrinology Research Center. ORCID: 0000-0001-9002-1662

Natalya L. Lysovolenko – Head Department, Ostroverkhov Kursk Oncological Research and Clinical Center. ORCID: 0000-0001-7747-2784

Ilya E. Alekseev – cardiologist, Ostroverkhov Kursk Oncological Research and Clinical Center. ORCID: 0000-0003-3745-0307

Maksim B. Polianskii – Cand. Sci. (Med.), Ostroverkhov Kursk Oncological Research and Clinical Center. ORCID: 0000-0002-5996-6024

Ekaterina V. Pis'mennaia – Cand. Sci. (Med.), Ministry of Health of the Kursk Region. ORCID: 0009-0004-6417-1949

Cardiovascular toxicity of chemotherapy and thyroid status of patients with gastric and colon cancer: Current state of the problem. A review

Irina V. Stanoevich^{1,2}, Vitaliy A. Ioutsi², Natalya L. Lysovolenko³, Ilya E. Alekseev³, Alina D. Kondrashkina^{✉1}, Maksim B. Polianskii³, Ekaterina V. Pis'mennaia⁴

¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

²Endocrinology Research Center, Moscow, Russia;

³Ostroverkhov Kursk Oncological Research and Clinical Center, Kursk, Russia;

⁴Ministry of Health of the Kursk Region

Abstract

Cardiovascular and oncological diseases are the main causes of disability and mortality in Russia, sharing common risk factors and exacerbating each other. The specific toxicological effects of fluoropyrimidines, platinum drugs, and taxanes commonly used in the treatment of gastric and colorectal malignancies have been noted to potentially contribute to the onset of cardiovascular pathologies in some cases. However, the manifestation and prevalence of cardiovascular toxicity due to cancer treatment regimens are influenced by various factors beyond just the chemotherapy protocols employed. Gender, age, overall health status (including cardiac and thyroid functions), and other risk factors play significant roles in the development and progression of heart and vascular diseases in these patients. Thyroid dysfunction, even in the absence of severe clinical symptoms, can significantly impact the course of cardiovascular pathologies, complicating the management of toxic effects associated with polychemotherapy on both the cardiac muscle and vascular system. This paper analyzes modern ideas about pathogenetic relationship between cardiovascular diseases and gastric and colon cancer. The profile and mechanism of cardiovascular toxicity of chemotherapy in patients with gastric and colon cancer, pathogenetic relationship of thyroid status and cardiovascular diseases are presented. Organizational management issues of chemotherapy toxicity are briefly highlighted.

Keywords: thyroid status, hypothyroidism, hyperthyroidism, cardiotoxicity, gastric cancer, colorectal cancer, thyroid stimulating hormone, tetraiodothyronine, triiodothyronine, chemotherapy toxicity

For citation: Stanoevich IV, Ioutsi VA, Lysovolenko NL, Alekseev IE, Kondrashkina AD, Polianskii MB, Pis'mennaia EV. Cardiovascular toxicity of chemotherapy and thyroid status of patients with gastric and colon cancer: Current state of the problem. A review. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(2):224–229. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202676

между сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так, отмечена более высокая распространенность колоректального рака среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), верифицированной результатами коронарографии, а также ассоциированность сочетания прогрессирующих злокачественных поражений толстой кишки и ИБС с наличием метаболического синдрома и курением в анамнезе [3].

Параллельно с этим нарастающей актуальностью обладает управление токсическими эффектами применяемых химиопрепаратов (ХП) с учетом немодифицируемых и модифицируемых факторов риска нежелательных реакций для обеспечения прохождения всех курсов назначенной схемы лечения и профилактики необратимого поражения различных систем органов [4]. Токсическое повреждение основных систем жизнеобеспечения и поддержания гомеостаза оказывает значительное негативное влияние на качество жизни, общую выживаемость больных и непредвиденные медицинские затраты, которые ложатся дополнительным грузом на систему здравоохранения. Доступные для научного анализа данные по регионам России, отражающие характер и частоту различных степеней токсичности лекарственной терапии больных онкологического профиля, вплоть до V (смерть больного), нами не обнаружены. Исследование фармакогенетических основ токсичности также не носит системный характер в отечественном научном онкологическом сообществе, несмотря на уже принятые в ряде стран рекомендации по обязательному уточнению гомо- или гетерозиготного носительства неблагоприятных полиморфных вариантов генов метаболизма фторпиримидинов перед их назначением [5]. Встречаются фрагментарные исследования по отдельным стационарам и определенным вариантам нежелательных реакций за относительно короткий период. Анализ токсичности, развивающейся на амбулаторном этапе после проведения очередного курса полихимиотерапии (ПХТ), в том числе потребовавшей госпитализации в профильные неонкологические

отделения, отсутствует как таковой в оценке качества и безопасности медицинской деятельности. Таким образом, отсутствие принятой на государственном уровне системы учета характера, степени тяжести и сроков развития токсичности противоопухолевых лекарственных препаратов является отдельной организационной проблемой, которая существенно затрудняет медико-экономический анализ и принятие управленческих решений в масштабах лечебно-профилактического учреждения, региона и страны.

В России ежегодно регистрируется примерно 36 тыс. новых случаев злокачественных эпителиальных поражений желудка, более 45 тыс. – толстой кишки и приблизительно 30 тыс. – прямой кишки, что делает данные локализации лидерами по заболеваемости среди всех видов злокачественных новообразований [6]. Мужчины болеют карциномами ЖКТ в 1,3 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст старше 65 лет [7–9]. При этом опухоли данных локализаций более чем в 1/2 наблюдений выявляются на поздних стадиях, когда клинические проявления болезни обусловлены тяжелыми осложнениями, такими как кишечная непроходимость, перфорация, перитонит, сепсис, кровотечение, нутриционная недостаточность, анемия, тромбозы [10]. Совершенствование методов диагностики и выполнение программ скрининга позволяет выявлять опухоли ЖКТ на доклинических стадиях, что положительно сказывается на увеличении общей и безрецидивной выживаемости больных, возможностях применения органосохраняющих технологий лечения [1]. Несмотря на очевидную медицинскую эффективность эндоскопического скрининга неоплазий ЖКТ, инвазивность, сопряженная с серьезными осложнениями, стоимость массового охвата, а также низкая осведомленность и приверженность населения данным методам до сих пор не позволяют обеспечить значительные успехи в диагностике ранних стадий опухолевого роста и предраковых заболеваний в нашей стране. В данных условиях особое значение приобретают мультидисциплинарное обследование

и сопроводительная терапия онкологического больного, обеспечивающие необходимую переносимость всех этапов лечения и реабилитации. Подобный подход возможно рассматривать эссенциальным элементом пререабилитации.

Патогенетическая основа и профиль кардиоваскулярной токсичности ПХТ больных раком желудка и толстой кишки

Фармакологические группы основных ХП, используемых для лечения злокачественных эпителиальных опухолей ЖКТ, включают фторпиримидины, платиносодержащие лекарственные средства и таксаны [7–9]. Накопленный опыт позволил в 2022 г. Европейскому обществу кардиологов впервые выпустить клинические рекомендации по кардиоонкологии [11]. Согласно данному документу наиболее частыми проявлениями кардиоваскулярной токсичности (КВТ) фторпиримидинов являются ИБС (острый коронарный синдром, стенокардия напряжения), артериальная гипертензия, синдром такоцубо, реже – миокардит, аритмии, феномен Рейно, ишемический инсульт (ИИ).

Патофизиология токсического эффекта фторпиримидинов на сердечно-сосудистую систему остается неуточненной. В настоящее время предполагается участие следующих механизмов токсичности: эндотелиальная дисфункция, провоцирующая вазоконстрикцию и тромбоз, а также прямое повреждение кардиомиоцитов (КМ), в том числе дигидропиримидиндегидрогеназа (DPYD)-зависимое. Наибольшей клинической значимостью обладает эндотелий-опосредованный механизм: введение 5-фторурацила в экспериментальном исследовании продемонстрировало значительное повреждение эндотелия, нередко – с разрушением интимы и обнажением глуболежащих структур, сопровождающиеся агрегацией тромбоцитов и дальнейшим формированием тромба [12]. Применение данного препарата ассоциировано с повышением уровня маркеров эндотелиальной дисфункции: в частности, протеинкиназы С и эндотелина 1, ответственных за вазоконстрикцию [13]. Кроме того, описанные изменения индуцируют оксидативный стресс гипоксического генеза [14]. Прямое повреждение КМ может быть вызвано метаболитами фторпиримидинов и опосредовано DPYD в случае носительства ее определенных полиморфных вариантов [15]. Однако последующие исследования недостаточности данного фермента выявили только редкие случаи подобного механизма. Таким образом, DPYD-независимый механизм повреждения является основным и может быть обусловлен продуктами катаболизма 5-фторурацила, в частности фторацетатом и α -фтор- β -аланином, которые ингибируют цикл трикарбоновых кислот в митохондриях КМ [16]. Наиболее частыми проявлениями КВТ препаратов платины являются ИБС (острый коронарный синдром, стабильная стенокардия), венозные и артериальные тромбозы, сердечная недостаточность (СН), в том числе усугубление исходной из-за гипергидратации за счет инфузии физиологического раствора для профилактики нефротоксичности, артериальная гипертензия и ортостатическая гипотензия [11]. Последняя не только приводит к снижению качества жизни, но также является независимым предиктором смерти от всех причин [17]. Основными патогенетическими механизмами принято рассматривать прямое повреждение КМ, провоцирующее оксидативный стресс, митохондриальную дисфункцию, повышение агрегации тромбоцитов. Экспериментальные модели показывают, что цисплатин-индуцированное повышение уровня тропонина I ассоциировано с повышением уровня малондиальдегида и снижением уровня глутатиона, а также уменьшением активности супероксиддисмутазы, что демонстрирует оксидативный стресс, который приводит к прямому повреждению митохондриальной и ядерной ДНК и запускает программу апоптоза [18]. Другое исследование с использованием электронной микроскопии выявило структурные изменения митохондрий и эндоплазматического ретикула, что приводило к нарушению сократительной способности КМ [19]. Кроме того, назначение цисплатина ассоциировано

с развитием гипомagneмии, приводящей к артериальной гипертензии через повышение уровня ренина и альдостерона. Использование препаратов платины также приводит к увеличению концентрации фактора фон Виллебранда и повышению агрегации тромбоцитов, что, в свою очередь, значительно повышает риск тромбоза. Механизмы описанных процессов не до конца ясны. Предполагают, что гипомagneмия развивается вследствие повреждения почечных канальцев. Кроме того, наблюдается увеличение тока ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что нередко наблюдается в коронарных артериях [20]. Публикации, посвященные КВТ антимиотубулярных препаратов, носят фрагментарный характер. Несмотря на то, что данный вид токсичности развивается при их применении не более чем в 5% наблюдений, однако носит весьма специфичный характер в виде нарушений ритма и проводимости: синусовой брадикардии, атриовентрикулярной блокады, желудочковой тахикардии, блокады ножек пучка Гиса. Предполагается прямое повреждающее действие таксанов на проводящую систему сердца, в особенности ножек Гиса и системы волокон Пуркинье [21]. Весьма вероятно, что комбинированное использование ХП потенцирует токсическое повреждение сердечно-сосудистой системы и не является простой суммой отдельных вариантов [22]. Частотный профиль КВТ определяется не только назначенной схемой ПХТ, но и полом и возрастом пациента, *исходным* соматическим, в том числе кардиологическим и тиреоидным статусом, а также другими факторами риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (ССП).

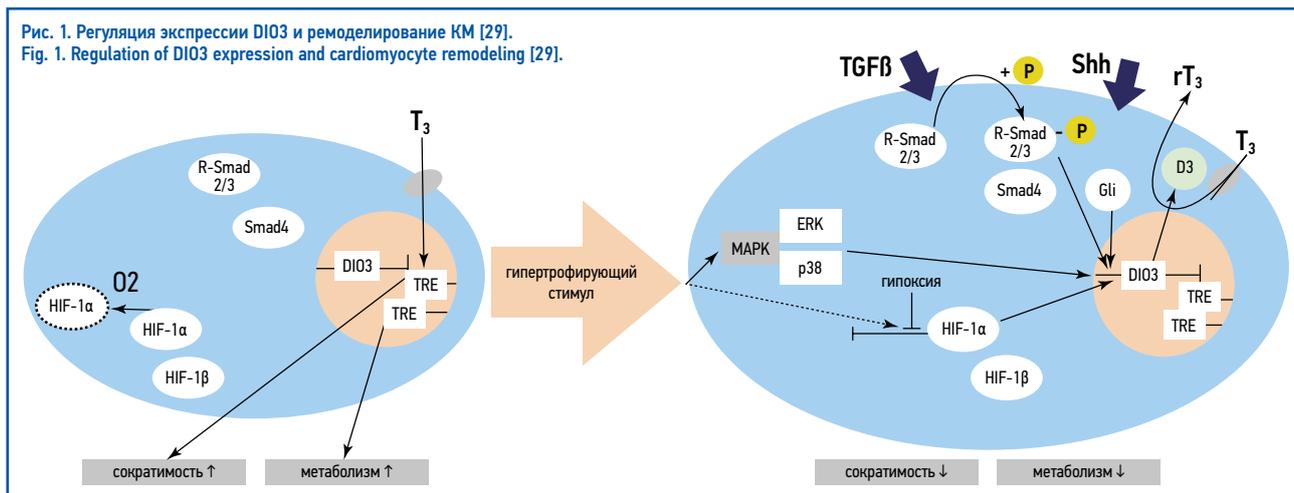
Патогенетическая связь тиреоидного статуса и СПП

Среди факторов, оказывающих значительное влияние на риск СПП, важное место занимает дисфункция щитовидной железы, как в форме гипо-, так и гипертиреоза (ГТ), диагностика которых базируется на гормональном обследовании – определении уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Именно в соответствии с уровнем ТТГ, а также, в случае необходимости уточнения, свободного тетраiodтиронина (T_4), устанавливается диагноз гипо-, эутиреоза или ГТ. В контексте общей токсичности и КВТ ПХТ, по нашему мнению, высоко вероятна корреляция дистиреозов со скоростью метаболизма ХП, что влияет как на эффективность терапии, так и на частоту нежелательных проявлений лекарственной терапии. Повышенный основной обмен при ГТ может приводить к ускоренному метаболизму ХП, что потенциально влечет снижение эффективности вводимой стандартной дозы.

Несмотря на значительное количество публикаций, посвященных тканевым особенностям рецепции и метаболизма тиреоидных гормонов в сердце, именно отсутствие указания на тип изученных клеток не всегда позволяет правильно интерпретировать представленные результаты.

Трийодтиронин (T_3) играет важнейшую роль в антенатальном развитии, деятельности и адаптации в условиях патологии сердечно-сосудистой системы. Его геномные эффекты в КМ связаны с регуляцией экспрессии тяжелых цепей миозина (стимуляция α и подавление β), **положительной** регуляцией экспрессии Ca^{2+} -зависимой аденозинтрифосфатазы-2а эндоплазматического ретикула (SERCA2a), потенциалзависимых калиевых каналов, натрий-калиевой АТФазы, аденин-нуклеотид транслоказы β 1-адренергических рецепторов, предсердного натрийуретического фактора, **негативной** регуляцией фосфоламбана, натрий-кальциевого антипортера 1 (NCX1), аденилатциклазы V и VI типа, рецептора тиреоидных гормонов α 1 и др. АТФазная активность тяжелой цепи миозина α превышает активность тяжелой цепи миозина β , что объясняет снижение сократимости миокарда при его патологическом ремоделировании. SERCA2a представляет собой кальциевый насос SER, тогда как фосфоламбан выполняет антагонистическую роль. Накопление кальция в SER приводит к расслаблению миофибрилл. Повышение экспрессии SERCA2a увеличивает скорость диастолического расслабления миокарда [23]. Негеномные эффекты T_3 связаны

Рис. 1. Регуляция экспрессии DIO3 и ремоделирование КМ [29].
Fig. 1. Regulation of DIO3 expression and cardiomyocyte remodeling [29].



с мембранными (интегрин $\alpha\beta3$) и цитоплазматическими (TRa) рецепторами. T₃ оказывает положительное ионо- и хронотропное действие на миокард, стимулирующее действие на NO-синтазу сосудистой стенки, продукцию ренина, альдостерона, реабсорбцию натрия, синтез эритропоэтина в почках. Активация того или иного сигнального пути под действием T₃ определяется типом клетки, фазой клеточного цикла и др. Важнейшими T₃-регулируемыми путями передачи сигнала служат MAPK (mitogen-activated protein kinase), p38 MAPK, протеинкиназа C, фосфоинозитол-3-киназа [24, 25]. Таким образом, тиреоидные гормоны увеличивают сократимость миокарда и снижают системное сосудистое сопротивление за счет дилатации артериол на периферии, что проявляется ростом минутного объема сердца.

Низкая концентрация T₃ в КМ может приводить к развитию так называемого синдрома низкого T₃, ассоциированного с высоким риском развития ИБС, а также неишемической дилатационной кардиомиопатии вследствие падения системной концентрации T₃, недостаточного уровня экспрессии монокарбоксилатных переносчиков 8 и 10-го типа и внутриклеточной инактивации T₃ в rT₃ (реверсивный) и дейодотиронин под действием дейодиназы (DIO) 3-го типа. Ишемия посредством активации экспрессии гипоксия-индуцируемого фактора 1 (HIF-1) приводит к значительной стимуляции экспрессии DIO3. Данная DIO является важным ферментом эмбриональных клеток, защищая их от избыточной активации окислительного фосфорилирования в митохондриях, и рассматривается одним из маркеров стволовости, в том числе в опухолевых клетках. В условиях патологии ее экспрессия в КМ коррелирует со снижением экспрессии главного комплекса гистосовместимости α и SERCA2a и повышением экспрессии главного комплекса гистосовместимости β . Таким образом, экспрессию DIO3 в миокарде можно считать признаком развивающейся СН, а реципрокная регуляция экспрессии DIO2 и DIO3 является важным этапом развития гипертрофической кардиомиопатии и патологического ремоделирования мышцы сердца [24].

Исследования на мышах и у человека показали, что экспрессия DIO1 и DIO2 в КМ носит следовый характер и обеспечивает не более 7% внутриклеточного T₃. Гиперэкспрессия DIO2 не приводит к значимому увеличению внутриклеточного уровня T₃, что указывает на существенное ограничение поступления T₄ внутрь КМ посредством специфических переносчиков. Концентрация T₃ в цитоплазме КМ находится в зависимости от плазменной концентрации T₃. Однако в эксперименте на крысах в условиях глубокого дефицита йода показано поддержание нормального внутриклеточного уровня T₃ даже при снижении его плазменной концентрации на 50%. Данный адаптивный механизм объясняется повышенной активностью DIO2 в условиях системного недостатка йода, интенсификацией его захвата и снижением клиренса [26]. Значительное увеличение экспрессии DIO3 в левом желудочке описано в условиях аортального стеноза [27], а также в 1-ю неделю инфаркта

миокарда на фоне снижения T₃ плазмы, которое продолжается примерно 3 нед после дебюта заболевания [28]. DIO3 определяется иммуногистохимически в течение 4–8 нед в зонах миокарда, подвергающихся компенсаторной гипертрофии. Участие DIO3 в ремоделировании миокарда в условиях патологии отражено на рис. 1.

В нормальном КМ T₃ поглощается специфическими транспортерами, и гены, которые транскрипционно регулируются T₃, характеризуются присутствием в их промоторах элементов ответа на гормоны щитовидной железы (TRE), с которыми связывается рецептор T₃. HIF-1 α разрушается в условиях нормальной концентрации кислорода, тогда как HIF-1 β стабилен. В гипертрофированном КМ несколько сигнальных путей сходятся на пути MAPK, из которых ERK (extracellular signal-regulated kinase) и киназа p38 активируют транскрипцию гена DIO3. Ишемия и/или гипертрофия КМ приводит к повышению уровня HIF-1 α , который в комплексе с HIF-1 β и составляет HIF-1. Трансформирующий фактор роста β (TGF β) стимулирует сигнальный путь Smad путем фосфорилирования R-Smad2 и 3, которые образуют комплекс со Smad4. Вместе с HIF-1 фосфорилированным ERK и p38 это приводит к стимуляции транскрипции гена DIO3. Экспрессия фермента D₃ дополнительно стимулируется Sonic hedgehog (Shh), который подает сигналы через семейство транскрипционных факторов Gli. D₃ превращает T₃ в rT₃, что приводит к снижению экспрессии T₃-зависимых генов и сопутствующему снижению сократительной активности и метаболизма клеток [29].

С клинических позиций низкая концентрация T₃ приводит к задержке диастолического расслабления миокарда, которая рассматривается ключевым звеном патогенеза хронической СН с сохранной фракцией выброса [30]. Наряду с диастолической дисфункцией может наблюдаться и систолическая, обусловленная снижением восстановительной способности миокарда и сосудов, что, в свою очередь, является основным звеном патогенеза СН со сниженной фракцией выброса. Первичный гипотиреоз может не только способствовать развитию СН, но и значительно усугубить течение имеющейся: повышенный уровень ТТГ ассоциирован с плохим прогнозом у пациентов с хронической СН со сниженной фракцией выброса, а низкий T₃ без изменения T₄ коррелирует с тяжестью течения патологии вне зависимости от сократительной способности левого желудочка, в том числе и у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. На основании результатов исследования G. Iervasi и соавт. (2003 г.) выдвинута гипотеза, что концентрация свободного T₃ имеет такое же прогностическое значение, как N-концевой предшественник натрийуретического гормона при хронической и острой СН [31].

Клинические проявления ГТ со стороны сердца связаны с положительным ино- и хронотропным эффектами, что в конечном счете выражается в виде повышения фракции выброса левого желудочка, ударного и минутного объемов. Снижение тонуса гладкой мускулатуры периферических

сосудов (обуславливающее снижение постнагрузки) приводит к повышению реабсорбции натрия и воды за счет рефлекторной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Кроме того, тиреоидные гормоны влияют на экспрессию адренорецепторов, усиливая ее при ГТ, тем самым повышая чувствительность к катехоламинам, что, в сумме с вышесказанным, приводит к гиперкинетическому синдрому, повышению преднагрузки [32] и одному из самых часто встречающихся проявлений тиреотоксикоза – нарушению ритма сердца. Значимость фибрилляции предсердий определяется не только частотой встречаемости, но и осложнениями, к которым она приводит: ИИ (кардиоэмболический тип составляет 20–30% от всех ИИ), СН, также встречающаяся у 20–30% пациентов, когнитивная дисфункция (вне зависимости от наличия ИИ в анамнезе), депрессия, снижение качества жизни и увеличение количества госпитализаций (за счет клинических проявлений аритмии), увеличение риска смерти [33].

Заключение

Дистиреоз вне зависимости от выраженности клинических проявлений может оказывать значимое влияние на развитие и течение ССП, значительно ухудшая условия преодоления токсических эффектов ПХТ как миокардом, так и сосудистым руслом, что значимо повышает риск неблагоприятного исхода лечения пациента.

Учитывая данные о распространенности изменений тиреоидного статуса у онкологических пациентов, крайне актуальным представляется вопрос об особенностях потенцирования КВТ дистиреодными состояниями, а также их ассоциированности с прогрессированием, клиническими и молекулярно-генетическими характеристиками злокачественных опухолей ЖКТ, что требует дальнейшего изучения.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. И.В. Станоевич – разработка концепции статьи, поиск литературных источников, анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи; В.А. Иоутси – поиск литературных источников, анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи; Н.Л. Лысоволенко – поиск литературных источников, анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи; И.Э. Алексеев – поиск литературных источников, анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи; А.Д. Кондрашкина – поиск литературных источников, анализ данных литературы, редактирование текста статьи, представление графических данных; М.Б. Полянский – поиск литературных источников, анализ данных литературы, проверка текста статьи; Е.В. Письменная – анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. I.V. Stanoevich – conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published; V.A. Ioutsy – acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work; N.L. Lysovolenko – acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work; I.E. Alekseev – acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work; A.D. Kondrashkina – acquisition, analysis, interpretation of data for the work, revising the work, data visualization; M.B. Polianskii – acquisition, analysis, interpretation of data for the work, revising the work; E.V. Pis'mennaia – interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Karlstaedt A, Moslehi J, de Boer RA. Cardio-onco-metabolism: Metabolic remodeling in cardiovascular disease and cancer. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(6):414–25. DOI:10.1038/s41569-022-00698-6
- Boudoulas KD, Triposkiadis F, Gumina R, et al. Cardiovascular disease, cancer, and multimorbidity interactions: Clinical implications. *Cardiology.* 2022;147(2):196–206. DOI:10.1159/000521680
- Chan AO, Jim MH, Lam KF, et al. Prevalence of colorectal neoplasm among patients with newly diagnosed coronary artery disease. *JAMA.* 2007;298(12):1412–9. DOI:10.1001/jama.298.12.1412
- Nonaka M, Hosoda H, Uezono Y. Cancer treatment-related cardiovascular disease: Current status and future research priorities. *Biochem Pharmacol.* 2021;190:114599. DOI:10.1016/j.bcp.2021.114599
- de With M, Sadlon A, Cecchin E, et al. Implementation of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency testing in Europe. *ESMO Open.* 2023;8(2):101197. DOI:10.1016/j.esmoop.2023.101197
- Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smernost.pdf. Ссылка активна на 05.10.2023 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smernost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smernost.pdf. Accessed: 05.10.2023 (in Russian)].
- Рак желудка. Клинические рекомендации Минздрава России. Режим доступа: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines>. Ссылка активна на 05.10.2023 [Rak zheludka. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Available at: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines>. Accessed: 05.10.2023 (in Russian)].
- Rosii. Available at: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines-update>. Accessed: 05.10.2023 (in Russian)].
- Рак ободочной кишки. Клинические рекомендации Минздрава России. Режим доступа: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines>. Ссылка активна на 05.10.2023 [Rak obodochnoi kishki. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Available at: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines>. Accessed: 05.10.2023 (in Russian)].
- Рак прямой кишки. Клинические рекомендации Минздрава России. Режим доступа: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines>. Ссылка активна на 05.10.2023 [Rak priamoi kishki. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Available at: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines>. Accessed: 05.10.2023 (in Russian)].
- Станоевич У.С., Горелик С.Г., Звягин И.Н., и др. Распространенность колоректального рака у пациентов старших возрастных групп. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2021;4:235–50 [Stanoevich US, Gorelik SG, Zvyagin IN, et al. Prevalence of colorectal cancer in older age patients. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics.* 2021;4:235–50 (in Russian)]. DOI:10.24412/2312-2935-2021-4-235-250
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, 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):4229–361. DOI:10.1093/eurheartj/ehac244
- Kinhult S, Albertsson M, Eskilsson J, Cwikiel M. Antithrombotic treatment in protection against thrombogenic effects of 5-fluorouracil on vascular endothelium: A scanning microscopy evaluation. *Scanning.* 2001;23(1):1–8. DOI:10.1002/sca.4950230101
- Mosseri M, Fingert HJ, Varticovski L, et al. In vitro evidence that myocardial ischemia resulting from 5-fluorouracil chemotherapy is due to protein

- kinase C-mediated vasoconstriction of vascular smooth muscle. *Cancer Res.* 1993;53(13):3028-33. PMID:8391384
14. Focaccetti C, Bruno A, Magnani E, et al. Effects of 5-fluorouracil on morphology, cell cycle, proliferation, apoptosis, autophagy and ROS production in endothelial cells and cardiomyocytes. *PLoS One.* 2015;10(2):e0115686. DOI:10.1371/journal.pone.0115686
 15. Shahrokni A, Rajebi MR, Saif MW. Toxicity and efficacy of 5-fluorouracil and capecitabine in a patient with TYMS gene polymorphism: A challenge or a dilemma? *Clin Colorectal Cancer.* 2009;8(4):231-4. DOI:10.3816/CCC.2009.n.039
 16. Goncharov NV, Jenkins RO, Radilov AS. Toxicology of fluoroacetate: a review, with possible directions for therapy research. *J Appl Toxicol.* 2006;26(2):148-61. DOI:10.1002/jat.1118
 17. Kostis WJ, Sargsyan D, Mekkaoui C, et al. Association of orthostatic hypertension with mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *J Hum Hypertens.* 2019;33(10):735-40. DOI:10.1038/s41371-019-0180-4
 18. El-Awady el-SE, Moustafa YM, Abo-Elmatty DM, Radwan A. Cisplatin-induced cardiotoxicity: Mechanisms and cardioprotective strategies. *Eur J Pharmacol.* 2011;650(1):335-41. DOI:10.1016/j.ejphar.2010.09.085
 19. Ma H, Jones KR, Guo R, et al. Cisplatin compromises myocardial contractile function and mitochondrial ultrastructure: Role of endoplasmic reticulum stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010;37(4):460-5. DOI:10.1111/j.1440-1681.2009.05323.x
 20. Madeddu C, Deidda M, Piras A, et al. Pathophysiology of cardiotoxicity induced by nonanthracycline chemotherapy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016;17(Suppl. 1):S12-8. DOI:10.2459/JCM.0000000000000376
 21. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: A review. *Drug Saf.* 2015;38(2):129-52. DOI:10.1007/s40264-014-0258-4
 22. Salvatorelli E, Menna P, Cascegnà S, et al. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicin formation in the human heart: Implications for cardiotoxicity of doxorubicin-taxane chemotherapies. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;318(1):424-33. DOI:10.1124/jpet.106.103846
 23. Accorroni A, Saponaro F, Zucchi R. Tissue thyroid hormones and thyronamines. *Heart Fail Rev.* 2016;21(4):373-90. DOI:10.1007/s10741-016-9553-8
 24. Sabatino L, Vassalle C, Del Seppia C, Iervasi G. Deiodinases and the three types of thyroid hormone deiodination reactions. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021;36(5):952-64. DOI:10.3803/EnM.2021.1198
 25. Quiroz-Aldave JE, Durand-Vásquez MDC, Lobato-Jeri CJ, et al. Thyrotoxic cardiomyopathy: State of the art. *TouchREV Endocrinol.* 2023;19(1):78-84. DOI:10.17925/EE.2023.19.1.78
 26. Pedraza PE, Obregon MJ, Escobar-Morreale HF, et al. Mechanisms of adaptation to iodine deficiency in rats: Thyroid status is tissue specific. Its relevance for man. *Endocrinology.* 2006;147(5):2098-108. DOI:10.1210/en.2005-1325
 27. Trivieri MG, Oudit GY, Sah R, et al. Cardiac-specific elevations in thyroid hormone enhance contractility and prevent pressure overload-induced cardiac dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(15):6043-8. DOI:10.1073/pnas.0601072103
 28. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: Implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2006;116(10):2571-9. DOI:10.1172/JCI29812
 29. Pol CJ, Muller A, Simonides WS. Cardiomyocyte-specific inactivation of thyroid hormone in pathologic ventricular hypertrophy: An adaptive response or part of the problem? *Heart Fail Rev.* 2010;15(2):133-42. DOI:10.1007/s10741-008-9133-7
 30. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации Минздрава России. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1. Ссылка активна на 08.07.2023 [Khronicheskaya serdechnaia nedostatochnost'. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1. Accessed: 08.07.2023 (in Russian)].
 31. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, et al. A strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation.* 2003;107(5):708-13. DOI:10.1161/01.cir.0000048124.64204.3f
 32. Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б. Артериальная гипертензия при тиреотоксикозе: вопросы нейрогуморальной активации, гемодинамических и метаболических изменений. *Российский кардиологический журнал.* 2004;(1):73-9 [Dzhanashija PK, Selivanova GB. Arterial hypertension in thyrotoxicosis: Neurohumoral regulation, hemodynamic and metabolic changes. *Russian Journal of Cardiology.* 2004;(1):73-9 (In Russian)].
 33. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al., ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.06.2024



OMNIDOCTOR.RU