

Анализ показателей артериальной жесткости у больных раком молочной железы на фоне комбинированной антрациклин-содержащей химиотерапии

Медведева Е. Г.¹, Ющук Е. Н.¹, Иванова С. В.¹, Филоненко Д. А.², Жукова Л. Г.², Трофименко О. С.¹

¹ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России. Москва; ²ГБУЗ "Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова" Департамента здравоохранения города Москвы. Москва, Россия

Цель. Выявление возможных изменений показателей артериальной жесткости (АЖ) и анализ их характера у больных раком молочной железы (РМЖ) на фоне комбинированной антрациклин-содержащей химиотерапии (АСХТ).

Материал и методы. 50 женщин в возрасте 46,7±7 лет с верифицированным РМЖ, имеющих показания к комбинированной АСХТ, проходили оценку АЖ (каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны — кФСПВ (м/с); сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; сердечно-лодыжечная скорость пульсовой волны (м/с); индекс жесткости β, новые отечественные индексы жесткости Stelari и haStart) на 4-х визитах: исходно до АСХТ, через 8-12, 20-24 и 48 нед. от начала АСХТ.

Результаты. Выявлено достоверное снижение кФСПВ на визите 2 (7,48±1,51, p<0,05) и визите 3 (8,34±1,66, p<0,05) с дальнейшим статистически значимым ростом на визите 4 при сравнении с исходными данными. Аналогичная достоверная динамика продемонстрирована и для индекса Stelari. Динамика показателя — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс — характеризовалась его снижением на визитах 2 и 3 с достоверным отличием от значений на визитах 1 и 4. Достоверных изменений индексов жесткости β и haStart на протяжении периода наблюдения не получено.

Заключение. У больных РМЖ, перенесших комбинированную АСХТ, выявлено увеличение кФСПВ на 0,95 м/с в год, что свиде-

тельствует об ускоренном старении сосудистой стенки и возможном увеличении сердечно-сосудистого риска у данной категории больных.

Ключевые слова: рак молочной железы, артериальная жесткость, каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс жесткости, индекс Stelari, антрациклин-содержащая химиотерапия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/11-2024

Рецензия получена 26/11-2024

Принята к публикации 16/12-2024



Для цитирования: Медведева Е. Г., Ющук Е. Н., Иванова С. В., Филоненко Д. А., Жукова Л. Г., Трофименко О. С. Анализ показателей артериальной жесткости у больных раком молочной железы на фоне комбинированной антрациклин-содержащей химиотерапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(4):4272. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4272. EDN ICJWVB

Analysis of arterial stiffness parameters in breast cancer patients undergoing combination anthracycline-containing chemotherapy

Medvedeva E. G.¹, Yushchuk E. N.¹, Ivanova S. V.¹, Filonenko D. A.², Zhukova L. G.², Trofimenko O. S.¹

¹Russian University of Medicine. Moscow; ²Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center. Moscow, Russia

Aim. To identify and analyze changes of arterial stiffness (AS) parameters in breast cancer patients undergoing combination anthracycline-containing chemotherapy (ACCT).

Material and methods. Fifty women with verified breast cancer aged 46,7±7 years with indications for combined ACCT were assessed for AS (carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) (m/s); cardio-ankle vascular index (CAVI); cardio-ankle pulse wave velocity (caPWV) (m/s); β-stiffness index, novel Russian Stelari and haStart indices) at 4 visits as follows: before ACCT, after 8-12, 20-24 and 48 weeks from the ACCT start.

Results. A reliable decrease in cfPWV was revealed at visit 2 (7,48±1,51, p<0,05) and visit 3 (8,34±1,66, p<0,05) with further significant increase

at visit 4 when compared with baseline data. Similar reliable changes were demonstrated for the Stelari index. CAVI decreased at visits 2 and 3 with a reliable difference from the values at visits 1 and 4. No reliable changes in β and haStart stiffness indices were obtained during the follow-up period.

Conclusion. In patients with breast cancer who underwent combined ACCT, an increase in cfPWV by 0,95 m/s per year was revealed, which indicates accelerated vascular wall aging and a possible increase in cardiovascular risk in this category of patients.

Keywords: breast cancer, arterial stiffness, carotid-femoral pulse wave velocity, cardio-ankle vascular index, Stelari index, anthracycline-containing chemotherapy.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: elizavetapril@gmail.com

[Медведева Е. Г. — ассистент кафедры клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-5011-5346, Ющук Е. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-0065-5624, Иванова С. В. — д.м.н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-7370-9297, Филоненко Д. А. — к.м.н., зав. дневным стационаром ГБУЗ, ORCID: 0000-0002-7224-3111, Жукова Л. Г. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. директора по онкологии, ORCID: 0000-0003-4848-6938, Трофименко О. С. — к.м.н., доцент кафедры клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-5648-672X].

Relationships and Activities: none.

Medvedeva E. G.* ORCID: 0000-0002-5011-5346, Yushchuk E. N. ORCID: 0000-0003-0065-5624, Ivanova S. V. ORCID: 0000-0001-7370-9297, Filonenko D. A. ORCID: 0000-0002-7224-3111, Zhukova L. G. ORCID: 0000-0003-4848-6938, Trofimenko O. S. ORCID: 0000-0002-5648-672X.

*Corresponding author: elizavetapril@gmail.com

Received: 12/11-2024

Revision Received: 26/11-2024

Accepted: 16/12-2024

For citation: Medvedeva E. G., Yushchuk E. N., Ivanova S. V., Filonenko D. A., Zhukova L. G., Trofimenko O. S. Analysis of arterial stiffness parameters in breast cancer patients undergoing combination anthracycline-containing chemotherapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(4):4272. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4272. EDN ICJWWB

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АЖ — артериальная жесткость, АСХТ — антрациклин-содержащая химиотерапия, ИМТ — индекс массы тела, кФСВ — скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте, РМЖ — рак молочной железы, слСПВ — сердечно-лodyжечная скорость пульсовой волны, СПВ — скорость пульсовой волны, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХТ — химиотерапия, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, CAVI — Cardio-ankle vascular index (сердечно-лodyжечный сосудистый индекс), L — для стороны слева, R — для стороны справа, Stelari и haStart — новые отечественные индексы жесткости.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Кардиотоксичность является известным эффектом химиотерапии (ХТ); опубликованы протоколы профилактики, наблюдения и лечения данного осложнения. Васкулотоксическое действие ХТ и методы его диагностики остаются до конца неизученными, определение артериальной жесткости представляется перспективным маркером потенциальных васкулотоксических реакций.

Что добавляют результаты исследования?

- Проведено исследование артериальной жесткости различными методами у больных раком молочной железы, получающих комбинированную ХТ, включая антрациклины.
- Обнаружено увеличение каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны через 12 мес. от начала ХТ при сравнении с исходными показателями до лечения, что свидетельствует об ускоренном сосудистом старении у данной категории больных.

Key messages

What is already known about the subject?

- Cardiotoxicity is a known effect of chemotherapy (CT); protocols for the prevention, monitoring and treatment of this complication have been published. The vascular toxicity of chemotherapy and methods for its diagnosis remain unexplored. Arterial stiffness appears to be a promising marker of potential vasculotoxic reactions.

What might this study add?

- Arterial stiffness was studied using various methods in patients with breast cancer receiving combination chemotherapy, including anthracyclines.
- An increase in carotid-femorale pulse wave velocity was found 12 months after the start of chemotherapy when compared with initial values, indicating accelerated vascular aging in this category of patients.

Введение

Увеличение продолжительности жизни пациентов с диагнозом рак молочной железы (РМЖ) является одним из важнейших достижений медицинского сообщества в противоопухолевой терапии данного заболевания: действительно, РМЖ остается самым часто регистрируемым онкологическим заболеванием женского населения экономически развитых стран [1]. Согласно данным международного агентства по изучению рака (МАИР), РМЖ занимает второе место (11,6%) по частоте выявления среди всех видов рака на 2022г и 4-ое место по смертности (6,9%) среди онкозаболеваний [2]. В РФ ежегодно выявляется >70 тыс. новых случаев РМЖ [1]. Подтверждением повышения эффективности терапии РМЖ и улучшения выживаемости на ее фоне могут являться данные [3], согласно которым отмечается увеличение доли больных РМЖ, состоящих на уче-

те в онкологических учреждениях, в течение ≥ 5 лет от момента постановки диагноза (от числа состоявших на учете) при сравнении периодов 2013г (58,5%) и 2023г (68,4%), а также позитивный тренд в виде снижения показателя летальности в течение первого года с момента установления диагноза РМЖ: 7,4% в 2013г и 4,4% в 2023г. Несмотря на позитивные тенденции лечения РМЖ, в отдаленном периоде наблюдается проблема сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с кардио- и васкулотоксичностью применяемой противоопухолевой терапии, в особенности антрациклин-содержащей химиотерапии (АСХТ), которая, несмотря на снижение частоты ее назначений, в 70% случаев входит в неоадьювантные и адьювантные схемы лечения РМЖ [4].

Для регулирования алгоритмов ведения и долгосрочного наблюдения за категорией пациентов, имеющих противоопухолевое лечение в анамне-

зе, в 2022г Европейским обществом кардиологов (ESC — European Society of Cardiology) совместно с Международным кардио-онкологическим обществом (IC-OS — The International Cardio-Oncology Society) были опубликованы клинические рекомендации, освещающие вопросы диагностики, профилактики и лечения кардиотоксических осложнений противоопухолевого лечения [5]. Кроме определения критериев кардиотоксичности, контроль за которыми должен осуществляться как на фоне лечения, так и после перенесенной химиотерапии (ХТ), было инициировано еще одно направление в оценке сердечно-сосудистого риска данной категории больных — васкулотоксичность. Однако четкие критерии васкулотоксичности в настоящее время не определены. В качестве маркеров поражения сосудистой стенки, в т.ч. васкулотоксических влияний противоопухолевой терапии, могут рассматриваться показатели артериальной жесткости (АЖ), увеличение которых ассоциировано с ростом неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [6].

В соответствии с вышеизложенным, целью настоящей работы явилось выявление возможных изменений показателей АЖ и анализ их характера у больных РМЖ на фоне комбинированной АСХТ.

Материал и методы

Исследование является наблюдательным проспективным несравнительным, дизайн одобрен заседанием Межвузовского комитета по этике (протокол № 03-20 от 19.03.2020). Критериями включения в исследование были возраст 30-65 лет, наличие гистологически верифицированного диагноза РМЖ и подписанное добровольное информированное согласие. Критериями невключения были наличие в анамнезе других ранее выявленных онкологических заболеваний, перенесенная ранее ХТ, вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия (АГ), хронические соматические заболевания тяжелого течения и/или в стадии декомпенсации. Критериями исключения являлись отказ от дальнейшего участия в исследовании, выявление в процессе наблюдения любых отдаленных метастазов.

Всем пациенткам, включенным в исследование, была назначена комбинированная АСХТ: 4 курса доксорубицин 60 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2 каждые 2-3 нед., затем 12 еженедельных либо 4 введения с интервалом в 3 нед. препарата из группы таксанов (паклитаксел — 33 человека/доцетаксел — 17 человек). Периодичность контрольных визитов для динамического наблюдения определялась в соответствии с получаемыми схемами терапии: *визит 1* — включение, до начала ХТ; *визит 2* — по окончании 4-х курсов доксорубицина (8-12 нед. от включения); *визит 3* — по окончании таксанового компонента (20-24 нед. от включения); *визит 4* — через 48 нед. от визита включения. Кроме клинического и лабораторного исследований, проводимых в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России от 2021г по ведению больных РМЖ¹,

на каждом из 4-х визитов всем пациентам проводилась оценка АЖ, а также трансторакальная эхокардиография для мониторинга потенциальных кардиотоксических осложнений согласно рекомендациям 2019г [7].

В качестве метода "золотого стандарта" определялась скорость пульсовой волны (СПВ) на каротидно-феморальном сегменте (кфСПВ) (Pulse Trace PWV, Micromedical, Великобритания): параллельно с записью I отведения электрокардиограммы (ЭКГ) последовательно регистрировалась пульсовая волна в течение 10 сек.: в точке проекции общей сонной артерии — уровень нижнего края щитовидного хряща по передней поверхности грудинно-ключично-сосцевидной мышцы с ориентацией датчика по направлению к сердцу, затем в точке проекции бедренной артерии — отступ медиальнее середины паховой складки. Расстояние между точками измерялось сантиметровой лентой и умножалось на коэффициент 0,8 [6], данные вводились в прибор, на основании чего после окончания регистрации пульсовых волн в двух точках, автоматически рассчитывалась кфСПВ по формуле $V=0,8 \times D/\Delta t$, где t — время запаздывания между появлением основания волны в первой точке регистрации и во второй, D — расстояние в миллиметрах между точками регистрации. В качестве методик сравнения проводилась объемная сфигмография (VaSera 1500, Fukuda Denshi, Япония) с расчетом сердечно-лодыжечного сосудистого индекса CAVI (Cardio-ankle vascular index) и сердечно-лодыжечной СПВ (слСПВ) для правой (R) и левой сторон (L). При проведении объемной сфигмографии пациенткам накладывались пневматические манжеты для регистрации артериального давления (АД) и записи плетизмограмм — 2 манжеты на верхние конечности в области плеч и 2 на нижние конечности в области лодыжек, для записи акустических феноменов на аортальном клапане устанавливался фонокардиографический датчик во 2-ом межреберье справа парастернально, электроды стандартных отведений ЭКГ располагались в области запястий. Индекс жесткости β , отражающий способность артериальной стенки противостоять деформации, рассчитывался на основании уравнения $\text{Ln}(Ps/Pd) \times Dd / (Ds - Dd)$ [8], где Ln — натуральный логарифм, Ps и Pd — систолическое и диастолическое АД, Ds и Dd — систолический и диастолический диаметры общей сонной артерии, измерявшиеся в трех последовательных циклах при ультразвуковом сканировании брахиоцефальных артерий в М-режиме с синхронной регистрацией ЭКГ (Vivid 7, General Electric, США). Наряду с этим были рассчитаны новые отечественные индексы жесткости Stelari и haStart, использующиеся для коррекции влияния повышенного АД на получаемые результаты, оцениваемые по СПВ. Для расчета этих индексов за основу применяются формулы индекса жесткости β и произведенного от него с помощью уравнения Браумвелла-Хилла индекса CAVI, которые были скорректированы авторами методики с учетом известных недостатков, основными из которых являются влияние АД в момент измерения для индекса жесткости β и наличие эмпирических коэффициентов a и b для индекса CAVI [9]. Для расчета значения индекса Stelari использовался показатель кфСПВ, полученный на приборе Pulse Trace PWV, а для получения индекса haStart использовалась СПВ на сердечно-лодыжечном сегменте (прибор VaSera 1500).

¹ Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, Российское общество онкомаммологов. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. 2021.

Таблица 1

Клиническая характеристика группы обследованных пациенток

| Показатель | | Количество n, (%) n=50 |
|------------------------------|---|------------------------|
| ИМТ, кг/м ² | Нормальная масса тела (ИМТ от 18,5 до 24,9) | 25 (50,0) |
| | Избыточная масса тела (ИМТ от 25 до 29,9) | 13 (26,0) |
| | Ожирение I ст. (ИМТ от 30 до 34,9) | 7 (14,0) |
| | Ожирение II ст. (ИМТ от 35 до 39,9) | 1 (2,0) |
| | Ожирение III ст. (ИМТ ≥40) | 4 (8,0) |
| Курение | Некурящие | 34 (68) |
| | Курящие | 5 (10,0) |
| | Курение в анамнезе | 11 (22,0) |
| Отягощенный семейный анамнез | По онкологическим заболеваниям | 28 (56,0) |
| | По ранним ССЗ | 16 (32,0) |
| Дислипидемия | | 24 (48,0) |
| АГ | Установленная ранее | 8 (16,0) |
| | Впервые выявленная | 6 (12,0) |

Примечание: АГ — артериальная гипертензия (установленная ранее — по данным анамнеза; впервые выявленная — при повышении систолического артериального давления (АД) ≥140 мм рт.ст., диастолического АД ≥90 мм рт.ст. как минимум на двух разных визитах и/или по результатам суточного мониторирования АД), ИМТ — индекс массы тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия (уровень общего холестерина ≥5 ммоль/л и/или уровень холестерина липопротеинов низкой плотности ≥3 ммоль/л и/или гипертриглицеридемия ≥1,7 ммоль/л и/или уровень холестерина липопротеинов высокой плотности <1,2 ммоль/л).

Значения индексов Stelari и haStart рассчитывались с использованием онлайн калькулятора².

Все запланированные методики оценки АЖ проводились в один день: объемная сфигмография, затем ультразвуковое сканирование брахиоцефальных артерий и доплерография в точках каротидно-фemorального сегмента; в одном кабинете, с соблюдением температурного режима 20–24 °С, без источников холодного воздуха, после 5–10 мин отдыха пациента перед проведением исследований. Обследуемые принимали положение лежа на спине, без дальнейшего перемещения в другое положение. Все пациентки предупреждались о необходимости воздерживаться от курения, употребления кофеин-содержащих напитков и интенсивной физической нагрузки за 30 мин до исследования. Индексы Stelari и haStart рассчитывали после получения показателей кфСПВ и слСПВ в рамках пост-обработки данных.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием статистического пакета программ IBM SPSS Statistics 26 [Rus]. Для оценки характера распределения использовался Z-критерий Колмогорова-Смирнова. При нормально распределенных величинах рассчитывали средние значения и стандартные отклонения (M±SD), для качественных данных рассчитывали частоты (%). При отклонении распределения от нормального для переменной использовались непараметрические критерии статистики, при описании использовались медиана (Me) и интерквартильный размах (Q25; Q75). При нормальном распределении статистическая значимость различий в зависимых выборках оценивалась с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями и применением t-критерия Стьюдента. Для определения значимости различий в зависимых выборках при распределении, отличном от нормального, использовали χ^2 Фридмана и T-критерий Уилкоксона.

² Stelari Start. Национальный индекс артериальной жесткости. <https://stelari-start.com/> (19 декабря 2024).

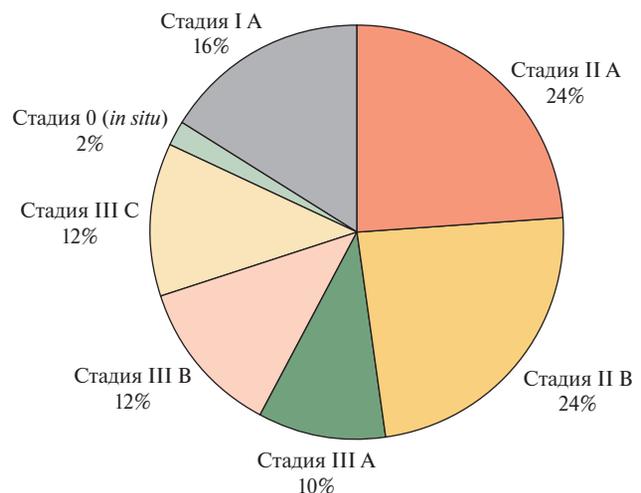


Рис. 1 Стадии РМЖ при включении в исследование. Примечание: РМЖ — рак молочной железы.

Результаты

Обследовано 50 женщин, средний возраст которых составил 46,7±7 лет. Неoadьювантная ХТ была назначена 33 (66,0%), а адьювантная ХТ — 17 (34,0%) пациенткам. Все пациентки (n=50) имели отрицательный статус HER2-рецептора. BRCA-ассоциированный РМЖ был выявлен у 6 (12,0%), положительный статус рецепторов к эстрогену (ER+) у 29 (58,0%) пациенток. Распределение по стадиям РМЖ представлено на рисунке 1. Наиболее часто регистрируемым клиническим подтипом РМЖ являлся люминальный тип В (рисунок 2).

По данным клинического осмотра средний показатель индекса массы тела (ИМТ) составил 24,0

Таблица 2

Динамика АД и ЧСС

| Показатель, Ме (Q25; Q75) | Визит 1, включение | Визит 2, 8-12 нед. | Визит 3, 20-24 нед. | Визит 4, 48 нед. |
|---------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|
| САД, мм рт.ст. | 125 (115; 140) | 120 (110; 134,3)* | 125 (114,3; 138)^ | 122 (115; 135)^ |
| ДАД, мм рт.ст. | 82 (75; 90) | 77,5 (70; 85)* | 80 (72; 88)*^ | 80 (73; 85)^ |
| ЧСС, уд./мин | 67 (61; 71,5) | 74 (68; 78,5)* | 73 (67; 81,5)* | 64 (61; 71,5)^# |

Примечание: различия достоверны (p<0,05): * — по сравнению с визитом 1, ^ — по сравнению с визитом 2, # — по сравнению с визитом 3. АД — артериальное давление, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 3

Показатели АЖ на различных этапах наблюдения

| Показатель | Визит 1, включение | Визит 2, 8-12 нед. | Визит 3, 20-24 нед. | Визит 4, 48 нед. |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|-----------------------|
| CAVI (R), M±SD | 6,86±0,97 | 6,53±0,97* | 6,67±1,24 | 6,84±0,92 |
| CAVI (L), M±SD | 6,94±0,94 | 6,53±0,98* | 6,55±1,07* | 6,86±0,9* |
| слСПВ (R), м/с, Ме (Q25; Q75) | 6,90 (6,44; 7,24) | 6,54 (6,14; 6,95)* | 6,50 (6,17; 7,37)* | 6,87 (6,37; 7,31) |
| слСПВ (L), м/с, M±SD | 7,18±0,72 | 6,54±0,8* | 6,78±0,65*^ | 6,94±0,67^ |
| кфСПВ, м/с, M±SD | 8,31±1,31 | 7,48±1,51* | 8,34±1,67^ | 9,26±2,21**^# |
| Индекс Stelari, Ме (Q25; Q75) | 8,55 (6,58; 12,35) | 7,80 (5,9; 10,48) | 9,85 (7,85; 12,03)^ | 10,90 (6,8; 17,2)**^# |
| Индекс haStart, Ме (Q25; Q75) | 6,6 (6,0; 7,7) | 6,0 (4,9; 7,0) | 6,1 (5,4; 7,0) | 6,6 (5,3; 7,5) |
| SI b (R), Ме (Q25; Q75) | 3,85 (3,01; 5,10) | | 3,63 (3,21; 4,83) | 4,16 (3,51; 5,23) |
| SI b (L), Ме (Q25; Q75) | 3,83 (2,79; 4,72) | | 3,97 (3,13; 4,96) | 4,1 (3,3; 5,27) |

Примечание: различия достоверны (p<0,05): * — по сравнению с визитом 1, ^ — по сравнению с визитом 2, # — по сравнению с визитом 3. АЖ — артериальная жесткость, кфСПВ — каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны, Ме (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах), слСПВ — сердечно-лodyжечная скорость пульсовой волны, CAVI — сердечно-лodyжечный индекс, SI b — индекс жесткости б: (R) — справа и (L) — слева, Stelari и haStart — новые отечественные индексы жесткости.

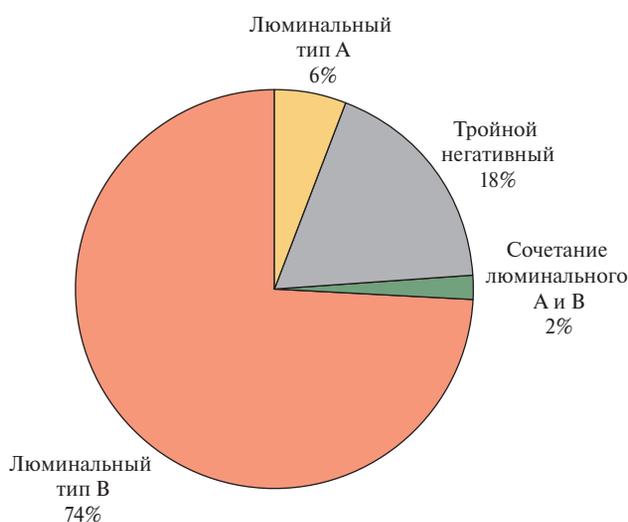


Рис. 2 Клинические подтипы РМЖ при включении в исследование. Примечание: РМЖ — рак молочной железы.

(21,2; 29,3) кг/м² (таблица 1). Пациенток, страдающих сахарным диабетом 1 или 2 типов, в выборке не было.

Среднее систолическое АД составило 125,0 (115,0; 140,0) мм рт.ст., диастолическое АД 82,0 (75,0; 90,0) мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 67,0 (61,0; 71,5) уд./мин. У 14 (28,0%) пациенток имелась АГ. Антигипертензивная терапия назначалась согласно рекомендациям Российского

кардиологического общества (РКО) 2020г, актуальным на момент включения пациенток в исследование [10]. При включении в исследование значимых отклонений от нормы показателей клинического анализа крови и мочи, биохимического анализа крови, а также стандартной ЭКГ не выявлено.

Динамика показателей АД и ЧСС (таблица 2), влияние которых нельзя исключить при оценке некоторых показателей АЖ, показала значимое снижение систолического и диастолического АД и значимое увеличение ЧСС на визите 2, которые не сохранялись к визиту 4: при сравнении значений визита 4 с визитом 1 достоверные различия показателей отсутствовали.

Анализ динамики показателей АЖ выявил значимые различия таких параметров, как кфСПВ и индекс Stelari, CAVI для правой (R-CAVI) и левой сторон (L-CAVI), слСПВ для R и L (таблица 3).

Динамическое наблюдение за индексом CAVI выявило его достоверное снижение по сравнению с исходными данными на этапе завершения применения доксорубина (визит 2), с сохранением данного тренда на этапе использования таксанового компонента (визит 3) с последующим достоверным ростом данного показателя. Значение CAVI на 4 визите достоверно превышало его значение на этапе завершения таксана (визит 3), при этом достоверно не отличалось от визита включения.

Показатели, отражающие слСПВ (R) и слСПВ (L), достоверно снижались на визите 2 (завершение

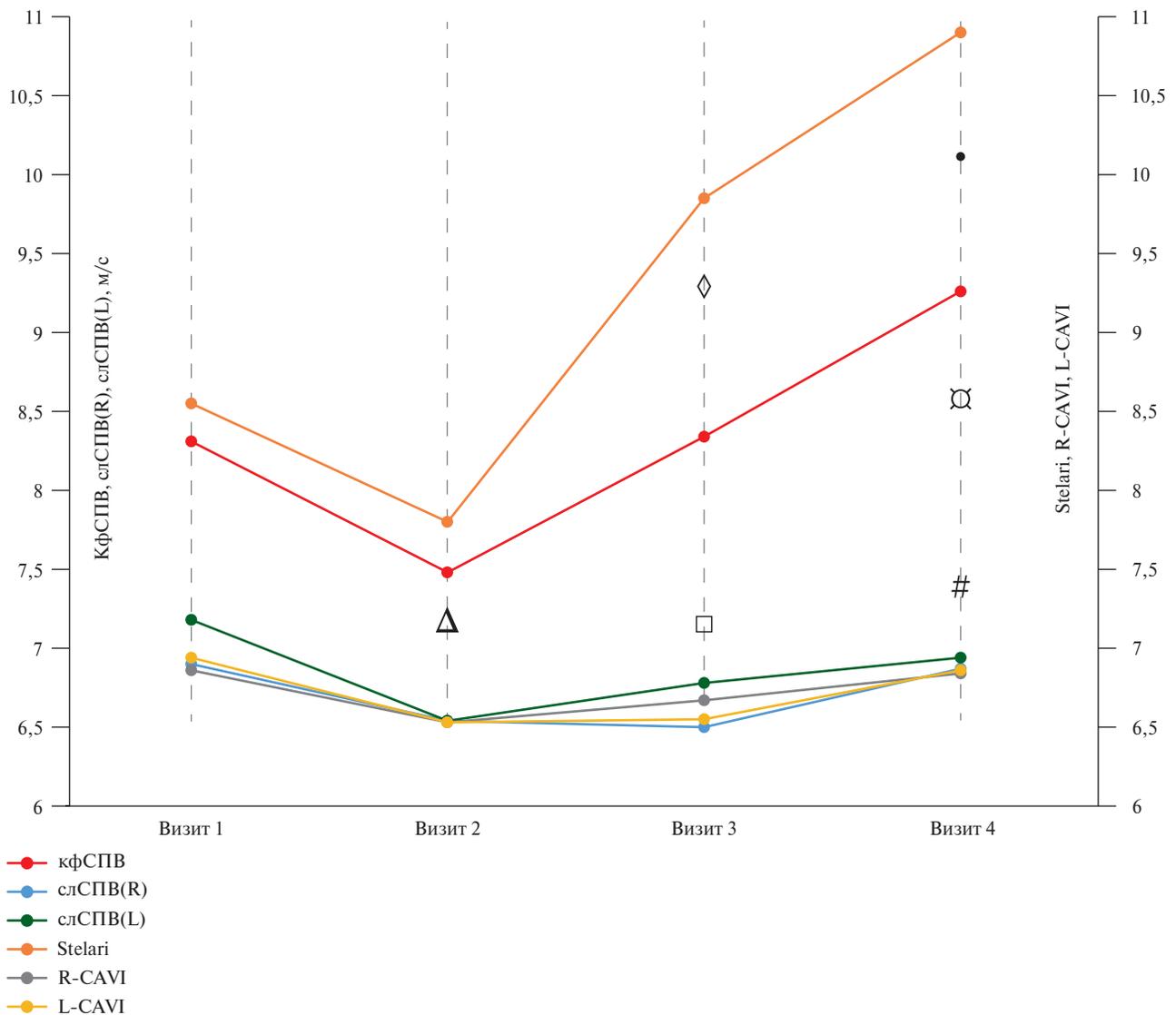


Рис. 3. Динамика показателей АЖ на всех этапах наблюдения.

Примечание: различия достоверны: Δ — между визитами 1 и 2 для всех показателей, кроме Stelari; □ — между визитами 1 и 3 для L CAVI, слСПВ (R) и слСПВ (L); ◇ — между визитами 2 и 3 для кфСПВ и Stelari; • — между визитами 1 и 4 для кфСПВ и Stelari; ☒ — между визитами 2 и 4 для кфСПВ, Stelari, слСПВ (L); # — между визитами 3 и 4 для кфСПВ, Stelari, L-CAVI.

АЖ — артериальная жесткость, кфСПВ — каротидно-феморальная скорость пульсовой волны, CAVI — сердечно-лодыжечный индекс, слСПВ — сердечно-лодыжечная скорость пульсовой волны: (R) — справа и (L) — слева, Stelari — новый отечественный индекс жесткости. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

введения доксорубина) и визите 3 (введение таксанового компонента) при сравнении с исходными значениями до начала ХТ (визит 1). При динамическом анализе на визите 3 и визите 4 выявлен тренд к увеличению показателя слСПВ (L) в виде достоверно более высоких значений, чем на визите 2.

При анализе кфСПВ, выявлена статистически значимая динамика в виде ее увеличения от визита 1 к визиту 4 (рисунок 3). Также обнаружено промежуточное достоверное снижение кфСПВ на визите 2 по сравнению с результатами и 1-го и 3-го визитов, которое являлось обратимым. Схожую динамику обнаружил новый отечественный показатель Stelari: его значение на визите 4 было значимо выше, чем на

визите 1 до начала ХТ, с аналогичным промежуточным достоверным его снижением на визите 2 (окончание антрациклинового компонента ХТ).

Для таких показателей, как индекс haStart и индекс жесткости β значимых различий между визитами обнаружено не было. Вышеописанные тренды динамических изменений показателей жесткости наглядно представлены на рисунке 3.

Обсуждение

Имеющиеся немногочисленные литературные источники свидетельствуют о том, что определение особенностей реагирования сосудистой стенки на противоопухолевое лечение является перспектив-

ным направлением, требующим детального изучения. Так, в исследовании случай-контроль выборка больных РМЖ ($n=52$) наблюдалась на протяжении 15 мес. от начала ХТ и проходила оценку на предмет изменения эндотелиальной функции и АЖ [11]. Исходно достоверных различий между исследуемой группой РМЖ и практически здоровыми добровольцами ($n=104$) не отмечалось, а в конечной точке наблюдения у исследуемой группы в сравнении с контролем значительно ухудшились показатели кфСПВ и поток-опосредованной вазодилатации плечевой артерии, что отмечалось и при сравнении данных показателей внутри самой группы РМЖ в динамике между точками Т0 (до начала ХТ) и Т3 (15 мес. от начала ХТ): для СПВ с $7,43 \pm 1,68$ м/с в точке Т0 до $8,18 \pm 2,00$ м/с в точке Т3 ($p=0,01$), для поток-опосредованной дилатации с $6,95 \pm 2,86\%$ в точке Т0 до $5,03 \pm 2,83\%$ в точке Т3 ($p=0,006$).

В систематическом обзоре [12] проанализированы 16 исследований с участием больных РМЖ, которым проводились ХТ (в т.ч. и АСХТ), таргетная, лучевая и гормонотерапия, а также в нескольких точках оценивались различные показатели, отражающие артериальное ремоделирование. Сравнение показателей проводилось как внутри самой группы РМЖ (сравнение до/после лечения), так и с группами контроля. Была выявлена связь между противоопухолевым лечением (за исключением гормонотерапии тамоксифеном) и негативным сосудистым ремоделированием (рост СПВ, увеличение толщины комплекса интима-медиа, ухудшение эндотелий-зависимой и поток-опосредованной вазодилатации плечевой артерии).

Полученные нами данные дополняют результаты собственной ранее опубликованной работы, в которой было выявлено промежуточное снижение показателя кфСПВ (сопровождавшееся достоверным снижением показателей АД и ростом ЧСС), на визите соответствовавшем завершению введения доксорубина [13]. Дальнейшее отслеживание динамики изменения сосудистой жесткости привело к выявлению достоверного увеличения кфСПВ в точке визита 4 через 48 нед. от начала ХТ при возвращении показателей АД и ЧСС к исходным значениям до начала ХТ (отсутствие достоверной разницы между визитом 1 и визитом 4), что может отражать как кумулятивный васкулотоксический эффект ХТ, так и возможную репаративную реакцию сосудистой стенки на воздействие агрессивного ХТ-компонента и свидетельствует об истинном повышении АЖ, а не об изменениях СПВ, обусловленных возможными изменениями АД. Отмеченное ранее промежуточное снижение показателей АЖ может быть обусловлено как влиянием достоверного снижения АД, так и возможным изменением сосудистой стенки в результате повреждения и частичной гибели клеток сосудистого матрикса под

воздействием химиотерапевтического агента, что было показано в единичных экспериментальных исследованиях [14]. Для обоих классов препаратов характерно негативное воздействие на эндотелиальные клетки, провоцирующее их дисфункцию, что подтверждается исследованием, описывающим снижение показателей поток-опосредованной и нитрат-опосредованной вазодилатации у пациентов, получавших терапию паклитакселом [15]. Рассматривая отдельно каждую группу препаратов, важно упомянуть, что антрациклины помимо прямого повреждающего воздействия на эндотелий и активации механизмов апоптоза и слищивания эндотелиальных клеток, провоцируют снижение пролиферативного потенциала оставшихся, "выживших" клеток [16], угнетают функцию сосудистых гладкомышечных клеток, важных участников матрикса сосудистой стенки, в т.ч. имеющих разные фенотипы и участвующих в регуляции АЖ [14]. Препараты группы таксанов способны индуцировать экспрессию генов, отвечающих за выработку провоспалительных цитокинов, которые также участвуют в каскаде эндотелиальной дисфункции [17]. Экспериментальные работы зарубежных коллег демонстрируют негативные последствия введения антрациклинов лабораторным животным, выражающиеся в виде повышения проницаемости сосудистой стенки, нарушении NO (оксид азота)-зависимых механизмов регуляции сосудистого тонуса, усиления фенилэфрин-опосредованной вазоконстрикции [14, 18]. В контексте обнаруженных изменений нельзя не упомянуть и о липофильных свойствах как антрациклинов так и таксанов, способности антрациклинов накапливаться в миокарде, печени и костном мозге, таксанов — в жировой ткани и в органах с высоким ее содержанием (а также в ткани печени, легких, костном мозге) и сохраняться в организме дольше плазменного периода выведения — до нескольких недель при многократном применении, даже несмотря на снижение плазменной концентрации. Данные кумулятивные свойства способствуют замедленному высвобождению метаболитов препаратов и, соответственно, некоторому пролонгированию токсических эффектов [19, 20]. Таким образом, пациенты, имеющие более высокие значения ИМТ, и, соответственно, большее содержание жировой ткани, получали большую нагрузочную дозу обоих препаратов, рассчитывавшуюся по площади поверхности тела, и имели больший субстрат для накопления препарата, пролонгации его высвобождения и реализации токсических эффектов. В настоящем исследовании каждая вторая пациентка при включении в исследование имела избыточную массу тела или ожирение, что также может объяснить полученные нами тренды динамики АЖ со снижением ряда показателей на этапах введения ХТ и последующим ускоренным их ростом.

Таким образом, полученные нами результаты согласуются с приведенными выше работами коллег, несмотря на наличие некоторой разнородности в выборках пациентов с точки зрения сердечно-сосудистого анамнеза, режимов ХТ и периодичности оценки показателей АЖ.

Согласно литературным данным, среднее увеличение показателя кфСПВ в популяции составляет ~0,1 м/с в год, что эквивалентно увеличению на 1 м/с каждые 10 лет [21, 22]. Рост кфСПВ на 1 м/с соответствует увеличению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и событий на ~15% [23]. Это подчеркивает важность обнаруженного нами ускорения роста СПВ на $0,95 \pm 2,57$ м/с за 48 нед. наблюдения, т.е. на ~1 м/с в год. Соответственно, в данной категории больных в сравнении с сопоставимыми по возрасту, полу и факторам риска представителями популяции будет иметь место ускоренное сосудистое старение и более высокие риски развития сердечно-сосудистых осложнений в результате получения ими ранее АСХТ.

В работе зарубежных коллег [24], оценивающей прогностическую ценность определения АЖ для выявления ассоциированной с ХТ кардиотоксичности на выборке из 67 больных РМЖ, получивших антрациклин-содержащую и анти-HER2-терапию, на основании ROC-анализа приводятся следующие данные: значение кфСПВ 9,2 м/с предсказывало ассоциированную с ХТ кардиотоксичность с чувствительностью 94% и специфичностью 73% (положительная прогностическая ценность 67% (95% доверительный интервал: 0,56-0,77) и отрицательная прогностическая ценность 95,2% (95% доверительный интервал: 0,76-0,97)). Этот результат представляет большой интерес, т.к. скрининг популяции пациентов, получавших АСХТ, и выявление лиц, имеющих и/или пересекающих указанное в исследовании пороговое значение кфСПВ, позволит более прицельно отслеживать их после завершения противоопухолевого лечения в периоде ремиссии и своевременно проводить углубленные диагностические и лечебные мероприятия.

Существует понятие субклинической кардиотоксичности, соответствующей снижению фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\geq 10\%$ от исходного уровня или $< 53\%$ и/или снижению показателя глобальной продольной деформации (GLS) $> 15\%$ [25] от исходного уровня без сопутствующих клинических признаков. Вероятно, можно предположить и наличие субклинического поражения артериальной стенки как органа-мишени на фоне ХТ, эквивалентом которой могло бы являться выявление повышения показателей АЖ при сравнении с исходными их значениями до начала противоопухолевого лечения и/или превышения показателями установленного порогового уровня в течение года от начала лечения. Так, полученная нами динамика ФВ ЛЖ,

оценка которой проводилась у всех обследованных пациенток, не обнаружила статистически значимого различия на всех этапах наблюдения. Выявлена лишь тенденция к снижению данного показателя при сравнении исходных значений визита 1 — 64,5% и визита 4 через 48 нед. — 62,6%, которая, однако, не достигла статистической значимости ($p=0,06$). Полученные нами результаты в совокупности с результатами коллег [24], подчеркивающими важность оценки АЖ в отношении риска развития сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ, свидетельствуют о значимости реагирования артериальной стенки и возможности с ее помощью выявления пациентов группы риска.

Определение АЖ у группы пациентов, получавших ХТ и не проявивших признаки кардиотоксичности, т.е. имеющих низкий риск ее развития, также представляет собой особую зону интереса ввиду потенциального ухода этих "пациентов из поля зрения" терапевта/врача общей практики в периоде ремиссии онкозаболевания.

Ограничения исследования. Малый размер выборки обследованных пациентов.

Заключение

Динамическое наблюдение за состоянием АЖ у больных РМЖ на фоне комбинированной АСХТ позволило выявить увеличение кфСПВ на 0,95 м/с в год, что превышает средние значения данного показателя в популяции и свидетельствует об ускорении сосудистого старения и возрастании сердечно-сосудистого риска. Учитывая схожую динамику и сопоставимость трендов изменения различных показателей АЖ, оптимально ее оценку следует проводить исходно с дальнейшим ежегодным анализом. Все представленные в исследовании методы оценки АЖ продемонстрировали свою информативность у больных РМЖ после курса комбинированной АСХТ. Выбор метода в большей степени будет определяться возможностями и технической оснащенностью лечебного учреждения. Однако в качестве предпочтительного метода в соответствии с рекомендациями, по-прежнему, остается определение кфСПВ, динамика которой имела наиболее выраженный тренд и в нашем исследовании. Контроль состояния АЖ у пациентов, получающих противоопухолевое лечение, в особенности препараты антрациклинового ряда, может явиться перспективным методом обнаружения бессимптомного поражения сосудистой стенки и позволит оптимизировать протоколы ведения данной группы больных для эффективной профилактики развития сердечно-сосудистых последствий противоопухолевого лечения.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Merabishvili VM, Semiglazov VF, Komiakhov AV, et al. The state of cancer care in Russia: breast cancer. Epidemiology and survival of patients. The impact of the SARS-CoV-2-beta-coronavirus epidemic (clinical and population study). *Tumors of the Female Reproductive System*. 2023;19(3):16-24. (In Russ.) Мерабишвили В. М., Семиглазов В. Ф., Комяхов А. В. и др. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы. Эпидемиология и выживаемость больных. Влияние эпидемии бета-варианта коронавируса SARS-CoV-2 (клинико-популяционное исследование). Опухоли женской репродуктивной системы. 2023;19(3):16-24. doi:10.17650/1994-4098-2023-19-3-16-24.
- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74:229-63. doi:10.3322/caac.21834.
- Shakhzadova AO, Starinsky VV, Lisichnikova IV, et al. Cancer care to the population of Russia in 2022. *Siberian Journal of Oncology*. 2023;22(5):5-13. (In Russ.) Шахзадова А. О., Старинский В. В., Лисичникова И. В. и др. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал. 2023;22(5):5-13. doi:10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13.
- Giordano SH, Lin Y-L, Kuo YF, et al. Decline in the use of anthracyclines for breast cancer. *JCO*. 2012;30:2232-9. doi:10.1200/JCO.2011.40.1273.
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43:4229-361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
- Vasyuk YA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19. (In Russ.) Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4-19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
- Chazova IE, Ageev FT, Aksenova AV, et al. Eurasian clinical guidelines for cardiovascular complications of cancer treatments: diagnosis, prevention and treatment (2022). *Eurasian Heart Journal*. 2022;(1):6-79. (In Russ.) Чазова И. Е., Агеев Ф. Т., Аксенова А. В. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). Евразийский кардиологический журнал. 2022;(1):6-79. doi:10.38109/2225-1685-2022-1-6-79.
- Zhirnova OA, Tkachenko SB, Pestovskaya OR. Qualitative and quantitative analysis of arterial wall movement using tissue Doppler imaging. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2010;(9):25-31. (In Russ.) Жирнова О. А., Ткаченко С. Б., Пестовская О. Р. Качественный и количественный анализ движения артериальной стенки методом тканевой доплерографии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2010;(9):25-31. doi:10.24884/1682-6655-2010-9-1-25-31.
- Bakholdin IB, Milyagin VA, Talov AV, et al. Stelari Start index — a new promising indicator of vascular stiffness. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2022;21:96-103. (In Russ.) Бахолдин И. Б., Милиагин В. А., Талов А. В. и др. Индекс Stelari Start — новый перспективный показатель сосудистой жесткости. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2022;21:96-103. doi:10.37903/vsgma.2022.3.11.
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical Guidelines*. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Anastasiou M, Oikonomou E, Theofilis P, et al. Prolonged impact of anti-cancer therapy on endothelial function and arterial stiffness in breast cancer patients. *Vascul Pharmacol*. 2023;152:107195. doi:10.1016/j.vph.2023.107195.
- Bonsignore A, Brahmabhatt P, Mina DS, et al. Adverse vascular functional and structural changes secondary to breast cancer and its treatments with adjuvant therapy: A systematic review. *SN Compr Clin Med*. 2021;3:1561-74. doi:10.1007/s42399-021-00859-7.
- Yushchuk EN, Medvedeva EG, Filonenko DA, et al. Features of arterial stiffness dynamics during chemotherapy for breast cancer. *Therapeutic Archive*. 2023;95(8):621-6. (In Russ.) Ющук Е. Н., Медведева Е. Г., Филоненко Д. А. и др. Особенности динамики артериальной жесткости на фоне проведения химиотерапии рака молочной железы. Терапевтический Архив. 2023;95(8):621-6. doi:10.26442/00403660.2023.08.202327.
- Vassilakopoulou M, Mountzios G, Papamechal C, et al. Paclitaxel chemotherapy and vascular toxicity as assessed by flow-mediated and nitrate-mediated vasodilatation. *Vascul Pharmacol*. 2010;53:115-21. doi:10.1016/j.vph.2010.05.002.
- Narezkina A, Narayan HK, Zemljic-Harpe AE. Molecular mechanisms of anthracycline cardiovascular toxicity. *Clin Sci (Lond)*. 2021;135:1311-32. doi:10.1042/cs20200301.
- Bosman M, Favere K, Neutel CHG, et al. Doxorubicin induces arterial stiffness: A comprehensive in vivo and ex vivo evaluation of vascular toxicity in mice. *Toxicol Lett*. 2021;346:23-33. doi:10.1016/j.toxlet.2021.04.015.
- Fitzpatrick FA, Wheeler R. The immunopharmacology of paclitaxel (Taxol), docetaxel (Taxotere), and related agents. *Int Immunopharmacol*. 2003;3:1699-714. doi:10.1016/j.intimp.2003.08.007.
- Ivanova GT. Effect of doxorubicin on the reactivity of rat mesenteric arteries. *J Evol Biochem Phys*. 2022;58:1914-25. doi:10.1134/s0022093022060205.
- Nicoletto RE, Ofner CM. Cytotoxic mechanisms of doxorubicin at clinically relevant concentrations in breast cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2022;89:285-311. doi:10.1007/s00280-022-04400-y.
- Stage TB, Bergmann TK, Kroetz DL. Clinical pharmacokinetics of paclitaxel monotherapy: An updated literature review. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57:7-19. doi:10.1007/s40262-017-0563-z.
- Parikh JD, Hollingsworth KG, Kunadian V, et al. Measurement of pulse wave velocity in normal ageing: Comparison of vicorder and magnetic resonance phase contrast imaging. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:50. doi:10.1186/s12872-016-0224-4.
- Agbaje AO, Barker AR, Tuomainen TP, et al. Cumulative muscle mass and blood pressure but not fat mass drives arterial stiffness and carotid intima-media thickness progression in the young population and is unrelated to vascular organ damage. *Hypertens Res*. 2023;46:984-99. doi:10.1038/s41440-022-01065-1.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1318-27. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.061.
- Şahin M, Kazan SN, Kartaler F, et al. Arterial stiffness may predict subsequent cancer therapy-related cardiac dysfunction in breast cancer patients. *Cardiovasc Toxicol*. 2024;24:375-84. doi:10.1007/s12012-024-09841-w.
- Dobson R, Ghosh AK, Ky B, et al. BSE and BCOS guideline for thoracic echocardiographic assessment of adult cancer patients receiving anthracyclines and/or trastuzumab. *JACC Cardio Oncol*. 2021;3:1-16. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.011.