

Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Авалян А.А., Ощепкова Е.В.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ЖЕСТКОСТЬ ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ И ПОКАЗАТЕЛИ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ПО ДАННЫМ ЭХО-ТРЕКИНГА

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилось изучение влияния комбинированной химиотерапии у женщин больных раком молочной железы (РМЖ) на показатели артериальной жесткости и пульсовой волны на основе анализа данных ультразвукового исследования общей сонной артерии (ОСА) с применением технологии эхо-трекинг.

Материалы и методы. Обследовано 40 женщин больных тройным негативным РМЖ в возрасте от 27 до 75 лет ($47,5 \pm 12,0$ лет) исходно и после проведенной химиотерапии с включением антрациклинов (доксорубицин), таксанов (паклитаксел) и производных платины (цисплатин). Показатели артериальной жесткости (β -индекс жесткости, Ер-модуль упругости, PWV-скорость пульсовой волны, AC-растяжимость) и пульсовой волны (AI – индекс аугментации) изучены в дистальном отделе ОСА на расстоянии 2 см. от бифуркации на ультразвуковом аппарате Aloka ProSound $\alpha 7$ с применением технологии эхо-трекинг.

Результаты. После проведения комбинированной химиотерапии показатели β , Ер и PWV значимо не изменились ($9,3 \pm 4,3$ против $8,9 \pm 4,5$, $p=0,63$; $128,73 \pm 65,9$ против $119,0 \pm 69,5$ кПа, $p=0,29$; $6,7 \pm 1,5$

против $6,3 \pm 1,5$ м/с, $p=0,24$ соответственно). Выявлено статистически значимое снижение AI с $14,5 \pm 11,3$ до $11,1 \pm 10,6\%$ ($p=0,009$), а также повышение AC с $0,72 \pm 0,25$ до $0,87 \pm 0,3$ мм²/кПа ($p=0,004$) на фоне снижения уровня систолического АД (САД) с $129,5 \pm 14,0$ до $118,5 \pm 14,5$ мм рт.ст. ($p=0,0001$) и увеличения ЧСС с $67,9 \pm 10,7$ до $76,6 \pm 12,1$ уд./мин. ($p=0,0004$), а также снижения уровня гемоглобина с $129,6 \pm 20,4$ до $102,2 \pm 16,3$ г/л ($p=0,00001$) и эритроцитов с $4,7 \pm 0,4$ до $3,3 \pm 0,6$ $10^{12}/л$. ($p=0,00001$).

Заключение:

У женщин больных раком молочной железы в раннем периоде после проведенной комбинированной химиотерапии с включением антрациклинов (доксорубицин), таксанов (паклитаксел) и производных платины (цисплатин) не выявлено признаков повышения жесткости общей сонной артерии. Псевдопозитивные изменения в виде повышения растяжимости сосудистой стенки и снижения индекса аугментации объяснимы общими гемодинамическими изменениями в виде снижения уровня САД, увеличения ЧСС, а также анемией на фоне химиотерапии.

Ключевые слова: артериальная жесткость, пульсовая волна, эхо-трекинг, химиотерапия, рак молочной железы

Сведения об авторах:

Рогоза Анатолий Николаевич	профессор, д.б.н., главный научный сотрудник Отдела новых методов диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. Тел. 84954146358, e-mail: anrogoza@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-0543-3089
Авалян Ани Ашотовна	аспирант Отдела ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, e-mail: ani_avalian@mail.ru ORCID: orcid.org/0000-0003-0442-4495
Ощепкова Елена Владимировна	профессор, д.м.н., ведущий научный сотрудник Отдела гипертонии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, Тел. 84954146663, e-mail: arthyplab@list.ru ORCID: orcid.org/0000-0002-3253-0669
Автор, ответственный за связь с редакцией: Заирова Алсу Рафхатовна	к.м.н., научный сотрудник Отдела новых методов диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, автор ответственный за контакты с редакцией. e-mail: zairova.alsu@rambler.ru. 121552, г. Москва, 3-я Черепковская 15-а, НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, Отдел новых методов диагностики ORCID: orcid.org/0000-0001-8800-1160

✉ ZAIROVA.ALSU@RAMBLER.RU

Для цитирования: Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Авалян А.А., Ощепкова Е.В. Влияние комбинированной химиотерапии у женщин больных раком молочной железы на жесткость общей сонной артерии и показатели пульсовой волны по данным эхо-трекинга. Евразийский кардиологический журнал. 2019, Ноябрь 25; 4: 122-127 [Trans. into Eng. ed.: Zairova A.R., Rogoza A.N., Avalyan A.A., Oshchepkova E.V. The effect of combined chemotherapy in women with breast cancer on the stiffness of the common carotid artery and pulse wave parameters studied by echo tracking. Eurasian heart journal. 2019, November 25; 4: 128-132]

Сердечно-сосудистые осложнения лекарственной и лучевой терапии, проводимой онкологическим больным, привели к формированию междисциплинарного подхода и созданию нового направления в медицине- кардиоонкологии [1]. В настоящее время систематизированы и проанализированы многочисленные аспекты данной проблемы, выработаны соответствующие рекомендации [1-3]. Тем не менее остаются еще многие нерешенные вопросы на пути оптимизации эффективности и безопасности лечения онкологических больных [4-6].

Большое число исследовательских работ посвящено вопросам кардиотоксичности используемых лекарственных препаратов, поискам и нахождению ранних маркеров поражения сердца с развитием сердечной недостаточности [7-9]. Отсутствие в настоящее время каких-либо общепринятых аналогичных маркеров вазотоксичности, выявляемых инструментальными методами, делает необходимым их поиск [10-13].

Патофизиологическими основами таких осложнений лекарственной терапии онкологических заболеваний как ИБС, связанные с ишемией миокарда нарушения ритма сердца, инсульт и поражения периферических артерий признаются такие механизмы вазотоксичности как повреждение эндотелия, вазоспазм, протромбогенный статус и артериальный тромбоз, ускоренное развитие как атеросклероза, так и артериосклероза [1-5,10-13].

Инструментальное изучение ремоделирования сосудов предполагает необходимость оценки показателей артериальной жесткости и пульсовой волны [14]. В настоящее время в некоторых работах показано повышение жесткости аорты и магистральных артерий, а также показателей отраженной волны в результате проводимой химиотерапии [12,15-19]. Локальная жесткость ОСА рассматривается некоторыми авторами как биомаркер сосудистого повреждения при лучевой терапии [20]. Однако, работы по оценке локальной жесткости ОСА на фоне химиотерапии единичны [21].

Целью явилось изучение влияния комбинированной химиотерапии у женщин больных раком молочной железы (РМЖ) на показатели локальной артериальной жесткости и пульсовой волны на основе анализа данных ультразвукового исследования общей сонной артерии (ОСА) с применением технологии эхо-трекинг.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 40 женщин в возрасте от 27 до 75 лет ($47,5 \pm 12,0$ лет) с гистологически подтвержденным тройным негативным фенотипом РМЖ (отрицательные рецепторы эстрогенов, прогестерона, HER2), которым была проведена комбинированная химиотерапия с включением антрациклинов (доксорубин), таксанов (паклитаксел) и производных платины (цисплатин). Длительность химиотерапии (всего 8 курсов) в зависимости от стадии заболевания (первично операбельный (T1-3N0-1M0) – 22 жен. – 1-я подгруппа) и первично неоперабельный РМЖ (T4NлюбоеM0 и T3N2-3M0) – 18 жен. – 2-я подгруппа) составила 8 (курсы химиотерапии 1 раз в неделю) или 16 (курсы химиотерапии 1 раз в 2 недели) недель, соответственно [22]. Таким образом, кумулятивная доза доксорубина, паклитаксела и цисплатина за весь период лечения составила 200, 800 и 240 мг/м² в 1-й подгруппе больных и 320, 1200 и 400 мг/м² во 2-й подгруппе.

Показатели артериальной жесткости и пульсовой волны изучались на ультразвуковом аппарате Aloka ProSound α7 с применением технологии эхо-трекинг исходно и сразу же после проведенной химиотерапии, то есть через 2-4 месяца. Оценивались и анализировались следующие параметры:

β – индекс жесткости: $\beta = \ln(Ps / Pd) / [(Ds - Dd) / Dd]$; E_p – модуль упругости Петерсона: $E_p = (Ps - Pd) / [(Ds - Dd) / Dd]$ (кПа), AC – растяжимость (податливость): $AC = (Ds - Dd) / [4(Ps - Pd)]$ (мм²/кПа), PWV β – скорость пульсовой волны (локальная) (м/с), AI – индекс аугментации: $AI = DP / PP$ (%), где Ps – уровень САД, Pd – уровень ДАД, Ds – диаметр артерии в систолу, Dd – диаметр артерии в диастолу, DP – прирост давления вследствие отраженной волны, PP – пульсовое давление.

По протоколу исследования после регистрации уровня АД проводились последовательно по 3 измерения в дистальном отделе правой и левой ОСА на расстоянии 1,5-2 см. от бифуркации при синхронизации с ЭКГ. Ворота отслеживания движения стенок устанавливали на границе между интима-медией и адевантицией передней и задней стенок. Рассчитывались средние показатели 10-12 кардиоциклов в каждом измерении. В дальнейшем были рассчитаны средние значения всех изучаемых показателей для обеих ОСА (рис. 1).

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика женщин больных РМЖ (исходно, до лечения)

Параметры	Общая группа n= 40	1-ая подгруппа n= 22	2-ая подгруппа n= 18	P (1-2 подгруппы)
Возраст лет	47,5±12,0	46,6±11,1	48,6±13,6	нд
ИМТ кг/м ²	26,2±5,2	26,0±5,7	26,6±4,7	нд
САД мм рт.ст.	129,5±14,0	126,0±12,8	134,0±15,3	нд
ДАД мм рт.ст.	79,6±7,2	78,2±5,8	81,3±8,4	нд
ЧСС уд/мин.	68,0±10,7	65,4±7,8	70,1±13,0	нд
ОХС ммоль/л	5,5±1,1	5,6±1,0	5,4±1,2	нд
ТГ ммоль/л	1,2±0,6	1,1±0,6	1,3±0,7	нд
ЛПВП ммоль/л	1,5±0,4	1,6±0,3	1,5±0,4	нд
ЛПНП ммоль/л	3,4±1,0	3,5±1,0	3,3±0,9	нд
Глюкоза ммоль/л	5,4±0,5	5,4±0,4	5,3±0,6	нд
Креатинин ммоль/л	73,2±10,5	71,3±11,2	75,7±9,3	нд
Гемоглобин г/л	129,6±20,4	126,3±23,6	133,0±15,6	нд
Эритроциты 10 ¹² /л	4,7±0,4	4,7±0,3	4,7±0,4	нд

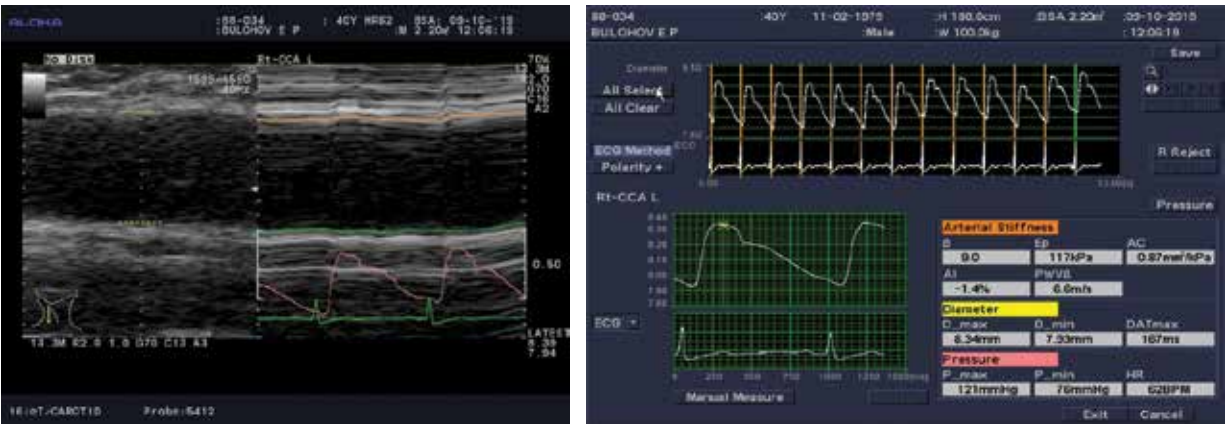


Рисунок 1. Изображение движения стенки ОСА и рассчитанные параметры локальной артериальной жесткости и пульсовой волны на экране в режиме эхо-трекинг ультразвукового аппарата Aloka ProSound a7

Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica, версия 10.0. Данные для отдельных групп представлены в виде $M \pm STD$ (таблицы) и $M \pm SE$ (графики). Анализ динамических изменений и межгрупповых отличий осуществляли при помощи непараметрических критериев Уилкоксона и Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проведен с применением коэффициента Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-лабораторная характеристика обследованных женщин, больных РМЖ, представлена в Таблице 1.

Женщины в изучаемых подгруппах не отличались по перечисленным параметрам. При анализе имеющихся основных факторов риска ССЗ в целом по общей группе обследованных отмечалось повышение ОХС и ХС- ЛПНП у 23 женщин (58%), избыточный вес у 11 (28%) и ожирение у 7 (18%), гипергликемия у 2 (5%)

Повышение уровня АД выявлено у 12 (30%) человек. При этом у больных с АГ до начала химиотерапии была скорректирована (10 жен.) или впервые назначена (2 жен.) антигипертензивная терапия.

Изученные показатели артериальной жесткости ОСА и пульсовой волны представлены в таблице 2.

При анализе полученных данных выявлено повышение возрастных норм изучаемых показателей β и E_p всего у 14 больных (35%), из них у 9 (23%) наблюдалось повышение независимого от уровня АД индекса жесткости β [23]. Изученные показатели статистически значимо не различались в подгруппах.

Подтверждены общеизвестные взаимосвязи изученных показателей с другими клинико-лабораторными данными [14,24] (табл. 3).

Наиболее тесные взаимосвязи показателей локальной жесткости выявлены с возрастом, уровнем САД и ХС-ЛПНП.

После проведенных курсов химиотерапии во время повторного обследования женщин больных РМЖ обращало на себя внимание в первую очередь снижение уровня САД, которое наблюдалось как у женщин с исходной АГ, принимавших антигипертензивную терапию с $146,5 \pm 9,9$ до $130,0 \pm 14,6$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), так и у нормотоников без антигипертензивного лечения с $122,2 \pm 7,6$ до $115,4 \pm 8,3$ мм рт.ст. ($p = 0,002$) (рис. 2).

При этом статистически значимое снижение САД наблюдалось как в общей группе, так и в обеих изучаемых подгруппах с разным режимом химиотерапии (рис. 3). Уровень ДАД на фоне химиотерапии не менялся.

Таблица 2. Показатели артериальной жесткости ОСА и пульсовой волны у женщин больных РМЖ (исходно, до лечения)

Параметры	Общая группа n= 40	1-ая подгруппа n= 22	2-ая подгруппа n= 18	P (1-2 подгруппы)
β	$9,3 \pm 4,3$	$9,3 \pm 4,5$	$9,2 \pm 4,1$	нд
E_p кПа	$128,73 \pm 65,9$	$127,3 \pm 68,9$	$130,5 \pm 64,1$	нд
АС mm^2 / kPa	$0,72 \pm 0,25$	$0,75 \pm 0,27$	$0,70 \pm 0,20$	нд
PWV м/с	$6,7 \pm 1,5$	$6,6 \pm 1,6$	$6,8 \pm 1,4$	нд
AI %	$14,5 \pm 11,3$	$13,6 \pm 10,3$	$16,1 \pm 12,6$	нд

Таблица 3. Взаимосвязи показателей локальной жесткости ОСА и пульсовой волны с клинико-лабораторными данными у женщин больных РМЖ (исходно, до лечения)

Параметры	β	E_p кПа	АС mm^2 / kPa	PWV м/с	AI%
Возраст	$r = 0,8 \ p < 0,001$	$r = 0,8 \ p < 0,001$	$r = -0,67 \ p < 0,001$	$r = 0,8 \ p < 0,001$	$r = 0,45 \ p = 0,03$
ИМТ	$r = 0,55 \ p = 0,003$	$r = 0,56 \ p = 0,002$	$r = -0,37 \ p = 0,02$	$r = 0,59 \ p = 0,001$	$r = 0,4 \ p = 0,01$
САД	$r = 0,63 \ p < 0,001$	$r = 0,73 \ p < 0,001$	$r = -0,8 \ p < 0,001$	$r = 0,7 \ p < 0,001$	$r = 0,46 \ p = 0,002$
ОХС	$r = 0,46 \ p = 0,004$	$r = 0,50 \ p = 0,002$	$r = -0,53 \ p = 0,006$	$r = 0,56 \ p = 0,002$	$r = 0,58 \ p = 0,001$
ХС-ЛПНП	$r = 0,57 \ p = 0,003$	$r = 0,60 \ p = 0,001$	$r = -0,61 \ p = 0,001$	$r = 0,65 \ p < 0,001$	$r = 0,62 \ p = 0,001$
ТГ	$r = 0,54 \ p = 0,005$	$r = 0,56 \ p = 0,004$	$r = -0,55 \ p = 0,004$	$r = 0,57 \ p = 0,002$	нд
ХС-ЛПВП	$r = -0,3 \ p = 0,06$	$r = -0,3 \ p = 0,07$	$r = 0,4 \ p = 0,02$	$r = -0,3 \ p = 0,05$	нд

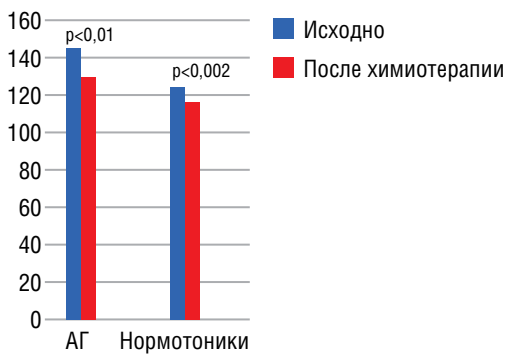


Рисунок 2. Уровень САД мм рт.ст. изначально и после проведенной химиотерапии у женщин с РМЖ с АГ (n=12) и с нормотонией (n=28). (АД клиническое, измеренное во время проведения исследования параметров локальной артериальной жесткости OCA) ($M \pm SE$).

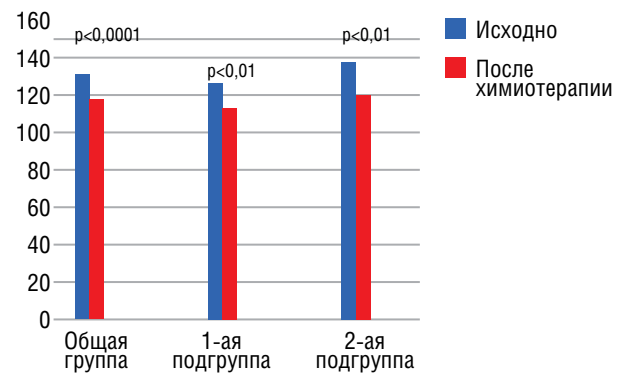


Рисунок 3. Динамика уровня САД мм рт.ст. у женщин больных РМЖ на фоне химиотерапии (АД клиническое, измеренное во время проведения исследования параметров локальной артериальной жесткости OCA) ($M \pm SE$).

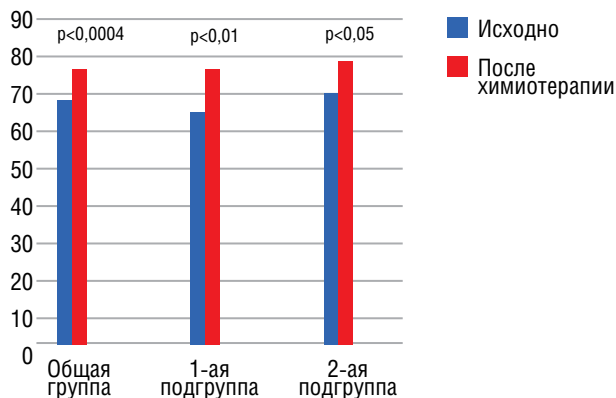


Рисунок 4. Динамика ЧСС уд/мин. у женщин больных РМЖ на фоне химиотерапии (ЧСС, регистрируемое во время проведения исследования параметров локальной артериальной жесткости OCA) ($M \pm SE$).

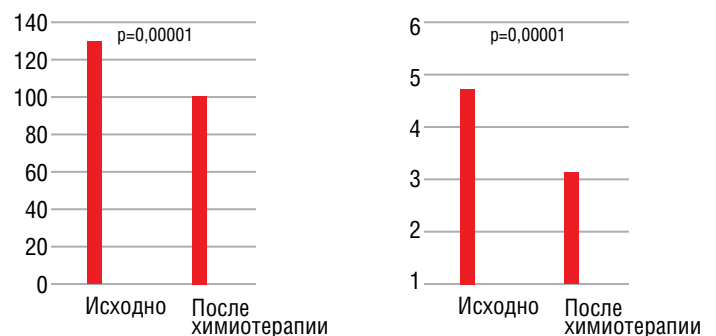


Рисунок 5. Уровень гемоглобина (г/л) (А) и эритроцитов ($10^{12}/л$) (Б) в крови у женщин больных РМЖ изначально и после химиотерапии (в общей группе). ($M \pm SE$)

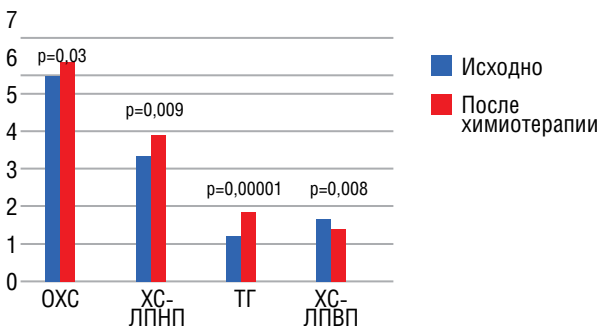


Рисунок 6. Показатели липидного обмена в крови (ммоль/л) у женщин больных РМЖ изначально и после химиотерапии (в общей группе). ($M \pm SE$)

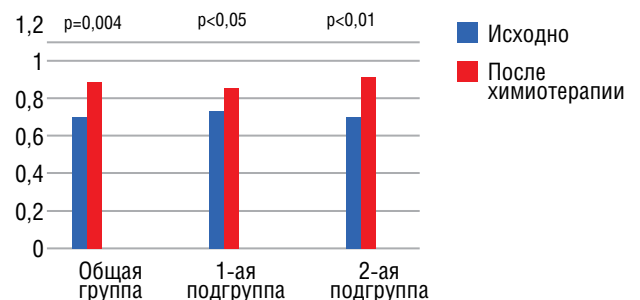


Рисунок 6. Показатели липидного обмена в крови (ммоль/л) у женщин больных РМЖ изначально и после химиотерапии (в общей группе). ($M \pm SE$)

Также в целом как в общей группе, так и в обеих изучаемых подгруппах с разным режимом химиотерапии во время обследования регистрировалось увеличение ЧСС в сравнении с исходными значениями (рис. 4).

Также значимые изменения после проведенной химиотерапии наблюдались и в лабораторных показателях. Так, значительно снизился уровень гемоглобина и эритроцитов (рис. 5).

А в показателях липидного обмена, наоборот, значимо повысился как ОХС, так и ХС-ЛПНП с ТГ (рис. 6).

Каких-либо значимых отличий в динамике лабораторных показателей в изучаемых двух подгруппах с разным режимом химиотерапии не наблюдалось.

Изучаемые показатели локальной артериальной жесткости OCA и пульсовой волны после проведенной химиотерапии представлены в таблице 4.

Таблица 4. Показатели артериальной жесткости OCA и пульсовой волны у женщин больных РМЖ (после химиотерапии) ($M \pm STD$)

Параметры	Общая группа n= 40	1-ая подгруппа n= 22	2-ая подгруппа n= 18	P (1-2 подгруппы)
β	$8,9 \pm 4,5$	$9,5 \pm 5,0$	$8,2 \pm 3,7$	нд
Ер кПа	$119,0 \pm 69,5$	$125,5 \pm 76,7$	$111,0 \pm 60,9$	нд
АС $мм^2 / кПа$	$0,87 \pm 0,3$	$0,86 \pm 0,4$	$0,89 \pm 0,4$	нд
PWV м/с	$6,3 \pm 1,5$	$6,3 \pm 1,5$	$6,3 \pm 1,5$	нд
AI%	$11,1 \pm 10$	$9,8 \pm 9,2$	$12,4 \pm 11,0$	нд

После проведенной химиотерапии наблюдалась тенденция к снижению показателей локальной жесткости (β , E_r и PWV) ($9,3 \pm 4,3$ против $8,9 \pm 4,5$, $p=0,63$; $128,73 \pm 65,9$ против $119,0 \pm 69,5$ кПа, $p=0,29$; $6,7 \pm 1,5$ против $6,3 \pm 1,5$ м/с $p=0,24$, соответственно), однако статистически значимую динамику продемонстрировали только АС (растяжимость) (рис. 7) и AI (индекс аугментации).

На примере общей группы значимое повышение растяжимости ОСА с $0,72 \pm 0,25$ до $0,87 \pm 0,3$ мм²/кПа ($p=0,004$) можно расценить как псевдоположительное, исходя из указанной выше формулы расчета показателя АС, так как оно происходит на фоне снижения уровня САД с $129,5 \pm 14,0$ до $118,5 \pm 14,5$ мм рт. ст. ($p=0,0001$).

Индекс аугментации (AI) у женщин больных РМЖ после проведенной химиотерапии значимо снизился как в общей группе (с $14,5 \pm 11,3$ до $11,1 \pm 10,6\%$, $p=0,009$), так и в обеих подгруппах (в 1-ой с $13,6 \pm 10,3$ до $9,8 \pm 9,2\%$, $p<0,05$) и (во 2-ой с $16,1 \pm 12,6$ до $12,4 \pm 11,0\%$, $p<0,01$). Учитывая тот факт, что известна обратная зависимость между показателями ЧСС и AI [25], и наличие значимого увеличения ЧСС у женщин больных РМЖ на фоне химиотерапии, был проведен дополнительный анализ – расчет AI 75 (AI, нормированный на ЧСС=75). Данный анализ не выявил значимых изменений AI 75 как в общей группе, так и в обеих подгруппах, хотя и прослеживалась тенденция к снижению этого показателя (у 60% больных показатель AI 75 после химиотерапии был ниже исходного).

Другие изучаемые в рамках данной работы показатели (ИМТ, уровень глюкозы, креатинин) после проведенной химиотерапии не продемонстрировали значимых изменений в сравнении с исходными данными. Отдельно была проанализирована динамика изучаемых показателей локальной жесткости и пульсовой волны в подгруппах больных с АГ и нормотоников. При этом каких-либо значимых различий в анализируемых подгруппах не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известны механизмы токсического действия препаратов, использованных для лечения женщин больных РМЖ, включенных в наше исследование. Так, в механизме повреждающего действия антрациклинов (доксорубин) доказаны кроме прямой и опосредованной кардиотоксичности также и прямое повреждающее воздействие на сосудистый эндотелий, что в комплексе приводит к развитию кардиомиопатии и сердечной недостаточности, а также к ремоделированию сосудов [1-4]. В основе токсичности производных платины (цисплатин), применение которых ассоциировано с вероятностью артериального и венозного тромбоза, также лежит повреждение эндотелия, снижение биодоступности NO, повышение агрегации тромбоцитов [1-5,10,11]. У таксанов (паклитаксел), в качестве ключевого механизма клинического проявления ишемии миокарда рассматривается спазм коронарных артерий, в основе которого лежит повреждение эндотелия и гладких мышц, что дополнительно проявляется и в виде сосудисто-опосредованных периферических нейропатий и повышения сосудистой проницаемости [1-5,10,11]. По продолжительности воздействия выделяют два типа сосудистой токсичности – долгосрочное (цисплатин, доксорубин) и преходящее (таксаны) повышение риска сосудистых осложнений [5,10].

Также известно, что при комбинации химиотерапевтических препаратов токсические осложнения значительно возрастают. Так, например, доказано, что таксаны уменьшают выведение доксорубина, что приводит к повышению его концентрации в плазме и распаду в миокарде на более токсичные метаболиты

ты [26]. Паклитаксел в комбинации с антрациклинами также повышает их кардиотоксичность [27] и т.д.

Таким образом, группа обследованных нами женщин больных РМЖ, имела высокую вероятность манифестации как кардио так и вазотоксичности. Проявления у них кардиотоксичности и ее маркеры описаны и проанализированы в предыдущих работах [9,22]. В нашем исследовании целью явилось изучение изменений показателей артериальной жесткости и пульсовой волны в раннем периоде после проведенной химиотерапии. Предполагалась возможность выявления признаков повышения артериальной жесткости на примере стенки ОСА (артерии мышечно-эластического типа), так как некоторыми авторами описаны подобные изменения [21].

Однако, в результате проведенного исследования и анализа полученных данных нами констатировано отсутствие признаков повышения артериальной жесткости ОСА после проведенной комбинированной химиотерапии. Более того, продемонстрированы псевдоположительные изменения в виде повышения растяжимости стенки ОСА и снижения индекса аугментации. Не выявлено различий в динамике изучаемых показателей в подгруппах с разным режимом химиотерапии и с разным уровнем АД. Полученные результаты можно объяснить общими гемодинамическими изменениями в виде снижения уровня САД, увеличения ЧСС, а также развитием анемии на фоне проводимого лечения [25,28,29]. Аналогичные изменения в виде снижения уровня САД и таких показателей артериальной жесткости как скорость пульсовой волны плече-лодыжечная и каротидно-фemorальная (СПВ пл и СПВ кф) у женщин больных РМЖ на фоне комбинированного лечения антрациклинами, таксанами и трастузумабом выявлены ранее другими авторами [30]. Вероятно, в раннем периоде после указанных видов комбинированной химиотерапии на первый план выходят гемодинамические проявления вазотоксичности в виде снижения сосудистого тонуса, а признаки ремоделирования артерий, приводящей к повышению артериальной жесткости, могут быть диагностированы в более отдаленные сроки после лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин больных раком молочной железы в раннем периоде после проведенной комбинированной химиотерапии с включением антрациклинов (доксорубин), таксанов (паклитаксел) и производных платины (цисплатин) не выявлено признаков повышения артериальной жесткости общей сонной артерии. Псевдоположительные изменения в виде повышения растяжимости стенки артерии и снижения индекса аугментации объяснимы общими гемодинамическими изменениями в виде снижения уровня САД, увеличения ЧСС, а также анемией на фоне химиотерапии. Целесообразно для оценки вазотоксичности проводимой противоопухолевой терапии проведение комплексной инструментальной оценки структурно-функционального состояния артерий на различных уровнях сосудистого русла как в ранние, так и в отдаленные сроки после лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Zamorano J.L., Lancellotti P., Munoz D. R. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* . 2016 Sep 21;37(36):2768-280. doi:10.1093/eurheartj/ehw211
2. Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Виценя М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть I. Системные Гипертензии. 2017; № 3: 6-20. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.6-20

3. Чазова И.Е., Тюлядин С.А., Виценя М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть II-V. Системные Гипертензии. 2017; № 4: 6-19. DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.6-20
4. Campia U., Moslehi J., Amiri-Kordestani L. et al. Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic Perspectives. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar 26; 139(13): e579–e602. doi: 10.1161/CIR.0000000000000641
5. Herrmann J, Yang E.H., Ilescu C.A. Vascular toxicities of cancer therapies: the old and the new—an evolving avenue. *Circulation* 2016;133(13):1272–1289. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018347
6. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Кириллова М.Ю., и др. Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания: поиск решений новых проблем. Системные гипертензии. 2015; Т. 12. № 2: 6-7. DOI: 10.26442/2075-082X_12.2.6-7
7. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015; 131 (22): 1981–88. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
8. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2017; 35 (8): 893–911 doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400.
9. Авалян А.А., Кириллова М.Ю., Шитов В.Н. и др. Поиск ранних маркеров кардиотоксичности противоопухолевого лечения у больных раком молочной железы в зависимости от уровня артериального давления. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 21–27. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.21-27
10. Herrmann J, Lerman A. Vascular toxicities of cancer therapies. In: *Clinical Cardio-oncology*. Elsevier 2016; p. 163–84. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44227-5.00009-0>
11. Soulati A, Mountzios G, Avgerinou C et al. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications. *Cancer Treat Rev* 2012;38:473–48. doi: 10.1016.ctrv.2011.09.002
12. Res E., Kyvelou S.M., Vlachopoulos Ch. et al. Metastatic malignancies and the effect on arterial stiffness and blood pressure levels: the possible role of chemotherapy *Onco Targets Ther*. 2018; 11: 6785–6793. doi: 10.2147/OTT.S156318
13. Gilbert S.E., Tew G.A., Bourke L et al. Assessment of endothelial dysfunction by flow-mediated dilatation in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Exp Physiol*. 2013;98:1401–14103. doi: 10.1113/expphysiol.2013.073353.
14. Laurent S.1, Cockcroft J., Bortel L.V. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal* 2006; 27:2588–2605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>
15. Mozos I., Borzak G., Caraba A., Mihaescu R. Arterial stiffness in hematologic malignancies. *OncoTargets and Therapy*. 2017;10: 1381–1388 DOI:10.2147/ott.s126852
16. Chaosuwannakit N., Hamilton C.A., Kimberly S., Lane K.S. et al Aortic Stiffness Increases Upon Receipt of Anthracycline Chemotherapy *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1; 28(1): 166–172. doi: 10.1200/JCO.2009.23.8527
17. Jenei Z., Bárdi E., Magyar M.T., Horváth A. et al. Anthra-cycline causes impaired vascular endothelial function and aortic stiffness in long term survivors of childhood cancer. *Pathol Oncol Res*. 2013;19(3):375–383. doi: 10.1007/s12253-012-9589-6.
18. Taniguchi T., Nakamura T., Sawada T. Arterial stiffness, endothelial dysfunction and recurrent angina post-chemotherapy. *Q J Med*. 2015;108(8):653–655. DOI: 10.1093/qjmed/hcu184
19. Herceg-Cavrak V, Ahel V, Batinica M, Matec L, Kardos D. Increased arterial stiffness in children treated with anthracyclines for malignant disease. *Coll. Antropol*. 2011;35(2):389–395.
20. Gujral D.M., Shah B.N., Chahal N.S., et al. Arterial stiffness as a biomarker of radiation-induced carotid atherosclerosis. *Angiology*. 2016;67(3):266–271. doi: 10.1177/0003319715589520
21. Manganaro R., Cusma Piccione M., Longobardo L. et al. One-year follow up assessment of chemotherapy-related vascular toxicity: an arterial stiffness study. *European Heart Journal Supplements* (2017) 18 (Supplement 3), iii400
22. Авалян А.А., Ощепкова Е.В., Саидова М.А. и др. Оценка субклинической кардиотоксичности антрациклинсодержащей химиотерапии рака молочной железы в зависимости от кумулятивной дозы доксорубина и исходного уровня артериального давления. Системные гипертензии. 2018; 15 (4): 59–64. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000021
23. Arterial elasticity in healthy Chinese. *Chinese Journal of Ultrasonography* 2008; 17(7): 571–575.
24. Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Добровольский А.Б. и др. Артериальная жесткость и «сосудистое старение» во взаимосвязи с коагулогическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, показателями липидного и углеводного обмена в популяции взрослого населения Томска по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиологический вестник*. 2018; №1: 5-15. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20181315-15
25. Wilkinson I. B., MacCallum H., Flint L. et al. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans *Journal of Physiology* 2000; 525.1: 263—270. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00263.x
26. Salvatorelli E., Menna P., Cascegn S. et al. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicinol 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.
27. Floyd J. D., Nguyen D. T., Lobins R. L. et al. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:7685–96. DOI:10.1200/JCO.2005.08.789
28. Huimin Chen, Qi Hua, Haixia Hou Association of Hemoglobin with Ambulatory Arterial Stiffness Index in Untreated Essential Hypertensive Patients Without Anemia *Internal Medicine*. 2011; Vol. 50 Issue 22: 2759-2765 DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300867.593
29. Strazhesko I., A. Staroverova A., E. Borisov E., Orlova Y. Red blood cells count and hemoglobin level are associated with arterial stiffness in healthy subjects. *Journal of Hypertension*. 2018; Vol. 36, e-Supplement 1: e 250-51.
30. Филатова А.Ю., Виценя М.В., Потехина А.В. и др. Атеросклероз брахиоцефальных артерий и артериальная жесткость у больных раком молочной железы. *Кардиология*. 2019;59(1S):43-52. <https://doi.org/10.18087/cardio.2585>

Принята к публикации: 31.10.2019