

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Бродская Т.А., Саталкина Т.С., Гельцер Б.И., Котельников В.Н.

ОЦЕНКА АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ И СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Школа медицины и наук о жизни, Владивосток, Россия

Цель исследования: оценка показателей артериальной ригидности и их взаимосвязь с параметрами суточного мониторинга артериального давления (СМАД) у женщин с впервые выявленным раком молочной железы (РМЖ). **Материал и методы.** Проведено проспективное когортное исследование 158 женщин в возрасте от 27 до 64 лет с медианой 45,4 года с впервые установленным РМЖ IА–IIIВ стадий до проведения химиотерапии. В 1-ю группу вошли 109 больных с нормальным или высоким нормальным «офисным» АД, во 2-ю — 49 женщин с ранее диагностированной гипертонической болезнью (ГБ) I–2-й стадии с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском. Всем пациенткам проводились непрямая артериография и СМАД. **Результаты.** По данным СМАД в 1-й группе у 54 (49,5%) женщин диагностирована «маскированная» артериальная гипертензия (МАГ). У пациенток с МАГ среднесуточный уровень и индекс времени диастолического АД (ДАД) превышал аналогичные показатели при ГБ, а величина утреннего подъема систолического АД (САД) была существенно ниже. У 35,4% обследованных с ГБ скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) была повышенной, а у 17,4% — патологической. При МАГ данные изменения фиксировались в 28,5% и 14,1% случаев соответственно. Расчет отношения шансов показал, что у женщин с нормальным АД вероятность повышения СРПВ > 10 м/с возросла в 1,6 раза, а при коморбидности с МАГ и ГБ — в 2,2 и 2,4 раза соответственно. Риск повышения центрального САД > 125 мм рт. ст. и пульсового АД > 60 мм рт. ст. у больных ГБ был максимальным. **Заключение.** Среди женщин молодого и среднего возраста с впервые диагностированным РМЖ фиксируется значительное число случаев МАГ и ГБ, что определяет необходимость оценки жесткости артерий и суточного профиля АД до начала противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: артериальная ригидность; рак молочной железы; артериальная гипертензия; коморбидность.

Для цитирования: Бродская Т.А., Саталкина Т.С., Гельцер Б.И., Котельников В.Н. Оценка артериальной ригидности и суточного профиля артериального давления у женщин с впервые выявленным раком молочной железы. *Клиническая медицина*. 2023;102(1):40–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-40-47>

Для корреспонденции: Котельников Владимир Николаевич — e-mail: 671235@mail.ru

Tatyana A. Brodskaya, Tatyana S. Satalkina, Boris I. Geltser, Vladimir N. Kotelnikov

ASSESSMENT OF ARTERIAL RIGIDITY AND DAILY PROFILE OF ARTERIAL PRESSURE IN WOMEN WITH NEWLY DETECTED BREAST CANCER

Far Eastern Federal University School of Medicine and Life Sciences, Vladivostok, Russia

Research objective: to evaluate arterial stiffness indicators and its correlation with parameters of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in women with newly diagnosed breast cancer (BC). **Material and methods:** a prospective cohort study in 158 women aged 27 to 64 years with a median age of 45.4 years and newly diagnosed BC at stage IА–IIIВ before chemotherapy was conducted. The first group included 109 patients with normal or high-normal office blood pressure (BP), and the second group included 49 women with previously diagnosed stage 1–2 essential hypertension (EH) with low or moderate cardiovascular risk. All patients underwent indirect arteriography and ABPM. **Results.** According to ABPM data, “masked” arterial hypertension (MAH) was diagnosed in 54 (49.5%) women in the first group. In patients with MAH, the mean daily level and diastolic BP time index exceeded the corresponding indicators in EH, and the magnitude of the morning rise in systolic BP was significantly lower. In 35.4% of the examined patients with EH, the pulse wave velocity (PWV) was increased, and in 17.4% it was pathological. With MAH, these changes were recorded in 28.5% and 14.1% of cases, respectively. The odds ratio showed that in women with normal BP, the probability of an increase in PWV > 10 m/s increased by 1.6 times, and in the presence of comorbidity with MAH and EH, it increased by 2.2 and 2.4 times, respectively. The risk of an increase in central systolic BP > 125 mm Hg and pulse BP > 60 mm Hg was highest in patients with EH. **Conclusion:** Among young and middle-aged women with newly diagnosed BC, a significant number of cases of MAH and EH are detected, which determines the need to evaluate arterial stiffness and daily BP profiles before starting antitumor therapy.

Key words: arterial stiffness; breast cancer; arterial hypertension; comorbidity.

For citation: Brodskaya T.A., Satalkina T.S., Geltser B.I., Kotelnikov V.N. Assessment of arterial rigidity and daily profile of arterial pressure in women with newly detected breast cancer. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(1):40–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-40-47>

For correspondence: Vladimir N. Kotelnikov — e-mail: 671235@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 27.08.2024
Accepted 26.09.2024

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности населения в большинстве стран мира. По данным Всемирной организации здравоохранения, от ССЗ ежегодно погибает около 18 млн человек [1]. Артериальная гипертензия (АГ) доминирует среди факторов риска кардиоваскулярных осложнений и, по данным исследования ЭССЕ-РФ (эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации), фиксируется у 41% женщин в возрасте от 25 до 65 лет [2]. В последние годы у женщин этой возрастной категории значительное влияние на рост показателей смертности оказывает рак молочной железы (РМЖ). Согласно базе данных GLOBOCAN (Global Cancer Statistics), в 2020 г. в мире зарегистрировано 2,3 млн случаев РМЖ, треть из которых закончилась смертельным исходом [3]. Сочетание АГ и РМЖ относится к наиболее частым клиническим вариантам коморбидности ССЗ и злокачественных новообразований (ЗНО) [4]. Кроме того, АГ является одной из основных причин преждевременной смертности больных РМЖ, что обусловлено кардио- и васкулотоксичными эффектами химиотерапии (ХТ) [5]. Следовательно, наличие АГ до начала ХТ может оказывать влияние на выбор схем и объема лечения, а также его эффективность [6]. Важным аспектом этой проблемы является вероятность наличия у больных РМЖ скрытой или «маскированной» АГ (МАГ), которая характеризуется субклиническим поражением органов-мишеней (ПОМ) и развитием сердечно-сосудистых осложнений, не уступающих по частоте регистрации у больных со стабильной АГ [7]. Таким образом, у женщин с РМЖ необходимо выявление потенциальных предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий до начала лечения, что позволит ограничить проявления кардиоваскулярной токсичности ХТ.

В настоящее время доказано, что к надежным критериям, стратифицирующим риск кардиоваскулярных осложнений, относятся показатели ригидности магистральных артерий. С одной стороны, избыточная артериальная жесткость отражает изменения геометрического «портрета» и функции артерий, а с другой — демонстрирует ее влияние на гемодинамику, ассоциированное с увеличением постнагрузки на миокард и ограничением коронарной перфузии [8]. Повышение показателей скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), индекса аугментации (ИА) и центрального систолического артериального давления (цСАД) у онкологических больных является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении смертности от кардиоваскулярных причин, что было доказано в ряде исследований [9]. В последние годы подчеркивается роль избыточной жесткости артерий как общего фактора риска ССЗ и ЗНО [9]. При этом в большинстве исследований патофизиологические взаимосвязи между ССЗ и ЗНО оцениваются с точки зрения прямых кардиотоксических эффектов ХТ. В ряде работ было показано, что у больных ЗНО признаки эндотелиальной дисфункции, коронарного вазоспазма и повышенной жесткости артерий часто предшествуют наруше-

ниям, обусловленным противоопухолевой терапией [10]. Данные изменения обычно связывают с наличием фоновых ССЗ, в том числе АГ, что указывает на необходимость более детальной оценки функционального статуса системы кровообращения у этой категории больных.

Цель исследования состояла в оценке показателей артериальной ригидности и их взаимосвязи с параметрами суточного мониторирования АД (СМАД) у женщин с впервые выявленным РМЖ.

Материал и методы

В проспективное когортное исследование включено 158 женщин в возрасте от 27 до 64 лет с медианой (Me) 45,4 года и 95% доверительным интервалом (ДИ) 39,7–54,6, у которых был впервые диагностирован РМЖ IIА–IIIВ стадий. Обследование выполнялось в ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» до проведения ХТ через 21–30 дней после верификации РМЖ и соответствовало стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г. и было одобрено этическим комитетом Дальневосточного федерального университета (протокол № 1 от 09.12.2021). Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. *Критерии включения в исследование:* женский пол, возраст от 18 до 64 лет, впервые установленный диагноз РМЖ IIА–IIIВ стадий до начала противоопухолевой терапии, наличие информированного согласия на участие в исследовании. *Критерии исключения:* эндокринные заболевания, болезни системы кровообращения (цереброваскулярные, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, симптоматическая АГ), острые инфекционно-воспалительные и хронические заболевания в стадии обострения, IV стадия РМЖ, текущая беременность, период лактации.

Всем пациенткам была проведена непрямая артериография с использованием артериографа TensioClinic с программным обеспечением TensioMed (Венгрия) и СМАД на регистраторе ИАД-01-1 «Валента» (Россия) с измерениями АД в фазу декомпрессии осциллометрическим методом. Анализ пульсовой волны выполняли с помощью компьютерной программы TensioMed. Анализировали следующие показатели артериальной жесткости: СРПВ в аорте, ИА, цСАД, пульсовое давление (ПД), индексы систолической и диастолической площади (ИПС, ИПД), характеризующие объемно-временное соотношение перфузии коронарных артерий в периоды систолы и диастолы. Определялась разница между периферическим и центральным САД (Δ САД). Значения параметров определялись как оптимальные (ИА < -30%; СРПВ < 7,0 м/с), нормальные (ИА от -30 до -10%; СРПВ 7,0–10 м/с), повышенные (ИА от -10 до 10%; СРПВ 10–12 м/с), патологические (ИА > 10%; СРПВ > 12 м/с).

СМАД проводилось в течение 24 ч начиная с 9–10 утра. Интервалы между измерениями составляли 15 мин днем и 30 мин ночью. Анализировали следующие показатели: средний уровень систолического АД (СрСАД)

и диастолического АД (СрДАД) за сутки, вариабельность (Вр) САД и ДАД, индекс времени (ИВ) САД и ДАД, степень их ночного снижения (СНС) и величину утреннего подъема (ВУП).

Пациентки с РМЖ были разделены на две группы. В 1-ю вошли 109 женщин с нормальным или высоким нормальным «офисным» АД, в анамнезе которых отсутствовали зафиксированные эпизоды повышения АД. 2-ю группу составили 49 больных с ранее диагностированной гипертонической болезнью (ГБ) 1–2-й стадии с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE2, получающие стандартную гипотензивную терапию, отвечающую принципам лечения данной категории больных. Группу контроля составили 15 практически здоровых женщин соответствующего возраста.

Проверка статистических гипотез методом Шапиро–Уилка демонстрировала отклонение распределения признаков от нормального. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью описательных методов статистики: Ме и их 95% ДИ, непараметрического теста Манна–Уитни. ДИ рассчитывали методом бутстрепа (bootstrap). Корреляционные связи оценивали с помощью коэффициента Спирмена, а отношение шансов (ОШ) — тестом Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам СМАД среди обследованных с нормальным или высоким нормальным уровнем клинического (офисного) АД было выделено две подгруппы: 1-я

Таблица 1. Показатели СМАД у женщин с РМЖ на фоне нормотензии, ГБ и МАГ (Ме, 95% ДИ)

Table 1. Indicators of carotid-femoral pulse wave velocity in women with metabolic syndrome and normal blood pressure, hypertension, and masked arterial hypertension (Median, 95% CI)

Показатели/Indicators	Нормотензия/ Normotension (n = 55)	МАГ/Masked arterial hypertension (n = 54)	ГБ/Hypertensive disease (n = 49)	p-value
СрСАД сутки, мм рт. ст./Average systolic blood pressure throughout the day, mm Hg	124 [122; 126]	135 [133; 138]	133 [135; 141]	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{1,3} < 0,0001$ $p_{2,3} = 0,14$
СрДАД сутки, мм рт. ст./Average diastolic blood pressure throughout the day, mm Hg	72 [68; 74]	86,4 [84; 91]	79,4 [73; 82]	$p_{1,2} = 0,014$ $p_{1,3} = 0,008$ $p_{2,3} = 0,011$
ИВ САД сутки, %/Heart rate systolic blood pressure throughout the day, %	13 [10; 15]	27,9 [25; 29]	26,5 [23; 28]	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{1,3} < 0,0001$ $p_{2,3} = 0,078$
ИВ ДАД сутки, %/Heart rate diastolic blood pressure throughout the day, %	9,3 [7; 16]	25,2 [23; 43]	19,4 [16; 36]	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{1,3} < 0,0001$ $p_{2,3} = 0,024$
Вр САД сутки, мм рт. ст./Morning systolic blood pressure, mm Hg	8,2 [7; 12]	19,6 [14; 21]	20,7 [15; 23]	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{1,3} < 0,0001$ $p_{2,3} = 0,067$
Вр ДАД сутки, мм рт. ст./Morning diastolic blood pressure, mm Hg	6,1 [5; 10]	15,4 [9; 17]	15,3 [11; 19]	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{1,3} < 0,0001$ $p_{2,3} = 0,54$
СНС САД, %/Night systolic blood pressure, %	15,8 [12; 17]	8,4 [6; 10]	9 [7; 10]	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{1,3} < 0,0001$ $p_{2,3} = 0,07$
СНС ДАД, %/Night diastolic blood pressure, %	11,3 [9; 13]	9,4 [7; 11]	10,3 [10; 12]	$p_{1,2} = 0,038$ $p_{1,3} = 0,042$ $p_{2,3} = 0,064$
ВУП САД, мм рт. ст./Maximum systolic blood pressure, mm Hg	24,5 [22; 26]	29,7 [27; 31]	38,2 [36; 40]	$p_{1,2} = 0,042$ $p_{1,3} < 0,0001$ $p_{2,3} = 0,009$
ВУП ДАД, мм рт. ст./Maximum diastolic blood pressure, mm Hg	10,2 [9; 11]	16,2 [16; 19]	15,7 [13,8; 18]	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{1,3} = 0,002$ $p_{2,3} = 0,074$

Примечание: $p_{1,2,3}$ — достоверность различий между группами; Ме — медиана; ДИ — доверительный интервал; АД — артериальное давление; ГБ — гипертоническая болезнь; МАГ — «маскированная» АГ; СрСАД — средний уровень систолического АД; СрДАД — средний уровень диастолического АД; ИВ — индекс времени; Вр — вариабельность АД; СНС — степень ночного снижения; ВУП — величина утреннего подъема.

объединяла 55 (50,5%) женщин с «истинной» нормотензией, 2-я — 54 (49,5%) с впервые выявленной МАГ (табл. 1).

У большинства — 41 (74%) женщины с МАГ — фиксировалось равномерное распределение эпизодов повышения САД и ДАД в течение суток, что указывало на преобладание систоло-диастолической АГ. Среди обследованных с МАГ и ГБ показатели СрСАД и ИВ САД в течение суток не имели межгрупповых различий, однако последние фиксировались по уровню СрДАД и ИВ ДАД, которые были статистически значимо выше у лиц с МАГ. Параметры variability САД и ДАД у лиц с ГБ и МАГ достоверно не отличались между собой, однако превышали их значения у больных РМЖ. Показатель СНС САД среди обследованных с МАГ и ГБ не имел достоверных отличий и составлял менее 10% (*non-dipper*), что указывало на недостаточное снижение САД в ночные часы. Уровень ВУП САД среди лиц с ГБ был значительно выше, чем в группе МАГ, а значения ВУП ДАД достоверно не различались. Таким образом, результаты СМАД свидетельствовали о высокой распространенности МАГ среди женщин с РМЖ и более высокой диастолической гипербарической нагрузкой у этой когорты больных по сравнению с ГБ.

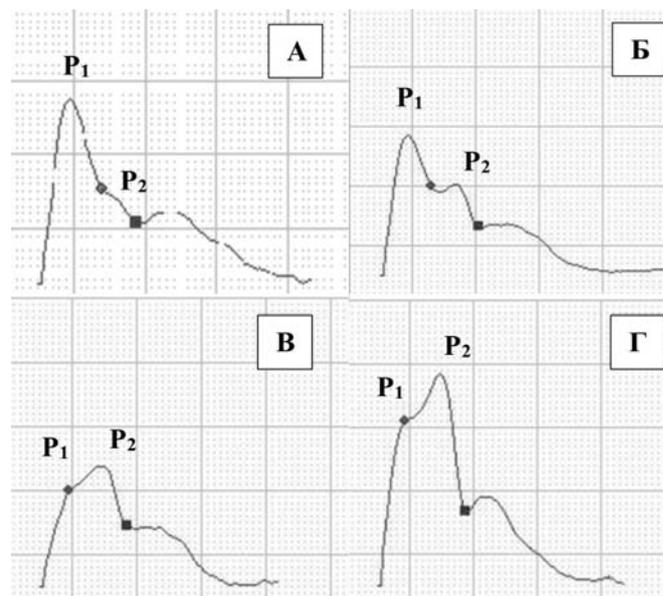
Анализ показателей артериальной ригидности демонстрировал увеличение их значений при сочетании РМЖ с различными вариантами АГ по сравнению с группой больных с нормотензией и здоровыми лицами (табл. 2). Так, у 35,4% обследованных с коморбидностью РМЖ и ГБ уровень СРПВ соответствовал повышенному, а у 17,4% — патологическому. Среди женщин с РМЖ и МАГ показатель СРПВ > 10 м/с имел место у 28,5% больных, а СРПВ > 12 м/с — у 14,1%. Значения ИА также свидетельствовали о более высоком уровне артериальной жесткости у пациенток с МАГ и ГБ по сравнению с группами сравнения. При этом данный показатель был статистически значимо выше среди лиц, страдающих ГБ. Показатель Δ САД в группах МАГ и ГБ был наименьшим, а уровень ПД — наибольшим, что указывает на ремоделирование сосудов эластического типа. При сочетании РМЖ с МАГ или ГБ наблюдалось статистически значимое повышение отношения ИПС/ИПД, косвенно свидетельствующее об ограничении коронарной перфузии у этой категории больных.

Контурный анализ пульсовых волн, полученных методом неинвазивной артериографии, показал, что у здоровых женщин отчетливо выражен пик прямой пульсовой волны, а пик отраженной — сглажен (рис. А). У больных РМЖ с нормальным уровнем АД пик отраженной аортальной пульсовой волны по амплитуде был значительно меньше и далеко позади прямой, что отражает нормальное соотношение эластических и жесткостных свойств артериального русла (рис. Б). У женщин с МАГ пик возвратной волны не только приближался, но и опережал пик прямой волны (рис. В). Именно такое сглаживание и инверсия физиологического соотношения прямых и обратных пульсовых волн в аорте отражает ограничение эластичности стенок аорты и повышение жесткости центрального сегмента артериального русла, что является од-

ним из ранних признаков эскалации кардиоваскулярного риска, обусловленного сосудистым ремоделированием [6, 8]. Наиболее заметное изменение формы и соотношения пиков наблюдалось при сочетании РМЖ с ГБ (рис. Г).

Расчет ОШ свидетельствовал о неравнозначной ассоциации параметров артериальной ригидности с РМЖ на фоне нормотензии, МАГ или ГБ (табл. 3). По отношению к группе контроля у женщин с РМЖ и нормальным уровнем АД вероятность повышения СРПВ > 10 м/с возрастала в 1,6 раза, а при коморбидности с МАГ и ГБ — в 2,2 и 2,4 раза соответственно. Риск повышения Δ САД > 125 мм рт. ст. и ПД > 60 мм рт. ст. у больных с сочетанием РМЖ и ГБ был статистически значимо выше, чем при коморбидности РМЖ и МАГ, а вероятность превышения нормативных величин ИА и ИПС/ИПД была равнозначной.

Корреляционный анализ позволил установить наличие прямых взаимосвязей различной интенсивности между отдельными показателями СМАД и артериальной ригидности. У женщин с сочетанием РМЖ и МАГ корреляции средней силы фиксировались между ИА и ВрСАД ($r = 0,54$; $p = 0,028$), СРПВ и ИВ ДАД ($r = 0,58$; $p = 0,04$). Менее заметные взаимосвязи имели место у показателей Δ САД и СрСАД ($r = 0,48$; $p = 0,036$), Δ САД и ИВ САД ($r = 0,46$; $p = 0,042$). Аналогичные отношения регистрировались между СрДАД и ИПС/ИПД ($r = 0,51$; $p = 0,036$), ПД и ИВ САД ($r = 0,42$; $p = 0,029$). При коморбидности РМЖ и ГБ интенсивность взаимосвязей возрастала между Δ САД и СрСАД ($r = 0,69$; $p = 0,028$) и Δ САД и ИВ САД



Типичные формы пульсовой волны по данным неинвазивной артериографии у женщин с РМЖ на фоне нормотензии, МАГ и ГБ: А — здоровые женщины; Б — РМЖ + нормотензия; В — РМЖ + МАГ; Г — РМЖ + ГБ; P1 — пик прямой пульсовой волны; P2 — пик отраженной пульсовой волны

Typical forms of pulse wave according to indirect arteriography data in women with metabolic syndrome and normal blood pressure, masked arterial hypertension, and hypertension: А — healthy women; Б — metabolic syndrome + normal blood pressure; В — metabolic syndrome + masked arterial hypertension; Г — metabolic syndrome + hypertension; P1 — peak of forward wave; P2 — peak of reflected wave

Таблица 2. Параметры артериальной ригидности у женщин с РМЖ на фоне нормотензии, ГБ и МАГ (Ме, 95% ДИ)
Table 2. Parameters of arterial stiffness in women with metabolic syndrome and normal blood pressure, hypertension, and masked arterial hypertension (Median, 95% CI)

Показатель/Indicator	РМЖ/Metabolic syndrome			Группа контроля/ Control group (n = 15)	p-value
	Нормотензия/ Normotension (n = 55)	МАГ/Masked arterial hypertension (n = 54)	ГБ/Hypertensive disease (n = 49)		
СРПВ, м/с/ AVPS, m/s	6,4 [5,6; 6,8]	9,13 [8,67; 9,54]	10,82 [10,34; 11,28]	5,9 [5,3; 6,4]	$p_{1,2} = 0,0034$ $p_{1,3} = 0,0048$ $p_{1,4} = 0,058$ $p_{2,3} = 0,047$ $p_{2,4} = 0,002$ $p_{3,4} = 0,0014$
СРПВ >10 м/с, абс. (%)/ AVPS >10 m/s, abs	1 (2)	15 (28,5)	17 (35,4)	–	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{1,3} < 0,0001$ $p_{2,3} = 0,037$;
СРПВ >12 м/с, абс. (%)/ AVPS >12 m/s, abs	–	7 (14,1)	8 (17,4)	–	$p_{2,3} = 0,007$
ИА, %/IA, %	–35,33 [–34,73; 36,48]	9,82 [9,04; 10,52]	13,65 [12,97; 14,25]	–48 [–47,4; 48,7]	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{1,3} < 0,0001$ $p_{1,4} = 0,023$ $p_{2,3} = 0,047$ $p_{2,4} < 0,0001$ $p_{3,4} < 0,0001$
ПД, мм рт. ст./PP, mm Hg	41,1 [39,6; 41,7]	55,7 [55,3; 56,2]	53,3 [52,7; 53,8]	37,3 [36,8; 37,7]	$p_{1,2} = 0,009$ $p_{1,3} = 0,0071$ $p_{1,4} = 0,038$ $p_{2,3} = 0,073$; $p_{2,4} = 0,0083$ $p_{3,4} = 0,0079$
цСАД, мм рт. ст./сSBP, mm Hg	112,63 [111,5; 113,1]	135,27 [134,7; 136,4]	128,78 [127,5; 129,3]	97,5 [96,7; 98,0]	$p_{1,2} = 0,016$ $p_{1,3} = 0,003$ $p_{1,4} = 0,023$ $p_{2,3} = 0,046$ $p_{2,4} < 0,0001$ $p_{3,4} < 0,0001$
Δ САД, мм рт. ст./ Δ SBP, mm Hg	10,4 [9,6; 11,2]	4,02 [3,63; 4,27]	5,45 [5,03; 5,84]	11,48 [11,04; 11,86]	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{1,3} < 0,0001$ $p_{1,4} = 0,43$ $p_{2,3} = 0,46$ $p_{2,4} < 0,0001$ $p_{3,4} < 0,0001$
ИПС, %/PPS, %	39,04 [38,56; 39,82]	46,36 [45,87; 47,452]	50,77 [49,88; 51,36]	34,67 [33,93; 35,37]	$p_{1,2} = 0,0061$ $p_{1,3} = 0,0079$ $p_{1,4} = 0,063$ $p_{2,3} = 0,059$ $p_{2,4} = 0,004$ $p_{3,4} = 0,023$
ИПД, %/PPD, %	60,96 [60,14; 61,52]	53,64 [52,78; 54,38]	49,23 [48,47; 50,63]	65,30 [64,93; 65,94]	$p_{1,2} = 0,018$ $p_{1,3} = 0,03$ $p_{1,4} = 0,07$ $p_{2,3} = 0,065$ $p_{2,4} = 0,006$ $p_{3,4} = 0,0041$
ИПС/ИПД, усл. ед./PPS/ PPD, arbitrary unit	0,64 [0,25; 0,93]	0,86 [0,47; 1,42]	1,03 [0,83; 1,57]	0,57 [0,26; 0,94]	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{1,3} = 0,004$ $p_{1,4} = 0,01$ $p_{2,3} = 0,037$ $p_{2,4} = 0,0012$ $p_{3,4} = 0,0034$

Примечание: $p_{1,2,3,4}$ — достоверность различий между группами; Ме — медиана; ДИ — доверительный интервал; АД — артериальное давление; ГБ — гипертоническая болезнь; МАГ — «маскированная» АГ; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; ИА — индекс аугментации; ПД — пульсовое давление; цСАД — центральное систолическое артериальное давление; Δ САД — разница между периферическим и центральным САД; ИПС — индекс систолической площади; ИПД — индекс диастолической площади.

($r = 0,64$; $p = 0,041$). Результаты анализа подтверждают известные представления о патофизиологическом значении повышения краткосрочной вариабельности АД и продолжительности гипербарической нагрузки в ремоделировании артериального русла не только при устойчивой АГ, но и при МАГ [12].

Обсуждение

Результаты исследования указывают на высокую распространенность АГ среди женщин с впервые выявленным РМЖ. По данным литературы, у женщин молодого и среднего возраста коморбидность АГ и РМЖ фиксируется в 37% случаев, а среди пациенток пожилого возраста этот показатель достигает 74% [13]. Анализ показателей СМАД демонстрировал наличие МАГ почти у 50% обследованных с нормальным и высоким нормальным уровнем клинического АД, что подчеркивает необходимость оценки исходного функционального статуса системы кровообращения до проведения противоопухолевой терапии. Возрастающий интерес к более детальному изучению механизмов коморбидности РМЖ и АГ связан с наличием перекрестных путей патогенеза, что определяет неслучайность сочетания этих заболеваний [4]. Хроническое системное воспаление относится к типовым патологическим процессам, участвующим в развитии как АГ, так и РМЖ, способствуя повреждению сосудистого эндотелия и нарушению эластичности артериального русла. К другим механизмам, ассоциированным с повышением артериальной жесткости и канцерогенезом, относят митохондриальную дисфункцию, оксидативный стресс, дерегуляцию процессов репарации и защиты клеток [4, 9]. С избыточной жесткостью центральных артерий связаны также процессы ускоренного клеточного старения, характерные для большинства хронических неинфекцион-

ных заболеваний, в том числе АГ и РМЖ, среди которых особое значение принадлежит геномной нестабильности, ускорению процессов укорочения теломер, эпигенетическим изменениям, потере протеостаза, утрате межклеточной коммуникации, истощению стволовых клеток, расширению пула стареющих клеток [13–15].

Избыточная ригидность центральных артерий (и прежде всего аорты) является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности и важным патофизиологическим звеном формирования и прогрессирования АГ [6, 8]. Установленное нами увеличение СРПВ у пациенток с РМЖ отражает ухудшение демпфирующих свойств аорты, а показатель ИА, характеризующий соотношение прямой и отраженной пульсовых волн, является одним из индикаторов функционального состояния сосудистого эндотелия. Повышение уровня данных параметров у женщин с сочетанием РМЖ, МАГ или ГБ свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции и структурных изменениях артериального русла еще до начала противоопухолевого лечения. Результаты крупномасштабного обсервационного исследования показали положительную линейную связь между высоким уровнем СРПВ и риском развития ЗНО [16].

Расчет отношения шансов показал более высокую вероятность наличия избыточной артериальной ригидности при сочетании РМЖ с ГБ или впервые диагностированной МАГ по сравнению с нормотензивными лицами. Вместе с тем риск избыточной жесткости артерий возрастал и у женщин с РМЖ на фоне нормотензии. Ранее было показано, что повышенная жесткость артерий увеличивает амплитуду волны давления в аорте и ПД, что приводит к повышению цСАД и последующей диастолической дисфункции левого желудочка за счет его концентрического ремоделирования и гипертрофии [17].

Таблица 3. Отношение шансов ассоциации показателей артериальной ригидности с РМЖ на фоне нормотензии, МАГ и ГБ (Me, 95% ДИ)

Table 3. Odds ratio for the association of arterial stiffness parameters with metabolic syndrome in women with normal blood pressure, masked arterial hypertension, and hypertension (Median, 95% CI)

Показатели/Indicators	Нормотензия/Normotension ($n = 55$)	МАГ/Masked arterial hypertension ($n = 54$)	ГБ/Hypertensive disease ($n = 49$)	p -value
СРПВ > 10 м/с/ AVPS >10 м/с,	1,6 [1,4; 1,87]	2,2 [1,84; 2,4]	2,4 [1,7; 3,9]	$p_{1,2} = 0,036$ $p_{1,3} = 0,024$ $p_{2,3} = 0,056$
ИА > -10%/IAao > -10%	0,91 [0,7; 1,2]	2,8 [2,25; 2,27]	2,72 [2,2; 3,1]	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{1,3} \leq 0,0001$ $p_{2,3} = 0,87$
ПД > 60 мм рт. ст./ PP > 60 mm Hg	1,76 [1,5; 1,92]	3,5 [3,21; 4,87]	4,1 [3,3; 3,75]	$p_{1,2} = 0,021$ $p_{1,3} = 0,007$ $p_{2,3} = 0,038$
цСАД > 125 мм рт. ст./ сSBP > 125 mm Hg	1,12 [0,9; 1,46]	1,8 [1,4; 2,2]	2,6 [2,4; 3,4]	$p_{1,2} = 0,12$ $p_{1,3} = 0,011$ $p_{2,3} = 0,042$
ИПС/ИПД > 1, усл. ед./ PPS/PPD > 1 arbitrary unit	0,63 [0,54; 0,75]	2,4 [1,7; 2,8]	2,24 [2,05; 2,51]	$p_{1,2} = 0,04$ $p_{1,3} = 0,011$ $p_{2,3} = 0,063$

Примечание: $p_{1,2,3,4}$ — достоверность различий между группами; ДИ — доверительный интервал; ГБ — гипертоническая болезнь; МАГ — «маскированная» АГ; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ИА — индекс аугментации; ПД — пульсовое давление; цСАД — центральное систолическое артериальное давление; ИПС — индекс систолической площади; ИПД — индекс диастолической площади.

Известно, что при АГ снижается эластичность центральных артерий, что приводит к повышению цСАД и снижению различий между уровнем центрального и периферического САД, что наблюдалось в исследуемых группах женщин с РМЖ, МАГ и ГБ. Показатель цСАД является одним из актуальных маркеров сердечно-сосудистого риска [18]. В ранее проведенных исследованиях указывалось также на прямую взаимосвязь повышения ПД с гипертрофией левого желудочка, нарушением коронарной перфузии, ремоделированием экстракраниальных и интракраниальных артерий [19].

Результаты нашего исследования подтверждают ценность показателей жесткости артерий в качестве предикторов их субклинического повреждения у женщин с РМЖ до начала лечения, так как планируемые режимы ХТ обладают различной кардиоваскулярной токсичностью, что может влиять на выбор схем противоопухолевой терапии [20]. Контурный анализ аортальных пульсовых волн позволяет получить важную функциональную характеристику сосудистого статуса на доклинических стадиях. Раннее выявление повышенной жесткости артерий, которая чаще всего фиксируется при коморбидности РМЖ с МАГ и устойчивой АГ, требует соответствующей коррекции, позволяющей ограничить риски сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с предстоящей ХТ. Относительная простота измерения показателей жесткости артерий в амбулаторных условиях делает его ценным инструментом для оценки риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий у больных с РМЖ.

Заключение

Среди женщин молодого и среднего возраста с впервые диагностированным РМЖ до начала противоопухолевой терапии выявляется значительное число случаев МАГ и ГБ, что подтверждает актуальность проблемы коморбидности этих заболеваний. Показатели артериальной ригидности, патогенетически связанной с АГ, могут служить предикторами сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с предстоящей ХТ. С учетом этих данных у женщин с РМЖ необходима комплексная оценка суточного профиля АД и ригидности артериального русла, что позволит более точно определить риск кардиоваскулярной токсичности до проведения ХТ и в динамике лечения. Междисциплинарная кооперация кардиологов и онкологов по фундаментальным и прикладным направлениям коморбидности АГ и РМЖ позволит персонифицировать алгоритмы профилактики, диагностики и лечения этих патологий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках проекта FZNS-2023-0010 Госзадания ДВФУ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mensah G.A., Roth G.A., Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74(20):2529–2532. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.009
- Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., Шальнова С.А., Девев А.Д., Баранова Е.И. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации — важность выбора критериев диагностики. *Кардиология.* 2019;59(6):5–11. [Erina A.M., Rotar O.P., Solntsev V.N., Shalnova S.A., Deev A.D., Baranova E.I. et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russian Federation — importance of choice of criteria of diagnosis. *Kardiologiya.* 2019;59(6):5–11. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2019.6.2595
- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71(3):209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
- Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Саталкина Т.С., Кныш С.В., Шекунова О.И. Артериальная гипертензия и рак молочной железы у женщин: механизмы коморбидности и лекарственной ятрогении. *Артериальная гипертензия.* 2022;28(2):147–156. [Brodskaya T.A., Geltser B.I., Satalkina T.S., Knysh S.V., Shekunova O.I. Hypertension and breast cancer in women: mechanisms of comorbidity and drug iatrogenism. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2022;28(2):147–156. (In Russian)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2022-28-2-147-156
- Mehta L.S., Watson K.E., Barac A., Beckie T.M., Bittner V., Cruz-Flores S. et al. American heart association cardiovascular disease in women and special populations committee of the council on clinical cardiology; council on cardiovascular and stroke nursing; and council on quality of care and outcomes research. cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect: a scientific statement from the american heart association. *Circulation.* 2018;137(8):e30–e66. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000556
- Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллузок М.Ф., Баранова И.В. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9):152–233. [Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., Shupenina E.Yu., Balluzek M.F., Baranova I.V. et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity in anticancer therapy. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal.* 2021;26(9):152–233. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4703
- Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Котельников В.Н., Ветрова О.О., Орлова-Ильинская В.В., Карпов Р.С. Фенотипирование «маскированной» артериальной гипертензии по результатам кластеризации данных суточного мониторирования артериального давления. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):57–62. [Geltser B.I., Shakhgelydyan K.I., Kotelnikov V.N., Vetrova O.O., Orlova-Ilyinskaya V.V., Karpov R.S. Phenotyping of “masked” arterial hypertension according to the results of clustering data of 24-hour arterial pressure monitoring. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal.* 2020;25(3):57–62. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3286
- Chirinos J.A., Segers P., Hughes T., Townsend R. Large-artery stiffness in health and disease: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74(9):1237–1263. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.012
- Parr S.K., Steele C.C., Hammond S.T., Turpin V.R.G., Ade C.J. Arterial stiffness is associated with cardiovascular and cancer mortality in cancer patients: Insight from NHANESIII. *J. Cardiol. Hypertens.* 2021;9:100085. DOI: 10.1016/j.jch.2021.100085
- Саталкина Т.С., Бродская Т.А., Гельцер Б.И. Артериальная гипертензия и противоопухолевая лекарственная терапия: патофизиологические взаимосвязи и клиническое значение. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2022;4:5–10. [Satalkina T.S., Brodskaya T.A., Geltser B.I. Arterial hypertension and anticancer drug therapy: pathophysiological relationships and clinical significance. *Pacific Medical Journal.* 2022;4:5–10. (In Russian)]. DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-5-10
- Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Остроумова Т.М., Кочетков А.И. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии. *Кардиология.* 2017;57(12):62–72. [Ostroumova O.D., Borisova E.V., Ostroumova T.M., Kochetkov A.I. Day-to-day blood pressure variability: prognostic value, assessment methods, and impact of antihypertensive therapy.

- Kardiologiya*. 2017;57(12):62–72. (In Russian). DOI: 10.18087/cardio.2017.12.10068
12. Kozłowska K., Kozłowski L., Małyżko J. Hypertension prevalence in early breast cancer patients undergoing primary surgery. *Adv. Med. Sci.* 2019;64(1):32–36. DOI: 10.1016/j.advms.2018.10.003
 13. Zhu Y., Liu X., Ding X., Wang F., Geng X. Telomere and its role in the aging pathways: telomere shortening, cell senescence and mitochondria dysfunction. *Biogerontology*. 2019;20(1):1–16. DOI: 10.1007/s10522-018-9769-1
 14. Cloonan S.M., Kim K., Esteves P., Trian T., Barnes P.J. Mitochondrial dysfunction in lung ageing and disease. *Eur. Respir. Rev.* 2020;29:200165. DOI: 10.1183/16000617.0165-2020
 15. Prousi G.S., Joshi A.M., Atti V., Addison D., Brown S.A., Guha A., Patel B. Vascular inflammation, cancer, and cardiovascular diseases. *Curr. Oncol. Rep.* 2023. DOI: 10.1007/s11912-023-01426-0
 16. Jiang Y., Xing A., Hidru T.H. et al. The association between arterial stiffness and cancer occurrence: Data from Kailuan cohort study. *Front Cardiovasc. Med.* 2023;10:1112047. Published 2023 Mar 1. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1112047
 17. Humphrey J.D., Harrison D.G., Figueroa C.A., Lacolley P., Laurent S. Central artery stiffness in hypertension and aging: a problem with cause and consequence. *Circ. Res.* 2016;118(3):379–381. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307722
 18. Bulas J., Potocarova M., Kupcova V., Gaspar L., Wimmer G., Murin J. Central systolic blood pressure increases with aortic stiffness. *Bratisl. Lek. Listy*. 2019;120(12):894–898. DOI: 10.4149/BLL_2019_150
 19. Omboni S., Posokhov I., Parati G., Arystan A., Tan I., Barkan V. et al. Variable association of 24-h peripheral and central hemodynamics and stiffness with hypertension-mediated organ damage: the VASOTENS Registry. *J. Hypertens.* 2020;38(4):701–15. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002312
 20. Souza C.A., Simões R., Borges K.B.G., Oliveira A.N., Zogeib J.B., Alves B. et al. Arterial stiffness use for early monitoring of cardiovascular adverse events due to anthracycline chemotherapy in breast cancer patients. a pilot study. *Arq. Bras. Cardiol.* 2018;111(5):721–728. DOI: 10.5935/abc.20180168

Поступила 27.08.2023

Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Бродская Татьяна Александровна — д-р мед. наук, доцент, профессор департамента клинической медицины Школы медицины и наук о жизни ДВФУ, <https://orcid.org/0000-0002-9836-6339>

Татьяна А. Бродская — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor, Department of Clinical Medicine, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (FEFU), <https://orcid.org/0000-0002-9836-6339>

Саталкина Татьяна Сергеевна — врач-онколог, аспирант департамента клинической медицины Школы медицины и наук о жизни ДВФУ, <https://orcid.org/0000-0002-5192-4911>

Tatyana S. Satalkina — oncologist, graduate student of the Department of Clinical Medicine, School of Medicine and Life Sciences, FEFU, <https://orcid.org/0000-0002-5192-4911>

Гельцер Борис Израйлевич — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе Школы медицины и наук о жизни ДВФУ, <https://orcid.org/0000-0002-9250-557X>

Boris I. Geltser — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research, School of Medicine and Life Sciences, FEFU, <https://orcid.org/0000-0002-9250-557X>

Котельников Владимир Николаевич — д-р мед. наук, профессор департамента клинической медицины Школы медицины и наук о жизни ДВФУ, <https://orcid.org/0000-0001-5830-1322>

Vladimir N. Kotelnikov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Medicine, School of Medicine and Life Sciences, FEFU, <https://orcid.org/0000-0001-5830-1322>