

Филатова А. Ю.¹, Виценя М. В.¹, Потехина А. В.¹, Гаврюшина С. В.¹,
Пылаева Е. А.¹, Пестова А. Б.¹, Стенина М. Б.², Фролова М. А.², Щинова А. М.¹,
Клесарева Е. А.¹, Афанасьева О. И.¹, Арефьева Т. И.¹, Агеев Ф. Т.¹

¹ – ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а,

² – ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

АТЕРОСКЛЕРОЗ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ключевые слова: атеросклероз, артериальная жесткость, противоопухолевая терапия, лучевая терапия, Лп(а), Т-лимфоциты, рак молочной железы

Ссылка для цитирования: Филатова А. Ю., Виценя М. В., Потехина А. В., Гаврюшина С. В., Пылаева Е. А., Пестова А. Б. и др.

Атеросклероз брахиоцефальных артерий и артериальная жесткость у больных раком молочной железы. *Кардиология*. 2019;59(1S):43–52

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистая токсичность противоопухолевого лечения является одной из важных проблем клинической онкологии. Прогрессирование атеросклероза продемонстрировано при онкозаболеваниях и химиотерапии. *Цель.* Оценить состояние сосудистой стенки и определить предикторы развития атеросклероза брахиоцефальных артерий в процессе противоопухолевой терапии у больных раком молочной железы (РМЖ). *Материал и методы.* В исследовании приняли участие 43 больных с впервые выявленным РМЖ II–III стадий с гиперэкспрессией HER2; медиана возраста 50 (40;57) лет. Всем больным проводилась неоадьювантная лекарственная терапия с включением антрациклинов, таксанов и трастузумаба с последующим оперативным вмешательством, лучевой и гормональной терапией по показаниям. До начала противоопухолевой терапии проведено общеклиническое обследование и оценены показатели липидного спектра, концентрация липопротеида (а) [Лп(а)] в сыворотке крови и уровень аутоантител IgM и IgG против апоВ100-содержащих липопротеидов и их окисленных модификаций. Параметры сосудистой жесткости (скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном (СПВкф) и плече-лодыжечном (СПВпл) сегментах, показатели центрального давления), толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) и степень стенозирования брахиоцефальных артерий определяли исходно и на каждом этапе противоопухолевой терапии. Критерием прогрессирования атеросклероза считали появление нового стеноза ($\geq 15\%$) или увеличение степени имеющегося на 5% и более; увеличение ТИМ $\geq 0,1$ мм. У 17 больных РМЖ до начала неоадьювантной терапии и 20 здоровых женщин были оценены показатели клеточного иммунитета (иммунофенотипирование лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии), показатели липидного спектра, концентрация Лп(а) в сыворотке крови и уровень аутоантител IgM и IgG против апоВ100-содержащих липопротеидов и их окисленных модификаций, а также СПВкф и СПВпл. *Результаты.* Больные РМЖ и здоровые женщины были сопоставимы по наличию традиционных ФР ССЗ, однако различались по СПВпл и СПВкф ($p < 0,05$). У больных РМЖ отмечалась активация Т-клеточного иммунитета со стимуляцией субпопуляций как с провоспалительными, так и с регуляторными свойствами ($p < 0,05$). В общей группе исследуемых выявлены прямые взаимосвязи содержания активированных Т-лимфоцитов (Тх-акт), Т-хелперов (Тх) 1 и СПВпл ($p < 0,05$), Тх-акт, Тх1 и Тх2 и СПВкф ($p < 0,05$). В процессе противоопухолевой терапии отмечалось снижение САД, центрального САД, ДАД, СПВкф и СПВпл, которое нивелировалось к окончанию периода наблюдения для САД, центрального САД, СПВкф; отмечалось временное повышение ЧСС. В процессе противоопухолевой терапии у больных РМЖ было отмечено прогрессирование атеросклероза: у 22 (51%) – увеличение ТИМ, у 26 (60%) – появление новой и/или увеличение имеющейся атеросклеротической бляшки. Уровень Лп(а) выше 12,8 мг/дл ассоциировался с увеличением ТИМ. Возраст старше 48 лет и проведение лучевой терапии являлись предикторами увеличения ТИМ и прогрессирования атеросклероза ($p < 0,05$). *Выводы.* У больных РМЖ отмечается увеличение жесткости сосудистой стенки, которое ассоциируется с активацией эффекторных популяций Т-лимфоцитов, причем отмечается повышение содержания как проатерогенных, так и антиатерогенных субпопуляций Т-клеток. Уровень Лп(а) выше 12,8 мг/дл ассоциируется с прогрессией атеросклероза брахиоцефальных артерий, что требует проведения дальнейших исследований. У больных РМЖ возраст и лучевая терапия являются ФР прогрессирования атеросклероза брахиоцефальных артерий, ассоциированного с противоопухолевой терапией.

Filatova A. Yu.¹, Vitsenya M. V.¹, Potekhina A. V.¹, Gavryushina S. V.¹, Pylaeva E. A.¹, Pestova A. B.¹,
Stenina M. B.², Frolova M. A.², Shchinova A. M.¹, Klesareva E. A.¹, Afanasieva O. I.¹, Arefieva T. I.¹, Ageev F. T.¹

¹ – FSBO National Medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation,
Moscow, 3rd Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552, Russia,

² – N. N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology of the Health Ministry of Russia, Moscow

ATHEROSCLEROSIS OF BRACHIOCEPHALIC ARTERIES AND ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

Keywords: atherosclerosis, arterial stiffness, anticancer therapy, radiation therapy, Lp(a), T-lymphocytes, breast cancer

For citation: Filatova A. Yu., Vitsenya M. V., Potekhina A. V., Gavryushina S. V., Pylaeva E. A., Pestova A. B. et al.

Atherosclerosis of brachiocephalic arteries and arterial stiffness in patients with breast cancer. *Kardiologiya*. 2019;59(1S):43–52

SUMMARY

Cardiovascular toxicity is one of the important problems of clinical oncology. Atherosclerosis progression was demonstrated in patients with cancer and chemotherapy. *The aim* – to evaluate the vascular wall characteristics and to determine the predictors of AS of brachiocephalic arteries progression during anticancer therapy in patients with breast cancer. *Methods*. The study involved 43 patients with newly diagnosed breast cancer (BC) (II–III stage) with overexpression of HER2; median age 50 (40;57) years. All patients underwent neoadjuvant drug therapy with anthracyclines, taxanes and trastuzumab followed by surgery, radiation and hormone therapy according to the indications. Before anticancer therapy the general clinical examination was conducted and lipid profile, plasma lipoprotein (a) [Lp(a)] level, titres of autoantibodies IgM and IgG to lipoproteins and their oxidized derivatives were estimated. The vascular wall stiffness (pulse wave velocity on the carotid-femoral (PWVcf) and shoulder-ankle (PWVsa) segments, the central pressure, carotid intima-media thickness (CIMT) and the degree of stenosis of the brachiocephalic arteries) were determined at baseline and at each stage of anticancer therapy. The atherosclerosis progression was determined if the new stenosis ($\geq 15\%$) or increase of preexisting stenosis ($\geq 5\%$) were revealed; CIMT increase ≥ 0.1 mm. The parameters of cellular immunity (peripheral blood lymphocyte phenotyping via direct immunofluorescence and flow cytometry), lipid spectrum parameters, serum concentration of Lp (a), autoantibodies IgM and IgG against lipoproteins and their oxidized derivatives, as well as PWVcf and PWVsa were assessed in 17 BC patients before the onset of neoadjuvant therapy and in 20 healthy women. *Results*. BC patients and healthy women were comparable in traditional cardiovascular risk factors but differed in PWVsa and PWVcf levels ($p < 0.05$). In BC patients the activation of T-cell immunity with the stimulation of both subpopulations with pro-inflammatory and regulatory properties was observed ($p < 0.05$). The direct correlations between the content of activated T-lymphocytes (Th-act), T-helpers (Th) 1 and PWVsa ($p < 0.05$), as well as Th-act, Th1 and Th2 and PWVcf ($p < 0.05$) were revealed in the general group. The decrease of systolic blood pressure (SBP), central SBP (SBPc), central diastolic blood pressure (DBPc), PWVcf and PWVsa levels accompanied with a temporary heart rate increase were observed during anticancer therapy; SBP, SBPc, PWVcf levels restored by the end of the follow-up period. The CIMT increase was detected in 22 (51%), and the atherosclerosis progression in 26 (60%) BC patients during anticancer therapy. Lp (a) level above 12.8 mg/dl was associated with CIMT increase ($p < 0.05$). Age > 48 years and radiation therapy were risk factors for CIMT increase and atherosclerosis progression ($p < 0.05$), respectively. *Conclusions*. The vascular stiffness is increased in BC patients, which is associated with the activation of effector subpopulations of T-lymphocytes and the elevation of circulating level of both pro-atherogenic and anti-atherogenic T-cells. The level of Lp (a) above 12.8 mg/dl is associated with atherosclerosis progression, which requires further research. Age and radiation therapy are the risk factors for atherosclerosis progression during anticancer therapy.

Возможности ранней диагностики и совершенствующиеся подходы к лечению приводят к неуклонному росту числа пациентов, перенесших онкологическое заболевание. Согласно современным представлениям, число пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни 10 лет и более нарастает и по расчетным данным к 2025 году превысит 18 млн. человек [1]. В случае обнаружения и начала лечения на ранних стадиях прогноз пациентов с онкологическими заболеваниями может быть более благоприятным, нежели у пациентов, страдающих некоторыми болезнями системы кровообращения. Так, 5-летняя выживаемость больных раком молочной железы (РМЖ) в случае своевременной постановки диагноза превышает 85% [2], в то время как при СН этот показатель остается на уровне 50% [3]. На всех этапах лечения и после его завершения большинство онкологических пациентов являются больными повышенного сердечно-сосудистого риска. Согласно клиническим рекомендациям Американского онкологического общества, пациенты, перенесшие РМЖ, имеют высокий риск ССЗ [4], что требует разработки алгоритмов кардиологического ведения данной категории больных.

Признанные сердечно-сосудистые ФР – ожирение, СД, АГ и курение – могут значимо увеличивать риск

возникновения многих онкологических заболеваний [5]. ССЗ и РМЖ имеют общие ФР, такие как возраст, курение и заместительная гормональная терапия [6]. Общими патогенетическими механизмами выступают воспаление, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, нарушение апоптоза, приводящие к повышенной или неконтролируемой клеточной пролиферации, а также – дисрегуляция ангиогенеза, эпигенетические и другие факторы [7].

Большинство современных исследований в области кардиоонкологии ставят своей целью раннее выявление и профилактику сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии, существенно ухудшающих качество жизни и прогноз больных. В работах, посвященных кардиотоксичности у больных РМЖ, основное внимание уделяется дисфункции ЛЖ и СН [8, 9]. В то же время общность ФР РМЖ и атеросклероза, а также наличие сосудистой токсичности противоопухолевых средств диктуют необходимость изучения состояния сосудистой стенки, динамики атеросклеротического процесса во время и после завершения противоопухолевого лечения.

В настоящее время известны многие факторы, которые, помимо традиционных, вносят вклад в развитие и про-

грессирование атеросклероза. Так, в многочисленных исследованиях доказано участие клеток иммунной системы в процессах воспаления и атеросклероза. Среди минорных субпопуляций Т-лимфоцитов выделяют Т-клетки с регуляторными свойствами (FoxP3+ регуляторные Т-клетки (Трег), ИЛ-10 продуцирующие Т-лимфоциты), оказывающие противовоспалительное действие [10, 11], и эффекторные Т-клетки [Т-хелперы (Тх) 17, Тх1, активированные Т-хелперные клетки (Тх-акт)], оказывающие провоспалительное влияние и способствующие активному течению атеросклеротического процесса [10, 11]. Повышенный уровень липопротеида (а) [Лп (а)] сопряжен с риском раннего развития атеросклероза и его осложнений [12].

Сосудистая жесткость является интегральным показателем сердечно-сосудистого риска, и повышенное значение ее показателей, таких как скорость пульсовой волны (СПВ), индекс аугментации, центральное САД (цСАД) и центральное ДАД (цДАД), отражает субклиническое поражение сердечно-сосудистой системы [13]. Имеются данные о повышении жесткости магистральных артерий у больных онкологическими заболеваниями [14].

Комплексная оценка состояния сосудистой стенки может иметь важное клиническое значение как на этапе первичного клинического обследования онкобольного, так и для мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы в процессе проведения противоопухолевой терапии и после ее окончания.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния сосудистой стенки и определение предикторов развития атеросклероза брахиоцефальных артерий в процессе противоопухолевой терапии у больных РМЖ.

Материалы и методы

В исследование были включены 43 больных местно-распространенным первично неоперабельным РМЖ (II–III стадии) с гиперэкспрессией или амплификацией HER2. Все больные получали неоадьювантную лекарственную терапию, состоявшую из двух этапов: 1-й этап – 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м² в сочетании с 12-ю еженедельными введениями трастузумаба 2 мг/кг (нагрузочная доза – 4 мг/кг); 2-й этап – 4 курса химиотерапии доксорубицином 60 мг/м² и циклофосфамидом 600 мг/м² (внутривенно 1 раз в 3 недели) в сочетании с трастузумабом 6 мг/кг 1 раз в 3 недели. По окончании неоадьювантной терапии проводилось хирургическое лечение с последующей адьювантной терапией: трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 недели до общей продолжительности 1 год, лучевая терапия (послеоперационный рубец ± регионарные зоны) по показаниям, гормонотерапия по показаниям (при гормонозависимых опухолях) в соответствии с рекомендациями.

Всем больным до начала противоопухолевой терапии проводилось общеклиническое обследование, ЭКГ, ЭхоКГ. Исходно, на каждом этапе и по окончании противоопухолевой терапии (через 3, 6, 9, 12 месяцев от ее начала) определяли состояние сосудистой стенки, проводили клинический и биохимический анализы крови.

Липидные показатели крови, в том числе уровень общего ХС (ОХС), ХС ЛПВП и ТГ определяли ферментативным колориметрическим методом. Уровень ХС ЛПНП и ХС ЛПНП, скорректированного по уровню ХС (ХС ЛПНПкорр), входящего в состав Лп (а), рассчитывали по формуле Фридвальда с использованием модификации Dahlen [15]. Концентрацию окисленных ЛПНП (окЛПНП) определяли с использованием коммерческих наборов (MercoDia, Швеция). Концентрацию Лп (а) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител к Лп (а) [16]. Уровень аутоантител классов IgM и IgG против апоВ100-содержащих липопротеидов (Лп (а) и ЛПНП) и их Cu²⁺ окисленных (ок) модификаций (окЛп (а) и окЛПНП) измеряли методом иммуноферментного анализа. Концентрацию С-реактивного белка (вчСРБ) определяли высокочувствительным методом на нефелометре BeringMarburgGmbH, Dade (Германия – США) согласно протоколу производителей.

Ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий проводили в поперечном и продольном сечениях передним, латеральным и заднелатеральным доступом. В анализ включали стенозы общей сонной артерии, внутренней сонной артерии, подключичных и позвоночных артерий. Определение ТИМ общих сонных артерий производили в полуавтоматическом режиме с помощью программы Q-lab (Philips) на ультразвуковом аппарате iE33 (Philips, Голландия). Критерием прогрессирования атеросклероза считали появление нового стеноза ($\geq 15\%$) или увеличение степени имеющегося на 5% и более и увеличение ТИМ $\geq 0,1$ мм.

Оценка скорости распространения пульсовой волны (СПВ) проводилась двумя методами:

- на плече-лодыжечном сегменте (СПВпл) – методом объемной сфигмографии на приборе Vasera VS-1000 (FukudaDenshi, Япония);
- на каротидно-фemorальном сегменте (СПВкф) – методом стандартной сфигмографии на приборе SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия).

Оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) проводилась методом объемной сфигмографии на приборе Vasera VS-1000 (FukudaDenshi, Япония).

Определение показателей центрального давления производилось с помощью аппланационной тонометрии прибором SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия).

У 17 больных РМЖ до начала неоадьювантной терапии и 20 здоровых женщин добровольцев без анамнеза сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний были оценены показатели клеточного иммунитета, показатели липидного спектра, концентрация Лп(а) и уровень специфических аутоантител классов IgM и IgG против апоВ100-содержащих липопротеидов и их окисленных модификаций, а также СПВпл и СПВкф.

Иммунофенотипирование лимфоцитов проводилось при включении в исследование. Мононуклеарные клетки выделяли методом центрифугирования в градиенте плотности фикола-верографина ($\rho=1.077$) и активировали в присутствии форболамиристатацетата, иономицина и монензина (все реактивы Sigma). Для идентификации поверхностных и внутриклеточных белков использовали флуоресцентно-меченные антитела производства BD Biosciences, eBioscience, Beckman Coulter, США. Для идентификации внутриклеточных белков использовали наборы для фиксации и пермеабилзации клеток (все реактивы eBioscience). Флуоресценцию клеток измеряли методом цитофлуориметрии в потоке (FACS Calibur, Becton Dickinson Immunocytometry Systems). Лимфоциты выделяли по параметрам светорассеяния и экспрессии

Таблица 1. Общая клинико-демографическая характеристика больных (n=43)

Показатель	Исходно
Возраст, лет	48 (40; 59)
ИМТ, кг/м ²	25,9 (22,0; 30,0)
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	6 (14%)
Курение, n (%)	7 (16%)
Артериальная гипертензия, n (%)	18 (42%)
САД, мм рт. ст.	120 (105; 130)
ДАД, мм рт. ст.	70 (70; 80)
ЧСС, уд/мин	68 (64; 72)
САVI	6,6 (6,3; 7,5)
СПВпл, м/с	12,2 (10,9; 14,8)
СПВкф, м/с	7,7 (7,2; 8,7)
цСАД, мм рт. ст.	116 (107; 141)
цДАД, мм рт. ст.	80 (74; 94)
ТИМ, мм	0,53 (0,49; 0,62)
АСБ, n (%)	11 (28%)
ОХС, ммоль/л	4,6 (4,1; 5,1)
ТГ, ммоль/л	0,8 (0,6; 1,1)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5 (2,9; 3,9)
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,6 (0,5; 0,8)
Лп (а), мг/дл	12,8 (4,2; 27,6)
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (5,0; 5,9)
вчСРБ, мг/л	0,12 (0,04; 0,31)
иАПФ/БРА, n (%)	3 (7%)
Статины, n (%)	0 (0%)

САVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина.

CD45. Определяли количество Т-клеток CD3+, включая популяции CD4+ и CD8+. Тх-акт типировали как CD4+CD25lowCD127high; Трег – как Т-лимфоциты CD4+CD25highCD127low и CD4+FoxP3+. Тх1, Тх2 и Тх17 типировали как CD4+IFNgamma+, CD4+IL4+ и CD4+IL17+, соответственно. ИЛ-10-продуцирующие Т-хелперы выявляли по окрашиванию антителами против CD4 и ИЛ-10.

Статистический анализ данных

Данные в таблицах представлены как медиана (25-й; 75-й процентиля) ввиду несоответствия их параметрам нормального распределения. Для парных межгрупповых сравнений использовали критерий U Манна-Уитни, для динамики показателей зависимых переменных применяли W-критерий Вилкоксона. Для сопоставления групп по качественным признакам (пол, распространенность АГ, статус курения и др.) использовали двусторонний критерий Фишера. Корреляционный анализ выполняли по методу Спирмена. С целью выявления показателей-предикторов проводилось построение одно- и многофакторных моделей логистических регрессий. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica 8,0 и Medcalc. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая клинико-демографическая характеристика больных РМЖ, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

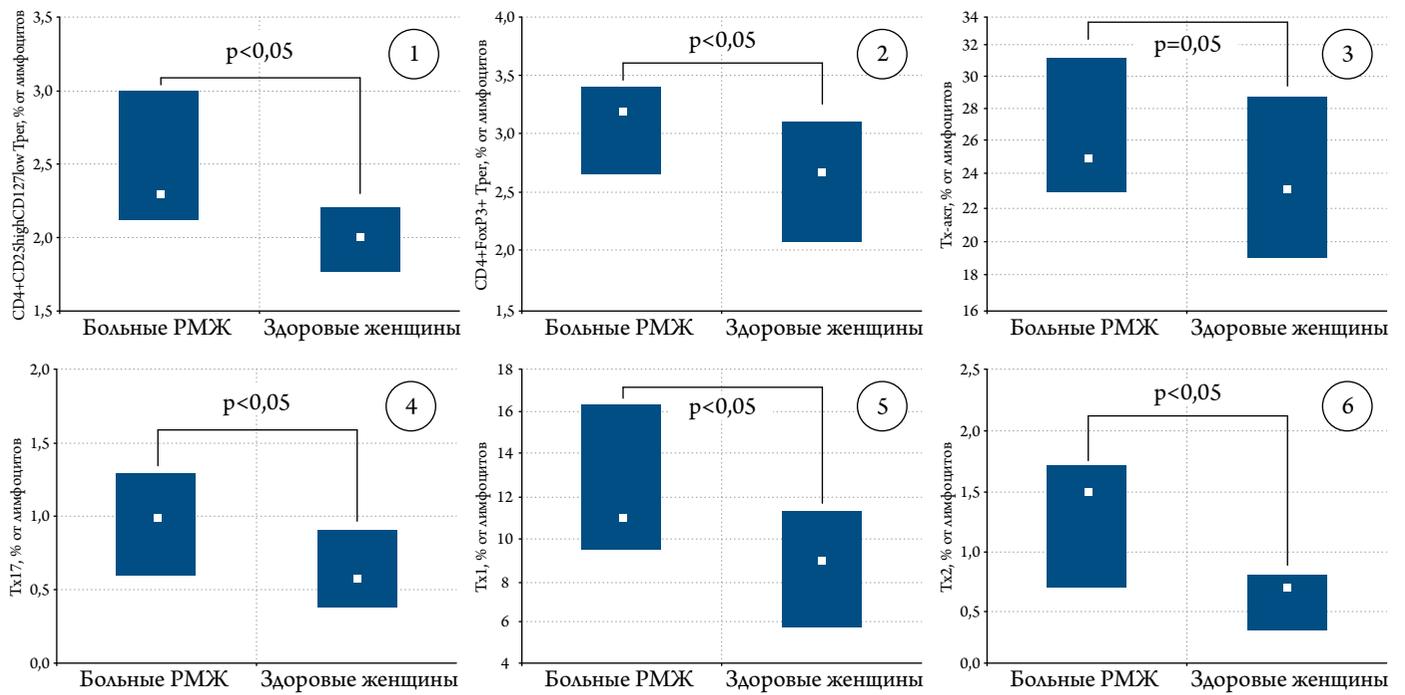
У больных РМЖ до начала противоопухолевого лечения выявлены прямые связи возраста с СПВпл, СПВкф и ТИМ ($r=0,73, 0,49$ и $0,68; p < 0,05$), уровня ТГ со СПВпл ($r=0,32, p < 0,05$), уровня глюкозы со СПВпл и ТИМ ($r=0,32$ и $0,41; p < 0,05$), вчСРБ со СПВпл и ТИМ ($r=0,41$ и $0,35; p < 0,05$).

Показатели клеточного иммунитета и их взаимосвязь с показателями жесткости артерий у больных РМЖ и здоровых женщин

Больные РМЖ и здоровые женщины были сопоставимы по возрасту – 50 (44; 61) против 50 (42; 55) лет; ИМТ – 27,8 (25,0; 29,4) против 26,9 (21,5; 27,9) кг/м²; частоте АГ – 9 (53%) против 9 (45%); курению – 2 (12%) против 0 (0%). Выявлены значимые различия по СПВпл – 12,8 (12,1; 14,8) против 12,0 (11,4; 12,7) м/с, $p < 0,05$ и СПВкф – 8,1 (7,6; 8,8) против 7,2 (6,9; 7,9) м/с, $p < 0,05$.

У больных РМЖ отмечалась активация Т-клеточного иммунитета со стимуляцией субпопуляций как с провоспалительными (Тх1, Тх2, Тх17, Тх-акт), так и с регуляторными свойствами (CD4+CD25highCD127low и CD4+FoxP3+

Рис. 1. Содержание показателей клеточного иммунитета у больных РМЖ и здоровых женщин: CD4+CD25highCD127low Treg (1), CD4+FoxP3+ Treg (2), Tх-акт (3), Tх17 (4), Tх1 (5), Tх2 (6).



Данные приведены как медиана и интерквартильный размах.

Таблица 2. Исходные клинические характеристики, биохимические показатели больных РМЖ

Показатель	Увеличение ТИМ		Новая АСБ или увеличение имеющейся	
	нет (n=21)	есть (n=22)	нет (n=17)	есть (n=26)
Возраст, лет	47 (34; 53)	52 (42; 62) *	42 (32; 55)	50 (42; 59) #
ИМТ, кг/м ²	26,0 (21,2; 28,1)	25,6 (22,0; 30,0)	24,0 (22,0; 28,1)	26,0 (22,0; 30,0)
Анамнез ССЗ, n (%)	2 (9,5%)	4 (18%)	1 (6%)	5 (19%)
Артериальная гипертензия, n (%)	9 (43%)	9 (41%)	7 (41%)	11 (42%)
САД, мм рт. ст.	120 (100; 140)	117 (110; 130)	110 (100; 120)	120 (110; 145)
ДАД, мм рт. ст.	75 (67; 85)	70 (70; 80)	70 (70; 75)	78 (70; 85)
ЧСС, уд/мин	70 (66; 78)	67 (60; 72)	67 (66; 72)	69 (64; 73)
Курение, n (%)	3 (14%)	4 (18%)	1 (6%)	6 (23%)
Гормональная терапия, n (%)	11 (52%)	14 (63%)	11 (65%)	14 (54%)
Лучевая терапия, n (%)	16 (76%)	22 (100%) *	12 (70%)	26 (100%)*
Прием статинов исходно, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Прием статинов к окончанию наблюдения, n (%)	4 (19%)	4 (18%)	1 (6%)	7 (27%)
Прием иАПФ/БРА, n (%)	2 (9%)	2 (9%)	1 (6%)	3 (11%)
Лейкоциты, млн/мл	6,1 (5,0; 7,5)	5,4 (4,9; 8,3)	6,1 (4,9; 7,0)	5,7 (4,9; 8,4)
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (4,8; 5,9)	5,6 (5,3; 5,8)	5,4 (5,0; 5,9)	5,6 (5,0; 5,8)
вЧСРБ, мг/л	0,12 (0,03; 0,25)	0,12 (0,04; 0,50)	0,08 (0,03; 0,31)	0,13 (0,04; 0,60)
Лп (а), мг/дл	4,9 (3,7; 17,9)	18,1 (7,4; 32,6) *	7,4 (2,6; 27,3)	15,1 (4,8; 27,6)
ОХС, ммоль/л	4,5 (4,1; 4,9)	4,7 (4,2; 5,2)	4,6 (4,0; 4,7)	4,6 (4,1; 5,2)
ТГ, ммоль/л	0,7 (0,6; 1,2)	0,8 (0,5; 1,0)	0,7 (0,6; 1,1)	0,8 (0,5; 1,2)
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,6 (0,5; 0,8)	0,5 (0,4; 0,6)	0,6 (0,5; 0,8)	0,6 (0,5; 0,7)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4 (2,9; 3,6)	3,6 (3,1; 4,1)	3,4 (2,6; 3,7)	3,5 (3,1; 3,9)
ХС ЛПНП корр, ммоль/л	3,2 (2,7; 3,4)	3,3 (2,8; 3,7)	3,2 (2,5; 3,6)	3,3 (2,8; 3,8)

* – p<0,05 – достоверность различий по сравнению с больными без увеличения ТИМ,

– p<0,05 – достоверность различий по сравнению с больными без появления новой АСБ/увеличения имеющейся АСБ.

Трег) по сравнению со здоровыми женщинами (рис. 1). По уровню лейкоцитов и лимфоцитов, содержанию CD4+, CD3+, CD8+ Т-лимфоцитов, CD19+ В-лимфоцитов, NK-клеток, ИЛ-10 продуцирующих Т-лимфоцитов больные РМЖ и здоровые женщины не различались.

По содержанию показателей липидного спектра (ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПНП корр.), уровню Лп (а) и аутоантител IgG и IgM против Лп (а), окЛп (а), ЛПНП и окЛПНП в крови больные РМЖ и здоровые добровольцы не различались.

В общей группе исследуемых выявлены прямые взаимосвязи содержания Тх-акт и Тх1 и СПВпл ($r=0,35$ и $r=0,47$; $p<0,05$), Тх-акт, Тх1 и Тх2 и СПВкф ($r=0,41$, $r=0,65$ и $r=0,48$; $p<0,05$).

Влияние противоопухолевой терапии на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных РМЖ

В процессе проведения противоопухолевой терапии отмечалась значимая динамика большинства изученных параметров, характеризующих структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, у больных РМЖ (рис. 2). Отмечалось снижение САД, САДц, ДАДц, СПВпл и СПВкф, которое нивелировалось к окончанию адъювантной химиотерапии для некоторых из указанных параметров (САД, САДц, СПВкф). Достоверных изменений ДАД, САVI отмечено не было. Также наблюдалось временное повышение ЧСС (68 (64;72) уд/мин исходно против 78 (71;85) уд/мин к 3-му месяцу наблюдения, $p<0,05$).

Статистически значимое увеличение ТИМ наблюдалось с 9-го месяца противоопухолевой терапии и сохранялось к окончанию периода наблюдения (рис 3).

В процессе проведения противоопухолевой терапии у больных РМЖ было отмечено прогрессирование атеросклероза брахиоцефальных артерий: у 22 (51%) – увеличение ТИМ, у 26 (60%) – появление новой и/или увеличение имеющейся атеросклеротической бляшки (АСБ) (рис. 3).

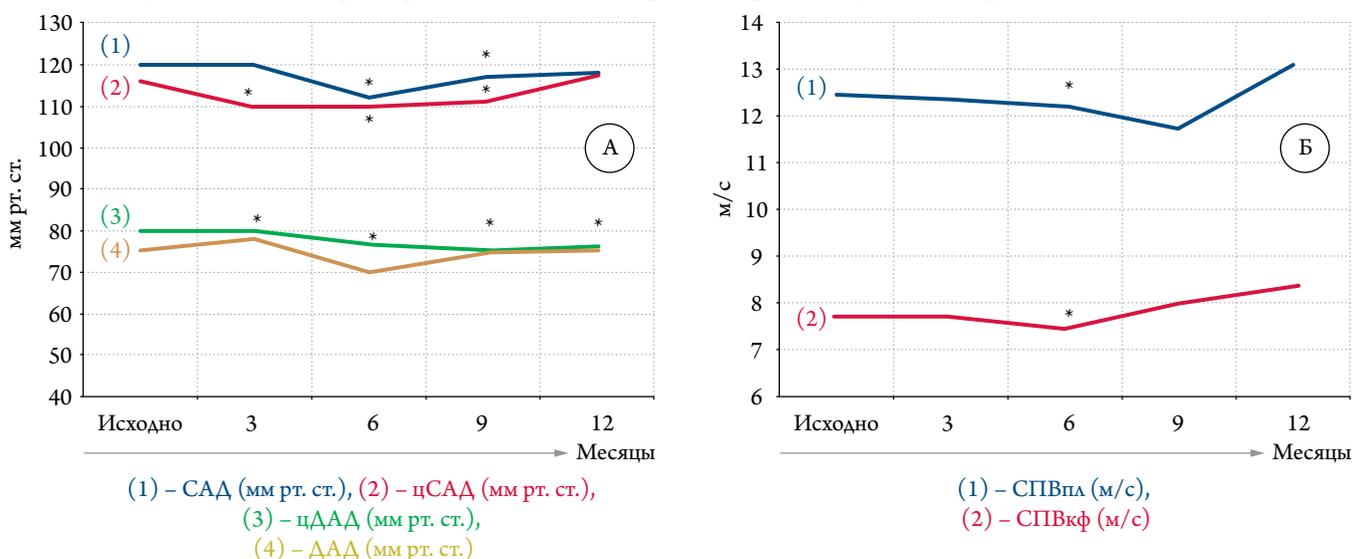
Исходная характеристика больных РМЖ с и без прогрессирования атеросклероза брахиоцефальных артерий представлена в таблице 2.

Группы больных с и без прогрессии атеросклероза брахиоцефальных артерий различались по возрасту и частоте проведения лучевой терапии. В группе больных РМЖ с увеличением ТИМ концентрация Лп (а) в плазме была значимо выше по сравнению с больными без увеличения ТИМ. В отношении традиционных ФР атеросклероза, по получаемой терапии, гемодинамическим параметрам, содержанию вчСРБ, глюкозы и показателей липидного спектра, уровню аутоантител классов IgG и IgM против апоВ100-содержащих липопротеидов и их окисленных модификаций (данные не приведены) группы с и без прогрессии атеросклероза брахиоцефальных артерий не различались. Значимой динамики показателей липидного спектра в общей группе больных за период наблюдения не отмечалось.

Для выявления параметров, оказывающих влияние на увеличение ТИМ в процессе противоопухолевой терапии, проводился однофакторный логистический регрессионный анализ. Увеличение ТИМ было ассоциировано с возрастом, уровнем Лп (а), а для лучевой терапии эта связь носила характер тенденции (табл. 3).

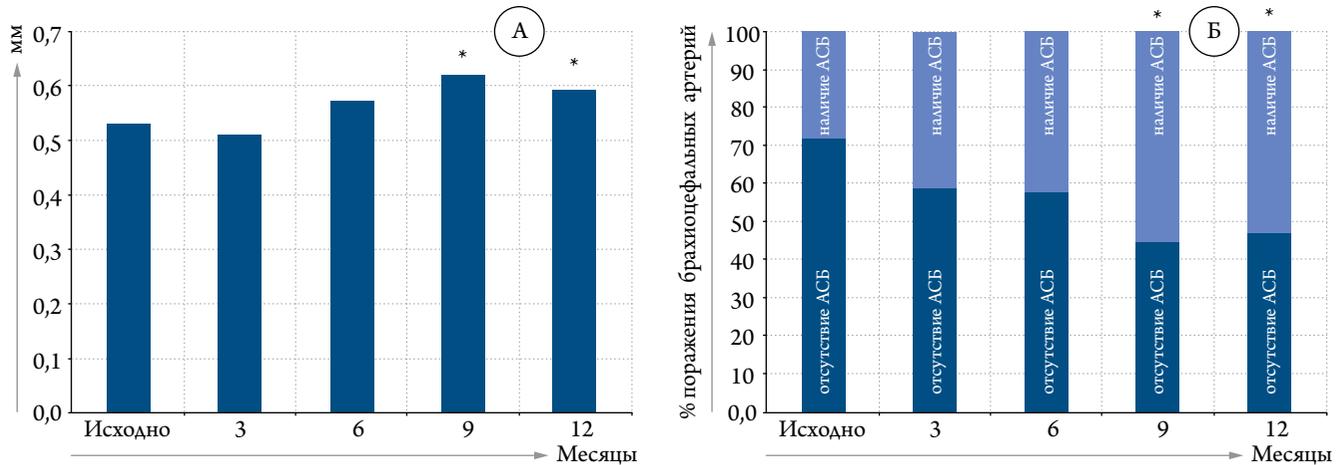
Далее был проведен двухфакторный логистический анализ с введением в модель возраста и уровня Лп (а).

Рис. 2. Динамика основных гемодинамических и характеризующих состояние сосудистой стенки параметров больных РМЖ в процессе противоопухолевой терапии



* – достоверность различий по сравнению с исходным значением параметра – $p<0,05$.

Рис. 3. Динамика ТИМ (А) и пропорция (%) больных РМЖ с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий (Б) в процессе проведения противоопухолевой терапии



* – достоверность различий по сравнению с исходным значением показателя – $p < 0,05$.

Содержание Лп (а) ($\beta=0,252, p>0,05$) не сохранило свое независимое влияние на увеличение ТИМ, в то время как возраст больных ($\beta=0,344, p<0,05$) показал себя независимой детерминантой увеличения ТИМ.

Для выявления параметров, оказывающих влияние на появление новой и/или увеличение имеющейся АСБ брахиоцефальных артерий в процессе противоопухолевой терапии, также проводился однофакторный логистический анализ. Прогрессия атеросклероза была ассоциирована с возрастом больных и проведением лучевой терапии (табл. 4).

По данным двухфакторного логистического анализа, факт проведения лучевой терапии ($\beta=0,410, p<0,05$) выступил независимым предиктором прогрессирования атеросклероза брахиоцефальных артерий, в то время как возраст ($\beta=0,169, p>0,05$) пациенток не являлся независимым предиктором прогрессирования атеросклероза.

Обсуждение

Мультидисциплинарный подход имеет большое значение в успешном лечении онкологических заболеваний. Наличие ССЗ у онкологического больного влияет на выбор терапевтической стратегии. Проявления сердечно-сосудистой токсичности используемых средств лечения (главным образом – лекарственных средств) способны определить возможность продолжения терапии онкологического заболевания. Наконец, отсроченные сердечно-сосудистые осложнения влияют на выживаемость после успешного лечения онкозаболевания. ССЗ и РМЖ имеют сходные ФР: возраст, табакокурение, малоподвижный образ жизни и др. Больные, получавшие лечение по поводу РМЖ, относятся к пациентам высокого сердечно-сосудистого риска, однако данные об эффективности модификации сердечно-сосудистых ФР у этой катего-

Таблица 3. Параметры, влияющие на увеличение ТИМ

Показатель	Критерий	ОШ	ДИ 95%	p
Возраст	≥ 48 лет	3,5	1,01–12,3	$<0,05$
Лучевая терапия	+	15	0,7–290,6	0,07
Лп (а)	$>12,8$ мг/дл	4,3	1,2–15,3	$<0,05$

Лп (а) – липопротеид (а), ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Параметры, влияющие на появление новых/увеличение имеющихся АСБ

Показатель	Критерий	ОШ	ДИ 95%	p
Возраст	>48 лет	3,8	1,0–14,2	$<0,05$
Лучевая терапия	+	23,3	1,2–455,5	$<0,05$

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

рии больных ограничены [17]. Имеющиеся рекомендации по диагностике, профилактике и лечению ССЗ у больных онкологическим заболеванием, в том числе РМЖ, ввиду недостаточного количества исследований в области кардиоонкологии носят характер согласительных документов [18–20]. Возможность экстраполяции кардиологических схем ведения на пациентов онкозаболеваниями также является предметом изучения. Однако можно с уверенностью утверждать, что в случае позднего выявления и начала лечения ССЗ могут представлять больший риск для здоровья больных РМЖ, чем сам РМЖ [21, 22]. Прогноз для жизни у больных РМЖ среднего и пожилого возраста зависит от эффективного лечения сопутствующих ССЗ, таких как СД и АГ [21]. В нашем исследовании возраст старше 48 лет являлся прогностическим фактором увеличения ТИМ (по данным двухфакторного анализа) и прогрессирования атеросклеротического поражения бра-

хиоцефальных артерий (по данным однофакторного анализа) у больных РМЖ на фоне противоопухолевого лечения.

Увеличение ТИМ является ранним маркером развития атеросклероза, и определение данного показателя используется для стратификации риска ассоциированных с атеросклерозом сердечно-сосудистых событий. В литературе описаны данные о влиянии химиотерапии на ТИМ и развитие атеросклероза сонных артерий у различных онкологических больных. Так, в небольшом исследовании Kalabova H. с соавт. [23] у больных РМЖ была продемонстрирована прогрессия атеросклероза сонных артерий под влиянием комбинированной химиотерапии (доксорубицин/циклофосфамид, паклитаксел, трастузумаб в различных комбинациях); увеличение ТИМ отмечалось через 20 ± 6 месяцев химиотерапии. Mizia-Stec K. с соавт. [8] наблюдали больных РМЖ (35–68 лет) до и после лечения антрациклинами и сообщили об увеличении ТИМ сонных артерий от $0,59 \pm 0,1$ до $0,74 \pm 0,11$ мм. В нашей работе статистически значимое увеличение ТИМ наблюдалось с 9-го месяца от начала противоопухолевой терапии. В процессе противоопухолевой терапии прогрессирование атеросклероза было отмечено более чем у половины больных РМЖ.

Хорошо известны отдаленные осложнения лучевой терапии при лечении РМЖ, такие как ИБС, поражение клапанов сердца, перикарда, кардиомиопатии и другие [18]. Они обусловлены развитием фиброза, опосредованного медиаторами воспаления [24]. Изучению развития и прогрессирования атеросклероза брахиоцефальных артерий у больных РМЖ, получавших комплексное лечение, включающее лучевую терапию, посвящено несоизмеримо меньшее количество работ. Механизмы, лежащие в основе острого повреждения и приводящие к прогрессирующему хроническому заболеванию, изучены недостаточно [25]. Важную роль в индуцированном лучевой терапией поражении сосудов играет эндотелиальная дисфункция, что сопровождается воспалением и в результате – развитием атеросклероза и стенозированием просвета артерии [25, 26], а также повышенным риском тромботических осложнений [27]. Согласно данным Halle M. с соавт. [28] лучевая терапия может оказывать влияние на сосудистую стенку посредством повышенной экспрессии провоспалительных генов (NFkB), способствующих развитию атеросклероза. По данным Louis E. L. с соавт. [29], в основе поражения сонных артерий через 10 лет и более после проведения лучевой терапии лежит окклюзия *vasa vasorum* с развитием некроза и фиброза меди, фиброз адвентиции и ускорение развития атеросклероза. Аналогичные процессы после облучения развиваются в аорте и других периферических артериях (подключичных, бедренных и подвздошных) [30]. В нашей работе

проведение лучевой терапии оказалось независимым предиктором прогрессирования атеросклероза брахиоцефальных артерий.

Настоящее исследование ставило целью определить динамику атеросклеротического процесса в брахиоцефальных артериях у больных РМЖ на фоне лечения, назначаемого с учетом молекулярного подтипа и стадии заболевания. Полагаясь на собственные и литературные данные по выявлению маркеров быстрого прогрессирования атеросклероза, мы проанализировали широкий спектр показателей, включивший, помимо традиционного липидного профиля, уровни Лп (а), аутоантител классов IgG и IgM против Лп (а) и ЛПНП и их окисленных модификаций, содержание популяций клеточного иммунитета, включая минорные субпопуляции Т-клеток как с регуляторными, так и с провоспалительными свойствами.

В ряде работ показано увеличение показателей липидного спектра на фоне проводимой химиотерапии у больных РМЖ [23, 31]. Кроме того, известно негативное влияние гормональной терапии на уровень липидов крови [32]. Мы не отметили выраженной динамики показателей липидного спектра в течение всего периода наблюдения и их предсказывающей значимости в отношении прогрессирования атеросклероза у больных РМЖ в процессе противоопухолевой терапии. Исходно ни одна из включенных больных не получала липидснижающие препараты. Всем больным со значимыми ФР развития атеросклероза или по факту прогрессирования атеросклероза был рекомендован прием статинов. Несмотря на низкую приверженность к терапии, к концу исследования статины принимали 18% больных.

Согласно данным многочисленных генетических и эпидемиологических исследований, повышенный уровень Лп (а) является независимым предиктором развития атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний [12, 33]. Лп (а) – один из наиболее устойчивых показателей, концентрация которого генетически детерминирована. В нашем исследовании при проведении однофакторного логистического анализа продемонстрирована прогностическая значимость данного показателя в отношении увеличения ТИМ. В качестве отрезного значения Лп (а) нами была взята медиана показателя 12,8 мг/дл по общей группе. Однако при проведении двухфакторного анализа этот показатель не сохранил своей независимой значимости в отношении увеличения ТИМ. Тем не менее Лп (а) представляется перспективным для оценки риска развития атеросклероза у онкологических больных, получающих терапию с потенциальной сосудистой токсичностью. Необходимы более продолжительные исследования с включением большего числа пациентов

для определения места Лп (а) в оценке сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов.

Адаптивный иммунитет играет важную роль в течении атерогенеза. Ранее нами была показана прогностическая роль сниженного соотношения Трег/Тх17 в отношении прогрессирования атеросклероза коронарных и сонных артерий [10, 11]. Однако в настоящем исследовании мы обнаружили тотальную иммунную активацию, т. е. повышение содержания и провоспалительных, и противовоспалительных субпопуляций Т-клеток, что, вероятно, обусловлено основным заболеванием, и в данном случае уровни изучаемых нами Т-лимфоцитов не могут быть использованы для определения риска атеросклероза. Аутоантитела к атерогенным липопротеидам являются компонентом иммунной гуморальной реакции, их окончательная роль в настоящее время точно не определена [34]. Согласно нашим данным содержание аутоантител не играет значимой роли в отношении риска прогрессии атеросклероза у больных РМЖ.

Параллельно с активацией иммунного звена мы отмечали проявления увеличения сосудистой жесткости и наблюдали положительную взаимосвязь эффекторных субпопуляций Т-клеток и СПВ, что может подтверждать гипотезу провоспалительного статуса, ассоциированного с патологическим состоянием сосудистой стенки, и субклиническим течением ССЗ у больных РМЖ.

Возможными причинами повышения жесткости артерий могут являться нарушение функции эндотелия и окислительный стресс [35, 36].

В отличие от представленных в единичных небольших работах данных о повышении СПВ, связанном с антрациклин-содержащей химиотерапией [8, 37, 38], мы не наблюдали значимой отрицательной динамики большинства характеризующих артериальную жесткость параметров при проведении комплексной терапии РМЖ. Однако представляется важным оценить динамику показателей артериальной жесткости в отдаленном периоде.

Таким образом, у больных РМЖ отмечается увеличение жесткости сосудистой стенки, которое ассоциируется с активацией эффекторных популяций Т-лимфоцитов, причем отмечается повышение содержания как проатерогенных, так и антиатерогенных субпопуляций Т-клеток. Уровень Лп (а) выше 12,8 мг/дл ассоциируется с прогрессией атеросклероза брахиоцефальных артерий, что требует проведения дальнейших исследований. По результатам настоящего исследования, возраст и лучевая терапия оказались наиболее значимыми ФР прогрессирования атеросклероза брахиоцефальных артерий, ассоциированного с противоопухолевой терапией, у больных РМЖ.

Конфликт интересов не заявляется.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- De Moor JS, Mariotto AB, Parry C, Alfano CM, Padgett L, Kent EE et al. Cancer Survivors in the United States: Prevalence across the Survivorship Trajectory and Implications for Care. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2013;22(4):561–70. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1356
- Cancer Statistics Review, 1975-2013 - Previous Version - SEER Cancer Statistics Review. [Internet] Available at: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/index.html
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2014 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28–292. DOI: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80
- Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(6):611–35. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.3809
- Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation*. 2016;133(11):1104–14. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406
- Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(8). DOI: 10.1161/CIR.0000000000000556
- Tapia-Vieyra JV, Delgado-Coello B, Mas-Oliva J. Atherosclerosis and Cancer; A Resemblance with Far-reaching Implications. *Archives of Medical Research*. 2017;48(1):12–26. DOI: 10.1016/j.arcmed.2017.03.005
- Mizia-Stec K, Gościńska A, Mizia M, Haberka M, Chmiel A, Poborski W et al. Negatywny wpływ chemioterapii z zastosowaniem antracyklin na wielkość i funkcję rozkurczową lewej komory oraz przebudowę naczyń tętniczych. *Kardiologia Polska*. 2013;71(7):681–90. DOI: 10.5603/KP.2013.0154
- Yu AF, Yadav NU, Lung BY, Eaton AA, Thaler HT, Hudis CA et al. Trastuzumab interruption and treatment-induced cardiotoxicity in early HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015;149(2):489–95. DOI: 10.1007/s10549-014-3253-7
- Potekhina AV, Pylaeva E, Provatorov S, Ruleva N, Masenko V, Noeva E et al. Treg/Th17 balance in stable CAD patients with different stages of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):17–21. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.088
- Филатова А. Ю., Пылаева Е. А., Потехина А. В., Осокина А. К., Погорелова О. А., Трипотень М. И. и др. Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов CD4+ как фактор, способствующий прогрессированию атеросклероза сонных артерий. *Кардиология*. 2017;57(4):64–71. [Filatova A. Yu., Pylaeva E. A., Potekhina A. V., Osokina A. K., Pogorelova O. A., Tripoten M. I. et al. Subpopulation composition of CD4+ T-lymphocytes as factor contributing to the progression of atherosclerosis of carotid arteries. *Kardiologia*. 2017;57(4):64–71.]. DOI: 10.18565/cardio.2017.4.64-71
- Koschinsky ML, Boffa MB. Lipoprotein(a): an important cardiovascular risk factor and a clinical conundrum. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2014;43(4):949–62. DOI: 10.1016/j.ecl.2014.08.002
- Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В., Милягин В. А., Олейников В. Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4–19. [Vasyuk Yu. A., Ivanova S. V., Shkolnik E. L., Kotovskaia Yu. V., Milyagin V. A., Oleynikov V. E. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice.

- Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(2):4-19.]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
14. Gazdag A, Nagy EV, Erdei A, Bodor M, Berta E, Szabó Z et al. Aortic stiffness and left ventricular function in patients with differentiated thyroid cancer. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2015;38(2):133–42. DOI: 10.1007/s40618-014-0143-0
 15. Dahlén GH. Incidence of Lp(a) lipoprotein among populations. In: Scanu AM (ed). *Lipoprotein(a)*. San Diego. Academic Press. 1990. pp. 151-171.
 16. Афанасьева О. И., Адамова И. Ю., Беневоленская Г. Ф., Покровский С. Н. Иммуноферментный метод определения липопротеида (а). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1995; 120(10):398–401. [Afanasyeva O. I., Adamova I. Yu., Benevolenskaya G. F., Pokrovskii S. N. An immunoenzyme method for determining lipoprotein(a). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1995;120(10):398-401.]
 17. Weaver LC, Jessup A, Mayer DK. Cancer survivorship care: Implications for primary care advanced practice nurses. *The Nurse Practitioner*. 2013;38(11):1–11. DOI: 10.1097/01.NPR.0000435784.40143.62
 18. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Astegiano R, Galderisi M 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;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
 19. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(8):893–911. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.5400
 20. Чазова И. Е., Тюляндин С. А., Виценя М. В., Овчинников А. Г., Полтавская М. Г., Гиляров М. Ю. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть I. Системные гипертензии. 2017;14(3):6–20. [Chazova I. Ye., Tyulyandin S. A., Vitsenya M. V., Ovchinnikov A. G., Poltavskaya M. G., Gilyarov M. Yu. et al. *Clinical Manual for Diagnosis, Prevention and Treatment of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Part I. Systemic Hypertension*. 2017;14(3):6-20.]
 21. Haque R, Prout M, Geiger AM, Kamineni A, Thwin SS, Avila C et al. Comorbidities and cardiovascular disease risk in older breast cancer survivors. *The American Journal of Managed Care*. 2014;20(1):86–92. PMID: 24512167
 22. Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Research*. 2011;13(3). DOI: 10.1186/bcr2901
 23. Kalábová H, Melichar B, Ungermann L, Doležal J, Krčmová L, Kašparová M et al. Intima-media thickness, myocardial perfusion and laboratory risk factors of atherosclerosis in patients with breast cancer treated with anthracycline-based chemotherapy. *Medical Oncology*. 2011;28(4):1281–7. DOI: 10.1007/s12032-010-9593-1
 24. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-Induced Heart Disease: Pathologic Abnormalities and Putative Mechanisms. *Frontiers in Oncology*. 2015;5. DOI: 10.3389/fonc.2015.00039
 25. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajarda LF, Kodama K et al. Radiation-Related Heart Disease: Current Knowledge and Future Prospects. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2010;76(3):656–65. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.064
 26. Stewart FA, Heeneman S, te Poele J, Kruse J, Russell NS, Gijbels M et al. Ionizing Radiation Accelerates the Development of Atherosclerotic Lesions in ApoE–/– Mice and Predisposes to an Inflammatory Plaque Phenotype Prone to Hemorrhage. *The American Journal of Pathology*. 2006;168(2):649–58. DOI: 10.2353/ajpath.2006.050409
 27. Yuan H, Gaber MW, Boyd K, Wilson CM, Kiani MF, Merchant TE. Effects of fractionated radiation on the brain vasculature in a murine model: Blood–brain barrier permeability, astrocyte proliferation, and ultrastructural changes. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2006;66(3):860–6. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.06.043
 28. Halle M, Gabrielsen A, Paulsson-Berne G, Gahm C, Agardh HE, Farnebo F et al. Sustained Inflammation Due to Nuclear Factor-Kappa B Activation in Irradiated Human Arteries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(12):1227–36. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.047
 29. Louis EL, McLoughlin MJ, Wortzman G. Chronic damage to medium and large arteries following irradiation. *Journal of the Canadian Association of Radiologists*. 1974;25(2):94–104. PMID: 4851025
 30. Jurado JA, Bashir R, Burket MW. Radiation-induced peripheral artery disease. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2008;72(4):563–8. DOI: 10.1002/ccd.21681
 31. Melichar B, Kalábová H, Ungermann L, Krčmová L, Hyšpler R, Kašparová M et al. Carotid intima-media thickness and laboratory parameters of atherosclerosis risk in patients with breast cancer. *Anti-cancer Research*. 2012;32(9):4077–84. PMID: 22993364
 32. Lip GY, Blann AD, Jones AF, Beevers DG. Effects of hormone-replacement therapy on hemostatic factors, lipid factors, and endothelial function in women undergoing surgical menopause: implications for prevention of atherosclerosis. *American Heart Journal*. 1997;134(4):764–71. PMID: 9351746
 33. Kronenberg F. Human Genetics and the Causal Role of Lipoprotein(a) for Various Diseases. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2016;30(1):87–100. DOI: 10.1007/s10557-016-6648-3
 34. Witztum JL, Lichtman AH. The Influence of Innate and Adaptive Immune Responses on Atherosclerosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2014;9(1):73–102. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-163936
 35. Kopeć G, Podolec P, Podolec J, Rubiś P, Żmudka K, Tracz W. Atherosclerosis progression affects the relationship between endothelial function and aortic stiffness. *Atherosclerosis*. 2009;204(1):250–4. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.003
 36. Jadhav UM, Kadam NN. Non-invasive assessment of arterial stiffness by pulse-wave velocity correlates with endothelial dysfunction. *Indian Heart Journal*. 2005;57(3):226–32. PMID: 16196179
 37. Chaosuwannakit N, D'Agostino R, Hamilton CA, Lane KS, Ntim WO, Lawrence Jet al. Aortic Stiffness Increases Upon Receipt of Anthracycline Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(1):166–72. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.8527
 38. Daskalaki M, Makris T, Vassilakopoulos T, Moysakis I, Siakantaris M, Angelopoulou M et al. Effects of anthracyclines on aortic distensibility in patients with lymphomas: a prospective study. *Hellenic journal of cardiology: HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*. 2014;55(3):191–6. PMID: 24862610

Материал поступил в редакцию 15/07/2018