

# ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ПРОЦЕССЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н. Б. Конончук<sup>1,2</sup>, Е.В.Шаповал<sup>3</sup>, А.А. Лещик<sup>3</sup>, О.С.Мажуль<sup>3</sup>

<sup>1</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*3-я кафедра внутренних болезней*

<sup>2</sup>УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»

<sup>3</sup>ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

*г.Минск*

**Актуальность.** В большинстве стран мира злокачественные новообразования молочной железы занимают первое место в структуре онкологической заболеваемости женщин. По данным белорусского канцер-регистра за последние 5 лет отмечается снижение одногодичной летальности с

6,5% в 2008 году до 4,5 % в 2013 году, а выживаемость среди женщин с I и II стадиями заболевания составила 84,1% (1).

Благодаря постоянному усовершенствованию схем диагностики и лечения рака молочной железы (РМЖ) увеличивается продолжительность жизни этих пациентов. Однако известно, что противоопухолевые методы лечения являются дополнительным кардиоваскулярным фактором риска, что в отдаленном периоде способствует развитию сердечно-сосудистой патологии, приводит к снижению качества жизни и увеличивает смертность от причин, не связанных со злокачественными новообразованиями. Лечение РМЖ на современном этапе предполагает использование хирургического, лучевого компонентов, а также проведение системной цитостатической, эндокринной и биотерапии. Антрациклинсодержащие схемы химиотерапевтического лечения РМЖ, доказавшие свою эффективность в лечении онкологических заболеваний, известны своим негативным влиянием на сердечно-сосудистую систему.

Частота и риск развития связанных с применением антрациклинов кардиоваскулярных осложнений, зависит от наличия и количества факторов риска, таких как вид препарата, его кумулятивная доза, скорость и режим введения, время, прошедшее после окончания терапии, возраст, пол, сочетанное применение цитостатиков и моноклональных антител, предшествующая лучевая терапия на область средостения, сопутствующая патология - ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия.

В зависимости от сроков возникновения клинических проявлений кардиотоксического действия антрациклинов выделяют:

- острую кардиотоксичность (развивается в момент введения препарата и проявляется вазодилатацией, гипотензией и различными аритмиями, встречается довольно редко и сопровождается высокой летальностью);
- подострое (наблюдается в течение нескольких дней или недель после завершения курса химиотерапии и характеризуется развитием мио- и перикардитов);
- раннее хроническое (в пределах 12 месяцев);
- позднее хроническое (развивается через 1 год и более после проведения химиотерапии с возникновением нарушений ритма, проводимости, увеличением полостей и тяжелой застойной недостаточностью).

Диагностировать повреждения сердца антрациклинами можно с помощью стандартной электрокардиографии (ЭКГ), холтеровского

мониторирования, эхокардиографии (ЭХО КГ), оценки вариабельности ритма сердца (ВСР), радионуклидной вентрикулографии, сцинтиграфии миокарда, МРТ, анализа маркеров повреждения миокарда и других биохимических маркеров(1).

Наиболее оптимальным методом для оценки работы сердца, является ЭХО КГ, позволяющая оценить его систолическую, диастолическую функции, состояние клапанного аппарата и перикарда.

В настоящее время существует необходимость в раннем выявлении неблагоприятного воздействия полихимиотерапии (ПХТ) РМЖ на сердечно-сосудистую систему еще до развития клинических проявлений или бессимптомного поражения миокарда.

В многочисленных клинических исследованиях использовали оценку ВСР с целью прогнозирования неблагоприятных кардиоваскулярных событий при различных патологиях. Однако общий консенсус по практическому использованию ВСР у взрослых был достигнут только в двух клинических случаях: с целью выявления повышенного риска смертности после острого инфаркта миокарда и как ранний признак диабетической нейропатии. Оценка ВСР по кратковременной записи может также использоваться для начального скрининга всех перенесших острый инфаркт миокарда с целью уточнения прогноза (3).

Ряд исследований показал, что некоторые химиотерапевтические препараты оказывают влияние на вегетативную регуляцию сердца и предрасполагают к развитию кардиоваскулярных осложнений (4).

Учитывая вышеизложенное, существует необходимость в динамическом исследовании ВСР у пациентов, получающих ПХТ РМЖ с целью углубить понимание физиологических механизмов воздействия цитостатиков на сердечно-сосудистую систему и выявить еще доклинические изменения.

**Цель исследования.** Оценить динамику показателей ВСР у пациенток, получающих комплексное лечение РМЖ, выявить связь с некоторыми эхокардиографическими показателями.

**Материалы и методы.** Обследовано 20 пациенток в возрасте от 31 до 57 лет (средний возраст  $45,37 \pm 1,8$  лет), получивших комплексное лечение по поводу РМЖ (оперативное и 4 курса антрациклинсодержащих схем ПХТ: АС 13 (65%) женщин; САФ – 6 (30%) женщин, САД – 1 (5%) женщина. Пациентки включались в исследование при отсутствии кардиологической патологии по данным анамнеза, ЭКГ, ЭхоКГ, опросника Роуза; отсутствии в качестве сопутствующей патологии сахарного диабета, нарушения толерантности к

углеводам, бронхиальной астмы, нарушенной функции щитовидной железы; при получении письменного согласия.

Пациентки до начала ПХТ и после каждого курса прошли комплексное обследование сердечно-сосудистой системы: объективный осмотр, ЭКГ, ЭХО КГ, ВСР, УЗИ БЦА.

Эхокардиографическое исследование сердца проводили на ультразвуковом аппарате Phillips SONOS 5500 (Канада) в М- и В-режимах. ВСР оценивалась с использованием программного комплекса «БРИЗ» с 5-минутной записью ЭКГ.

Статистическая обработка материала исследования проводилась при помощи пакета программ STATISTICA 10.0. Для описания переменных использовали методы непараметрической статистики, рассчитывали величины верхней ( $p_{75}$ ) и нижней ( $p_{25}$ ) квартилей и медианы (Me) в виде Me [ $p_{25}$ ;  $p_{75}$ ]. Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по U-критерию Манна-Уитни. Степень взаимосвязи между показателями оценивали, рассчитывая коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Достоверным считался уровень значимости  $p < 0,05$ .

**Основные результаты исследования и их обсуждение.** В процессе наблюдения за пациентками показатели ВСР изменялись следующим образом (табл.1).

Таблица 1. Изменение показателей ВСР в процессе ПХТ РМЖ

Показатель	После 1-го курса ПХТ	После 2-го курса ПХТ	После 4-го курса ПХТ
SDNN	60,9 [52,6; 73,9]	63,2 [50,7; 75,0]	60,2 [49,7; 66,0]
RMSSD	38,1 [22,2; 45,0]	35,1 [17,9; 51,6]	35,1 [17,9; 51,6]
TP	1584,7 [996,7; 2181,0]	1338,0 [1055,7; 2134,0]	1296,4 [969,6; 1545,0]
LF	564,2 [412,88; 790,2]	499,3 [359,8; 733,4]	473,9 [380,0; 637,9]
HF	737,25 [482,2; 994,8]	688,2 [438,7; 935,6]	580,2 [434,7; 794,6]
LF/HF	0,80 [0,55 ; 1,1 ]	0,75[0,62 1,0 ]	0,80 [0,7; 1,07 ]

Примечание – \*  $p < 0,05$  – достоверность различий по отношению к первичным показателям.

Было выявлено снижение всех показателей ВСР в процессе химиотерапевтического лечения РМЖ. Однако достоверность различий нам не удалось достичь, возможно из-за малого количества пациентов. В результате

исследования мы выявили положительную корреляцию между величиной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и отношением LF/HF после второго курса ( $\rho=0,35$ ,  $r=0,13$ ) и после четвертого курса ПХТ ( $\rho=0,31$ ,  $r=0,18$ ). Отмечена положительная корреляция между соотношением трансмитральных диастолических потоков (Е/А) и отношением LF/HF после второго курса ( $\rho=0,35$ ,  $r=0,14$ ) и после четвертого курса ПХТ ( $\rho=0,21$ ,  $r=0,36$ ), а также значимая положительная связь между уровнем LF после 4-го курса и соотношением Е/А в конце лечения ( $\rho=0,52$ ,  $r=0,018$ ).

**Выводы.** Таким образом, определение динамики показателей ВСР в клинической практике может быть использовано для прогнозирования изменений систолической и диастолической функции ЛЖ в процессе комплексного лечения РМЖ. Однако необходимо провести проспективные исследования с большим количеством пациентов, чтобы определить чувствительность, значимость и прогностическую ценность ВСР для выявления лиц с высоким риском кардиальных побочных эффектов при проведении химиотерапии.

#### Литература

1. Инструкция о проведении медицинской реабилитации пациентам после химиотерапевтического лечения // Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.09.2012 № 1114. – Режим доступа: <http://med.by/normativ/prmz/2012/prmz1114.pdf>. - Дата 08.02.2015
2. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004-2013) / А.Е.Океанав, П.И. Моисеев, Л.Ф. Левин. – под ред.О.Г. Суконко – Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2014. – 382 с.
3. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Eur Heart J. – 1996. - Vol. 17. – № 3. – P. 354-381.
4. Impairment of heart rate variability during paclitaxel therapy / Ekholm E.M. [et al.] / Cancer. – 2000. - Vol. 88. - № 9. – P. 2149 - 2153.