

Клинические маркеры сердечной недостаточности и рак молочной железы; побочные действия химиотерапии

З.Х. Алиева

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии МЗ РУз,
г. Ташкент, Узбекистан

Клиническое значение коморбидности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и рака молочной железы трудно переоценить. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что 1 из 3,3 случая смерти у больных, страдающих раком молочной железы (РМЖ), связан с ССЗ, и только 1 из 31,5 — непосредственно с РМЖ. Абсолютный риск смерти от ССЗ у женщин с РМЖ составляет от 1,6 до 10,4 %.

Вместе с тем в современной литературе представлено недостаточное количество клинических исследований, изучающих структурно-функциональные изменения миокарда левого желудочка на фоне терапии доксорубицином.

Цель. Изучить частоту встречаемости сердечно-сосудистых осложнений и других побочных действий химиотерапии по схеме АС (доксорубин 60–100 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² в 1-й день, каждый 21 день) у больных РМЖ.

Материал и методы. Обследованы 27 больных РМЖ после проведенного хирургического лечения. Все пациентки получали как неоадъювантную, так и адъювантную химиотерапию (ХТ). Последняя проводилась по схеме АС (доксорубин 60–100 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² в 1-й день, каждый 21 день).

Общеклинические обследования включали в себя лабораторные анализы крови, физикальный осмотр с вычислением индекса массы тела (ИМТ, кг/м²) и подсчетом баллов по шкале ШОКС с определением функционального класса (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) путем измерения длины пройденной дистанции (ДПД, м) по результатам теста 6-минутной ходьбы (ТШХ). Инструментальные исследования включали в себя снятие и расшифровку ЭКГ в 12 стандартных отведениях, анализ нарушений ритма сердца (НРС) проводился по данным холтеровского мониторирования (ХМЭКГ) и ЭхоКГ.

Данные описаны как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) для интервала и количество (%) для категориальных переменных. Мы использовали точный критерий Фишера для категориальных переменных, критерий Стьюдента — для числовых переменных. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым результатом.

Результаты и их обсуждение. В зависимости от количества курсов ХТ были выделены три группы: 1 — 10 больных с курсами ХТ от 2 до 4 (медиана $2,9 \pm 1,0$); 2 — 9 больных с курсами ХТ от 5 до 9 (медиана $7,6 \pm 1,2$) и 3 — 8 больных с курсами ХТ от 10 до 20 (медиана $13,7 \pm 3,2$).

Пациентки группы 3 оказались на 2,5 и 4,2 года ($p > 0,05$) моложе, чем женщины групп 1 и 2 (таблица). Кроме того, женщины группы 3 по референсным значениям ИМТ оказались «стройнее»: количество лиц с ИМТ > 30 кг/м² в группе 3 было наименьшим — 37,5 %, что на 22,5 и 6,9 % меньше, чем в группах 1 и 2 соответственно. В общей сложности, из всей обследуемой выборки 13 (48,1 %) женщин характеризовались повышенным уровнем ИМТ (см. таблицу).

Недавно опубликованный метаанализ продемонстрировал, что увеличение массы тела связано с повышением риска развития РМЖ на 11 % на каждые 5 кг у женщин в постменопаузе, не принимающих заместительную гормональную терапию. В нашей работе выявлено, что почти половина обследованных имели повышенный ИМТ. Повышенная масса тела, как показывают современные литературные данные, является фактором риска развития не только ССЗ, но и РМЖ. Это объясняется тем, что в постменопаузе продукция гормонов в яичниках уменьшается, активируется внегонадный синтез эстрогенов в жировой ткани и печени, что при избыточности активности и количества адипоцитов приводит к гиперэстрогении.

Наличие АГ различной степени выраженности отмечалось, в общей сложности, у 8 (29,6 %) пациенток, из которых 62,5 % были из группы 1, 25,0 % — из группы 2, 12,5 % — из группы 3, т.е. женщины с меньшим количеством курсов ХТ характеризовались более выраженной АГ. Так, у лиц группы 1 референсные значения САД на 16,2 и 22,7 мм рт. ст. превышали показатели САД пациенток групп 2 и 3 соответственно, ДАД — на 6,8 и 10,2 мм рт. ст. соответственно (см. таблицу). ЧСС > 90 уд/мин отмечалась у 9 (33,3 %) обследованных, из которых 22,2, 44,4 и 33,4 % (от общей численности больных с повышенной ЧСС) были из групп 1, 2 и 3 соответственно. При этом средняя ЧСС у

Сравнительная общеклиническая характеристика больных в зависимости от количества курсов ХТ

Признак	Группа 1 (n = 10)	Группа 2 (n = 9)	p_1	Группа 3 (n = 8)	p_2
Возраст, лет	59,3 ± 10,1	61,0 ± 9,2	0,707	56,8 ± 10,5	0,615
Количество курсов ХТ	2,9 ± 1,0	7,6 ± 1,2	0,000	13,7 ± 3,2	0,000
dD, мг/м ²	78,0 ± 19,9	70,0 ± 18,5	0,378	80,0 ± 21,4	0,840
Количество курсов ЛТ	0	21,2 ± 7,5	—	24,0 ± 4,1	—
ИМТ, кг/м ²	32,0 ± 6,7	30,7 ± 7,2	0,689	29,7 ± 3,3	0,359
Количество лиц с ИМТ > 30 кг/м ² , n (%)	6 (60,0)	4 (44,4)	0,827	3 (37,5)	0,625
САД, мм рт. ст.	144,0 ± 23,7	127,8 ± 15,6	0,100	121,3 ± 14,6	0,031
ДАД, мм рт. ст.	89,0 ± 8,8	82,2 ± 8,3	0,102	78,8 ± 12,5	0,059
Количество лиц с наличием АГ, n (%)	5 (50,0)	2 (22,2)	0,427	1 (12,5)	0,240
ЧСС, уд/мин	87,8 ± 17,1	86,7 ± 15,0	0,584	91,8 ± 21,8	0,665
ЧСС > 90 уд/мин, n (%)	2 (20,0)	4 (44,4)	0,515	3 (37,5)	0,769
QRS, мс	0,94 ± 0,13	0,91 ± 0,11	0,596	0,94 ± 0,09	1,000
QT, мс	3,40 ± 0,23	3,43 ± 0,23	0,750	3,31 ± 0,27	0,456
ДПД по ТШХ, м	237,8 ± 90,6	223,7 ± 63,5	0,703	218,4 ± 62,3	0,614
ШОКС, баллы	6,8 ± 0,9	7,2 ± 1,5	0,485	7,5 ± 1,1	0,156
ФК ХСН по NYHA	2,75 ± 0,46	2,80 ± 0,42	0,505	2,89 ± 0,33	0,450
НРС по ХМЭКГ, n (%)	0	0	—	2 (25,0)	0,356
ЖЭ, n (%)	0	0	—	1 (12,5)	0,908
НЖЭ, n (%)	0	0	—	1 (12,5)	0,908

Примечание. dD — доза доксорубицина; ЛТ — лучевая терапия; САД систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЖЭ — желудочковые экстрасистолы; НЖЭ — наджелудочковые экстрасистолы; p_1 — достоверность различий между группами 1 и 2; p_2 — достоверность различий между группами 1 и 3.

лиц группы 3 была на 4,0 и 5,1 уд/мин больше, чем в группах 1 и 2 соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что именно у больных группы 3, помимо тенденции к тахикардии, были выявлены НРС (по данным ХМЭКГ: у одной больной имела место желудочковая (общее количество ЖЭ — 49 за 20 ч 18 мин записи) и еще у одной больной — наджелудочковая экстрасистолия (общее количество НЖЭ — 2400 за 21 ч 27 мин). Оценка уровня толерантности к физической нагрузке показала, что женщины группы 3 характеризовались меньшей ДПД (на 19,4 м — по сравнению с группой 1 и на 5,3 м — по сравнению с группой 2) и большим количеством баллов по ШОКС (на 0,7 и 0,3 балла соответственно по сравнению с группами 1 и 2).

Одновременно с ростом распространенности ряда онкологических заболеваний отмечается общая для многих стран тенденция к увеличению продолжительности жизни пациентов. Для больных с РМЖ прирост выживаемости составил 8,1 %. Увеличение выживаемости и продолжительности жизни пациенток, безусловно,

в первую очередь связано с выявлением заболевания на ранних стадиях вследствие широкого внедрения скрининговых программ, а также с повышением эффективности комплексной терапии. В связи с этим обоснованно возрастает настороженность в отношении повышения среди выживших пациенток заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин, что может быть следствием как побочных эффектов терапии, так и ускорения развития ССЗ. В нашем исследовании 29,6 % пациенток имели АГ различной степени выраженности и 7,4 % имели НРС.

Заключение. Таким образом, женщины с РМЖ, по мере увеличения количества принятых курсов ХТ, несмотря на сравнительно молодой возраст характеризовались более выраженной тенденцией к тахикардии, формированием НРС и снижением толерантности к физической нагрузке, что приводит к формированию ХСН. Однако здесь необходимо учитывать токсическое влияние самой ХТ на организм со всеми вытекающими последствиями, что требует дальнейшего более углубленного изучения.