

Выжигин Дмитрий Александрович

**СЛОЖНЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ КАК
ПРОЯВЛЕНИЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ТАРГЕТНОЙ И
ХИМИОТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ**

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России).

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент **Шупенина Елена Юрьевна**

Официальные оппоненты:

Потиевская Вера Исааковна – доктор медицинских наук,

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» министерства здравоохранения Российской Федерации, научная группа кардиоонкологии, заведующая научной группой.

Ильгисонис Ирина Сергеевна – кандидат медицинских наук,

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, профессор кафедры.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России)

Защита состоится «15» октября 2024 г. в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10, стр. 2) и на сайте [http:// dissov.msmsu-portal.ru](http://dissov.msmsu-portal.ru)

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.016.01

доктор медицинских наук, профессор

Лобанова Елена Георгиевна

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Онкологические заболевания являются одной из ведущих причин смертности в мире, уступая первенство только заболеваниям сердечно-сосудистой системы [А.Д. Каприн и др, 2022, Lyon A.R. et al., 2022]. Современные стратегии ведения позволили снизить смертность и сохранять жизнь онкологическим больным в течение многих лет [Romitan D.-M. et al., 2020, Акилджонов Ф.Р. и соавт., 2022]. Однако улучшение прогноза, связанного со специфическим процессом, сопровождается существенным увеличением числа тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (систолической и/или диастолической дисфункции миокарда, ИБС, ХСН, АГ и ЛГ, ОНМК, перикардитов, поражений клапанного аппарата, аритмий, тромбозов и тромбоемболий, кровотечений), получивших название «кардиотоксичность» [Васюк Ю. А и соавт., 2019, Lancellotti P. et al., 2019]. Все эти проявления крайне неблагоприятно влияют на прогноз из-за аддитивного или синергического характера токсических эффектов химио- и таргетных препаратов. Именно поэтому кардиотоксичность противоопухолевой терапии стала главной причиной смертности у онкологических пациентов, не связанной с заболеванием раком [Cardinale D.M. et al., 2020].

Повреждение миокарда на фоне химио- и таргетной терапии может привести к развитию у онкологических пациентов нарушений ритма и проводимости. В целом, аритмии выявляются у 2,9-36% пациентов, получающих противоопухолевое лечение, при этом наджелудочковые тахикардии, в частности фибрилляция предсердий, являются одним из наиболее частых аритмогенных проявлений кардиотоксичности. [Herrmann J. et al., 2020].

Данное исследование проведено для оценки особенностей возникновения и течения сложных нарушений ритма, в частности ФП, во время проведения противоопухолевой терапии с потенциальным кардиотоксическим эффектом.

Цель исследования

Определение факторов риска, частоты возникновения и особенностей течения сложных нарушений ритма, в том числе фибрилляции предсердий, у онкологических пациентов, получающих таргетную терапию и химиотерапию.

Задачи исследования

1. Определить факторы риска и частоту возникновения сложных нарушений ритма, в том числе фибрилляции предсердий, индуцированной таргетной и химиотерапией, либо прогрессирующим течением основного заболевания у онкологических пациентов.

2. Провести ретро- и проспективную сравнительную оценку клинико-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у онкологических пациентов с развившимися аритмиями с аналогичными пациентами без сложных нарушений ритма на фоне таргетной и химиотерапии.

3. Обосновать необходимость включения 12-ти канального суточного мониторирования электрокардиограммы в комплекс базовых исследований у онкологических пациентов, получающих таргетную и химиотерапию, для диагностики фибрилляции предсердий и других нарушений ритма и проводимости.

4. Оценить возможности анализа глобальной продольной деформации левых и правых отделов сердца по трехмерному изображению, маркеров повреждения миокарда в диагностике состояний, предрасполагающих к развитию аритмий у онкологических пациентов, получающих таргетную и химиотерапию.

5. Выявить при 24-месячном наблюдении особенности течения сложных нарушений ритма, в том числе фибрилляции предсердий, у онкологических пациентов, получающих таргетную и химиотерапию.

Научная новизна

Впервые проведено ретроспективное и длительное проспективное наблюдение за онкологическими пациентами для оценки факторов риска и частоты развития сложных нарушений ритма, в том числе фибрилляции предсердий, на фоне таргетной и химиотерапии.

Впервые выполнена сравнительная оценка клинико-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у онкобольных, получающих противоопухолевое лечение с возникшими нарушениями ритма и без них.

Впервые оценивались динамические изменения глобальной продольной деформации левых отделов сердца, правого желудочка в 2D режиме, левого желудочка в 3D режиме и уровня биомаркеров повреждения, воспаления и фиброза миокарда у онкологических пациентов с потенциальным риском развития и диагностированными аритмиями.

Теоретическая и практическая значимость

Раннее определение у онкологических пациентов, получающих таргетную и/или полихимиотерапию, высокого риска развития сложных нарушений ритма и проводимости способствует своевременному выявлению аритмий, возникающих в качестве осложнений противоопухолевого лечения и основного заболевания. Обоснованное назначение антикоагулянтной, противоаритмической и/или пульсурежающей терапии позволяет без прерывания провести необходимое количество курсов химиотерапии, добиться оптимального терапевтического эффекта, повысить качество жизни и выживаемость онкобольных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У онкологических пациентов сложные нарушения ритма и проводимости чаще развиваются у больных мужского пола, старшего возраста, с первичной локализацией опухолевого очага в кишечнике или легких, с высоким и очень высоким риском кардиотоксичности, получающих в составе полихимиотерапии антиметаболиты.

2. Для онкологических пациентов со сложными нарушениями ритма и проводимости характерны структурно-функциональные нарушения сердца, включающие эксцентрическую гипертрофию левого желудочка с нарушением его диастолической функции, перегрузку правого желудочка, дилатацию левого и правого предсердий. Увеличение индексированного объема левого предсердия связано с повышенным риском развития аритмий и неблагоприятных исходов у данной категории пациентов.

3. Снижение показателей глобальной продольной деформации левого желудочка в трехмерном режиме и деформации левого предсердия в фазе наполнения, определяемых с помощью технологии speckle tracking, является признаком высокого риска появления аритмий у онкологических пациентов, получающих таргетную и химиотерапию.

4. Проведение мультибиомаркерного анализа с определением концентрации мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и растворимого супрессора туморогенности 2 (sST2) позволяет определить дополнительные факторы риска развития аритмий, а также неблагоприятного исхода основного заболевания у онкологических пациентов во время проведения противоопухолевого лечения.

5. Повышение частоты выявления и определение локализации эктопических очагов нарушения ритма и проводимости с помощью 12-ти канального суточного мониторирования электрокардиограммы у онкологических пациентов, получающих химио- и таргетную терапию, свидетельствует о целесообразности проведения исследования у данной категории больных.

6. Наличие аритмий у онкологических больных является неблагоприятным фактором, способствующим увеличению смертности. Согласно результатам многофакторного анализа, наиболее значимыми предикторами неблагоприятного исхода среди онкологических пациентов с аритмиями были: мужской пол, наличие фибрилляции предсердий и использование в схеме лечения антимиетаболитов.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, проведении клинико-инструментального обследования пациентов, статистической обработке, анализе и обобщении полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их теоретической и клинической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты внедрены в лечебный и учебный процесс отделения терапии и кардиологии многопрофильного клинического медицинского центра НОИ клинической медицины имени Н.А. Семашко и кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Российского университета медицины» Минздрава России.

Апробация материалов диссертации

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедр госпитальной терапии № 1, госпитальной терапии № 2, клинической функциональной диагностики, онкологии НОИ клинической медицины имени Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российского университета медицины» Минздрава России 21.02.2024.

Результаты диссертационного исследования доложены на III Московском конгрессе кардиологов (2021 г.), VI Международном симпозиуме «Поддерживающая терапия в онкологии: лучшие мировые практики» (2022 г.), XVIII Национальном конгрессе терапевтов (2023 г.), XLV итоговой научной конференции ОМУ МГМСУ им. А.И. Евдокимова (2023 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа написана по традиционному принципу на 151 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», собственных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 16 отечественных и 153 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 22 рисунками.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 13 работ, в том числе 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства высшего образования и науки РФ, 3 из них – в международном издании, индексируемом в базе данных Scopus, получены 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ. Тезисы докладов были опубликованы в сборниках тезисов журналов «Терапия» (2

публикации), «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» (4 публикации), материалах 44 и 45 ИНК ОМУ МГМСУ им. А.И. Евдокимова (3 публикации).

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Исследование было проведено на базе кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО Российского университета медицины Минздрава России. Отбор пациентов проводился в ГБУЗ ГКБ № 40 ДЗМ, ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ и многопрофильном КМЦ НОИ клинической медицины имени Н.А. Семашко. Был включен 101 онкологический пациент в возрасте от 25 до 80 лет. Для оценки влияния химио- и таргетной терапии на развитие сложных нарушений ритма и проводимости все участники исследования были разделены на 2 группы. В основную группу были включены 49 пациентов с аритмиями, диагностированными ретро- и проспективно на фоне противоопухолевой терапии у 35 и 14 участников соответственно. Во 2-ю группу (контрольную) включено 52 пациента без нарушений ритма. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

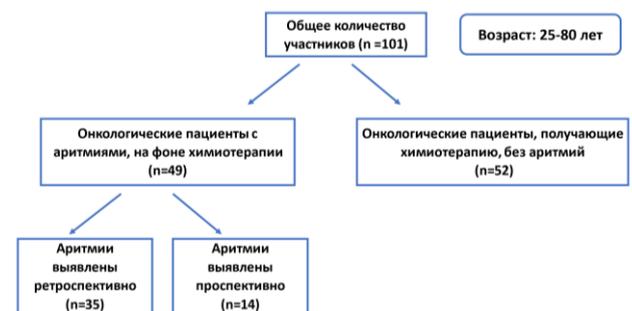


Рисунок 1. Дизайн исследования

Критерии включения в исследование: наличие морфологически верифицированного онкологического заболевания, предполагающего назначение химио- и/или таргетной терапии, показатель функционального состояния пациента по шкале ECOG 0-3 балла, высокий (5-6 баллов) и очень высокий (> 6 баллов) риск кардиотоксичности по шкале клиники Mayo, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. *Критерии невключения в исследование:* возраст < 18 лет или > 80 лет, беременность, неконтролируемая АГ, тяжелое поражение печени и почек (увеличение содержания АСТ, АЛТ > 3 верхних границ нормы, общего билирубина >2 верхних границ нормы, снижение

СКФ < 30 мл/мин/1,73м²), опухоли и метастазы ЦНС, показатель общего состояния пациента по шкале ECOG 4 балла, наличие алкогольной или наркотической зависимости, психических заболеваний.

Длительность наблюдения составила 24 месяца, при этом было проведено 7 визитов (визит включения, визиты через 1, 3, 6, 9, 12 и 24 месяца). Визит 24 мес. проводился в виде телефонного опроса, без инструментально-лабораторных исследований. Всем пациентам на приеме проводилось комплексное клинично-инструментальное и лабораторное исследование, включающее стандартную ЭКГ, 12-ти канальное суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ в покое с оценкой ГПД желудочков и ЛП в 2D и 3D режимах с помощью технологии Speckle Tracking. У 68 пациентов при их включении в исследование, через 6 и 12 месяце выполнялось определение уровня маркеров повреждения, воспаления и фиброза миокарда (сTnI, NT-proBNP, sST 2, МПО).

Клинико-функциональная характеристика больных при включении в исследование

Общая характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-анамнестические данные и факторы риска у онкологических больных

Показатели		Основная группа (n=49)	Контрольная группа (n=52)
1	2	3	4
Пол (%)	М	15 (30,6%)*	9 (17,3%)
	Ж	34 (69,4%)	43 (82,7%)
Возраст (годы) M±SD		66,1±8,7*	58,7±9,7
Тип онкологического заболевания	Рак молочной железы	16 (32,7%)*	31 (59,6%)
	Колоректальный рак	14 (28,6%) *	9 (17,3%)
	Рак легкого	7 (14,3%)*	3 (5,8%)
	Рак желудка	2 (4,1%)	3 (5,8%)
Химиотерапевтическое лечение	Антрациклины	11 (22,4%)	15 (28,8%)
	Алкилирующие агенты	40 (81,6%)	49 (94,2%)

1	2	3	4
	Антиметаболиты	20 (40,8%)*	15 (28,8%)
	Таксаны	30 (61,2%)	36 (69,2%)
	Таргетные препараты	20 (40,8%)	20 (38,5%)
Группа риска кардиотоксичности по шкале клиники Mayo (%)	ОВ риск	33 (67,3%)*	17 (32,7%)
	В риск	16 (32,7%)*	35 (67,3%)
Группа риска кардиотоксичности по шкале АСН-МОК (%)	ОВ риск	21 (42,9%)*	13 (25,0%)
	В риск	15 (30,6%)	20 (38,5%)
	У риск	4 (8,1%)	7 (13,5%)
	Н риск	11 (22,4%)	12 (23,0%)
АГ (%)	1 степень	11 (22,4%)	12 (23,1%)
	2 степень	23 (46,9%)	20 (38,5%)
	3 степень	12 (24,5%)	9 (17,3%)
ИБС: стабильная стенокардия (%)	2 ФК	20 (40,8%)	165 (30,8%)
	3 ФК	2 (4,1%)	0
ХСН (%)	2 ФК	21 (42,9%)	17 (32,7%)
	3 ФК	2 (4,1%)*	0
Сахарный диабет (%)		16 (32,7%)	12 (23,1%)
Дислипидемия (%)		28 (57,1%)*	18 (34,6%)
Ожирение (%)		28 (57,1%)	35 (67,3%)
ХБП (%)		5 (10,2%)	4 (8%)
Заболевания периферических артерий (%)		4 (8,2%)	2 (3,8%)
Показатели общего состояния пациента по шкале ECOG (%)	ECOG 0	2 (4,1%)	2 (3,6%)
	ECOG 1	23 (46,9%)*	43 (82,7%)
	ECOG 2	24 (49%)*	9 (17,3%)

Таким образом, нарушения ритма и проводимости чаще развиваются у онкологических пациентов мужского пола, старшего возраста, с колоректальным раком и раком легкого, получавших полихимиотерапию. Достоверно чаще аритмии развивались на фоне приема антиметаболитов, что может свидетельствовать о более выраженном проаритмогенном эффекте этой группы препаратов. В основной группе значимо чаще определялся более высокий риск развития кардиотоксичности, одним из проявлений которой может быть аритмия. Исходная оценка клинико-функционального состояния выявила более выраженное ограничение физической активности по шкале ECOG у онкологических пациентов с нарушениями ритма и проводимости, чем в

контрольной группе, что может быть связано с влиянием самого онкологического заболевания или противоопухолевой терапии.

Эхокардиография

Стандартная ЭхоКГ проводилась на аппарате экспертного класса VIVID E95 фирмы «General Electric» (США) в М-, В- и доплеровских режимах в соответствии с рекомендациями АОЭ 2019 г. и ЕАССВ 2016 г., согласованным мнением экспертов ЕАССВ 2022 г. Исследование проводилось из стандартных позиций в положении пациента на левом боку с синхронной записью ЭКГ.

Для оценки объемов ЛЖ и его сократительной способности применялся биплановый метод дисков (модифицированный метод Симпсона) в В-режиме из апикальной четырехкамерной и двухкамерной позиции в конце диастолы и в конце систолы. Глобальная продольная деформация желудочков и ЛП в 2D режиме, глобальная продольная деформация левого желудочка в 3D определялись с применением технологии Speckle Tracking ЭхоКГ при помощи программного обеспечения EchoPAC.

Определение уровня маркеров повреждения миокарда

Для определения сTnI (Biomerica), NT-proBNP (Biomedica), sST 2 (Critical diagnostics), МПО (Нусcult Biotech) с помощью метода ИФА микропробирки с замороженной плазмой были отправлены для определения уровня маркеров повреждения миокарда в лабораторию научно-диагностических исследований ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ.

Электрокардиография

Регистрация ЭКГ проводилась у всех участников исследования на аппарате ЭКГ GE Mac 600 (США) в 12 стандартных отведениях, со скоростью движения ленты 25 мм/с, в положении больного лежа на спине. Изучались следующие параметры ЭКГ: ритм сердца, ЧСС, ЭОС, продолжительность интервала PQ, продолжительность комплекса QRS, скорректированный интервал QT по формуле Базетта. Также оценивались общепризнанные электрокардиографические количественные признаки гипертрофии ЛЖ по: критерию Соколова-Лайона, Корнельскому индексу и произведению.

12-ти канальное суточное мониторирование электрокардиограммы

12-ти канальное мониторирование ЭКГ по Холтеру проводилось с использованием приборов HE12N производства ЗАО «МЕДИТЕК» (Россия) в течение 24 часов. Проводился анализ, включавший определение частоты сердечного ритма, наличия желудочковой эктопической активности (частая ЖЭС > 500 в течение суток) и наджелудочковой эктопической активности (частая НЖЭС > 1000 в течение суток), в т.ч. наличие эпизодов ФП, пауз, изменений сегмента ST, продолжительности интервала QTc, вариабельности и турбулентности ритма сердца. Полученные записи анализировались с помощью программного обеспечения производителя «Astrocard Holtersystem».

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка материалов проводилась с помощью лицензионного пакета программ «Stastica 12» (Statsoft, США). Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных частот (n,%), для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, указывалось среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). При неправильном распределении количественного признака рассчитывалась медиана, верхний и нижний квартиль ($M_e [25\%; 75\%]$). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Сопоставимость сформированных групп по количественным показателям оценивали с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни, по качественным показателям — с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Выживаемость участников исследования определялась с использованием логарифмического рангового теста и метода множительных оценок Каплана-Майера. Для определения предикторов выполнялся ROC-анализ, в рамках которого вычислялись уравнения логистической регрессии, строились ROC-кривые с расчетом AUC с 95% доверительным интервалом, точек отсечения с чувствительностью и специфичностью, показателя вероятности нулевой гипотезы p . Для выявления факторов, влияющих на выживаемость больных,

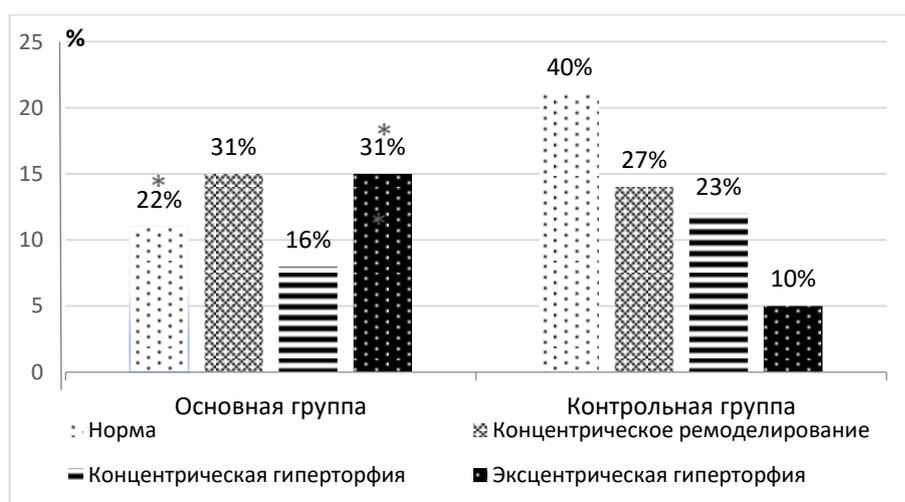
получающих химио- и таргетную терапию, использовалась модель пропорциональных рисков Кокса.

Результаты исследования

Данные эхокардиографии при включении в исследование

Для онкологических больных с нарушениями ритма и проводимости характерны более выраженные структурно-функциональные изменения сердца по сравнению с пациентами без аритмий. У больных основной группы преобладала эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, которая является финальной стадией перестройки миокарда.

Также у этих пациентов было выявлено увеличение левого и правого предсердия, что возможно являлось причиной формирования эктопических очагов и развития наджелудочковых аритмий, в частности фибрилляции предсердий. Оценка глобальной продольной деформации желудочков, особенно в трехмерном режиме позволила выявить доклинические нарушения их систолической функции у онкобольных с аритмиями, при этом их фракция выброса оказалась нормальной. При детальном анализе деформации левого предсердия отмечалось значительное нарушение его механики у пациентов основной группы, по сравнению с онкобольными без аритмий.



* - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой

Рисунок 2. Типы геометрии левого желудочка у онкологических больных при включении в исследование

Таблица 2. Систолическая функция желудочков и функциональное состояние предсердий у онкологических больных при включении в исследование

Параметры	Основная группа (n=49)	Контрольная группа (n=52)
ФВ ЛЖ (%) (M±SD)	59,7±7,2	61,4±3,7
ГПД ЛЖ 2D (%) (M±SD)	-18,5±3,6 *	-19,7±2,3
ГПД ЛЖ 3D (%) (M±SD)	-16,5±5,9 *	-19,0±2,2
иКСО ПП (мл/м ²) Med. (25%-75%)	28,5 (23,1-33,7) *	23,2 (18,7-26,9)
TAPSE (M±SD)	2,3±0,3	2,3±0,3
ГПД ПЖ (%) (M±SD)	-20,9±5,3	-22,9±3,9
иКСО ЛП (мл/м ²) (M±SD)	38,2±9,0*	31,3±7,8
ГПД ЛП: фаза наполнения (%) (M±SD)	22,3±8,5 *	27,0±6,0
ГПД ЛП: фаза протекания (%) (M±SD)	-11,6±6,1*	-15,0±5,4
ГПД ЛП: фаза сокращения (%) (M±SD)	-9,8±7,0 *	-12,4±4,0

Биомаркеры повреждения, воспаления и фиброза миокарда у онкологических больных при включении в исследование

В нашем исследовании одномоментно были проанализированы не только общепринятые маркеры повреждения миокарда, такие как сTnI и NT-proBNP, но и недавно изученный sST 2, а также МПО. В группе онкологических пациентов с аритмиями при включении в исследование было выявлено достоверное повышение NT-proBNP и sST2, по сравнению с контрольной группой. У части больных основной группы значение sST2 превысило 35 нг/мл, что согласно литературным данным, является прогностически неблагоприятным фактором и может свидетельствовать о развитии фиброза миокарда.

Таблица 3. Биомаркеры повреждения, воспаления и фиброза у онкологических больных при включении в исследование

Биомаркеры	Основная группа (n=31)	Контрольная группа (n=37)
cTn I (нг/мл) Med.(25%-75%)	1,55 (0,6-2,5)	1,49 (0,7-1,5)
NT-proBNP (нг/л) Med.(25%-75%)	273,8 (85,4-298,5) *	103,3 (35,5-112,5)
sST2 (нг/мл) Med.(25%-75%)	муж. 34,1 (10,4-35,1) *	17,9 (5,8-23,8)
	жен. 31,8 (8,3-52,1)*	21,2 (3,9-21,6)
МПО (нг/мл) Med.(25%-75%)	24,9 (5,8-25,8)	23,4 (3,3-27,1)

Данные стандартной и суточной электрокардиографии у онкологических больных при включении в исследование

По данным стандартной и суточной электрокардиографии у онкологических пациентов выявлялись такие аритмии, как ФП, частая ЖЭС и НЖЭС, различные виды нарушений внутрижелудочковой проводимости, удлинение интервала QTc. Суточное мониторирование ЭКГ в 12-ти отведениях обладает существенно более высокой диагностической ценностью, чем стандартная ЭКГ, так как позволяет не только выявить нарушение ритма и проводимости, но и определить локализацию эктопических очагов. Детальный анализ нарушений ритма показал, что у пациентов основной группы наряду с ФП часто выявляется предсердная НЖЭС, а ЖЭС чаще имеет полиморфный характер.

Таблица 4. Показатели стандартной электрокардиографии у онкологических больных при включении в исследование

Параметры		Основная группа (n=49)	Контрольная группа (n=52)
ЧСС (уд. в мин.) (M±SD)		79,9±16,0	74,1±12,7
PQ (мс) (M±SD)		166,4±26,7	157,4±20,9
QRS (мс) (M±SD)		84,0±13,0	79,1±6,5
QTc (мс) (M±SD)		421,2±32,6	404,3±26,8
Синусовая тахикардия (%)		3 (6,3%)*	0
ФП (%)		9 (18,8%)*	0
НЖЭС (%)		5 (10,4%)*	0
ЖЭС (%)		3 (6,3%)*	0
Удлинение QTc (%)		2 (4,2%)*	0
Нарушения внутрижелудочковой проводимости (%)	БЛНПГ	2 (4,2%)*	0
	БПНПГ	3 (6,3%)*	0
	БПВЛНПГ	2 (4,2%)*	0

Таблица 5. Показатели 12-ти канального суточного мониторирования ЭКГ у онкологических больных при включении в исследование

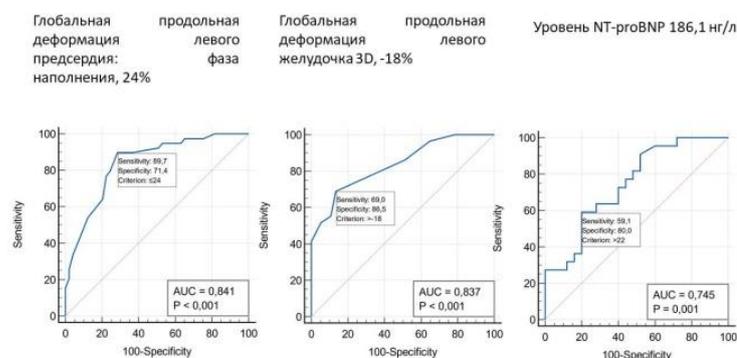
Параметры		Основная группа (n=49)	Контрольная группа (n=52)
1	2	3	4
ЧСС (уд. в мин.) (M±SD)	сутки	78,3±17,2	74,7±8,8
	день	81,7±13,9	78,5±10,6
	ночь	69,9±16,0	68,2±8,7
PQ (мс) Med. (25%-75%)		173,4 (151,0-192,0)	164,7 (147,0-179,0)
QRS (мс) (M±SD)		93,5±21,7*	86,3±8,7
QTc (мс) (M±SD)		420,1±23,1*	410,2±16,1
Синусовая тахикардия (%)		9 (18,4%)	8 (15,7%)
ФП (%)	Пароксизмальная форма	10 (20,4%)*	0
	Постоянная форма	4 (8,2%)*	0

1	2	3	4
Частая НЖЭС (%)	предсердная	7 (14,3%)*	0
	узловая	2 (4,1%)*	0
	смешанная	4 (8,2%)*	0
Частая ЖЭС (%)	ЛЖ	9 (18,4%)*	0
	ПЖ	9 (18,4%)*	0
	полиморфная	12 (24,5%)*	0
Удлинение QTc (%)		5 (10,6%)*	0
Нарушения внутрижелудочков ой проводимости (%)	БЛНПГ	6 (12,2%)*	0
	БПНПГ	3 (6,1%)*	0
	БПВЛНПГ	2 (4,1%)*	0
	Неспецифические	2 (4,1%)*	0

Предикторы развития аритмий у онкологических пациентов

В ходе проспективного наблюдения в течение 1 года аритмии были выявлены у 21% онкологических пациентов, получавших химио- и таргетную терапию. В большинстве случаев у пациентов развилась частая ЖЭС, как правило, в период от 6-ти до 12-ти месяцев наблюдения. Для выявления предикторов развития нарушений ритма и проводимости у онкологических больных был проведен ROC анализ. Наиболее значимо риск возникновения аритмии у онкологических пациентов повышался при снижении ГПД ЛП в фазе наполнения менее 24%, снижении глобальной продольной деформации ЛЖ в трехмерном режиме менее -18%, повышении уровня NT-proBNP более 186,1 нг/л.

Рисунок 3. ROC-кривые эхокардиографических и лабораторных показателей у онкологических пациентов



Анализ выживаемости онкологических пациентов, получавших противоопухолевое лечение

За период наблюдения (с 2020 по 2023 гг.) из 101 включенного в исследование онкологического пациента не прошли все предусмотренные визиты из-за перехода в паллиативное состояние 14 больных (14%), еще 31 (31%) умер. Смертность онкологических пациентов с аритмиями составила 41%, в контрольной группе – 21% ($p < 0,05$), что подтверждает неблагоприятное влияние нарушений ритма на течение основного заболевания. Выживаемость участников исследования оценивалась при помощи метода множительных оценок Каплана-Майера для всех достоверно изменившихся в процессе наблюдения показателей ($p < 0,05$).



Рисунок 4. Выживаемость онкологических пациентов на фоне химиотерапевтического лечения в течение 2 лет наблюдения

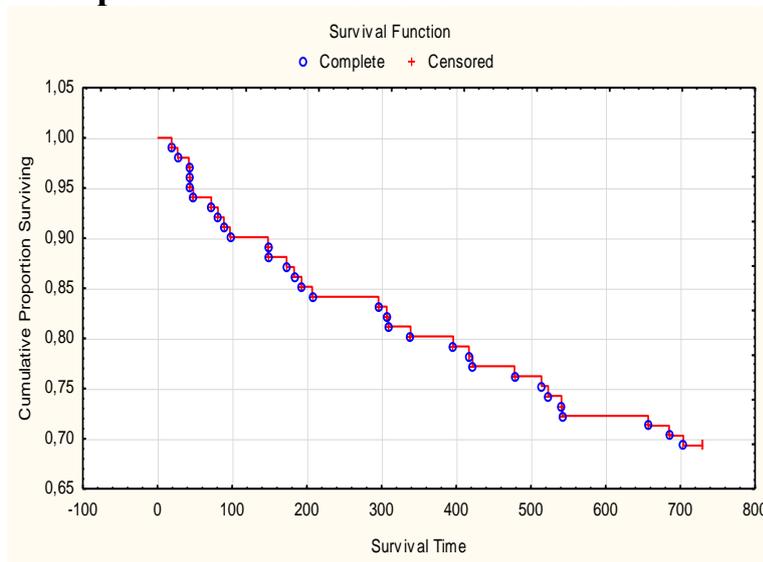


Рисунок 5. Кривая выживаемости онкологических пациентов на фоне химиотерапевтического лечения в течение 2 лет наблюдения

Все рассмотренные переменные были внесены в многофакторную регрессионную модель Кокса. В результате пошагового анализа определялись

показатели, имеющие наибольшее прогностическое значение. Из 11 внесенных переменных (пол, наличие/отсутствие колоректального рака, лечение антимиетаболитами/другими препаратами, наличие/отсутствие эксцентрической гипертрофии ЛЖ, инд. объем ЛП, инд. объем ПП, концентрация sST2, наличие/отсутствие ФП, частой НЖЭС и ЖЭС) достоверными с поправкой на другие показатели оказались: мужской пол пациента ($p=0,001$), наличие ФП ($p=0,037$) и лечение антимиетаболитами ($p=0,0045$).

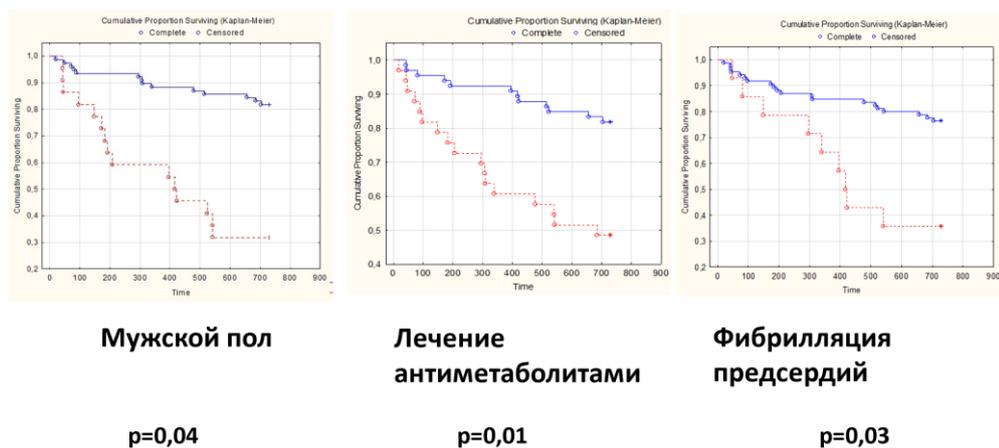


Рисунок 6. Результаты многофакторного регрессионного анализа

Выводы

1. Сложные нарушения ритма и проводимости чаще обнаруживались у онкологических пациентов, включенных в исследование, при наличии следующих факторов: мужской пол, пожилой возраст, первичная локализация опухолевого очага в кишечнике или легких, высокий и очень высокий риск кардиотоксичности, включение в схему полихимиотерапии антимиетаболитов. Согласно полученным нами данным, частота выявления аритмий у онкологических пациентов, получавших химио- и таргетную терапию в течение 12 месяцев, составила 21%.

2. Наличие сложных нарушений ритма и проводимости у онкологических пациентов сопровождается выраженными структурно-функциональными изменениями сердца, такими как эксцентрическая гипертрофия левого желудочка с нарушением его диастолической функции, перегрузка правого желудочка, дилатация левого и правого предсердий. Увеличение

индексированного объема левого предсердия более 34,7 мл/м² является прогностически неблагоприятным фактором у данной категории пациентов.

3. Изменения параметров деформации миокарда, определяемых по технологии speckle tracking, в частности снижение глобальной продольной деформации левого желудочка в трехмерном режиме менее -18%, деформации левого предсердия в фазе наполнения менее 24%, являются эффективными предикторами развития аритмий у онкологических пациентов, получающих таргетную и химиотерапию.

4. Мультибиомаркерный анализ позволяет выявить у онкологических пациентов, получавших противоопухолевое лечение, дополнительные факторы риска развития нарушений ритма и проводимости, а также неблагоприятного исхода основного заболевания, в частности увеличение уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) более 186,1 нг/л и повышение растворимого супрессора туморогенности 2 (sST2) более 25,5 нг/мл.

5. Преимущества в частоте выявления и определения локализации эктопических очагов нарушений ритма и проводимости при использовании 12-ти канального суточного мониторинга электрокардиограммы подтверждают целесообразность включения этого метода в комплекс диагностических мероприятий у онкологических пациентов, получающих химио- и таргетную терапию.

6. За время 24-месячного наблюдения смертность онкологических пациентов с аритмиями достоверно превосходила аналогичные показатели больных без нарушений ритма (41% против 21%, $p < 0,05$), при этом по результатам многофакторного анализа наиболее значимыми предикторами неблагоприятного исхода оказались мужской пол, наличие фибрилляции предсердий и лечение антиметаболитами.

Практические рекомендации

1. У онкологических пациентов мужского пола, старшего возраста, с первичной локализацией опухолевого процесса в кишечнике или легких, с высоким и очень высоким риском кардиотоксичности, сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, получающих антиметаболиты в составе полихимиотерапии целесообразно дополнительно оценивать вероятность развития аритмий.

2. Для выявления предикторов нарушений ритма и проводимости у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение, в дополнение к стандартному эхокардиографическому исследованию рекомендована оценка глобальной продольной деформации левого предсердия в фазу наполнения и деформации левого желудочка в трехмерном режиме.

3. У онкологических пациентов, получающих таргетную и химиотерапию, целесообразно проведение мультибиомаркерного анализа с определением маркеров повреждения и фиброза миокарда (NT-proBNP, sST2), наряду с тропонином I, для оценки риска развития аритмий и определения прогноза основного заболевания.

4. Онкологическим пациентам, получающим противоопухолевое лечение, рекомендовано проведение 12-ти канального суточного мониторинга электрокардиограммы для эффективного выявления нарушений ритма и проводимости и их локализации.

Список работ, опубликованных по теме диссертации в журналах, рекомендованных ВАК

1. **Васюк Ю. А.** Фибрилляция предсердий у онкологических пациентов: кто под угрозой? / Васюк Ю. А. Шупенина Е. Ю., Выжигин Д. А., Новосел Е. О., Галлингер К. В. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(6):900-907.

2. **Шупенина Е.Ю.** Клинический случай фибрилляции предсердий у пациентки с раком легкого / Шупенина Е.Ю., Выжигин Д.А., Гаганов Л.Е., Новосел Е.О. Российский кардиологический журнал. 2022;27(11):5244.
3. **Васюк Ю.А.** Возможности первичной медикаментозной профилактики кардиотоксичности противоопухолевой терапии у онкологических больных. / Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О., Выжигин Д.А., Носова А.Г., Жукова Л.Г., Филоненко Д.А., Хатькова Е.И. // Российский кардиологический журнал. 2022;27(12):5258.
4. **Выжигин Д.А.** Влияние таргетной и химиотерапии на развитие нарушений ритма и проводимости у онкологических пациентов. / Выжигин Д.А., Новосел Е.О., Галлингер К.В., Шупенина Е.Ю. // XXIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». 4–7 апреля. 2022 Г. Сборник тезисов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(2S): 6.
5. **Новосел Е.О.** Эффективность кардиопротективной терапии у онкологических больных, получающих таргетную и химиотерапию. / Новосел Е.О., Выжигин Д.А., Галлингер К.В., Шупенина Е.Ю., Хатькова Е.И. // XXIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». 4–7 апреля. 2022 Г. Сборник тезисов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(2S): 23.
6. **Выжигин Д.А.** Влияние нарушений ритма и проводимости на клинико-функциональное состояние и течение основного заболевания у онкологических пациентов. / Выжигин Д.А., Новосел Е.О., Шупенина Е.Ю., Васюк Ю.А., Жукова Л.Г., Астахов Д.А. // Терапия. 2023; 9(3S): 107-108.
7. **Выжигин Д.А.** Влияние нарушений ритма и проводимости на клинические исходы у онкологических пациентов. / Выжигин Д.А., Новосел Е.О., Шупенина Е.Ю., Васюк Ю.А., Жукова Л.Г., Астахов Д.А. // XVIII Национальный конгресс терапевтов (сборник тезисов). Терапия. 2023; 9(7S): с. 83.

8. **Новосел Е.О.** Оценка эффективности первичной медикаментозной профилактики кардиотоксичности противоопухолевой терапии у онкологических больных. / Новосел Е.О., Выжигин Д.А., Шупенина Е.Ю., Хатькова Е.И., Васюк Ю.А. // XXX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». 10-13 апреля 2023 г. Сборник тезисов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(6S): с. 19.
9. **Выжигин Д.А.** Сравнительная оценка клинико-функционального состояния онкологических пациентов с аритмиями и без нарушений ритма. / Выжигин Д.А., Новосел Е.О., Шупенина Е.Ю., Хатькова Е.И., Васюк Ю.А. // XXX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». 10-13 апреля 2023 г. Сборник тезисов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(6S): с. 26.
10. **Васюк Ю.А.** Вазотоксические эффекты противоопухолевой терапии: обзор современных данных. / Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Носова А.Г., Новосел Е.О., Выжигин Д.А. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2023;19(2):203-208.
11. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023687737 Российская Федерация. «РКВТХ-калькулятор: заявл. : 01.12.2023 : опубл. 18.12.2023 / Муслов С.А., Выжигин Д.А., Васюк Ю.А., Завьялова А.И., Шупенина Е.Ю., Никищенко А.Н., Пивоваров А.А.; правообладатели Васюк Ю.А., Завьялова А.И., Шупенина Е.Ю., Выжигин Д.А., Муслов С.А., Никищенко А.Н., Пивоваров А.А.
12. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024613769. Андроид-калькулятор риска кардио- и вазотоксичности химиотерапии онкологических больных для мобильных устройств «АРКВТХ-2.0» : заявл. : 06.02.2024 : опубл. 15.02.2024 / Васюк Ю.А., Муслов С.А., Шупенина Е.Ю., Завьялова А.И., Выжигин Д.А., Никищенко А.Н., правообладатель ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия	ЦНС - центральная нервная система
АЛТ – аланинаминотрансфераза	ЧСС – частота сердечных сокращений
АОЭ - Американское общество эхокардиографии	ЭКГ – электрокардиография
АСН-МОК – ассоциация сердечной недостаточности-международное общество кардионкологов	ЭхоКГ - эхокардиография
АСТ - аспартатаминотрансфераза	cTnI – кардиоспецифичный тропонин I
В – высокий риск	ЕСОГ - Восточная объединённая группа онкологов
ГПД – глобальная продольная деформация	NT-proBNP - N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида
ЕАССВ - Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации	sST2 - растворимый супрессор туморогенности
ЖЭС - желудочковая экстрасистолия	TAPSE - систолическое движение плоскости кольца трикуспидального клапана
ИБС – ишемическая болезнь сердца	
иКСО – индексированный конечный систолический объем	
ИФА – иммуноферментный анализ	
ЛГ – легочная гипертензия	
ЛЖ – левый желудочек	
ЛП – левое предсердие	
МПО – миелопероксидаза	
Н – низкий риск	
НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия	
ОВ – очень высокий риск	
ОИМ – острый инфаркт миокарда	
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения	
ПЖ – правый желудочек	
ПП – правое предсердие	
СКФ - скорость клубочковой фильтрации	
У – умеренный риск	
ФВ – фракция выброса	
ФК – функциональный класс	
ФП – фибрилляция предсердий	
ХБП – хроническая болезнь почек	
ХСН – хроническая сердечная недостаточность	

Подписано в печать: 19.06.2024
Объем: 1,0 усл.п.л.
Тираж: 100 экз. Заказ № 7253
Отпечатано в типографии «Реглет»
117485, г. Москва, ул. Профсоюзная, д.102, стр. 1
(495) 973-28-32 www.reglet.ru