

I МЕЖДУНАРОДИЙ МИНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ФОРУМ

РЕСПУБЛИКАНСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «10-я ШКОЛА ПРАКТИЧЕСКОГО КАРДИОЛОГА»

Сборник научных трудов

МИНСК, 5-6 НОЯБРЯ 2015

Национальная академия наук Беларуси
Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Комитет по здравоохранению Мингорисполкома
Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»
Кафедра кардиологии и внутренних болезней

I МЕЖДУНАРОДНЫЙ МИНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ФОРУМ

РЕСПУБЛИКАНСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «10-Я ШКОЛА ПРАКТИЧЕСКОГО КАРДИОЛОГА»

Сборник научных трудов

Под общей редакцией
профессора, доктора мед. наук Н.П. Митьковской

Минск
2015

УДК 61(043.2)

Рекомендовано Научно-методическим советом
Белорусского государственного медицинского университета
(протокол №1 от 17.09.2015)

Редакционная коллегия:

Доц., канд. мед. наук Е.А. Григоренко, доц., канд. мед. наук Ж.В. Антонович,
доц., канд. мед. наук Т.В. Статкевич

Сборник содержит тематические статьи по кардиологии и внутренним болезням, посвященные современным аспектам профилактики, диагностики и лечения терапевтической патологии, а также результаты индивидуальных научных исследований.

Предназначен для широкого круга специалистов различного профиля, работающих в учреждениях практического здравоохранения, врачей-интернов, студентов медицинских вузов.

ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ФАКТОРОВ НА ФОНЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Конончук Н.Б., Григоренко Е.А.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
кафедра кардиологии и внутренних болезней*

*УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»,
г. Минск, Республика Беларусь*



Аспирант заочной формы обучения кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Тема диссертации на соискание ученой степени к.м.н.: «Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у женщин с раком молочной железы на фоне адьювантной полихимиотерапии и лучевой терапии». Научный руководитель д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии и внутренних болезней Митьковская Наталья Павловна.

Научные интересы: неотложная кардиология, кардиоваскулярные риски у пациентов с онкологическими заболеваниями.

В настоящее время одной из ведущих причин смертности во всем мире является сердечно-сосудистая патология, составляющая 46% от всех неинфекционных заболеваний. Второе место занимают онкологические заболевания (21%) [1, 2], из которых наиболее часто встречаемой формой рака у женщин является рак молочной железы (РМЖ) [3]. В 2012 году в мире диагностировано почти 1,7 млн. новых случаев [4].

Лечение РМЖ на современном этапе предполагает использование хирургического, лучевого методов, а также проведение системной цитостатической, эндокринной и биотерапии [5, 6]. Негативное влияние полихимиотерапии (ПХТ) и лучевой терапии на сердечно-сосудистую систему известно давно. Многие химиотерапевтические препараты, особенно антрациклины, вызывают необратимое повреждение миокарда, что приводит к развитию аритмии, удлинению интервала QT, ишемии миокарда, тромбозам, артериальной гипертензии, кардиомиопатии, дисфункции левого желудочка как бессимптомной, так и с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН) [7, 8].

Благодаря современным методам диагностики и лечения рака удалось достигнуть значительных положительных результатов. Известно, что почти 90% женщин с диагнозом РМЖ имеет продолжительность жизни более 5 лет [4, 8].

Наряду с увеличением выживаемости, у данной категории пациенток с возрастом выявляются традиционные факторы кардиоваскулярного риска, связанные со старением, наследственной предрасположенностью или ведением нездорового образа жизни [9].

Согласно многочисленным мировым исследованиям установлено, что артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, дислипидемия и курение являются основными факторами риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и ХСН [9], а поведенческие факторы риска, включающие употребление табака, низкую физическую активность, нездоровое питание и злоупотребление алкоголем, являются причиной около 80% случаев кардиоваскулярной патологии [3].

Данные о влиянии противоопухолевых методов лечения на развитие сердечно-сосудистой патологии немногочисленны.

Одним из патогенетических механизмов отрицательного влияния комплексного лечения РМЖ на развитие заболеваний сердца и сосудов, является формирование индуцированной ПХТ преждевременной недостаточности яичников, которая способствует увеличению заболеваемости и смертности у данной категории пациенток [10].

Лекарственно-индуцированная аменорея расценивается как прекращение менструации не менее 3 месяцев во время или вскоре после инициации химиотерапии. По литературным данным прекращение менструаций выявляется в период от 3-х до 12 месяцев без последующего возобновления. Частота наступления ранней менопаузы вследствие адьювантной ПХТ напрямую зависит от возраста, вида химиотерапевтического агента, суммарной дозы, длительности лечения. Например, на фоне различных схем ПХТ развивается аменорея у 4% женщин в возрасте до 30 лет, у женщин от 36 до 40 лет – в 50% случаев, от 41 до 45 лет – в 86% и у 100% женщин в возрасте старше 45 лет. Механизмы развития ранней менопаузы на фоне специального лечения РМЖ до конца не изучены. Известно, что ПХТ вызывает апоптоз примордиальных фолликулов и нарушение их созревания, способствуя развитию недостаточности яичников и снижению синтеза эстрогенов [10, 11].

С развитием дисфункции яичников, индуцированной химиотерапией, связаны различные метаболические изменения. В пременопаузе циркулирующие эстрогены снижают содержание в сыворотке крови общего холестерина (ХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) за счет повышения их клиренса, а также уменьшают активность печеночной липазы, что способствует увеличению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Во время естественной менопаузы дефицит эстрогенов способствует повышению в плазме уронеи ХС, ЛПНП, триглицеридов и снижению уровня ЛПВП. В исследованиях установлена тесная связь между уровнем общего ХС, ЛПНП и менструальной функцией во время химиотерапии. На протяжении противоопухолевого лечения и в течение первого года после его окончания, изменения липидного спектра напоминают таковые во время естественной менопаузы. Таким образом, пациенты, получающие комплексное лечение РМЖ с проявлениями ранней менопаузы, имеют более высокий риск развития ИБС [12].

Наряду с дислипидемией одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний является ожирение [13]. Химиотерапевтическое лечение онкологических заболеваний на протяжении длительного времени ассоциируется с увеличением массы тела, степень изменения которой зависит от лекарственного средства, продолжительности специального лечения, возраста, наличия менопаузы, значения индекса массы тела (ИМТ) во время постановки диагноза, степени физической активности. Ряд исследований установил, что женщины с нормальной массой тела на момент постановки диагноза, получающие химиотерапию РМЖ, подвергаются более высокому риску набрать избыточный вес в течение следующего года, чем пациенты с исходно избыточной массой тела или страдающие ожирением [14, 15].

Известно о негативном влиянии комплексного лечения РМЖ на уровень гликемии. Один из механизмов связан с активным применением во время химиотерапии глюкокортикостероидных гормонов с целью предотвращения побочных эффектов специального лечения. Это способствует нарушению чувствительности к инсулину, подавлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и повышению уровня глюкозы [16]. С другой стороны, в своем исследовании Brunello et al. указывают на вклад токсичности ПХТ на уровень гипергликемии [17]. Hickish et al. выявили влияние суммарной дозы и продолжительности лечения на углеводный обмен, что проявилось в прогрессирующем стойком повышении уровня глюкозы крови к пятому циклу ПХТ РМЖ у пациенток без нарушения углеводного обмена на момент включения в исследование [16].

Цель исследования – на основании динамического наблюдения за пациентами, получающими комплексное лечение РМЖ, выявить динамику показателей, относящихся к основным модифицируемым кардиоваскулярным факторам риска.

Материалы и методы

Обследовано 30 женщин в возрасте от 31 до 56 лет (средний возраст $46,3 \pm 6,1$ лет), окончивших комплексное лечение РМЖ (хирургическое лечение + ПХТ). Все пациенты получили антрациклин-содержащие схемы ПХТ: АС (доксорубин+циклофосфамид) – 10 человек (33,3 %), САФ (дифлюфосфамид+доксорубин+фторурацил) – 6 человек (20 %), АС + доцетаксел – 3 человека (10 %), АС+паклитаксел – 11 человек (36,7 %).

На момент включения в исследование курили 3 женщины (10 %), не курили более месяца до начала комплексного лечения – 7 (23,3 %), отрицали курение – 20 (66,7 %).

Артериальной гипертензией 1 степени страдали 7 человек (26,9 %).

Всем пациенткам перед началом химиотерапии и после полного курса было проведено комплексное обследование сердечно-сосудистой системы, включающее объективный осмотр, антропометрические измерения (измерение роста, веса, охват талии (ОТ), охват бедер (ОБ), высчитывались ИМТ, отношение объема талии к объему бедер ОТ/ОБ, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографическое исследование сердца (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование брахицефальных сосудов (УЗИ БЦА) для оценки толщины комплекса интим-медиа (ТКИМ), биохимический анализ крови с определением липидограммы, уровня глюкозы, печеночных ферментов, мочевины, креатинина, электролитов крови.

Статистическая обработка материала исследования проводилась при помощи пакета программ STATISTICA 10.0. Для описания переменных использовали методы непараметрической статистики, рассчитывали величины верхней (75%) и нижней (25%) квартилей и медианы (Me) в виде Me (25%;75%). Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по U-критерию Манна-Уитни для несвязанных групп и критерий Уилкоксона для проверки различий между двумя выборками парных измерений. Степень взаимосвязи между показателями оценивали, рассчитывая коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Достоверным считался уровень значимости при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования выявлено, что в процессе химиотерапевтического лечения происходит достоверное увеличение уровня ХС, ОТ, соотношения ОТ/ОБ, а также ИМТ (таблица 1).

Таблица 1 – Динамика показателей общего холестерина, глюкозы крови антропометрических показателей

Показатель Me (25%;75%)	До начала ПХТ	После ПХТ	Значимость
ИМТ	25,7 (22,1; 29,5)	26,0 (22,1; 29,9)	$p=0,055$
ОТ	80,5 (73,5; 94,2)	80,5 (75,7; 102,3)	$p=0,007$
ОТ/ОБ	0,82 (0,74; 0,88)	0,83 (0,74; 0,96)	$p=0,025$
ХС	5,86 (5,24; 6,58)	6,58 (5,56; 7,23)	$p=0,009$
глюкоза	5,22 (5,14; 6,07)	5,14 (5,07; 5,73)	$p=0,600$

При проведении исследования выявлено недостоверное снижение уровня глюкозы крови в исследуемой группе. Данный результат требует дальнейшего изучения на большей группе пациентов.

Учитывая то, что курение повышает риск развития всех сердечно-сосудистых заболеваний, были проанализированы изменения вышеуказанных показателей в зависимости от наличия вредной привычки у пациенток (табл.2).

Таблица 2 – Изменение уровня общего холестерина и антропометрических показателей в зависимости от наличия курения

Показатель Ме (25%;75%)		Не курит (n=20)	Не курит более месяца (n=7)	Курит (n=3)
ХС	до начала ПХТ	6,0 (5,4; 6,6)	5,9 (5,2; 6,7)	6,2 (5,8; 6,7)
	после ПХТ	6,7 (6,1; 7,2)	5,9 (5,4; 6,8)	7,9 (6,7; 9,2)
ИМТ	до начала ПХТ	25,6 (21,9; 21,7)	28,7 (24,5; 29,1)	26,9 (24,5; 29,3)
	после ПХТ	25,9 (22,1; 29,7)	29,4 (25,2; 30,5)	27,5 (24,6; 30,4)
ОТ	до начала ПХТ	82,0 (72,0; 86,0)	92,0 (78,0; 94,5)	92,5 (90,0; 95,0)
	после ПХТ	83,0 (75,0; 92,0)	96,0 (81,0; 97,5)	94,0 (93,0; 95,0)
ОТ/ОБ	до начала ПХТ	0,80 (0,74; 0,88)	0,88 (0,77; 0,89)	0,89 (0,84; 0,93)
	после ПХТ	0,80 (0,74; 0,90)	0,90 (0,79; 0,91)	0,89 (0,86; 0,93)

В результате исследования у всех пациенток к концу ПХТ не установлено достоверного роста изучаемых показателей.

Как известно, ультразвуковое исследование сонных артерий является неинвазивным способом оценки субклинического атеросклероза. ТКИМ считается независимым предиктором развития коронарных событий и имеет прогностическое значение у женщин [13]. В ходе исследования выявлено увеличение ТКИМ после полного курса ПХТ по сравнению с исходным значением. Однако, достоверное увеличение показателя было получено только при сравнении ТКИМ в области бифуркации общей сонной артерии (ОСА) (рисунок 1).

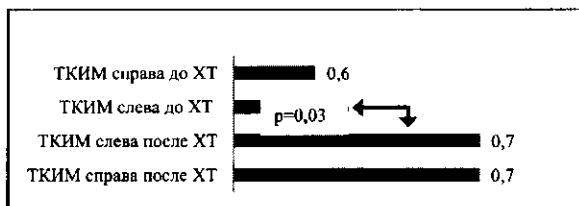


Рисунок 1 – Динамика ТКИМ в области бифуркации ОСА

В результате исследования установлена прямая зависимость между ТКИМ до начала ХТ в области бифуркации с двух сторон, исходного соотношения ОТ/ОБ ($r=0,69$; $p=0,012$) и исходного уровня ХС ($r=0,50$; $p=0,04$). После проведения ПХТ зависимость сохранилась только для ХС ($r=0,54$; $p=0,022$). Значимой корреляции между ТКИМ после ПХТ и схемами комплексного лечения, а также разовой и суммарной дозой доксорубина не выявлено.

Заключение

Профилактика кардиоваскулярных осложнений должна начинаться за несколько десятилетий до развития сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку наличие даже одного фактора риска в молодом возрасте тесно ассоциируется с существенным ухудшением жизненного прогноза. Учитывая то, что кардиоваскулярная патология является многофакторной, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний должна быть направлена на контроль над различными факторами риска [18]. На сегодняшний день существует необходимость в проведении исследований с целью уточнения влияния специальных методов лечения онкологических заболеваний на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, требующая разработки алгоритма ведения пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями как в процессе лечения, так и в отдаленном периоде.

Литература

1. Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними / Под ред.: Mendis S, Puska P, Norrving B. Всемирная организация здравоохранения, Женева, 2013.

2. Global status report on noncommunicable diseases 2014 / World Health Organization. – Режим доступа: http://www.era-edta.org/ekha/WHO_Global_Status_Report_on_NCDs_2014.pdf. – Дата доступа: 15.09.2015.
3. Мировая статистика здравоохранения 2012 г / Всемирная организация здравоохранения, Женева, 2012.
4. Valachis, A. Cardiac risk in the treatment of breast cancer: assessment and management / A. Valachis, C. Nilsson // *Breast Cancer* (Dove Med Press). – 2015. – Vol. 7. – P. 21–35.
5. Brian, R.J. Cardiac Toxicity in Breast Cancer Survivors: Review of Potential Cardiac Problems / R.J. Brian, H. Bird, S. M. Swain // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – №14. – P. 14–24.
6. Рак молочной железы (С50) / Ю.И. Аверкин [и др.] // Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : сб. науч. ст. / под ред. О.Г. Суконко, С.А. Красного. – Минск : Профессиональные издания, 2012. – Вып. 2. – С. 222–251.
7. Cancer therapy and cardiovascular risk: focus on bevacizumab / P. Economopoulou [et al.] // *Cancer Manag. Res.* – 2015. – Vol. 3, № 7. – P. 133–143.
8. Cancer and Cardiovascular Disease: The Complex Labyrinth / S. Dent [et al.] / *J. Oncol.* – 2015. – P. 516450.
9. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer / Armstrong GT [et al.] / *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31, № 29. – P. 3673–3680.
10. Minton, S.E. Chemotherapy-induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer / S.E. Minton, P.N. Munster / *Cancer Control.* – 2002. – Vol. 9, № 6. – P. 466–472.
11. Murthyand, V. Menopausal Symptoms in Young Survivors of Breast Cancer: A Growing Problem Without an Ideal Solution / V. Murthyand, R.S. Chamberlain // *Cancer Control.* – 2012. – Vol. 19, № 4. – P. 317–329.
12. Vehmanen, L. Effects of chemotherapy-induced ovarian failure on bone and lipid metabolism in premenopausal breast cancer patients. Impact of adjuvant clodronate and tamoxifen: Academic Dissertation / L. Vehmanen; University of Helsinki. – Helsinki, 2005. – 104 p.
13. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / J. Perk [et al.] / *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 223, № 1. – P. 1–68.
14. Nissen, M.J. Changes in weight and body composition in women receiving chemotherapy for breast cancer / M.J. Nissen, A. Shapiro, K.K. Swenson // *Clin. Breast. Cancer.* – 2011. – Vol. 11, № 1. – P. 52–60.
15. Vagenas, D. Weight and weight change following breast cancer: evidence from a prospective, population-based, breast cancer cohort study / Vagenas D. [et al.] // *BMC Cancer.* – 2015. – Vol. 15. – P. 28.
16. Hickish, T. Glucose intolerance during adjuvant chemotherapy for breast cancer / T. Hickish // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2009. – Vol. 101, № 7. – P. 537.
17. Brunello, A. Hyperglycemia during chemotherapy for hematologic and solid tumors is correlated with increased toxicity / A. Brunello, R. Kapoor, M. Extermann // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 34, № 3. – P. 292–296.
18. Григоренко, Е.А. Современные концепции стратификации кардиоваскулярного риска / Е.А. Григоренко, Н.П. Митьковская, Е.А. Лазарь // *Медицинский журнал.* – 2013. – № 3. – С. 16–19.