

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ЖЕНЩИН С РАКОМ ЛЕВОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА НА ЭТАПЕ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

И.В. Вологодина¹, Р.М. Жабина¹, Е.Г. Порошина², А.А. Станжевский¹, А.В. Савельева¹,
Л.А. Красильникова¹, Е.А. Маслюкова¹

¹ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия;

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Вологодина И.В., Жабина Р.М., Порошина Е.Г., и др. Оценка факторов сердечно-сосудистого риска у женщин с раком левой молочной железы среднего и пожилого возраста на этапе проведения химиолучевой терапии // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10. – № 2. – С. 33–38. doi: 10.17816/mechnikov201810233-38

Поступила в редакцию: 10.04.2018

Принята к печати: 11.06.2018

♦ Исследование проведено с целью выявления факторов риска кардиоваскулярных осложнений у 38 женщин с HER2neu отрицательным раком левой молочной железы без тяжелой сердечно-сосудистой патологии, связанных как с клиническими особенностями больных, так и с проводимым противоопухолевым лечением. Пациентки после радикальной мастэктомии были госпитализированы для проведения химиотерапии (доксорубин в кумулятивной дозе, не превышающей 360 мг/м²) и 3D-конформной лучевой терапии на ложе левой молочной железы (СОД 39 Гр эквивалентна 48 Гр обычного функционирования). Пациентки были разделены на две группы в зависимости от возраста: от 45 до 59 лет — 20 больных (1-я группа), от 60 до 74 лет — 18 больных (2-я группа). Выявлено, что у пациенток 2-й группы риск сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE отмечался достоверно чаще за счет возраста, повышения уровня систолического АД и гиперхолестеринемии. У этих больных обнаружены более высокие показатели ИМТ и абдоминальное ожирение. Изучение психосоциальных факторов показало большое значение перенесенного стресса в анамнезе. У пациенток 2-й группы наблюдалась высокая личностная тревожность (55,4 ± 3,4 балла, 95 % ДИ 49,6–56,4). У 70 % пациенток среднего возраста и 89 % пациенток пожилого возраста после проведенной химиолучевой терапии выявлены признаки кардиотоксичности в виде сердечной недостаточности систолической и диастолической дисфункций и бессимптомных нарушений сердечного ритма.

♦ **Ключевые слова:** кардиоваскулярные осложнения; факторы риска; лучевая терапия; химиотерапия; рак левой молочной железы.

EVALUATION OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN WOMEN WITH LEFT BREAST CANCER OF MIDDLE-AGED AND ELDERLY AGE AT THE STAGE OF CHEMOTHERAPY AND RADIOTHERAPY

I.V. Vologdina¹, R.M. Zhabina¹, E.G. Poroshina², A.A. Stanzhevsky¹, A.V. Savelieva¹, L.A. Krasilnikova¹, E.A. Maslyukova¹

¹ A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia;

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Vologdina IV, Zhabina RM, Poroshina EG, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors in women with left breast cancer of middle-aged and elderly age at the stage of chemotherapy and radiotherapy. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(2):33-38. doi: 10.17816/mechnikov201810233-38

Received: 10.04.2018

Accepted: 11.06.2018

♦ The study was conducted to identify risk factors for cardiovascular complications in 38 women with HER2neu negative left breast cancer without severe cardiovascular pathology, related both to the clinical features of the patients and the treatment being performed. Patients after radical mastectomy were hospitalized for chemotherapy (doxorubicin in a cumulative dose not exceeding 360 mg/m²) and 3D conformal radiation therapy on the left breast of chest radiation doses 39 Gy (equivalent to 48 Gy of normal functioning). Separation into groups was carried out depending on the age: from 20 to 59 years — 20 patients, from 60 to 74 years — 18 patients. It was revealed that the risk of cardiovascular

complications in the Score Scale was significantly higher in elderly patients due to age, increased systolic blood pressure and hypercholesterolemia. These patients showed higher rates of BMI and abdominal obesity. The study of psychosocial factors has shown great importance of the transferred stress in the past. The patients of the second group showed high personal anxiety (55.4 ± 3.4 , 95% CI 49,6–56,4). In 70% of middle-aged patients and 89% of elderly patients after chemotherapy and radiotherapy cardiotoxicity in the form of cardiac insufficiency of systolic and diastolic dysfunction and asymptomatic cardiac arrhythmias was revealed.

♦ **Keywords:** cardiovascular complications; risk factors; chemotherapy; radiotherapy; left breast cancer.

Несмотря на достигнутые успехи в лечении злокачественных новообразований, у онкологических больных повысились заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых осложнений вследствие кардиотоксичности после проведенной химиолучевой терапии [1–3]. В настоящее время выделяют две основные группы факторов риска, от которых зависит развитие осложнений у онкологических больных вследствие кардиотоксичности:

- 1) связанные с клиническими особенностями пациента (возраст, наличие сердечно-сосудистых факторов риска, сопутствующая сердечно-сосудистая патология, предшествующая лучевая терапия на органы средостения);
- 2) связанные с противоопухолевым лечением (тип препарата; доза, введенная во время каждого цикла; кумулятивная доза; комбинация с другими кардиотоксичными препаратами или лучевой терапией) [4].

Согласно имеющимся литературным данным снижение уровня основных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений в популяции может предотвратить до 40 % смертей от онкологических заболеваний [5]. В связи с этим представляется актуальным изучение распространенности факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных на этапе проведения химиолучевой терапии в реальной клинической практике. В качестве объекта исследования нами были выбраны пациентки с раком левой молочной железы.

Цель исследования заключалась в выявлении основных и дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин среднего и пожилого возраста на этапе проведения химиолучевой терапии по поводу рака левой молочной железы.

Материалы и методы

Обследовано 38 женщин с HER2neu отрицательным раком левой молочной железы без тяжелой сердечно-сосудистой патологии после радикальной мастэктомии на этапе проведения химиотерапии (доксорубин в кумулятивной дозе, не превышающей 360 мг/м²) и 3D-конформной лучевой терапии на ложе левой молочной железы (СОД 39 Гр эквивалентна 48 Гр обычного фракционирования). Пациентки были отобраны методом случайной выборки и разделены на две группы в зависимости от возраста. В 1-ю группу вошли 20 пациенток, возраст которых составлял от 45 до 59 лет (средний возраст — $48,6 \pm 4,7$ года). Во 2-ю группу вошли 18 пациенток в возрасте от 60 до 74 лет (средний возраст — $65,7 \pm 4,3$ года). Категорию риска сердечно-сосудистых осложнений определяли по шкале SCORE. Из дополнительных факторов риска рассматривали наличие сахарного диабета, избыточной массы тела, отягощенный семейный анамнез. Проводили психологическое тестирование по шкалам Бека, HADS и Ч.Д. Спилбергера — Ю.Л. Ханина. При обследовании пациенток учитывали данные анамнеза (включая наследственность и курение), антропометрические измерения для определения индекса массы тела (ИМТ), лабораторные данные. Всем пациенткам выполняли стандартную ЭКГ. ЭхоКГ и холтеровское мониторирование (ХМ) проводили до начала и после окончания лечения. Полученные в процессе исследования данные обрабатывали с помощью программной системы Statistica for Windows (версия 6.0). Количественные показатели в исследуемых группах сравнивали с использованием критериев Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса и модуля ANOVA. Качественные параметры сопоставляли с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, двустороннего критерия Фишера (p). Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. У этих больных выявлены достоверно более высокий уровень систолического АД ($p = 0,031$), повышение уровня общего холестерина ($p = 0,045$) и гипергликемии

($p = 0,253$). В этой группе также чаще встречались пациентки с низкой физической активностью, однако различие не достигло достоверной значимости.

Для определения традиционных факторов риска была применена шкала SCORE для оценки риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение 10 лет в популяциях с высоким сердечно-сосудистым риском. Эту шкалу использовали в связи с тем, что Россия отнесена к странам высокого сердечно-сосудистого риска. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Проведенное нами обследование позволило выявить в 1-й группе низкий риск сердечно-сосудистых осложнений (менее 1 %) у 13 (65 %) пациенток, умеренный риск ($\geq 1-4$ %) — у 3 (15 %), высокий риск (≥ 5 до 10 %) — у 4 (15 %) больных. У пожилых пациенток (2-я группа) умеренный риск выявлен в 11 (61 %) случаях, высокий риск — в 7 (39 %). Умеренный риск встречался во 2-й группе достоверно чаще (χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность — 2,87,

p точного критерия Фишера — 0,043). Это объясняется как возрастом пациенток 2-й группы, который по шкале SCORE рассматривается в качестве самостоятельного фактора риска, так и тем, что у пожилых пациенток достоверно чаще наблюдались артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия. Достоверного различия между группами у пациенток, имеющих высокий риск, выявлено не было (χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность — 0,37; p точного критерия Фишера — 0,276). Полученный результат можно объяснить тем, что в группу высокого риска были отнесены пациентки, страдающие сахарным диабетом.

Сахарный диабет 2-го типа был выявлен у 3 (15 %) пациенток 1-й группы и 6 (33 %) 2-й группы, что значительно превышает показатели распространенности этого фактора риска на территории Российской Федерации по результатам многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ [6]. Несмотря на то что во 2-й группе сахарный диабет встречался чаще, достоверного различия между группами выявлено не было

Таблица 1 / Table 1

Сравнительная клиническая характеристика женщин с HER2neu раком левой молочной железы, включенных в исследование

Comparative clinical characteristics of the women with HER2neu negative left breast cancer included in the study

Характеристика пациентов	1-я группа $n = 20$	2-я группа $n = 18$	Достоверность различий между группами, p_{1-2}
Возраст, лет	48,6 ± 4,7	65,7 ± 4,3	0,001
Наследственность	11	9	0,542
Курение	2	1	0,556
Недостаточная физическая активность	6	11	0,127
Индекс массы тела	29,4 ± 3,8	39,6 ± 4,1	0,01
Абдоминальное ожирение	3	11	0,043
Систолическое АД, мм рт. ст.	129,5 ± 4,3	148,9 ± 5,6	0,031
Уровень холестерина, моль/л	5,8 ± 2,3	6,9 ± 3,8	0,045
Гипергликемия	3	6	0,253

Таблица 2 / Table 2

Оценка факторов риска по шкале SCORE у женщин с HER2neu раком левой молочной железы, включенных в исследование

Risk factors assessment on the SCORE scale in HER2neu women with left breast cancer included in the study

Риск сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE	1-я группа $n = 20$	2-я группа $n = 18$	Достоверность различий между группами, p_{1-2}
менее 1 %	13 (65 %)	0	0,0012
$\geq 1-4$ %	3 (15 %)	11 (61 %)	0,043
≥ 5 до 10 %	4 (15 %)	7 (39 %)	0,276

(χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность — 0,58, p точного критерия Фишера — 0,353). Сахарный диабет представляет собой независимый фактор риска, наличие которого у больных с предшествующим кардиоваскулярным анамнезом увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений [7]. В то же время существуют сложные взаимосвязи между сахарным диабетом и раком молочной железы. Согласно имеющимся литературным данным лица, страдающие сахарным диабетом, в большей степени, чем популяция в целом, предрасположены к развитию злокачественных новообразований, и в первую очередь к раку молочной железы. Основными причинами роста раковых клеток при сахарном диабете являются гиперинсулинемия, гипергликемия, висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе и активации системы инсулиноподобных факторов роста [8].

Избыточная масса тела обнаружена у 7 (35 %) пациенток 1-й группы и 8 (44 %) 2-й группы. У пациенток 1-й группы ИМТ в среднем составил $29,4 \pm 3,8$ (95 % ДИ 27,4–32,6), у пациенток 2-й группы ИМТ был выше и составил $39,6 \pm 4,1$ (95 % ДИ 34,2–41,3). Выявлено достоверное различие между группами ($p = 0,01$). Абдоминальное ожирение обнаружено лишь у 3 (15 %) пациенток 1-й и 11 (55,6 %) 2-й группы. Различия между группами также достигло уровня достоверности (χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность — 2,87, p точного критерия Фишера — 0,043). Распространенность ожирения в РФ, по данным эпидемиологических исследований, среди женщин составляет 30,8 %. Полученные нами данные у женщин среднего возраста соответствуют среднестатистическим. У женщин пожилого возраста (2-я группа) этот показатель оказался выше, что можно

объяснить имеющимися у этих пациенток гормональными нарушениями со снижением выработки эстрадиола и нарушениями пищевого поведения, связанными со стрессом вследствие основного заболевания.

Изучение психосоциальных факторов показало, что психологические факторы, которые являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и у онкологических больных, встречались почти у всех пациенток обеих групп (табл. 3).

Стресс в анамнезе (смерть близкого человека, измена мужа, необходимость ухода за тяжелобольным родственником) встречались одинаково часто и были выявлены у 16 (80 %) женщин 1-й группы и у 17 (94 %) 2-й группы. У 12 (60 %) пациенток 1-й группы и 13 (72 %) 2-й группы имелись проблемы в семье (развод, необходимость ухода за тяжелобольными родственниками, проблемы с детьми).

Нами не было выявлено признаков депрессии у обследованных пациенток, что, вероятно, можно объяснить способностью реалистично воспринимать онкологическое заболевание, себя в роли пациента и стремлением адаптироваться к своему заболеванию («я справлюсь», «выкарабкаюсь», «я поверил в медицину») [9]. При этом отношение к болезни без признаков нарушения психосоциальной адаптации не исключало у больных наличия повышенной тревожности. По шкале Спилбергера – Ханина у пациенток обеих групп отмечалась умеренная реактивная тревожность. Количество баллов составило $39,4 \pm 3,9$ (95 % ДИ 34,8–41,3) у пациенток 1-й группы и $41,3 \pm 4,6$ (95 % ДИ 36,9–43,6) у пациенток 2-й группы ($p = 0,479$).

У пациенток 1-й группы выявлена умеренная личностная тревожность, количество бал-

Таблица 3 / Table 3

Психосоциальная характеристика обследованных больных
Psychosocial characteristics of the examined patients

Рассматриваемые характеристики	1-я группа $n = 20$	2-я группа $n = 18$	Достоверность различий между группами, p_{1-2}
Стресс в анамнезе	16	17	0,456
Семейные, бытовые проблемы	12	13	0,459
Работа, связанная с психоэмоциональными перегрузками	9	1	0,322
Наличие депрессии по результатам тестирования	Нет	Нет	–
Реактивная тревожность	$39,4 \pm 3,9$	$41,3 \pm 4,6$	0,479
Личностная тревожность	$42,8 \pm 4,3$	$55,4 \pm 3,4$	0,01

лов составило $42,8 \pm 4,3$ (95 % ДИ 36,8–42,1), у пациенток 2-й группы — высокая личностная тревожность. Количество баллов у пациенток 2-й группы составило $55,4 \pm 3,4$ (95 % ДИ 49,6–56,4). Уровень личностной тревожности у женщин 2-й группы был достоверно выше ($p = 0,01$), что можно объяснить возрастными особенностями и социально-экономическими проблемами у таких больных (низкий уровень дохода, нахождение на пенсии).

Ранние признаки кардиотоксичности в виде систолической и диастолической дисфункций и аритмий после химиолучевой терапии выявлены у 14 (70 %) больных 1-й группы и 16 (89 %) больных 2-й группы. Достоверного различия между группами не было (χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность — 2,87, p точного критерия Фишера — 0,404). Из обследованных нами больных 1-й группы после лечения доксорубицином у 4 (16 %) было обнаружено снижение систолической функции (ФВ < 50 %) при исходно нормальной фракции выброса. Во 2-й группе снижение ФВ < 50 % было зафиксировано у 5 больных (27,8 %). Достоверного различия между группами получено не было (χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность — 0,01, p точного критерия Фишера — 0,471). У 10 (50 %) женщин 1-й группы была установлена бессимптомная хроническая сердечная недостаточность в виде диастолической дисфункции с замедлением расслабления (Е/А < 1). Во 2-й группе признаки диастолической дисфункции были выявлены у 11 (61,1 %) женщин. Всем этим пациенткам перед началом лучевой терапии были назначены ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II. У 7 (35 %) женщин 1-й группы и 10 (55,6 %) 2-й группы были выявлены фиброзные изменения в миокарде левого желудочка, которые отсутствовали до начала проведения химиотерапии. У 6 (30 %) пациенток 1-й группы и 8 (44,4 %) пациенток 2-й группы обнаружено утолщение листков перикарда.

В нашем исследовании применялась 3D-конформная лучевая терапия, которая позволяет снизить лучевую нагрузку на сердце, сохраняя хорошее покрытие объема мишени. Тем не менее после лечения у 5 (25 %) пациенток 1-й группы и 6 (33 %) пациенток 2-й группы стали более выраженными признаки диастолической дисфункции, которые впервые были выявлены после лечения доксорубицином. У 5 (25 %) пациенток 1-й группы и 8 (44 %) пациенток 2-й группы после окончания лучевой терапии были впервые по результатам холтеровского

мониторирования обнаружены бессимптомные нарушения сердечного ритма в виде наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии, коротких пароксизмов фибрилляции предсердий. После выписки всем этим пациенткам было рекомендовано лечение и длительное наблюдение у кардиолога.

Выводы

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о необходимости углубленного обследования пациенток среднего и пожилого возраста больных HER2neu отрицательным раком левой молочной железы с оценкой факторов риска для предупреждения сердечно-сосудистых осложнений. Результаты могут быть использованы для определения приоритетов профилактического воздействия.

Литература

1. Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики // Российский кардиологический журнал. — 2017. — № 3. — С. 145–154. [Gendlin GE, Emelina EI, Nikitin IG, Vasyuk YuA. Modern view on cardio toxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(3):145-154. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154.
2. Adão R, de Keulenaer G, Leite-Moreira A, Brás-Silva C. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: pathophysiology and prevention strategies. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(5):395-409. doi: 10.1016/j.repce.2012.11.019.
3. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodrigues Munoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatment and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
4. Bovelli D, Platariots G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 5):277-282. doi: 10.1093/annonc/mdq200.
5. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015;372:1333-1341. doi: 10.1056/nejmoa1406656.
6. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции

- в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13. – № 6. – С. 4–11. [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
7. Seshasai SRK, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa1008862.
 8. Крючкова Н.В., Бардымова Т.П., Дворниченко В.В., Панферова Е.В. Сахарный диабет и рак молочной железы // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 114. – № 7. – С. 5–7 [Kruchkova NV, Bardimova TP, Dvornichenko VV, Panferova EV. Diabetes and breast cancer. *Sibirski Medicinskiy Zhurnal (Irkutsk)*. 2012;114(7):5-7. (In Russ.)]
 9. Порошина Е.Г., Вологодина И.В., Пестерева Е.В. Психологические особенности и качество жизни у онкологических больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией // Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2017. – Т. 9. – № 1. – С. 83–89. [Poroshina EG, Vologdina IV, Pestereva EV. Psychological characteristics and quality of life of cancer patients with concomitant cardiovascular pathology. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2017;10(1):83-89. (In Russ.)]. doi: 10.17816/mechnikov20179183-88.

◆ **Адрес автора для переписки** (*Information about the author*)

Ирина Вячеславовна Вологодина / Irina V. Vologdina

Тел. / Tel.: +7(911)150-24-50

E-mail: volirina@yandex.ru