

ПОТЕНЦИАЛ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДИНАМИКИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДОКСОРУБИЦИНОМ



И. А. Карпуть¹, В. А. Снежицкий¹, М. Н. Курбат¹, Е. А. Снежицкая², О. М. Кропа²,
И. Н. Корабач², А. С. Бабенко³

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Гродненский областной клинический кардиологический центр, Гродно, Беларусь

³Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Введение. Изменение электрокардиографических параметров сердца, отражающих процессы деполяризации и реполяризации миокарда, могут быть признаками развития ранней кардиотоксичности (КТ).

Цель. Изучить изменения электрокардиографических показателей миокарда у пациентов с верифицированным раком молочной железы через 12 месяцев после окончания химиотерапии (ХТ) доксорубицином.

Материал и методы. В исследование включено 100 пациентов с подтвержденным диагнозом – рак молочной железы, проходивших лечение на базе учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника» (Гродно, Беларусь). Пациентам до и через 12 месяцев после окончания ХТ измерили ряд электрокардиографических показателей миокарда методом электрокардиографии и 24-часового холтеровского мониторинга.

Результаты. Выявлено статистически значимое увеличение электрокардиографических параметров деполяризации и реполяризации (P, P-Q, Tpeak-Tend, Q-Tc/QRS, Q-Tc – $p < 0,007$; $p < 0,001$; $p = 0,042$; $p = 0,009$; $p < 0,001$, соответственно) до/через 12 месяцев после окончания ХТ. Отмечено также изменение времени и общего числа эпизодов синусовых тахикардий, наджелудочковых экстрасистол ($p = 0,029$, $p = 0,026$ и $p = 0,002$). Показатель Tpeak-Tend статистически значимо изменялся в подгруппе КТ+ ($p = 0,032$) через 12 месяцев. Динамика показателя Q-Tc до/через 12 месяцев после окончания ХТ наблюдалась практически у всех пациентов. Однако в подгруппе КТ+ увеличение Q-Tc регистрировали статистически значимо чаще по сравнению с КТ- ($p < 0,005$).

Выводы. При проведении ХТ доксорубицином наблюдалось увеличение Tpeak-Tend и Q-Tc. Особенно значимо увеличение этих показателей отмечено в подгруппе КТ+. Увеличилось также количество и время эпизодов синусовой тахикардии, количества наджелудочковых экстрасистол. Это может соотноситься со связью ХТ доксорубицином и динамикой электрокардиографических показателей.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, антрациклины, кардиотоксичность, электрокардиография, холтеровское мониторирование

Для цитирования: Потенциал использования динамики электрокардиографических показателей при выявлении кардиотоксичности через 12 месяцев после окончания химиотерапии рака молочной железы доксорубицином / И. А. Карпуть, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат, Е. А. Снежицкая, О. М. Кропа, И. Н. Корабач, А. С. Бабенко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2024. Т. 22, № 2. С. 127-136. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-2-127-136>.

Введение

Ежегодно в мире отмечается прирост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) [1]. В результате возрастает потребность в назначении химиотерапии (ХТ) как в адьювантном, так и в неoadьювантном режиме. Препараты первой линии ХТ РМЖ, которые характеризуются высокой эффективностью – антрациклиновые антибиотики [2]. К наиболее тяжелым побочным эффектам данной группы химиопрепаратов относят развитие необратимой кардиотоксичности (КТ) с исходом в кардиомиопатию и сердечную недостаточность [3]. Учитывая, что пятилетняя выживаемость пациентов с РМЖ увеличивается, следовательно, растет число случаев их смерти не от основного заболевания, а от сердечно-сосудистых событий, обусловленных кардиотоксическим эффектом [3, 4].

В настоящее время в клинической практике для выявления КТ применяется оценка динамики фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и глобальной продольной деформации миокарда (global longitudinal strain, GLS) методом трансэхокардиальной эхокардиографии (ЭхоКГ). Относительное снижение ФВЛЖ более 10% и менее 50% в абсолютных значениях, как правило, признак поздней КТ. Относительное снижение GLS более 12 и 15% принято использовать в качестве маркера ранней КТ.

Метод ЭхоКГ направлен на обнаружение структурных и функциональных изменений в миокарде. В стандартах диагностики и лечения злокачественных новообразований показано выполнение ЭКГ до начала и перед каждым последующим курсом ХТ для выявления электрофизиологических нарушений. В клинических

рекомендациях по диагностике и лечению КТ [5, 6, 7, 8] данные ЭКГ и холтеровского мониторирования используются в сочетании с ЭхоКГ в период до, после и через 12 месяцев с момента окончания ХТ. Их изменения рассматриваются рядом авторов как признаки ранней КТ, связанные с развитием аритмии, блокад, перикардитов и др., до появления ЭхоКГ нарушений [9, 10, 11].

В современной литературе одним из важнейших показателей нарушений электрофизиологических свойств миокарда, в том числе и на фоне проведения ХТ препаратами антрациклинового ряда, считается показатель Q-Tс. Увеличение Q-Tс вызвано задержкой реполяризации миокарда, что создает условия для развития желудочковых аритмий [11]. Эпизодические аритмии могут быть обнаружены в процессе и непосредственно после окончания ХТ доксорубицином. При этом наиболее распространены суправентрикулярные экстрасистолы, фибрилляции предсердий, также выявляются желудочковые аритмии, что свидетельствует о развитии КТ [12]. Частота желудочковых экстрасистол и суправентрикулярная тахикардия повышается вскоре после введения антрациклинов (через 1-24 часа после инфузии), что указывает на их прямое влияние на ритмогенез [13].

Транзиторные электрокардиографические изменения и аритмии, как известно, – острые проявления КТ в ответ на проведение ХТ антрациклинами. Однако, несмотря на известный риск поздней сердечной дисфункции, данных о развитии клинически значимых электрокардиографических нарушений через 12 месяцев с момента окончания ХТ в настоящее время недостаточно [14].

В рамках настоящего исследования мы предположили, что изменения отдельных электрокардиографических показателей на фоне снижения GLS >12% через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином могут быть признаками ранней КТ.

Цель – изучить изменения электрокардиографических показателей миокарда у пациентов с РМЖ через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином.

Материал и методы

В исследовании участвовали 100 пациентов (лица женского пола, средний возраст 52,5±9,4 года), проходивших обследование и лечение на базе учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника» (Гродно, Беларусь), (табл. 1). Исследование одобрено комитетом по этике учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника», протокол № 26 от 09.10.2020.

Критерии включения разработаны в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения, утвержденных приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь (МЗ РБ) № 59 от 06.06.2017; клиническим протоколом «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», утвержденным

Таблица 1. – Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. – Clinical characteristics of patients included in the study

Показатель	n	%
Количество пациентов	100	-
Лица старше 65 лет (фактор риска)	11	11%
Курение	15	15%
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ²)	35	35%
Артериальная гипертензия (1-2 степени), диагностировано наличие, диагностировано отсутствие	33 67	33% 67%
Пациенты из группы среднего риска развития КТ.	35	35%
Пациенты из группы низкого риска развития КТ	65	65%
Пограничный уровень ФВЛЖ = 50-54%	1	1%
Суммарная доза доксорубина (количество курсов химиотерапии): 240 мг/м ² (4 курса) 360 мг/м ² (6 курсов)	82 18	82% 18%

приказом МЗ РБ № 60 от 06.07.2018. В исследование включены все пациенты с впервые установленным диагнозом РМЖ старше 18 лет, которые получали ХТ антрациклинами и дали информированное согласие; пациенты из группы среднего и низкого риска развития КТ. Стратификация сердечно-сосудистого риска предстоящей терапии антрациклинами проводилась на основании базовой оценки сердечно-сосудистого риска – HFA-ICOS (Ассоциация сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов в сотрудничестве с Международным кардио-онкологическим обществом) [15]. Критерии для включения пациентов в исследование в зависимости от характеристики злокачественного новообразования молочной железы: первичный верифицированный резектабельный РМЖ, I-III стадии; молекулярно-биологические подтипы опухоли: люминальный А; люминальный В, HER2-отрицательный; тройной негативный рак. В соответствии со стандартами лечения пациентов с РМЖ антрациклины назначали в виде комбинированной терапии. Комбинация с циклофосфамидом (схема АС) была выбрана нами для ограничения действия других кардиотоксических химиотерапевтических агентов. В настоящем исследовании оценивали КТ у пациентов, получавших антрациклин и циклофосфамид по схеме 4 и 6 курсов (АС×4 и АС×6): антрациклин в дозе 60 мг/м² и циклофосфамид в дозе 600 мг/м². Часть пациентов после окончания ХТ по схеме АС×4 получали вторую часть адьювантной программы ХТ, включая таксансы. После окончания ХТ пациентам проводилась лучевая терапия на зону первичного опухолевого узла и регионарного метастазирования, суммарная доза облучения составила 50 Гр.

Критерии невключения применялись на этапе набора пациентов в исследование: структурные заболевания сердца (сердечная недостаточность или кардиомиопатии; тяжелая болезнь клапанов сердца; инфаркт миокарда или предшествующая коронарная реваскуляризация – чрескожные коронарные вмешательства, аортокоронарное шунтирование; стабильная стенокардия), артериальная гипертензия 3 степени, инфаркт головного мозга в анамнезе, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, отказ пациента дать информированное согласие, распространенная форма РМЖ, HER2-позитивный подтип опухоли, предыдущее лечение злокачественных новообразований с применением кардиотоксичных препаратов, неоадьювантная ХТ, лучевая терапия опухолей левой молочной железы, средостения в анамнезе, ХТ, не принадлежащая к семейству антрациклинов. В течение периода исследования 10 пациентов исключены (7 пациентов отказались от исследования, у троих не удалось измерить GLS из-за плохого акустического окна). Пациенты с сопутствующей артериальной гипертензией 1-2 степени, а также пациенты, у которых выявили КТ после окончания ХТ доксорубицином, получали кардиотропную терапию (КТТ) препаратами группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и бета-блокаторами (количество составило 50 чел.).

Общеклинические исследования, электрокардиография, ЭхоКГ, 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ, лабораторные исследования выполнялись до начала и через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином.

ЭКГ выполняли с использованием 12-канального цифрового компьютерного электрокардиографа «Интекард-3» («Кардиан», Республика Беларусь) для регистрации и анализа в покое. ЭКГ стандартизованы при нормальной скорости 50 мм/с амплитудой 10 мм/мВ. Определение продолжительности зубцов и интервалов выполняли вручную по 12 отведениям стандартной ЭКГ, запись не менее пяти полных сердечных циклов. Окончание зубца Т оценивали с помощью метода наклона, в месте пересечения изолинии с касательной, проведенной из вершины зубца Т вдоль его нисходящей части [16]. Расчет продолжительности скорректированного интервала Q-T (Q-Tc) осуществлялся по формуле Friderici [5, 17].

Наличие кардиотоксического эффекта оценивали на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов 2021 г. по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности; опубликованного консоли-

дированного экспертного мнения специалистов Американского общества по эхокардиографии и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации, посвященного диагностике антрациклиновой кардиотоксичности, 2022 г., где определены критерии кардиотоксического действия, принятые как снижение ФВЛЖ более 10% от исходного значения и менее нижней границы нормы (<50%), снижение GLS >15% относительно исходных значений а также на основании рекомендаций Европейского общества онкологов – снижение ФВЛЖ более 10% от исходного значения и менее нижней границы нормы (<50%), снижение GLS >12% относительно исходных значений. В соответствии с этим (относительное снижение GLS более 12%) пациенты разделены на подгруппы с наличием КТ (КТ+) и без КТ (КТ-). Пациенты с относительным снижением ФВЛЖ более 10% и абсолютным значением данного показателя менее 50% через 12 месяцев после окончания ХТ не выявлены. Дизайн исследования представлен на рисунке.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 27.0.1 IF026 (IBM, США). Полученные данные интерпретировали как достоверные, различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза, равной или больше 95% ($p < 0,05$) [18]. Для выявления статистически значимых различий между исследуемыми пока-

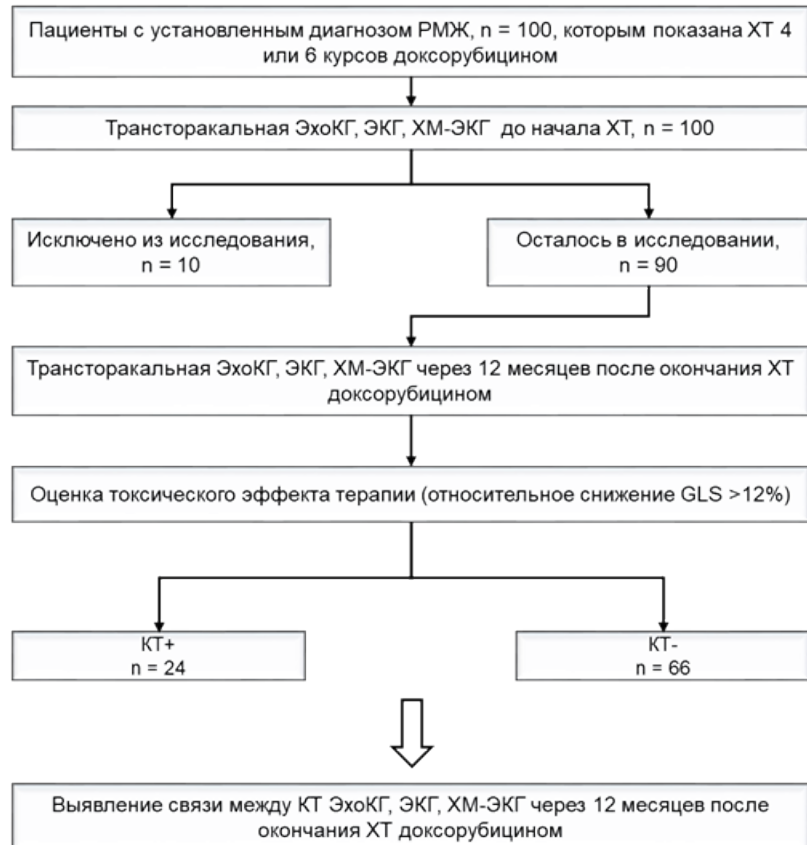


Рисунок – Дизайн исследования
Figure – Study design

зателями ЭКГ и ХМ-ЭКГ (до/через 12 месяцев после окончания ХТ) использовали Т-критерий Вилкоксона. Сравнение численных показателей между двумя независимыми группами осуществляли с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Для сравнения частоты изменения показателя в разных группах применяли критерий углового преобразования Фишера. Представленная в таблицах описательная статистика отражает значения медиан, а также 1 и 3 квартилей.

Результаты

Данные ЭхоКГ были получены для всех пациентов, включенных в исследование. При сравнении значений GLS и ФВЛЖ до/через 12 месяцев после окончания ХТ выявлено статистически значимое снижение GLS ($p=0,004$), в то время как динамика ФВЛЖ не была статистически значимой ($p=0,699$). Выявили относительное снижение GLS $>12\%$ у 24 пациентов (КТ+). У пациентов до разделения на подгруппы медиана абсолютных значений (%) составила до ХТ – 20,4 (Q1=18,8; Q3=21,8), а через 12 месяцев после окончания ХТ – 19,5 (Q1=17,6; Q3=21,7) – относительное снижение (по медианам) GLS 4,4%. После разделения на подгруппы в КТ+

медиана абсолютных значений до ХТ – 21,1 (Q1=19,0; Q3=22,3), а через 12 месяцев после ХТ – 16,6 (Q1=15,4; Q3=17,6) – относительное снижение (по медианам) GLS 21,3% ($p<0,001$). В КТ- медиана абсолютных значений до ХТ – 20,1 (Q1=18,8; Q3=21,2), а через 12 месяцев после ХТ – 20,3 (Q1=19,3; Q3=22,1) – без статистически значимых различий ($p=0,961$). Выявлены также различия в относительной динамике GLS между подгруппами КТ+ и КТ- ($p<0,001$).

Наряду с диагностикой ранних функциональных изменений миокарда наблюдали различия на уровне его электрофизиологических параметров (табл. 2).

Не все показатели электрофизиологического состояния миокарда отреагировали на терапию доxorубицином через 12 месяцев после окончания ХТ. Возможно, их динамика была более выраженной на более ранних этапах или проявится спустя 24 и более месяцев. Часть показателей – ЧСС (уд/мин), продолжительность интервала J-Тс (сек), продолжительность комплекса QRSc (сек) и продолжительность интервала Tpeak-Tendc (сек) – не изменились в обеих подгруппах. В то же время продолжительность зубца Р (сек) и индекс КЭБ (Q-Тс / QRS) статистически значимо

Таблица 2. – Динамика электрокардиографических показателей миокарда у пациентов до и через 12 месяцев после окончания ХТ доxorубицином

Table 2. – Dynamics of electrocardiographic parameters of the myocardium in patients before and 12 months after the end of chemotherapy with doxorubicin

Показатель	Критерий КТ – снижение относительного уровня GLS в % (>12), $n=90$								
	до ХТ мед. Me (Q1; Q3), $n=90$	после ХТ мед. Me (Q1; Q3), $n=90$	p^*	КТ+		p^*	КТ-		p^*
				до ХТ мед. Me (Q1; Q3), $n=24$	после ХТ мед. Me (Q1; Q3), $n=24$		до ХТ мед. Me (Q1; Q3), $n=66$	после ХТ мед. Me (Q1; Q3), $n=66$	
Продолжительность зубца Р, сек	0,09 (0,08; 0,10)	0,10 (0,09; 0,11)	0,007	0,09 (0,08; 0,10)	0,10 (0,09; 0,10)	0,167	0,10 (0,08; 0,10)	0,10 (0,09; 0,11)	0,024
Продолжительность интервала Р-Q, сек	0,14 (0,12; 0,16)	0,16 (0,13; 0,17)	<0,001	0,14 (0,12; 0,15)	0,15 (0,12; 0,16)	0,016	0,14 (0,13; 0,16)	0,16 (0,14; 0,17)	0,009
Продолжительность интервала J-Тс, сек	0,30 (0,29; 0,32)	0,31 (0,29; 0,32)	0,110	0,30 (0,28; 0,31)	0,31 (0,30; 0,32)	0,123	0,30 (0,29; 0,32)	0,31 (0,29; 0,32)	0,412
Продолжительность интервала Tpeak-Tend, сек	0,07 (0,06; 0,07)	0,07 (0,07; 0,08)	0,042	0,07 (0,06; 0,07)	0,07 (0,07; 0,08)	0,032	0,07 (0,06; 0,07)	0,07 (0,07; 0,08)	0,193
Продолжительность интервала Tpeak- Tendc, сек	0,07 (0,07; 0,08)	0,08 (0,07; 0,08)	0,113	0,07 (0,07; 0,08)	0,08 (0,07; 0,08)	0,144	0,07 (0,07; 0,08)	0,08 (0,07; 0,08)	0,349
Продолжительность комплекса QRSc, сек	0,09 (0,08; 0,10)	0,09 (0,08; 0,10)	0,183	0,09 (0,08; 0,10)	0,09 (0,08; 0,10)	0,819	0,09 (0,08; 0,10)	0,09 (0,08; 0,10)	0,154
Продолжительность интервала Q-Тс, сек	0,38 (0,37; 0,40)	0,40 (0,38; 0,41)	<0,001	0,38 (0,37; 0,39)	0,40 (0,38; 0,41)	<0,001	0,39 (0,37; 0,40)	0,40 (0,38; 0,41)	0,028
Дисперсия интервала Q-Tdc, сек	0,022 (0,021; 0,024)	0,022 (0,020; 0,030)	0,365	0,022 (0,021; 0,023)	0,021 (0,019; 0,025)	0,568	0,022 (0,021; 0,029)	0,022 (0,021; 0,030)	0,385
Индекс КЭБ (Q-Тс / QRS)	4,6 (4,2; 5,1)	4,9 (4,5; 5,3)	0,009	4,7 (4,1; 5,1)	4,7 (4,4; 5,0)	0,170	4,5 (4,2; 5,1)	4,9 (4,5; 5,3)	0,020
ЧСС, уд. в мин	75 (67; 81)	73 (67; 81)	0,256	75 (69; 79)	71 (66; 81)	0,236	75 (67; 83)	75 (68; 81)	0,490

*уровень значимости с поправкой на множественные сравнения, $p=0,005$

различались только в подгруппе КТ-, что, вероятно, связано с недостаточно большой выборкой пациентов в подгруппе КТ+, так как у пациентов в целом различия в динамике статистически значимые.

Несмотря на разницу в объемах выборок, в случае показателей Треак-Тенд (сек) и интервала Q-Тс (сек) статистически значимые различия были более выражены у пациентов в подгруппе КТ+. В этой подгруппе показатели статистически значимо чаще увеличивались через 12 месяцев после окончания ХТ по сравнению с подгруппой КТ-. Треак-Тенд изменился не у всех пациентов. В КТ+ он изменился у 11 из 24 чел. (45,8%), а в КТ- – у 43/66 (65,2%), $p < 0,05$. В КТ+ в 10 из 11 случаев (90,9%) выявлен рост Треак-Тенд, тогда как в КТ- – в 26/43 (60,5%) случаев, $p < 0,05$. Аналогичный анализ для продолжительности интервала Q-Тс показал, что Q-Тс изменяется у всех пациентов КТ+ – 24/24 (100%) и практически у всех 64/66 (97%) пациентов в КТ-. При этом увеличение наблюдали как в КТ+ у 21/24 (87,5%), так и в КТ- у 41/64 (64,1%) $p < 0,05$.

Для получения более полной картины электрофизиологических изменений использовали данные ХМ-ЭКГ (табл. 3).

За время проведения ХМ-ЭКГ не наблюдали существенной динамики ЧСС. Однако выявлен статистически значимый рост числа НЭС (медиана показателя увеличилась на 20%). Аналогично наблюдали рост времени и количества

эпизодов синусовых тахикардий. Динамика этих показателей характерна лишь для части выборки. Через 12 месяцев после ХТ факт наличия эпизодов синусовой тахикардии выявлен у 47/90 пациентов (52,0%), в то время как до начала ХТ – у 32/90 (35,5%).

Обсуждение

Изменения параметров ЭхоКГ отражают структурные и функциональные нарушения в миокарде, которые могут приводить к его ремоделированию. Однако метод не предоставляет данных об электрофизиологических нарушениях в сердце, также являющихся важными показателями состояния миокарда. Наилучший способ диагностики таких нарушений – выполнение ЭКГ и суточного ХМ-ЭКГ. Актуальность такого подхода широко освещена в литературных источниках, в первую очередь в отношении острых, а также хронических патологических процессов в миокарде. Многие специалисты считают также, что потенциал ЭКГ и суточного ХМ-ЭКГ куда шире и может быть использован в том числе для выявления КТ на ранних этапах. Группа авторов (Вайханская Т. Г. и др., 2021 г.) [19] предлагают использовать показатели ЭКГ для диагностики и прогнозирования развития дилатационной кардиомиопатии, которая может быть исходом КТ антрациклинами.

Согласно клиническим рекомендациям, для выявления антрациклин-индуцированной КТ исследование электрокардиографических по-

Таблица 3. – Динамика ХМ-ЭКГ показателей миокарда у пациентов до и через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином

Table 3. – Dynamics of HМ-ECG myocardial parameters in patients before and 12 months after the end of chemotherapy with doxorubicin

Показатель	Критерий КТ – снижение относительного уровня GLS в % (>12), n=90								
	до ХТ мед. Me (Q1; Q3), n=90	после ХТ мед. Me (Q1; Q3); n=90	p*	КТ+		p*	КТ-		p*
				до ХТ мед. Me (Q1; Q3); n=24	после ХТ мед. Me (Q1; Q3), n=24		до ХТ мед. Me (Q1; Q3), n=66	после ХТ мед. Me (Q1; Q3), n=66	
ЧСС, средняя/сут	79 (73; 3)	77 (73; 82)	0,982	77 (74; 81)	77 (73; 84)	0,627	79 (72; 84)	77 (74; 81)	0,788
ЧСС, максимальная/ сут	137 (124; 146)	138 (128; 146)	0,356	138 (128; 147)	137 (133; 145)	0,297	137 (124; 146)	138 (127; 146)	0,692
ЧСС, минимальная/сут	54 (50; 57)	53 (49; 58)	0,140	54 (52; 56)	52 (49; 55)	0,102	54 (50; 58)	53 (49; 59)	0,451
ЖЭС общее, n	1 (0; 4)	1 (0; 9)	0,931	1 (0; 5)	1 (0; 14)	0,868	1 (0; 4)	2 (0; 8)	0,798
НЭС общее, n	16 (4; 37)	20 (12; 79)	0,002	19 (5; 51)	20 (14; 58)	0,383	16 (4; 34)	23 (12; 79)	0,001
Синусовая тахикардия, n эпизодов	0 (0; 4)	1 (0; 9)	0,026	0 (0; 4)	1 (0; 8)	0,740	0 (0; 4)	1 (0; 9)	0,017
Синусовая тахикардия, время	0 (0; 158)	10 (0; 358)	0,029	0 (0; 330)	5 (0; 288)	0,831	0 (0; 113)	18 (0; 358)	0,019

*уровень значимости с поправкой на множественные сравнения, $p = 0,0071$

казателей миокарда следует проводить до начала ХТ, непосредственно после ее окончания, а также через 12 месяцев [5]. В стандартах по лечению и диагностике злокачественных новообразований до начала и перед каждым последующим курсом ХТ показано проведение ЭКГ диагностики. Считается, что изменения ряда электрокардиографических показателей, а также выявление аритмий в виде синусовой тахикардии, желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, эпизодов желудочковой и наджелудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий и прочих обладают потенциалом в качестве маркеров ранней КТ [12]. Так, Xufei Liang et al., 2023 [9] определили, что стандартная ЭКГ в 12-ти отведениях позволяет выявлять разные признаки КТ на уровне изменений электрокардиографических параметров до возникновения значительных механических нарушений при ЭхоКГ. Группа авторов (Li Zhang et al., 2022) [11] сообщают, что показатели ЭКГ могут иметь высокую диагностическую и прогностическую ценность, отражая раннее повреждение миокарда на фоне ХТ у онкологических пациентов. Часть авторов считают, что электрофизиологические нарушения чаще обнаруживаются в процессе и после окончания ХТ. Данные изменения, по их мнению, отражают КТ в острый период, могут носить транзиторный характер, исчезать после отмены препарата [20]. В то же время [21] отметили, что электрокардиографические показатели (увеличение Q-Ta и уплощение зубца T) в исследуемой группе изменились через 12 месяцев с момента окончания ХТ доксорубицином, но были в пределах нормальных значений. Однако через 15 месяцев в данной группе пациентов по мере относительного снижения ФВЛЖ (маркер поздней КТ) более 10% и в абсолютных значениях менее 50% данные показатели вышли за пределы пороговых значений.

В рамках настоящего исследования у пациентов через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином было зафиксировано изменение показателей ЭКГ и суточного ХМ-ЭКГ, при этом их абсолютные значения оставались в пределах установленных норм. В большинстве случаев изменения были статистически значимыми (P, P-Q, Tpeak-Tend, Q-Tc/QRS, Q-Tc). Следует обратить внимание и на факт изменения времени и общего числа эпизодов синусовых тахикардий, желудочковых и наджелудочковых экстрасистол. Совокупно наблюдаемые изменения могут быть следствием реализации кардиотоксического эффекта доксорубицина.

В ряде научных публикаций среди оцениваемых показателей ЭКГ особую роль отводят динамике Tpeak-Tend (представляет на ЭКГ процессы реполяризации желудочков) в риске развития желудочковых аритмий у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне ХТ [22, 23]. В своей работе [24] для выявления КТ на фоне ХТ оценивали изменения электрокардиографических показателей реполяризации, в том числе Tpeak-Tend. Группа авторов [25] определила статистически значимое удлинение Tpeak-

Tend через 3 месяца после окончания ХТ у пациентов с РМЖ.

Нами установлено, что медианы Tpeak-Tend не различаются до/через 12 месяцев после ХТ доксорубицином, тем не менее, отмечено статистически значимое увеличение показателя Tpeak-Tend в подгруппе КТ+ ($p=0,032$) через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином, о чем свидетельствует динамика 1 и 3 квартилей. В подгруппе КТ- показатель Tpeak-Tend до/через 12 месяцев после окончания ХТ изменился не статистически значимо. Следует также добавить, что динамика Tpeak-Tend была отмечена лишь у части пациентов, тогда как в ряде случаев значения до/через 12 месяцев после ХТ оставались одинаковыми.

Одним из важнейших показателей ЭКГ считается интервал Q-Tc. Изменение его длины часто связывают с рядом патологических состояний миокарда, в том числе развивающихся вследствие кардиотоксического эффекта [23]. Увеличение интервала Q-Tc вызвано задержкой реполяризации миокарда, что создает условия для развития желудочковых аритмий [11]. В работе авторы Manyoo A. Agarwal et al., 2023, сообщают о его увеличении у онкологических пациентов на фоне ХТ с частотой до 30% [22]. В другой работе (2020) показано статистически значимое удлинение Q-Tc у пациентов с В-клеточной лимфомой на фоне ХТ антрациклинами [26].

В нашем исследовании интервал Q-Tc статистически значимо изменился в подгруппах КТ+ и КТ- до/через 12 месяцев после окончания ХТ. Однако до начала ХТ Q-Tc был длиннее в подгруппе КТ-, чем в КТ+ и не выходил за пределы допустимых значений. Через 12 месяцев с момента окончания ХТ отмечено, что Q-Tc в подгруппе КТ+ увеличился больше, чем в КТ-, также в пределах нормальных значений. Важно отметить, что динамика показателя Q-Tc до/через 12 месяцев после окончания ХТ наблюдалась практически у всех пациентов. На основании данных о сравнении абсолютных значений длины этого интервала между пациентами в подгруппах КТ+ и КТ- не выявлено статистически значимых различий. Однако в подгруппе КТ+ увеличение Q-Tc регистрировали статистически значимо чаще по сравнению с КТ-. Для получения более полной информации и анализа возможных удаленных последствий необходимо проведение дополнительных исследований в связи с тем, что, согласно данным литературы, увеличение интервала Q-Tc ассоциировано с повышенным риском внезапной смерти [27].

Заключение

Поскольку токсический эффект доксорубицина реализуется посредством нескольких параллельно протекающих процессов, изменения наблюдаются на молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровне. В силу ряда обстоятельств, в том числе из-за высокого содержания в кардиомиоцитах митохондрий, КТ доксорубицина затрагивает как структурные, так и функциональные аспекты работы миокарда. Поэтому

использования только одного метода при обследовании пациентов на предмет наличия КТ недостаточно, особенно на ранних этапах ее развития. Несмотря на многолетний опыт изучения динамики электрокардиографических показателей миокарда в контексте применения доксорубицина, до сих пор не в полной мере сформировано представление о потенциале их использования для выявления КТ на ранней стадии. В связи с этим получение новых клинических данных с использованием ЭКГ и суточного ХМ-ЭКГ считается важной и актуальной задачей.

В рамках настоящей работы установлена динамика показателей Tpeak-Tend и Q-Tc через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином. Особенно значимое увеличение данных показателей отмечено в подгруппе КТ+. Имеются

также статистически значимые изменения некоторых данных ХМ-ЭКГ (количество эпизодов и продолжительность синусовой тахикардии, количество НЭС). Это также может соотноситься со связью ХТ доксорубицином и динамикой электрокардиографических показателей.

Ограничения исследования. Ввиду небольшого объема выборки пациентов статистически значимые различия могли быть не выявлены. Более полную информацию о динамике исследуемых показателей позволило бы получить проведение обследования ЭКГ и суточного ХМ-ЭКГ с интервалом 2-3 месяца после окончания ХТ. Для определения степени информативности выявленных изменений электрокардиографических показателей требуется проведение исследования с большей группой пациентов.

Литература

- Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2021. – Vol. 71, iss. 3. – P. 209-249. – doi: 10.3322/caac.21660.
- Global Anthracyclines Market – Industry Trends and Forecast to 2030 [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-anthracyclines-market>.
- Higher risk of cardiovascular mortality than cancer mortality among long-term cancer survivors / Z. Wang [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2023. – Vol. 10. – Art. 1014400. – doi: 10.3389/fcvm.2023.1014400.
- Racial Disparity in Anthracycline-induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients / S. Balaji [et al.] // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, iss. 8. – P. 2286. – doi: 10.3390/biomedicines11082286.
- 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC) / A. R. Lyon [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2022. – Vol. 43, iss. 41. – P. 4229-4361. – doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
- Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / J. C. Plana [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2014. – Vol. 27, iss. 9. – P. 911-39. – doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
- Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations / G. Curigliano [et al.] ; ESMO Guidelines Committee // *Ann Oncol.* – 2020 – Vol. 31, iss. 2. – P. 171-190. – doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
- Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии / М. В. Вицня [и др.] // *Злокачественные опухоли.* – 2019. – Т. 9, № 3S2. – С. 609-627. – doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-609-627. – edn: VAVDJO.
- Electrocardiographic Characteristics of Breast Cancer Patients Treated with Chemotherapy / X. Liang [et al.] // *Cardiol Res Pract.* – 2020. – Vol. 2020. – Art. 6678503. – doi: 10.1155/2020/6678503.6.
- Is Electrocardiogram Helpful in Predicting a Rise in Troponin I as a Marker of Anthracycline Cardiotoxicity? / K. Muneer [et al.] // *Eur J Breast Health.* – 2022. – Vol. 18, iss. 4. – P. 299-305. – doi: 10.4274/ejbh.galenos.2022.2021-9-8.
- Cardiac safety analysis of anti-HER2-targeted therapy in early breast cancer / L. Zhang [et al.] // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12, iss. 1. – Art. 14312. – doi: 10.1038/s41598-022-18342-1.
- Off-Target Effects of Cancer Therapy on Development of Therapy-Induced Arrhythmia: A Review / O. Leiva [et al.] // *Cardiology.* – 2023. – Vol. 148, iss. 4. – P. 324-334. – doi: 10.1159/000529260.
- Associations between sinus tachycardia and adverse cardiovascular outcomes and mortality in cancer patients / M. Hemu [et al.] // *J Thorac Dis.* – 2021. – Vol. 13, iss. 8. – P. 4845-4852. – doi: 10.21037/jtd-21-779.
- Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults / R. L. Larsen [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1992. – Vol. 70, iss. 1. – P. 73-7. – doi: 10.1016/0002-9149(92)91393-i.
- 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности / Т. McDonagh [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 117-224. – doi: 10.15829/1560-4071-2023-5168. – edn: SJMKK.
- Колоцей, Л. В. Методологические подходы к измерению и оценке длительности интервала QT стандартной электрокардиограммы / Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 99-105. – doi: 10.25298/2221-8785-2019-17-1-99-105. – edn: YZJVZB.
- Колоцей, Л. В. Традиционные и новые электрокардиографические предикторы неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии на фоне лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT / Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий // *Вестник аритмологии.* – 2022. – Т. 29, № 2. – С. 30-40. – doi: 10.35336/VA-2022-2-03. – edn: BVHOKO.
- Кардиотоксический эффект противоопухолевой терапии в формировании диастолической дисфункции левого желудочка у женщин при лечении рака молочной железы / Н. Б. Конончук [и др.] // *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.* – 2018. – Т. 2, № 1. – С. 175-181. – edn: OULJRD.

19. Вайханская, Т. Г. Новые возможности применения электрокардиографии для диагностики и прогнозирования дилатационной кардиомиопатии / Т. Г. Вайханская, Л. Н. Сивицкая // Кардиология в Беларуси. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 148-166. – doi: 10.34883/PI.2021.13.2.001. – edn: BRRRBO.
 20. Recognition, Prevention, and Management of Arrhythmias and Autonomic Disorders in Cardio-Oncology: A Scientific Statement From the American Heart Association / M. G. Fradley [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 144, iss. 3. – P. e41-e55. – doi: 10.1161/CIR.0000000000000986.
 21. Early electrocardiographic indices for predicting chronic doxorubicin-induced cardiotoxicity / T. Kinoshita [et al.] // *J Cardiol*. – 2021. – Vol. 77, iss. 4. – P. 388-394. – doi: 10.1016/j.jjcc.2020.10.007.
 22. Ventricular Arrhythmia in Cancer Patients: Mechanisms, Treatment Strategies and Future Avenues / M. A. Agarwal [et al.] // *Arrhythm Electrophysiol Rev*. – 2023. – Vol. 12. – P. e16. – doi: 10.15420/aer.2023.04.
 23. Predicting Long-Term Ventricular Arrhythmia Risk in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Using Normal Values of Ventricular Repolarization Markers Established from Japanese Cohort Study / M. Takeguchi [et al.] // *J Clin Med*. – 2023. – Vol. 12, iss. 14. – P. 4723. – doi: 10.3390/jcm12144723.
 24. Activation recovery interval as an electrocardiographic repolarization index to detect doxorubicin-induced cardiotoxicity / T. Kinoshita [et al.] // *J Cardiol*. – 2023. – Vol. 82, iss. 6. – P. 473-480. – doi: 10.1016/j.jjcc.2023.07.006.
 25. Anthracycline Chemotherapy-Induced Electro-Mechanical Changes: Strain Echocardiography Combined with Repolarization Parameters on Electrocardiography to Predict Early Cardiotoxicity / B. Özbay [et al.] // *Türk Kardiyol Dern Ars*. – 2022. – Vol. 50, iss. 7. – P. 478-484. – doi: 10.5543/tkda.2022.22359.
 26. Electrocardiographic characteristics of diffuse large B-cell lymphoma patients treated with anthracycline-based chemotherapy / Z. Chen [et al.] // *J Electrocardiol*. – 2020. – Vol. 60. – P. 195-199. – doi: 10.1016/j.jelectrocard.2020.04.024.
 27. Prevalence of QT prolongation and its risk factors in patients with type 2 diabetes / K. Aburishah [et al.] // *BMC Endocr Disord*. – 2023. – Vol. 23, iss. 1. – P. 50. – doi: 10.1186/s12902-022-01235-9.
- References**
1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
 2. Global Anthracyclines Market – Industry Trends and Forecast to 2030 [Internet]. Available from: <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-anthracyclines-market>
 3. Wang Z, Fan Z, Yang L, Liu L, Sheng C, Song F, Huang Y, Chen K. Higher risk of cardiovascular mortality than cancer mortality among long-term cancer survivors. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1014400. doi: 10.3389/fcvm.2023.1014400.
 4. Balaji S, Antony AK, Tonchev H, Scichilone G, Morsy M, Deen H, Mirza I, Ali MM, Mahmoud AM. Racial Disparity in Anthracycline-induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients. *Biomedicine*. 2023;11(8):2286. doi: 10.3390/biomedicine11082286.
 5. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, Boriani G, Cardinale D, Cordoba R, Cosyns B, Cutter DJ, de Azambuja E, de Boer RA, Dent SF, Farmakis D, Gevaert SA, Gorog DA, Herrmann J, Lenihan D, Moslehi J, Moura B, Salinger SS, Stephens R, Suter TM, Szmit S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J*. 2022;43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
 6. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhães A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
 7. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, Herrmann J, Porter C, Lyon AR, Lancellotti P, Patel A, DeCara J, Mitchell J, Harrison E, Moslehi J, Witteles R, Calabro MG, Orecchia R, de Azambuja E, Zamorano JL, Krone R, Iakobishvili Z, Carver J, Armenian S, Ky B, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
 8. Vitsenya MV, Ageev FT, Gilyarov MYu, Ovchinnikov AG, Orlova RV, Poltavskaya MG, Sycheva EA. Prakticheskie rekomendacii po korrekcii kardiovaskuljarnoj toksichnosti protivopuholevoj lekarstvennoj terapii. *Malignant Tumours*. 2019;9(3S2):609-627. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-609-627. edn: VAVDJO. (Russian).
 9. Liang X, Wang Y, Yin X, Gong X, Pan S, Chen Z, Geng X. Electrocardiographic Characteristics of Breast Cancer Patients Treated with Chemotherapy. *Cardiol Res Pract*. 2020;2020:6678503. doi: 10.1155/2020/6678503.6.
 10. Muneer K, Jose B, Dubey G, T A, Cg S, Mn K. Is Electrocardiogram Helpful in Predicting a Rise in Troponin I as a Marker of Anthracycline Cardiotoxicity? *Eur J Breast Health*. 2022;18(4):299-305. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2022.2021-9-8.
 11. Zhang L, Wang Y, Meng W, Zhao W, Tong Z. Cardiac safety analysis of anti-HER2-targeted therapy in early breast cancer. *Sci Rep*. 2022;12(1):14312. doi: 10.1038/s41598-022-18342-1.
 12. Leiva O, Bohart I, Ahuja T, Park D. Off-Target Effects of Cancer Therapy on Development of Therapy-Induced Arrhythmia: A Review. *Cardiology*. 2023;148(4):324-334. doi: 10.1159/000529260.
 13. Hemu M, Chiang CJ, Bhatt PK, Ahmed A, Hein KZ, Mourad T, Randall ME, Palomo AP, Kramer JB, Fughhi I, Fogg L, Bonomi P, Okwuosa TM. Associations between sinus tachycardia and adverse cardiovascular outcomes and mortality in cancer patients. *J Thorac Dis*. 2021;13(8):4845-4852. doi: 10.21037/jtd-21-779.
 14. Larsen RL, Jakacki RI, Vetter VL, Meadows AT, Silber JH, Barber G. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *Am J Cardiol*. 1992;70(1):73-7. doi: 10.1016/0002-9149(92)91393-i.

15. McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian journal of cardiology*. 2023;28(1):117-224. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5168. edn: SJMIKK. (Russian).
16. Kalatsei LV, Snezhitskiy VA. Methodological approaches to measuring and estimating the duration of QT interval of a standard electrocardiogram. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17(1):99-105. doi: 10.25298/2221-8785-2019-17-1-99-105. edn: YZJVZB. (Russian).
17. Kalatsei LV, Snezhitskiy VA. Traditional and new electrocardiographic predictors of non-sustained polymorphic ventricular tachycardia caused by drug-induced long QT syndrome. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(2):30-40. doi: 10.35336/VA-2022-2-03. edn: BVHOKO. (Russian).
18. Kananchuk NB, Petrova EB, Galitskaya SS, Shapoval EV, Mikulich DV, Smirnov SU, Gutkovskaya EA, Mitkovskaya NP. Cardiotoxic effect of antitumor therapy in the development of diastolic dysfunction of the left ventricle in women in the treatment of breast cancer. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2018;2(1):175-181. edn: OIJLRD. (Russian).
19. Vaikhanskaya T, Sivitskaya L. New opportunities of electrocardiography for diagnostics and prediction of dilated cardiomyopathy. *Cardiology in Belarus*. 2021;13(2):148-166. doi: 10.34883/PL.2021.13.2.001. edn: BRRRBO. (Russian).
20. Fradley MG, Beckie TM, Brown SA, Cheng RK, Dent SF, Nohria A, Patton KK, Singh JP, Olshansky B. Recognition, Prevention, and Management of Arrhythmias and Autonomic Disorders in Cardio-Oncology: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(3):e41-e55. doi: 10.1161/CIR.0000000000000986.
21. Kinoshita T, Yuzawa H, Natori K, Wada R, Yao S, Yano K, Akitsu K, Koike H, Shinohara M, Fujino T, Shimada H, Ikeda T. Early electrocardiographic indices for predicting chronic doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Cardiol*. 2021;77(4):388-394. doi: 10.1016/j.jcc.2020.10.007.
22. Agarwal MA, Sridharan A, Pimentel RC, Markowitz SM, Rosenfeld LE, Fradley MG, Yang EH. Ventricular Arrhythmia in Cancer Patients: Mechanisms, Treatment Strategies and Future Avenues. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2023;12:e16. doi: 10.15420/aer.2023.04.
23. Takeguchi M, Kusumoto S, Sekiguchi K, Suenobu S, Ihara K. Predicting Long-Term Ventricular Arrhythmia Risk in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Using Normal Values of Ventricular Repolarization Markers Established from Japanese Cohort Study. *J Clin Med*. 2023;12(14):4723. doi: 10.3390/jcm12144723.
24. Kinoshita T, Onda N, Ohno R, Ikeda T, Sugizaki Y, Ohara H, Nakagami T, Yuzawa H, Shimada H, Shimizu K, Ikeda T. Activation recovery interval as an electrocardiographic repolarization index to detect doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Cardiol*. 2023;82(6):473-480. doi: 10.1016/j.jcc.2023.07.006.
25. Özbay B, Şimşek E, Hatice Kemal, Çakar B, Oğuz Y. Anthracycline Chemotherapy-Induced Electro-Mechanical Changes: Strain Echocardiography Combined with Repolarization Parameters on Electrocardiography to Predict Early Cardiotoxicity. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2022;50(7):478-484. doi: 10.5543/tkda.2022.22359.
26. Chen Z, Lu K, Zhou L, Liu D, Li X, Han X, Tao H, Tse G, Zhang H, Liu T. Electrocardiographic characteristics of diffuse large B-cell lymphoma patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *J Electrocardiol*. 2020;60:195-199. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2020.04.024.
27. Aburishah K, AlKheraiji MF, Alwalan SI, Isnani AC, Rafiullah M, Mujammami M, Alfadda AA. Prevalence of QT prolongation and its risk factors in patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):50. doi: 10.1186/s12902-022-01235-9.

THE POTENTIAL OF USING THE DYNAMICS OF ELECTROCARDIOGRAPHIC PARAMETERS IN DETECTING CARDIOTOXICITY 12 MONTHS AFTER THE END OF CHEMOTHERAPY FOR BREAST CANCER WITH DOXORUBICIN

**I. A. Karputs¹, V. A. Snezhitskiy¹, M. N. Kurbat¹, E. A. Snezhitskaya², O. M. Kropa²,
I. N. Korabach², A. S. Babenka³**

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno Regional Clinical Cardiology Center, Grodno, Belarus

³Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Background. Changes in electrocardiographic parameters of the heart, reflecting the processes of depolarization and repolarization of the myocardium, can be signs of early cardiotoxicity (CT).

Aim. To study changes in electrocardiographic parameters of the myocardium in patients with verified breast cancer 12 months after the end of chemotherapy with doxorubicin.

Material and methods. The study included 100 patients with a confirmed diagnosis of breast cancer who were treated at the health care institution "Grodno University Clinic" (Grodno, Belarus). A number of electrocardiographic parameters of the myocardium were measured in patients before and 12 months after the end of chemotherapy using electrocardiography and 24-hour Holter monitoring.

Results. A statistically significant increase in electrocardiographic parameters of depolarization and repolarization was revealed (P , $P-Q$, $Tpeak-Tend$, $Q-Tc / QRS$, $Q-Tc - p < 0.007$; $p < 0.001$; $p = 0.042$; $p = 0.009$; $p < 0.001$, respectively) before and 12 months after the end of chemotherapy. A change in the time and total number of episodes of sinus

tachycardia and supraventricular extrasystoles was also noted ($p=0.029$, $p=0.026$ and $p=0.002$). The Tpeak-Tend indicator changed statistically significantly in the CT+ subgroup ($p=0.032$) after 12 months. The dynamics of the Q-Tc indicator before and 12 months after the end of chemotherapy was observed in almost all patients. However, in the CT+ subgroup, an increase in Q-Tc was recorded statistically significantly more often compared to the CT- subgroup ($p < 0.005$).

Conclusion. During chemotherapy with doxorubicin, an increase in Tpeak-Tend and Q-Tc was observed. An especially significant increase in these indicators was noted in the CT+ subgroup. The number and duration of sinus tachycardia episodes as well as the number of supraventricular extrasystoles also increased. This may correlate with the relationship between chemotherapy with doxorubicin and the dynamics of electrocardiographic parameters.

Keywords: breast cancer, chemotherapy, anthracyclines, cardiotoxicity, electrocardiography, Holter monitoring

For citation: Karputs IA, Snezhitskiy VA, Kurbat MN, Snezhitskaya EA, Kropa OM, Korabach IN, Babenka AS. The potential of using the dynamics of electrocardiographic parameters in detecting cardiotoxicity 12 months after the end of chemotherapy for breast cancer with doxorubicin. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2024;22(2):127-136. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-2-127-136>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Номер госрегистрации 20212934 в МЗ РБ по проекту программы – 3.57 ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограммы 4.3 «Инновационные технологии клинической медицины» 2023-2025 гг.

Financing. State registration number 20212934 in the Ministry of Health of the Republic of Belarus according to the project program – 3.57 State Research Programs "Translational Medicine", subprogram 4.3 "Innovative technologies of clinical medicine" 2023 - 2025.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Карпуть Ирина Александровна / Karputs Irina, e-mail: karputirina@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0478-9419

Снежицкий Виктор Александрович / Snezhitskiy Victor, ORCID: 0000-0002-1706-1243

Курбат Михаил Николаевич / Kurbat Mikhail, ORCID: 0000-0002-8518-2450

Снежицкая Елена Анатольевна / Snezhitskaya Elena

Кропа Оксана Мечиславовна / Kropa Oksana

Корабач Ирина Николаевна / Korabach Irina

Бабенко Андрей Сергеевич / Babenka Andrei, ORCID: 0000-0002-5513-970X

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 07.02.2024

Принята к публикации / Accepted for publication: 21.03.2024



Бизюкевич, С. В. Расстройства аутистического спектра : (клинико-диагностические и молекулярно-генетический аспекты) : монография / С. В. Бизюкевич ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет". – Гродно : ГрГМУ, 2024. – 151 с.

Монография подготовлена по материалам комплексного научного исследования. В главе 1 описан современный взгляд на этиологию и патогенез расстройств аутистического спектра. Глава 2 посвящена методологическим подходам к исследованию проблемы РАС. В главе 3 раскрывается роль различных факторов в формировании РАС и их влияние на прогноз. Глава 4 представляет подробную молекулярно-генетическую характеристику РАС. В главе 5 рассматриваются вопросы ранней диагностики РАС.

Монография предназначена для психиатров-наркологов детских, психотерапевтов, работающих с контингентом пациентов с расстройствами аутистического спектра, врачей различных специальностей, в том числе врачей общей практики, психологов, врачей-генетиков и студентов медицинских вузов.