



ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ И РЕПОЛЯРИЗАЦИИ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДОКСОРУБИЦИНОМ

И. А. Карпуть¹, В. А. Снежицкий¹, М. Н. Курбат¹, Е. А. Снежицкая², О. А. Горустович¹,
Ю. И. Карпович¹, А. Ю. Рубинский², Т. А. Смирнова³, А. С. Бабенко⁴

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Гродненский областной клинический кардиологический центр, Гродно, Беларусь

³Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

⁴Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

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

Материал и методы. В исследование включены 100 пациентов с подтвержденным диагнозом – РМЖ, проходивших лечение на базе учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника» (Гродно, Беларусь). Участникам до и после ХТ измерили ряд электрокардиографических показателей миокарда методом электрокардиографии и 24-часового холтеровского мониторирования. На основании данных ЭхоКГ и выбранного порогового значения относительного снижения GLS (более 12%) обследуемые были разделены на подгруппы с наличием кардиотоксичности – КТ+ (n=19) и без таковой – КТ- (n=81).

Результаты. Выявлено увеличение электрокардиографических параметров депolarизации и реполяризации (P, P-Q, QRSc, J-Tc, Tric-Tendc, Q-Tc, Q-Tdc – p<0,001; p<0,001; p=0,005; p=0,023; p=0,009; p<0,001; p=0,006, соответственно), количества наджелудочковых экстрасистол (p<0,001) в общей группе до/после ХТ. Показатели интервала J-Tc, Q-Tc (продолжительнее в подгруппе КТ- по сравнению с подгруппой КТ+: p=0,033 и p=0,037, соответственно), количество и общее время эпизодов синусовой тахикардии (p=0,011 и p=0,010, соответственно) после ХТ статистически значимо различались в подгруппах по кардиотоксичности ХТ.

Выводы. При проведении ХТ доксорубицином наблюдалось увеличение продолжительности интервалов J-Tc, Q-Tc, увеличилось количество и время эпизодов синусовой тахикардии. Оценка динамики данных показателей на этапах до/после ХТ может предоставить дополнительную информацию о состоянии миокарда еще до выявления функциональных нарушений методом эхокардиографии.

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

Для цитирования: Изменения электрокардиографических показателей депolarизации и реполяризации на фоне химиотерапии рака молочной железы доксорубицином / И. А. Карпуть, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат, Е. А. Снежицкая, О. А. Горустович, Ю. И. Карпович, А. Ю. Рубинский, Т. А. Смирнова, А. С. Бабенко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2024. Т. 22, № 4. С. 304-311. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-4-304-311>.

Введение

Согласно данным GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) за 2020 г., рак молочной железы (РМЖ) – наиболее распространенное злокачественное новообразование среди женщин во всем мире [1]. В течение последних 40 лет смертность пациентов от прогрессирования основного заболевания снижается, но отмечается ее прирост от сердечно-сосудистых событий, обусловленных проведением химиотерапии (ХТ) [2].

Существуют работы, посвященные изучению кардиотоксичности (КТ) ХТ. Большинство изучают кардиотоксический эффект ХТ после 12 месяцев от момента окончания лекарственного лечения, период, когда с высокой вероятностью регистрируются морфофункциональные изменения миокарда.

Разработан ряд рекомендаций по диагностике КТ, в соответствии с которыми снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более чем на 10% от исходного значения наряду с переходом через нижнюю границу нормы (менее

50%) рассматривают как позднее проявление кардиотоксического эффекта, когда изменения в миокарде носят необратимый характер.

Для выявления систолической дисфункции миокарда на ранних этапах принято рассчитывать динамику глобальной продольной деформации миокарда (global longitudinal strain, GLS) [3, 4]. По ряду причин, включающих технические ограничения инструментальных методов и индивидуальные особенности организма/органа обследуемых, не всегда есть возможность измерить данный показатель. В то же время в рекомендациях нет единого мнения о пороговом значении снижения GLS. Перед исследователями по-прежнему стоит задача выявить маркеры КТ на раннем этапе.

В соответствии со стандартами диагностики и лечения злокачественных новообразований перед началом и каждым последующим курсом ХТ показано выполнение электрокардиографии (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, что позволяет выявить электрокардиографические нарушения у пациентов с РМЖ, получающих ХТ

[5]. Считается, что изменения показателей ЭКГ и 24-часового суточного холтеровского мониторингирования (ХМ-ЭКГ) могут быть признаками КТ на ранних этапах, до появления эхокардиографических (ЭхоКГ) нарушений [6, 7].

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

Материал и методы

В исследовании участвовали 100 пациентов (лица женского пола, средний возраст $52,5 \pm 9,4$ года), проходивших обследование и лечение на базе учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника» (Гродно, Беларусь) (табл. 1).

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 ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$)	35	35%
Артериальная гипертензия (1-2 степени)		
диагностировано наличие	33	33%
диагностировано отсутствие	67	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)	82	82%
360 мг/м ² (6 курсов)	18	18%

Исследование одобрено комитетом по этике учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника» (протокол № 26 от 09.10.2020 г.). Критерии включения разработаны в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения, утвержденными приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь (МЗ РБ) № 59 от 06.06.2017 г.; клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», утвержденного приказом МЗ РБ № 60 от 06.07.2018 г. 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 кардионкологическим обществом) [8].

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 назначают только в виде комбинированной терапии, комбинация с циклофосфамидом (схема АС) была выбрана 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 таксаны. Лучевая терапия, которая могла бы повлиять на результаты, на момент исследования не проводилась. Критерии не включения 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, дисфункция щитовидной железы, отказ пациента дать информированное согласие, распространенная форма РМЖ, HER2-позитивный подтип опухоли, предыдущее лечение злокачественных новообразований с применением кардиотоксичных препаратов, неадьювантная ХТ, лучевая терапия опухолей левой молочной железы, средостения в анамнезе, ХТ, не принадлежащая к семейству антрациклинов. В течение периода исследования ни один из пациентов не был исключен. Пациенты с сопутствующей артериальной гипертензией 1-2 степени получали терапию препаратами группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Пациентам выполнены общеклинические исследования, ЭКГ в 12-ти отведениях, ЭхоКГ миокарда, ХМ-ЭКГ, лабораторная диагностика биомаркеров до начала и в течение 7-21 дня после окончания ХТ доксорубицином. Временной диапазон после окончания ХТ обусловлен логистическими ограничениями в силу проведения лечения амбулаторно. ЭКГ проводили с использованием 12-канального цифрового компьютерного электрокардиографа для регистрации и анализа в покое, «Интекард-3» («Кардиан», Республика Беларусь). ЭКГ стандартизированы при нормальной скорости 50 мм/с 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 [9]. Расчет продолжительности скорректированного интервала Q-T (Q-Tc) осуществлялся по формуле Фредерика [5, 10].

Наличие кардиотоксического эффекта оценивали на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов 2021 г. по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности, опубликованного консолидированного экспертного мнения специалистов Американского общества по эхокардиографии и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации, посвященного диагностике антрациклиновой кардиотоксичности 2022 г., в которых определены критерии кардиотоксического действия, принятые как снижение ФВЛЖ более 10% от исходного значения и менее нижней границы нормы (менее 50%), снижение GLS более 15% относительно исходных значений, а также на основании рекомендаций Европейского общества онкологов (снижение ФВЛЖ более 10% от исходного значения и менее нижней границы нормы (менее 50%), снижение GLS более 12% относительно исходных значений). Пороговое значение снижения GLS – более 12%. В соответствии с этим пациенты разделены на подгруппы с наличием КТ (КТ+) и без КТ (КТ-).

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% ($p < 0,05$) [11]. Для выявления статистически значимых различий между исследуемыми показателями ЭКГ и ХМ-ЭКГ (до/после ХТ) использовали Т-критерий Вилкоксона. Сравнение численных показателей между двумя независимыми группами осуществляли с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Представленная в таблицах описательная статистика отражает значения медиан, а также 1 и 3 квартилей.

Результаты

На основании данных ЭхоКГ и выбранного порогового значения относительного снижения GLS (более 12%) пациенты ($n=100$) были разделены на подгруппы КТ+ ($n=19$) и КТ- ($n=81$). В таблице 2 представлены результаты анализа изменения двух основных показателей ЭхоКГ, согласно клиническим рекомендациям.

Результаты оценки изменений электрокардиографических параметров сердца, отражающих

Таблица 2. – Динамика показателей GLS и ФВЛЖ у пациентов с РМЖ в общей группе, подгруппах КТ+ и КТ-

Table 2. – Dynamics of GLS and LVEF indices in patients with breast cancer in the general group, CTx+ and CTx- subgroups

Группы /подгруппы	Параметры (пороговое значение GLS >12%)					
	GLS, %	%	p	ФВЛЖ, %	%	p
Общая группа до ХТ	20,4 (18,6; 21,7)	↓5,4	<0,001	68,0 (65,0; 71,0)	↓4,4	0,005
Общая группа после ХТ	19,3 (17,7; 21,5)			65,0 (62,0; 70,0)		
Подгруппа КТ+ до ХТ	20,5 (18,1; 21,0)	↓22,9	<0,001	68,0 (62,0; 72,0)	↓14,7	0,722
Подгруппа КТ+ после ХТ	15,8 (14,9; 17,1)			67,0 (62,5; 69,0)		
Подгруппа КТ- до ХТ	20,3 (18,7; 22,0)	↑0,51	0,099	68,0 (65,0; 71,0)	↓4,41	0,003
Подгруппа КТ- после ХТ	20,4 (18,8; 21,7)			65,0 (62,0; 70,0)		

процессы деполяризации предсердий, желудочковой деполяризации и реполяризации, баланс между желудочковой деполяризацией и реполяризацией, представлены в таблице 3.

Таблица 3. – Динамика показателей ЭКГ у пациентов с РМЖ в общей группе до/после ХТ

Table 3. – Dynamics of ECG parameters in patients with breast cancer in the general group before/after chemotherapy

Показатель	Общая группа		p
	До ХТ	После ХТ	
Продолжительность зубца Р, сек	0,10 (0,08; 0,10)	0,10 (0,09; 0,11)	<0,001
Продолжительность интервала P-Q, сек	0,14 (0,12; 0,16)	0,15 (0,14; 0,16)	<0,001
Продолжительность комплекса QRSc, сек	0,090 (0,083; 0,101)	0,096 (0,087; 0,103)	0,005
Продолжительность интервала J-Tc, сек	0,295 (0,280; 0,310)	0,301 (0,285; 0,315)	0,023
Продолжительность интервала Tric-Tendc, сек	0,072 (0,065; 0,078)	0,075 (0,070; 0,080)	0,009
Продолжительность интервала Q-Tc, сек	0,384 (0,373; 0,399)	0,395 (0,381; 0,413)	<0,001
Дисперсия интервала Q-Tdc, сек	0,022 (0,021; 0,032)	0,022 (0,011; 0,023)	0,006
Индекс КЭБ (Q-Tc / QRS)	4,52 (4,14; 5,07)	4,42 (4,13; 4,85)	0,803
ЧСС, уд. в минуту	75,0 (66,7; 81,1)	75,0 (66,7; 83,9)	0,185

Для выявления нарушений ритма и проводимости сердца использовали ХМ-ЭКГ. Выявлены статистически значимые различия между показателями ЧСС, средняя: до ХТ – Ме 77,5 (Q1 73,0; Q3 83,0), после ХТ – Ме 79,0 (Q1 74,3; Q3 86,0) $p=0,011$; количество эпизодов НЭС: до ХТ – Ме 16,5 (Q1 4,8; Q3 39,3), после ХТ – Ме 27,0 (Q1 10,0; Q3 65,5) $p<0,001$.

С целью определения значимости электрокардиографических показателей в отношении прогноза развития КТ были построены ROC-кривые J-Tс, Q-Tс, количества и времени эпизодов синусовой тахикардии. Значение площади под кривой (AUC) для Q-Tс составила 0,654; точка отсечения 0,387; чувствительность 71,6%, специфичность 57,9%, рисунок. Превышение порога (0,387) показывает, что пациент с более высокой вероятностью попадает в подгруппу КТ-. AUC (J-Tс) составил 0,657, точка отсечения 0,300, чувствительность 65,4%, специфичность 63,2%. AUC (синусовая тахикардия, n эпизодов) 0,660, точка отсечения 5,0, чувствительность 52,6%, специфичность 78,7%. AUC (синусовая тахикардия, время) 0,659, точка отсечения 40,5, чувствительность 57,9%, специфичность 78,7%.

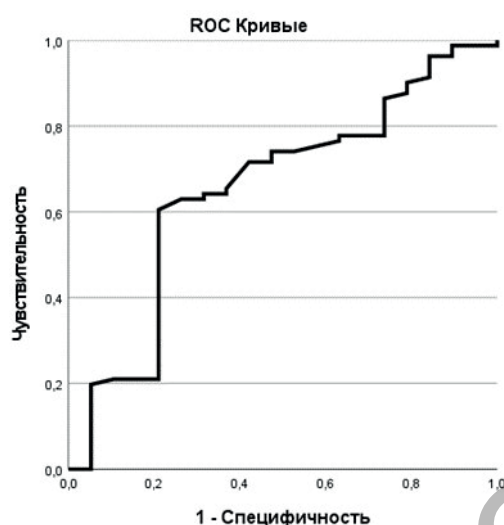


Рисунок – Результаты построения ROC-кривой (Q-Tс)
Figure – ROC curve (Q-Tс)

Для ряда показателей ЭКГ и ХМ-ЭКГ выявлены статистически значимые различия между подгруппами КТ+ и КТ- (критерий Манна-Уитни). Интервал J-Tс, сек был продолжительнее в подгруппе КТ- по сравнению с подгруппой КТ+ (Me 0,311 и Me 0,294, соответственно, $p=0,033$). Аналогично для подгрупп КТ- и КТ+ в отношении продолжительности интервала Q-Tс, сек: Me 0,397 и Me 0,384, соответственно, $p=0,037$. В случае ХМ-ЭКГ наблюдали большее количество эпизодов НЭС в подгруппе КТ- (Me 28,5) по сравнению с подгруппой КТ+ (Me 14,0), однако различия не были статистически значимыми на уровне 0,05 ($p=0,081$). При этом количество эпизодов синусовой тахикардии в случае факта регистрации у пациентов было выше в подгруппе КТ+ (Q3 17) по сравнению с КТ- (Q3 1), $p=0,011$. Время синусовой тахикардии больше и в подгруппе КТ+ (Q3 585,0) по сравнению с КТ- (Q3 16), $p=0,010$.

Обсуждение

Развитие КТ при проведении ХТ – один из ключевых факторов, оказывающих влияние на

качество и продолжительность жизни пациентов. На фоне снижения смертности от прогрессирования основного заболевания отмечается увеличение случаев смерти онкологических пациентов от осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, в большинстве случаев связанных с кардиотоксическим эффектом ХТ [2, 12]. Прогноз сердечной недостаточности, вызванной антрациклинами, остается неблагоприятным: двухлетняя смертность составляет 60% после манифестации симптомов хронической сердечной недостаточности [13].

Для выявления КТ применяется трансторакальная ЭхоКГ с оценкой GLS и ФВЛЖ. Изменения данных параметров, выходящие за порог допустимых значений, регистрируются наиболее часто через 12 месяцев после окончания ХТ [5]. В связи с этим исследователи полагают, что ЭхоКГ не всегда обладает высокой чувствительностью к выявлению КТ на ранних этапах, что особо заметно на примере динамики ФВЛЖ [14].

В литературе встречаются лишь отдельные публикации, посвященные выявлению КТ на ранних этапах, сразу после окончания ХТ. В ряде исследований авторы изучали влияние ХТ на электрофизиологические свойства сердца [15, 16]. Xufei Liang et al., 2023 [6], определили, что стандартная ЭКГ в 12 отведениях позволяет выявлять разные признаки КТ на уровне изменений электрокардиографических параметров до возникновения значительных механических нарушений при ЭхоКГ. Li Zhang et al., 2022 [17], сообщают, что показатели ЭКГ могут иметь высокую диагностическую и прогностическую ценность, отражая раннее повреждение миокарда на фоне ХТ у онкологических пациентов, в связи с чем проведение дальнейших исследований – важная и актуальная задача, заслуживающая внимания.

На основании данных нашего исследования зафиксировано статистически значимое изменение электрокардиографических параметров деполаризации и реполаризации у пациентов с РМЖ в общей группе до/после ХТ доксорубицином (P, P-Q, QRSc, J-Tс, Tpic-Tendc, Q-Tс, Q-Tdc). В работе Julia Pohl et al., 2021 [18], сообщается, что раннее выявление электрокардиографических изменений, которые могут быть представлены на ЭКГ удлинением J-Tс, имеет значение в оценке КТ у пациентов с онкозаболеваниями при проведении ХТ. Toshio Kinoshita et al. 2023 [19], для выявления кардиотоксического эффекта ХТ доксорубицином оценивали изменения продолжительности интервала JTс. В нашем исследовании интервал J-Tс до/после окончания ХТ доксорубицином статистически значимо изменился в общей группе, после ХТ – в подгруппах КТ+ и КТ-.

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 реполаризации миокарда, что создает условия для развития желу-

дочковых аритмий [17]. В работе Dario Trapani et al. 2020 [20], показано, что на фоне ХТ антрациклинами происходит увеличение продолжительности интервала Q-T после первого цикла ХТ более чем у 10% пациентов. В другой работе авторы Manuoo A. Agarwal et al. 2023 [21], сообщают об увеличении интервала Q-Tс у онкологических пациентов на фоне ХТ с частотой до 30%.

Согласно полученным нами результатам, у исследуемых пациентов после окончания ХТ доксорубицином выявлено увеличение продолжительности интервала Q-Tс. Показатель интервала Q-Tс после ХТ статистически значимо различался в подгруппах КТ+ и КТ- ($p=0,037$).

Увеличение данных интервалов небольшое, в пределах нормальных значений, но статистическая значимость может иметь клиническое значение в разрезе того, что увеличение продолжительности интервала Q-Tс ассоциировано с повышенным риском внезапной смерти [22]. В нашем дальнейшем исследовании по результатам проспективного анализа такой риск будет оценен.

В работе Michael G. Fradley et al. 2021 [23], авторы отметили, что эпизодические аритмии могут быть обнаружены непосредственно после окончания ХТ доксорубицином. При этом наиболее распространены суправентрикулярные экстрасистолы, фибрилляции предсердий, также выявляются желудочковые аритмии, что свидетельствует о развитии КТ. Orly Leiva et al. 2023 [24], сообщили, что частота желудочковых экстрасистол и суправентрикулярная тахикардия повышается вскоре после введения антра-

циклинов (через 1-24 часа после инфузии), что указывает на их прямое влияние на аритмогенез.

В нашем исследовании в общей группе пациентов с РМЖ до/после окончания ХТ отмечалось статистически значимое увеличение количества наджелудочковых аритмий. Выявлены статистически значимые различия между подгруппами КТ+ и КТ- по количеству и времени эпизодов синусовой тахикардии ($p=0,011$ и $p=0,010$, соответственно). Авторы Mohamad Nemu et al., 2021 [25], установили, что независимо от типичных факторов, влияющих на сердечно-сосудистые заболевания, синусовая тахикардия во время лечения рака связана с увеличением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертностью у онкологических пациентов через 10 лет наблюдения.

Необходимо отметить, что частота встречаемости аритмий была небольшой, что обусловлено проведением исследования в период ранней КТ. При продлении периода наблюдения и развития поздней КТ, вероятно, число вновь выявленных аритмий будет больше.

Заключение

При проведении ХТ доксорубицином наблюдалось увеличение продолжительности интервалов J-Tс, Q-Tс, увеличилось количество и время эпизодов синусовой тахикардии. Оценка динамики данных показателей на этапах до/после ХТ может предоставить дополнительную информацию о состоянии миокарда еще до выявления функциональных нарушений методом эхокардиографии.

Литература

1. Process analysis of anthracycline adverse reactions in breast cancer patients with postoperative chemotherapy / C. Liu [et al.] // J. Investig. Med. – 2022. – Vol. 70, iss. 6. – P. 1352-1357. – doi: 10.1136/jim-2022-002339.
2. 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.
3. Козявин, Н. А. Профилактика и мониторинг кардиоваскулярных осложнений у больных люминальным her2-отрицательным метастатическим раком молочной железы / Н. А. Козявин, Т. Ю. Семиглазова // *Опухоли женской репродуктивной системы*. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 61-71. – doi: 10.17650/1994-4098-2018-14-2-61-71. – edn: XVLHXN.
4. Современные представления о методах диагностики и профилактики антрациклин-опосредованной кардиотоксичности у больных раком молочной железы / Л. Н. Ващенко [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2019. – № 6. – С. 193. – edn: AFSLIO.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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: SJMIKK.
9. Колоцей, Л. В. Методологические подходы к измерению и оценке длительности интервала QT стандарт-ной 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.
10. 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.
11. 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: OUIJLRD.
12. 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.
 13. Electrocardiograms for cardiomyopathy risk stratification in children with anthracycline exposure / L. Desai [et al.] // *Cardiooncology.* – 2019. – Vol. 5. – Art. 10. – doi: 10.1186/s40959-019-0045-6.
 14. Особенности ранней динамики эхокардиографических показателей у онкологических пациентов на фоне химиотерапии / З. З. А. Фашафша [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* – 2022. – Т. 27, № 11. – С. 22-28. – doi: 10.15829/1560-4071-2022-5093. – edn: FSHYXE.
 15. Electrocardiographic and biochemical analysis of anthracycline induced cardiotoxicity in breast cancer patients from Southern Sri Lanka / J. A. N. Sandamali [et al.] // *BMC Cancer.* – 2023. – Vol. 23, iss. 1. – Art. 210. – doi: 10.1186/s12885-023-10673-0.
 16. 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.
 17. 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.
 18. ECG Scoring for the Evaluation of Therapy-Naïve Cancer Patients to Predict Cardiotoxicity / J. Pohl [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2021. – Vol. 13, iss. 6. – Art. 1197. – doi: 10.3390/cancers13061197.
 19. 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.
 20. Management of Cardiac Toxicity Induced by Chemotherapy / D. Trapani [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, iss. 9. – Art. 2885. – doi: 10.3390/jcm9092885.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.

References

1. Liu C, Cheng B, Zhao G, Yuan H. Process analysis of anthracycline adverse reactions in breast cancer patients with postoperative chemotherapy. *J Investig Med.* 2022;70(6):1352-1357. doi: 10.1136/jim-2022-002339.
2. 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. *Biomedicines.* 2023;11(8):2286. doi: 10.3390/biomedicines11082286.
3. Kozyavin NA, Semiglazova TYu. Prevention and monitoring of cardiovascular complications in patients with luminal HER2-negative metastatic breast cancer. *Tumors of female reproductive system.* 2018;15(2):61-71. doi: 10.17650/1994-4098-2018-14-2-61-71. edn: XVIHXN. (Russian).
4. Vashchenko LN, Ratieva AS, Gvaldin DYU, Novikova IA, Vladimirova LYu, Dashkova IR, Tikhonovskaya NM, Potemkin DS. Modern concepts of diagnostic and prevention methods of antracycline-mediated cardiotoxicity in breast cancer patients. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2019;(6):193. edn: AFSLIO. (Russian).
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. 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.
7. 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.
8. McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach 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).
9. 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).
10. 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).

11. 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: OUJLRD. (Russian).
12. 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.
13. Desai L, Balmert L, Reichek J, Hauck A, Gambetta K, Webster G. Electrocardiograms for cardiomyopathy risk stratification in children with anthracycline exposure. *Cardiooncology*. 2019;5:10. doi: 10.1186/s40959-019-0045-6.
14. Fashafsha ZZA, Chomakhidze PSh, Mesitskaya DF, Suvorov AYU, Sekacheva MI, Poddubskaya EV, Tyukanova ES, Sankova MV, Ozova MA, Levina VD, Andreev DA, Kopylov FYu. Early echocardiographic alterations in cancer patients during chemotherapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):22-28. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5093. edn: FSHYXE. (Russian).
15. Sandamali JAN, Hewawasam RP, Fernando MACSS, Jayatilaka KAPW. Electrocardiographic and biochemical analysis of anthracycline induced cardiotoxicity in breast cancer patients from Southern Sri Lanka. *BMC Cancer*. 2023;23(1):210. doi: 10.1186/s12885-023-10673-0.
16. 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.
17. 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.
18. Pohl J, Mincu RI, Mroczek SM, Wakili R, Mahabadi AA, Potthoff SK, Siveke JT, Keller U, Landmesser U, Rassaf T, Anker MS, Totzeck M. ECG Scoring for the Evaluation of Therapy-Naïve Cancer Patients to Predict Cardiotoxicity. *Cancers (Basel)*. 2021;13(6):1197. doi: 10.3390/cancers13061197.
19. 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.jjcc.2023.07.006.
20. Trapani D, Zagami P, Nicolò E, Pravettoni G, Curigliano G. Management of Cardiac Toxicity Induced by Chemotherapy. *J Clin Med*. 2020;9(9):2885. doi: 10.3390/jcm9092885.
21. 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.
22. Aburisheh 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.
23. 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.
24. 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.
25. Hemu M, Chiang CJ, Bhatt PK, Ahmed A, Hein KZ, Mourad T, Randall ME, Palomo AP, Kramer JB, Fughhi I, Fogg L, Bonomi., 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.

CHANGES IN ELECTROCARDIOGRAPHIC INDICATORS OF DEPOLARIZATION AND REPOLARIZATION DURING CHEMOTHERAPY OF BREAST CANCER WITH DOXORUBICIN

I. A. Karputs¹, V. A. Snezhitskiy¹, M. N. Kurbat¹, E. A. Snezhitskaya², V. A. Harustovich¹,
Yu. I. Karpovich¹, A. Y. Rubinskiy², T. A. Smirnova³, A.S. Babenka⁴

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno Regional Clinical Cardiology Center, Grodno, Belarus

³Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

⁴Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Aim. To study changes in electrocardiographic parameters of the myocardium in patients with verified breast cancer (BC) after completion of chemotherapy (CT) with doxorubicin.

Material and methods. The study included 100 patients with a confirmed diagnosis of breast cancer who were treated at the healthcare institution "Grodno University Clinic" (Grodno, Belarus). A number of electrocardiographic parameters of the myocardium were measured in patients before and after chemotherapy using electrocardiography and Holter monitoring. Based on the echocardiography data and the selected threshold value for the relative decrease in GLS (more than 12%), the subjects were divided into two subgroups: those with the presence of cardiotoxicity – CTx+ (n=19) and those without it – CTx- (n=81).

Results. An increase in electrocardiographic parameters of depolarization and repolarization (P , $P-Q$, $QRSc$, $J-Tc$, $Tpic-Tendc$, $Q-Tc$, $Q-Tdc$ – $p<0.001$; $p<0.001$; $p=0.005$; $p=0.023$; $p=0.009$; $p<0.001$; $p=0.006$, respectively), as well as in the number of supraventricular extrasystoles ($p<0.001$) in the general group before and after chemotherapy was detected. The $J-Tc$ and $Q-Tc$ intervals (longer in the CTx- subgroup compared to the CTx+ subgroup: $p=0.033$ and $p=0.037$, respectively), the number and total time of sinus tachycardia episodes ($p=0.011$ and $p=0.010$, respectively) after chemotherapy differed statistically significantly in the cardiotoxicity subgroups.

Conclusions. During chemotherapy with doxorubicin, an increase in the duration of the $J-Tc$ and $Q-Tc$ intervals was observed, the number and duration of episodes of sinus tachycardia also increased. Assessment of the dynamics of these indicators at the stages before/after chemotherapy can provide additional information about the state of the myocardium even before identifying functional disorders by echocardiography.

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

For citation: Karputs IA, Snezhitskiy VA, Kurbat MN, Snezhitskaya EA, Harustovich VA, Karpovich YuI, Rubinskij AY, Smirnova TA, Babenka AS. Changes in electrocardiographic indicators of depolarization and repolarization during chemotherapy of breast cancer with doxorubicin. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2024;22(4):304-311. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-4-304-311>.

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

Горустович Ольга Анатольевна / Harustovich Olga, ORCID: 0009-0007-3089-8543

Карпович Юлия Ивановна / Karpovich Yulia, ORCID: 0000-0001-8548-6414

Рубинский Александр Юрьевич / Rubinskij Alexander

Смирнова Татьяна Анатольевна / Smirnova Tatiana

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

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 02.05.2024

Принята к публикации / Accepted for publication: 02.07.2024