

Ю.А. Толкачов,
Л.Я. Васильєв,
А.В. Свиначенко

Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва
АМН України,
м. Харків

Добовий моніторинг показників ЕКГ та центральної гемодинаміки в онкологічних хворих при плануванні радіохемотерапії

Circadian monitoring of ECG findings and central hemodynamics in cancer patients at radiotherapy planning

Цель работы: Поиск критериев оценки циркадных изменений функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных с различными злокачественными новообразованиями для планирования химиолучевого лечения в наиболее толерантные периоды.

Материалы и методы: До начала специфического лечения было обследовано 57 больных в возрасте 34–67 лет, разделенных по нозологиям (28 — рак грудной железы, 12 — рак шейки матки, 17 — ректальный рак). У всех пациентов клинически отсутствовали признаки декомпенсации. Измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), регистрация ЭКГ и тетраполярная интегральная реография проводились каждые 4 часа с компьютерной обработкой результатов методик.

Результаты: Суточные колебания АД, ЧСС и показателей центральной гемодинамики (ударный объем, сердечный индекс, общее периферическое сопротивление), при наличии нередко значительных межиндивидуальных различий, носили нерегулярный характер, в определенные часы при разных патологиях находясь в противофазах, и в целом не выходили за пределы среднестатистических значений. Достоверных ритмических колебаний традиционных ЭКГ-показателей не выявлено, хотя отмечена тенденция к ухудшению процессов реполяризации в период с 18 до 22 часов у больных ректальным раком.

Выводы: У больных раком различных локализаций не выявлено значимых суточных колебаний основных гемодинамических и электрокардиографических показателей, которые могли бы свидетельствовать о нарушении циркадных ритмов пациента или лимитировать проведение химиолучевого лечения. Таким образом, остается актуальным поиск других функциональных критериев состояния биоритмов пациента.

Ключевые слова: лучевая терапия, химиотерапия, онкологические больные, суточные биоритмы, сердечно-сосудистая система.

Objective: To find the criteria for assessment of circadian changes in the cardiovascular system in patients with different malignant tumors for planning chemoradiotherapy in the most tolerable periods.

Material and Methods: Fifty-seven patients aged 34-67 (28 breast cancer, 12 — cervical cancer, 17 — rectal cancer) were examined before the specific treatment. Arterial pressure and heart rate measurement as well as ECG out tetrapolar integral rheography were performed every 4 hours, they were followed by computed processing of the findings.

Results: Circadian fluctuations of AP, HR and central hemodynamics (stroke volume, heart index, total peripheral resistance) were irregular and varied from patient to patient. In different diseases at a definite time they were in opposite phases but, in general, they were within the limits of mean physical values. Significant rhythmic fluctuations in ECG parameters were not observed though a tendency to aggravation of repolarization processes within the period from 18 to 22 o'clock was noticed in rectal cancer.

Conclusion: Considerable circadian fluctuations of main hemodynamic and ECG parameters, which can suggest disorders of circadian rhythms or limit chemoradiotherapy were not noticed in different cancers. Functional criteria of biorhythm state require further investigation.

Key words: radiotherapy, chemotherapy, cancer patients, circadian biorhythms, cardiovascular system.

Інтенсифікація протипухлинного лікування безпосередньо пов'язана з пошуком нових засобів профілактики побічних ефектів з боку нормальних тканин. У зв'язку з цим одним з перспективних напрямків є урахування добових коливань параметрів основних систем організму і проведення хемопроменевого лікування у циркадному режимі, в періоди найвищої толерантності нормальних тканин [1–3].

Метою дослідження став пошук критеріїв оцінки циркадних змін фізіологічного стану онкологічних хворих з метою планування хемопроменевого лікування у найбільш толерантні періоди. Оскільки відомо, що циркадні зміни стану серцево-судинної системи мають важливе значення при плануванні загальнотерапевтичних заходів [4, 5], нами було проведено динамічне добове дослідження показників

діяльності кардіоваскулярного комплексу у хворих на різні види злоякісних пухлин.

Методика дослідження

До початку специфічного лікування було обстежено 57 хворих, яких розподілили за нозологіями на 3 групи. Перша група складалася з 28 пацієнток, віком 34–67 років, із раком грудної залози (РГЗ) II–III ст.; друга група — з 12 жінок, віком 47–60 років, із раком шийки матки (РШМ) II ст.; третя — 17 хворих, віком 52–66 років, із ректальним раком (РР) II–III ст. У всіх обстежених клінічно були відсутні ознаки декомпенсації і супутніх захворювань з боку серцево-судинної системи.

Обстеження проводилося за стандартом біоритмологічних досліджень 5-разово протягом доби: о 6, 10, 14, 18-й та 22-й годині, в період неспання хворих [6] і включало вимірювання артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), реєстрацію електрокардіограми (ЕКГ) у 12 загальноприйнятих відведеннях (електрокардіограф FХ-326U, Японія) і тетраполярну інтегральну реографію (ТРГ) за Тищенко (поліаналізатор «Медіана») з комп'ютерною обробкою результатів обох методик. Частині хворих було проведено Холтерівське моніторування (система «CardioSens», Україна) з додатковим визначенням ЕКГ-показників у зазначені вище години доби. Показники порівнювали за середніми значеннями, обчисленими для кожної групи хворих.

Результати та їх обговорення

Зміни артеріального тиску, який в цілому практично не виходив за межі середньофізіологічних показників, подані у табл. 1. Середня амплітуда коливань систолічного АТ (САТ) у першій і третій групах не перевищувала 7–8 мм і не мала добової періодичності, у другій групі не перевищувала 6–7 мм, але, на відміну від першої і третьої груп, тут динаміка змін була двофазною з максимумом в інтервалі 10–14 год і мінімумом близько 18 год.

Діастолічний АТ (ДАТ), знижуючись до 10-ї год паралельно у другій і третій групах, на противагу плавному підвищенню у першій групі, потім зростав у другій групі, досягаючи близько 14-ї год максимуму практично на тому ж рівні, що й у першій групі. У третій групі ДАТ, продовжуючи плавно знижуватися, в цей же момент (на 14-ту год) досягав мінімуму, і потім, плавно зростаючи до 22-ї год, повертався до своїх початкових значень. Таким чином, динаміка ДАТ має протилежну спрямованість у другій і третій групах: о 14-й год єдиний добовий максимум даного показника реєструється у другій групі, а єдиний добовий мінімум — у третій.

Динаміка змін САТ і ДАТ по групах загалом відповідає змінам загального периферич-

ного опору судин (ЗПОС) в тих же групах пацієнтів (див. табл. 1). При цьому як для ДАТ, так і для ЗПОС, амплітуда коливань більша в другій групі.

Зміна частоти серцевих скорочень (ЧСС) в обстежених пацієнтів має тенденцію до поступового підвищення у першій половині дня з подальшим плавним зниженням у другій. При цьому якщо до 14-ї год в першій групі відзначалися максимальні показники ЧСС, то в двох інших були мінімальними і відносно більш вираженими у другій групі, ніж у третій. Слід також зазначити, що ЧСС у хворих на РШМ в цілому вища, величина АТ нижча, ніж у інших пацієнток.

Аналізуючи показники центральної гемодинаміки в обстежених (див. табл. 1), можна помітити, що зміни ударного об'єму крові (УОК) у другій і третій групах знаходяться практично у протифазі, змінюючись, правда, з невеликою амплітудою, але все ж вони більш виражені, ніж у першій групі. Динаміка хвилинного об'єму кровообігу і серцевого індексу відповідає добовим коливанням АТ, УОК і ЧСС — максимумами й мінімумами даних показників чітко збігаються за часом.

Зміни електрокардіографічних показників подані на діаграмах (рис. 1). Криві, що відображують динаміку зубця Т(V5) у першій і третій групах, знаходяться в протифазі, перетинаючись у точці, що відповідає 18-й год. Так, якщо з 6-ї ранку до 18-ї год поліпшуються процеси реполяризації у третій групі і погіршуються у першій, то після 18-ї спостерігається зворотна картина. Причому, як видно з рис. 1, вірогідними є відмінності показників о 6-й та о 10-й год. Зміни процесів реполяризації у другій групі, представлені синусоїдальною кривою з максимумами о 6, 14-й і 22-й год і мінімумами в проміжні періоди (10-00 і 18-00), що деякою мірою нагадує зміни ДАТ і ЧСС у цій же групі.

Зміни сегмента ST загалом характеризує тенденція до депресії у другій половині дня, з максимумом близько 18-ї год для першої та другої групи, і близько 22-ї год для третьої. Однак у першій групі має місце вірогідне піднесення ST(V-5) відносно ізоелектричної лінії о 10-й ранку.

Таблиця 1 — Стан показників центральної гемодинаміки у певні години доби при різних нозологіях
The state of central hemodynamics at definite time of the day in various diseases

Показник	Патологія		6-00	10-00	14-00	18-00	22-00
Систолічний тиск, мм рт.ст.	РГЗ	$X_{сер}$	125,8	131,7	130,8	131,7	131,25
		SE	3,779	3,767	3,479	3,493	3,382
	РШМ	$X_{сер}$	120	123,3	123,3	118,3	120
		SE	7,303	5,869	5,869	7,379	6,325
	РР	$X_{сер}$	127,5	127,5	128,75	130	127,5
		SE	1,637	1,637	2,059	2,673	3,134
Діастолічний тиск, мм рт.ст.	РГЗ	$X_{сер}$	78,75	81,67	82,5	80	79,58
		SE	2,002	1,495	1,505	1,535	1,502
	РШМ	$X_{сер}$	76,67	73,3	83,3	76,67	76,67
		SE	5,578	4,216	9,189	5,578	8,433
	РР	$X_{сер}$	82,5	80	76,25	78,75	81,25
		SE	2,113	3,78	1,567	2,059	0,818
Частота серцевих скорочень, уд/хв	РГЗ	$X_{сер}$	69,67	77,08	77,58	77,33	70,83
		SE	2,25	2,51	2,07	3,03	2,45
	РШМ	$X_{сер}$	75,33	83	78,67	83,33	76
		SE	4,984	6,938	3,748	5,903	2,989
	РР	$X_{сер}$	73,75	75,5	74,75	80,5	77,25
		SE	0,559	1,57	2,094	2,228	3,559
Ударний об'єм крові, мл	РГЗ	$X_{сер}$	73,72	70,66	72,66	71,06	69,36
		SE	2,96	3,18	2,84	3,73	1,94
	РШМ	$X_{сер}$	47,03	54,53	52,74	47,66	43,04
		SE	5,01	7,66	8,62	4,78	5,07
	РР	$X_{сер}$	70,89	67,35	77,81	82,6	81,07
		SE	2,92	2,29	1,7	5,11	3,01
Серцевий індекс, л/хв·м ²	РГЗ	$X_{сер}$	2,72	2,76	2,92	2,89	2,65
		SE	0,168	0,113	0,144	0,219	0,127
	РШМ	$X_{сер}$	1,98	2,39	2,29	2,31	1,95
		SE	0,0496	0,183	0,201	0,193	0,131
	РР	$X_{сер}$	2,89	2,85	3,12	3,52	3,15
		SE	0,228	0,126	0,191	0,397	0,298
Загальний периферичний опір судин, дин/с/см ⁵	РГЗ	$X_{сер}$	1636,05	1663,73	1591,34	1763,73	1707,93
		SE	120,94	87,82	88,14	173,15	82,85
	РШМ	$X_{сер}$	2666,71	1945,93	2086,52	1982,2	1932,08
		SE	472,89	322,07	256,51	268,45	39,13
	РР	$X_{сер}$	1514,21	1477,81	1314,97	1290,82	1369,65
		SE	91,41	76,32	27,09	135,12	109,14

Примітка. $X_{сер}$ — середнє значення показника, SE — стандартна похибка середнього.

З приводу стану провідності можна сказати, що вона практично не зазнає добових змін, хоч у ранні ранкові години (6-00) тривалість інтервалу QT у хворих на РР помітно менша, ніж у двох інших групах (0,30 с проти 0,37–0,39 с), а до 10-00 у цій же групі хворих з'являється тенденція до подовження інтервалу PQ (до

0,17 с порівняно з 0,14 с у першій і другій групах).

На підставі аналізу отриманих даних можна зазначити, що середні показники АТ і ЧСС у обстежених перебувають у межах середньофізіологічних значень: САТ — 118–132 мм рт.ст., ДАТ — 73–84 мм рт.ст.; ЧСС — 69–

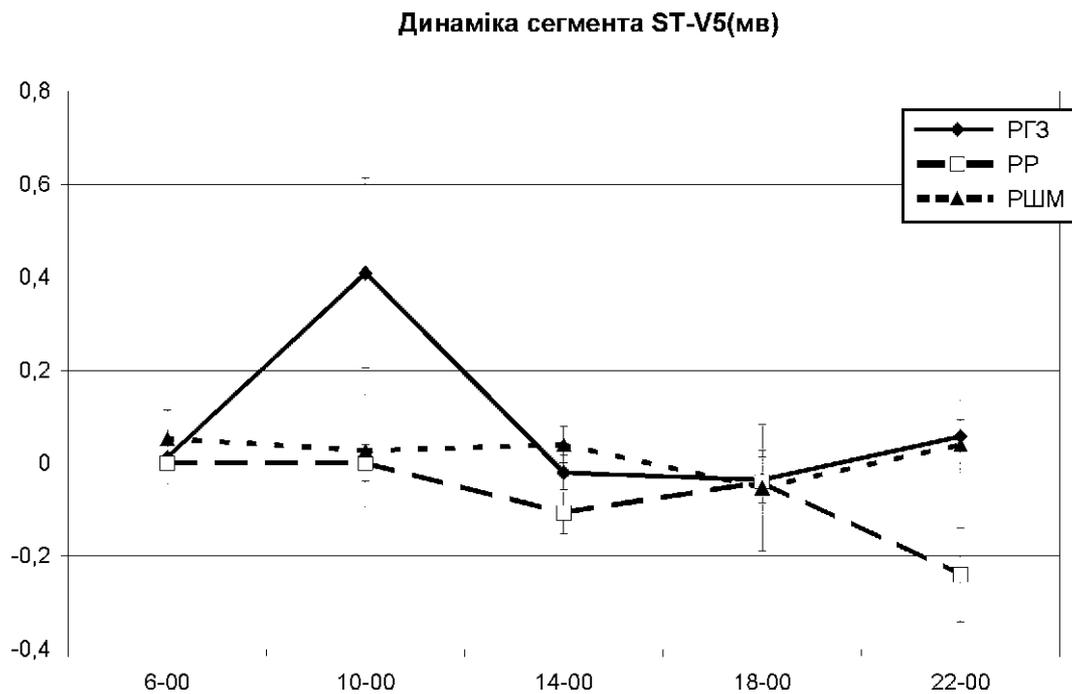
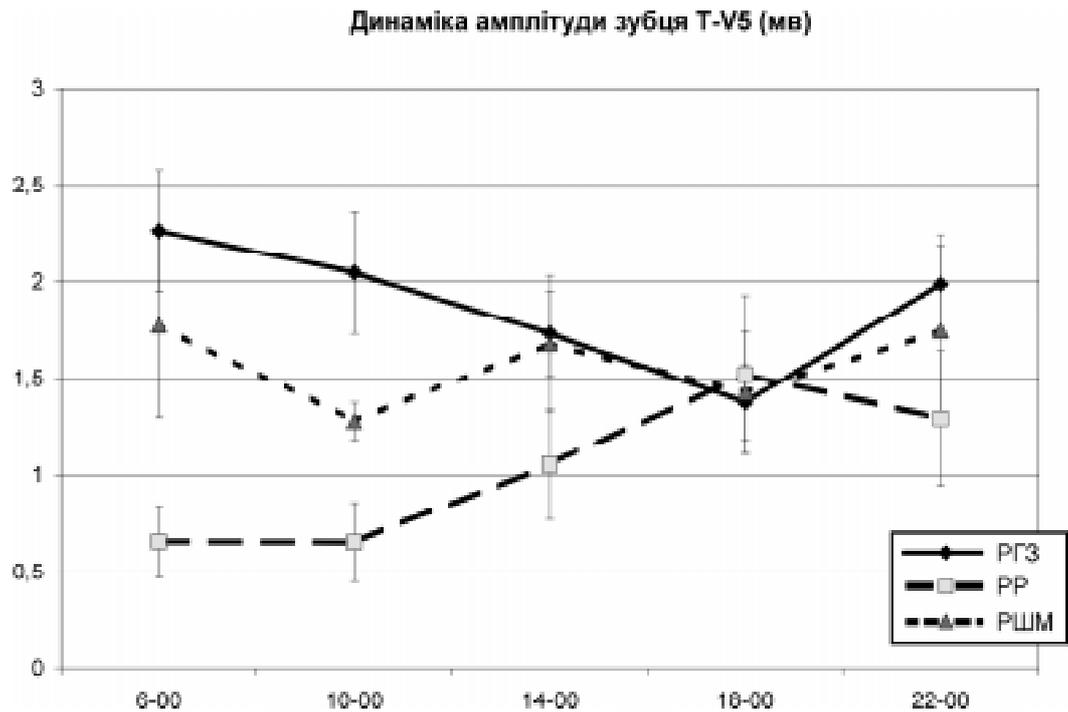


Рис. 1 — Показники ЕКГ по групах хворих. По осі абсцис — час доби; по осі ординат — одиниці вимірювань показника

Fig. 1 — ECG findings in different groups of patients. The axis of abscissa — time of the day; the axis of ordinates — units of measurement

84 уд./хв. Проте, у другій (РШМ) і третій (РР) групах коливання АТ, особливо діастолічного, менш правильні, ніж у першій групі (РГЗ). Так, у третій групі замість підйому відзначається мінімум о 14-й год, а у хворих на РШМ крива динаміки ДАТ має двофазний вигляд. Динаміка ЧСС загалом позбав-

лена суттєвих особливостей в усіх трьох групах.

Добові коливання показників центральної гемодинаміки у хворих усіх груп мають загалом нерегулярний характер і, крім того, при різних патологіях можуть перебувати у протифазі в одні й ті самі години. В цілому ж вони не

виходять за межі середньофізіологічних значень для відповідних вікових та статевих груп. У хворих на РР спостерігається тенденція до погіршення з 18-ї до 22-ї год процесів реполяризації в міокарді, хоч загальна динаміка електрокардіографічних показників не проявляє вірогідних добових коливань, які були б інформативними для оцінки циркадних закономірностей функціонального стану онкологічних хворих, наявність депресії сегмента ST у вечірні часи у хворих на РР свідчить про можливість погіршення процесів реполяризації у цей період, що слід враховувати при проведенні хемопроменевого лікування, особливо за наявності кардіальних скарг у пацієнтів. Порівняння обчислених показників із графіками змін амплітуди сегмента ST та ЧСС, отриманими при Холтерівському моніторингу за допомогою системи «CardioSens», показує, що при наявності часом значної міжіндивідуальної розбіжності, в цілому не виявляється суттєвих ритмічних коливань показників ЕКГ, які можна виділити як критерії, що характеризують стан циркадних ритмів пацієнта.

Таким чином, залишається актуальним пошук інших інформативніших неінвазивних методик визначення стану біоритмів хворих, що дозволяють визначити ступінь їх збереження або порушення.

Висновки

1. У хворих на рак різних локалізацій не виявлено істотних добових коливань основних гемодинамічних та електрокардіографічних показників, які могли б лімітувати проведення хемопроменевого лікування.

2. Доцільність відмови від призначення хемопроменевої терапії на вечірні години (пізніше 18-00) потребує подальшого вивчення.

Література

1. Hrushesky W. J. M. // *In vivo*. — 1995. — № 9. — P. 315–322.
2. Focan C. // *Pharmac. Ther.* — 1995. — Vol. 67, № 1. — P. 1–52.
3. Mormont M.C., Levi F. // *Int. J. Cancer*. — 1997. — Vol. 70. — P. 241–247.
4. Anwar Y.A., White W. B. // *Drugs*. — 1998. — Vol. 55, № 5. — P. 631–643.
5. Mulcahy D. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 34, № 2 (Suppl.). — P. 3–8.
6. *Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. — М.: Триада X, 2000. — 488 с.*

Дата надходження: 22.04.2002.

Адреса для листування:
Толкачов Юрій Анатолійович,
ІМП ім. С.П. Григор'єва АМНУ, вул. Пушкінська, 82,
Харків, 61024, Україна