УДК 616.12-009:616-006.44:615.28

СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ В ДИНАМИКЕ ХИМИОТЕРАПИИ

Долгих Т.Ю., Желтова Л.И., Домникова Н.П., Сенчукова С.Р., Торнуев Ю.В.

ФГБУ «НИИ региональной патологии и патоморфологии» СО РАМН, Новосибирск, e-mail: pathol@soramn.ru

Проведено клинико-функциональное обследование с использованием стандартных вегетативных тестов 90 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. При неходжкинских лимфомах до начала цитостатического лечения выявлено поражение вегетативной нервной системы сердца в виде кардиоваскулярной автономной нейропатии (у каждого второго пациента) и снижения вариабельности сердечного ритма (у каждого третьего пациента). Факторами, ассоциированными с кардиоваскулярной автономной нейропатией и снижением вариабельности сердечного ритма, являются анемия и возраст пациентов старше 60 лет, активность опухолевого процесса, устанавливаемая по биохимическим показателям (уровням С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, фибриногена). Установлено, что на фоне химиотерапии частота снижения вариабельности сердечного ритма возрастает, в структуре кардиоваскулярной автономной нейропатии увеличивается доля более тяжелых форм. Усиление поражения вегетативной нервной системы сердца объясняется применением курсов CHOP с включением таких препаратов, как циклофосфан, доксорубицин, винкристин, преднизолон.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, кардиоваскулярная автономная нейропатия, вариабельность сердечного ритма, факторы риска, химиотерапия

STUDY OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM OF THE HEART AT PATIENTS WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMA IN THE DYNAMICS OF CHEMOTHERAPY

Dolgikh T.Y., Zheltova L.I., Domnikova N.P., Senchukova S.R., Tornuev Y.V.

Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS, Novosibirsk, e-mail: pathol@soramn.ru

Clinical and functional investigation with the use of standard vegetative tests was carried out in 90 patients with lymph proliferative diseases. In non-Hodgkin's lymphomas the damage of autonomic nervous system of the heart was revealed in the form of cardiovascular autonomic neuropathy (in every second patient) and in reducing variability of a heart rhythm (in each third patient). Factors associated with cardiovascular autonomic neuropathy and the reduction in the variability of cardiac rhythm are an anemia and age of patients older than 60 years, so as an activity of the tumor process that is installed on the biochemical indices (the levels of C-reactive protein, lactate dehydrogenase, fibrinogen). It is established, that on the background of chemotherapy, the frequency of reducing the variability of cardiac rhythm increases, in the structure of cardiovascular autonomic neuropathy the share of the more severe forms increases. The strengthening of damage of heart autonomic nervous system is caused by courses of CHOP with the inclusion of such drugs, as cylophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone.

Keywords: non-Hodgkin's lymphoma, cardiovascular autonomic neuropathy, heart rate variability, risk factors, chemotherapy

Во всем мире заболеваемость неходжкинскими лимфомами имеет неблагоприятную тенденцию. Препараты, включаемые в схемы лечения этих заболеваний, обладают высокой кардиотоксичностью, что приводит к увеличению количества кардиологических осложнений [5]. Для контроля состояния сердечно-сосудистой системы наряду со стандартным электрокардиографическим исследованием, а также эхокардиографическим исследованием и холтеровскоим мониторированием ЭКГ рекомендуют выполнение сцинтиграфии миокарда и коронарографии, а в ряде случаев – эндомиокардиальной биопсии [6]. Однако ни одна из предлагаемых методик исследования не дает представления о функциональном состоянии вегетативной нервной системы сердца.

Известно, что повреждение вегетативной нервной системы сердца при сахарном диабете может являться одним из механизмов формирования артериальной гипертензии, безболевой ишемии миокарда, приводить к внезапной смерти [7, 9]. В настоящее время данных о распространенности поражения вегетативной нервной системы сердца у пациентов с неходжкинскими лимфомами в динамике химиотерапии в литературе практически не встречается. Следует отметить, что такие факторы, как оксидативный стресс и гипоксия, играющие роль в развитии диабетической нейропатии, наблюдаются и при неходжкинских лимфомах вследствие часто встречающейся анемии, применения химиотерапии и хронического воспаления.

Цель исследования – оценка частоты поражения вегетативной нервной системы сердца у пациентов с неходжкинскими лимфомами в динамике стандартной химиотерапии.

Материал и методы исследования

Обследованы 46 пациентов с агрессивными лимфомами (26 мужчин, 20 женщин, от 18 до 70 лет, средний возраст – 50,33 ± 1,54 лет) и 44 пациента с индолентными лимфомами (25 мужчин, 19 женщин, от 26 до 78 лет, средний возраст – 57,72 ± 2,10 лет) в динамике химиотерапии. Все пациенты находились на лечении в ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» с 2008 по 2010 г. Для контроля результатов стандартных вегетативных тестов и показателя вариабельности сердечного ритма была набрана группа из 10 соматически здоровых человек (7 мужчин, 3 женщины в возрасте от 33 до 62 лет, средний возраст – 48,15 ± 3,02 лет). Все исследования выполнены с информированного согласия пациентов и в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации (2000 г.) и одобрены биоэтическим комитетом ФГБУ «Научно-исследовательский институт региональной патологии и патоморфологии» СО РАМН.

Диагноз лимфомы устанавливали в соответствии с классификацией ВОЗ (2008). Группа агрессивных лимфом была преимущественно представлена диффузной В-крупноклеточной и Т-клеточной периферической лимфомами. Группа индолентных лимфом включала неходжкинскую лимфому из малых лимфоцитов, MALT-экстранодальную и фолликулярную лимфому I и II цитологического типов. Определение стадий лимфом осуществляли в соответствии с критериями классификации Ann Arbor (1971).

Оценку общесоматического статуса проводили по шкале Восточной кооперативной онкологической группы – ECOG performance status score. Лабораторные маркеры активности опухолевого процесса включали уровень лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка, фибриногена и СОЭ. Клинические признаки опухолевой активности (В-симптомы) определяли как наличие хотя бы одного из симптомов: лихорадка выше 38 °С в течение не менее 3-х дней подряд без признаков воспалительного процесса, профузные ночные поты, потеря веса более чем на 10 % за 6 мес. Для определения степени тяжести анемии использовали классификацию ВОЗ: легкая анемия – Hb от 95 до 119 г/л, умеренная – 80–94 г/л, выраженная – 65–79 г/л и тяжелая – менее 65 г/л.

Для лечения больных с агрессивными лимфомами применяли лечение по схеме CHOP. Пациенты с индолентными лимфомами получали цитостатическую терапию в виде курсов COP, RCOP, CVP, RCVP, LVP.

С целью выявления признаков кардиоваскулярной автономной нейропатии оценивали результаты стандартных вегетативных тестов: пробы на глубокое дыхание, пробы Вальсальвы, ортостатические пробы [1], используя предложенные ранее критерии [8]. Тесты выполняли на 6-канальном электрокардиографе FUKUDA DENSHI CARDIMAX FX – 326 U. Для анализа вариабельности сердечного ритма измеряли интервал RR в 5 последовательных сердечных циклах стандартной ЭКГ и определяли его среднее значение и стандартное отклонение SDNN (The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Снижение вариабельности сердечного ритма констатировали на основании порогового прогностического индекса SDNN ≤ 20 ms [4].

В исследование были включены пациенты без сердечно-сосудистой патологии, либо имеющие артериальную гипертензию 1–2-й степени, корригированную приемом ингибиторов АПФ и/или мочегонных препаратов. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS (версия 17.0).

Результаты исследования и их обсуждение

В половине случаев независимо от агрессивности лимфомы диагностирована кардиоваскулярная автономная нейропатия. В 68 % случаев выявленной кардиоваскулярной автономной нейропатии обнаружено начальное поражение, в 20 % – несомненное, в 6 % – грубое поражение, в 6 % случаев – атипичные варианты; при этом грубое поражение и атипичные варианты выявлены только у пациентов с анемией.

Однофакторный анализ показал (табл. 1), что при агрессивных лимфомах кардиоваскулярная автономная нейропатия чаще наблюдалась у пациентов в возрасте старше 60 лет ($p = 0{,}006$, OR = 9,33; CI = 1,91–45,58), с наличием анемии ($p = 0{,}012$, OR = 9,36; CI = 1,64–53,62), входящих в группу промежуточного/высокого и высокого риска согласно международному прогностическому индексу ($p = 0{,}032$, OR = 4,80; CI = 1,15–20,09), при увеличении уровней С-реактивного белка ($p = 0{,}001$, OR = 37,50; CI = 5,46–257,59), лактатдегидрогеназы ($p = 0{,}001$, OR = 41,6; CI = 4,31–401,99) и гиперфибриногенемии ($p = 0{,}001$, OR = 40,80; CI = 4,21–395,52).

При индолентных лимфомах (табл. 2) кардиоваскулярная автономная нейропатия чаще была ассоциирована с возрастом пациентов старше 60 лет ($p = 0{,}041$, OR = 4,13; CI = 1,06-16,10), наличием анемии ($p < 0{,}001$, OR = 48,17; CI = 7,12–325,70), повышенным уровнем С-реактивного белка ($p = 0{,}001$, OR = 16,0; CI = 3,25–78,88) и лактатдегидрогеназы ($p = 0{,}004$, OR = 8,75; CI = 2,03–37,67).

Обнаружено, что до химиотерапии снижение вариабельности сердечного ритма отмечено у каждого третьего пациента. Показано, что к факторам, ассоциированным с этим состоянием, относятся возраст пациентов старше 60 лет ($p = 0{,}020$, OR = 5,17; CI = 1,01–14,08) и наличие анемии ($p = 0{,}015$, OR = 7,52; CI = 2,11–18,30).

В динамике химиотерапии изменилась структура кардиоваскулярной автономной нейропатии: частота начального поражения уменьшилась на 44,3 % ($p = 0{,}021$), несомненного – увеличилась на 16,8 % ($p > 0{,}05$); частота атипичных вариантов возросла на 30,8 % ($p = 0{,}007$). Грубое поражение и атипичные варианты, как и до начала лечения, выявлялись только у анемичных пациентов с агрессивными и индолентными лимфо-

мами. Число пациентов с неходжкинскими лимфомами со сниженной вариабельностью сердечного ритма на фоне химиотерапии увеличилось до 50 % случаев.

Статистически значимыми ($p < 0,05$) факторами, ассоциированными со сниженной вариабельностью сердечного ритма, а также с наличием кардиоваскулярной автономной нейропатии при агрессивных и индолентных лимфомах на фоне химиотерапии явились возраст пациентов старше 60 лет, анемия и применение химиотерапии по схеме CHOP.

Таблица 1

Факторы, ассоциированные с кардиоваскулярной автономной нейропатией у пациентов с агрессивными лимфомами до начала химиотерапии

Показатель	Группы пациентов		OR 95 % CI	Достоверность различий, *p*
	наличие кардиоваскулярной автономной нейропатии (*n* = 18)	отсутствие кардиоваскулярной автономной нейропатии (*n* = 17)		
Возраст:				0,006
> 60 лет	12	3	9,33	
≤ 60 лет	6	14	1,91 – 45,58	
Анемия:				
нет	8	15	9,36	0,012
есть	10	2	1,64 – 53,62	
Значение международного прогностического индекса:				
менее 3-х	6	12	4,80	0,032
3 и более	12	5	1,15 – 20,09	
С-реактивный белок:				
выше нормы	15	2	37,50	0,001
норма	3	15	5,46 – 257,59	
Лактатдегидрогеназа:				
выше нормы	13	1	41,6	0,001
норма	5	16	4,31 – 401,99	
Фибриноген:				
выше нормы	17	5	40,80	0,001
норма	1	12	4,21 – 395,18	

Таблица 2

Факторы, ассоциированные с кардиоваскулярной автономной нейропатией у пациентов с индолентными лимфомами до начала химиотерапии

Показатель	Группы пациентов		OR 95 % CI	Достоверность различий, p
	наличие кардиоваскулярной автономной нейропатии (*n* = 19)	отсутствие кардиоваскулярной автономной нейропатии (*n* = 20)		
Возраст:				
> 60 лет	11	5	4,13	0,041
≤ 60 лет	8	15	1,06 – 16,10	
Анемия:				
нет	2	17	48,17	< 0,001
есть	17	3	7,12 – 325,70	
С-реактивный белок:				
выше нормы	16	5	16	0,001
норма	3	15	3,25 – 78,88	
Лактатдегидрогеназа:				
выше нормы	15	6	8,75	0,004
норма	4	14	2,03 – 37,67	

Нами продемонстрирована значимость анемии в снижении вариабельности сердечного ритма. Экспериментальных данных по влиянию анемии на вегетативные нервы сердца в литературе практически не встречается. Вероятно, объяснение того, что анемия ассоциирована с поражением вегетативной нервной системы сердца кроется в развитии хронической гипоксии, индуцирующей оксидативный

стресс. В свою очередь, на модели сахарного диабета показано, что оксидативный стресс является основным патогенетическим звеном вегетативной нейропатии сердца [8].

Показана ассоциация между наличием биохимических маркёров активности опухолевого процесса и кардиоваскулярной автономной нейропатией. Известно, что при лимфопролиферативных заболеваниях, в том числе при неходжкинских лимфомах, изменен цитокиновый баланс с повышением уровня провоспалительных цитокинов, коррелирующих с биохимическими маркёрами активности опухолевого процесса. В частности, ИЛ-6 имеет прямую корреляционную связь с С-реактивным белком ($r = 0{,}85$, $p < 0{,}001$), что подтверждает опубликованные ранее данные о стимулирующем действии этого цитокина на продукцию белков острой фазы [2]. Исследование патогенеза таких сердечно-сосудистых заболеваний, как хроническая сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца показало роль избытка провоспалительных цитокинов в усилении тканевой гипоксии и нарушении окислительных процессов [10]. В свою очередь, как уже упоминалось, оксидативный стресс приводит к поражению вегетативных нервов сердца при сахарном диабете [7, 8] и, возможно, индуцирует подобные процессы при лимфопролиферативных заболеваниях.

Поражение автономной нервной системы сердца помимо этого ассоциировано с возрастом пациентов старше 60 лет. Доказано, что при старении рефлекторные влияния на сердечно-сосудистую систему ослабляются, наблюдается дезинтеграция различных уровней вегетативной регуляции сердечной деятельности, снижаются суточные колебания показателей вариабельности сердечного ритма [3].

Представленные в работе результаты свидетельствуют об усугублении поражения вегетативной нервной системы сердца у пациентов с неходжкинскими лимфомами при проведении химиотерапии: возрастает частота снижения вариабельности сердечного ритма до 50 %, в структуре кардиоваскулярной автономной нейропатии увеличивается доля более тяжёлых форм. Обнаружена связь химиотерапии по схеме CHOP с кардиоваскулярной автономной нейропатией и снижением вариабельности сердечного ритма. Входящие в состав схемы CHOP цитостатические препараты циклофосфан, доксорубицин, винкристин и преднизолон являются кардиотоксичными. Особое значение имеют побочные эффекты винкристина, поскольку виналкалоиды могут вызывать кардиоваскулярную нейропатию [5].

Заключение

При неходжкинских лимфомах до химиотерапии развиваются поражения вегетативной нервной системы: у каждого второго пациента отмечается кардиоваскулярная автономная нейропатия, у каждого третьего – снижение вариабельности сердечного ритма. В процессе химиотерапии наблюдается усугубление изменений вегетативной нервной системы сердца. Эти изменения можно обнаружить только при проведении стандартных вегетативных тестов и вычислении показателя вариабельности сердечного ритма. Стандартное обследование (ЭКГ в 12 отведениях в течение 1 мин) не дает такой информации.

Показано, что поражение вегетативной нервной системы сердца носит мультифакторный характер и ассоциировано как с эндогенными (анемия, биохимические маркеры активности опухолевого процесса, возраст пациентов старше 60 лет), так и экзогенными факторами (химиотерапия).

Таким образом, оценка стандартных вегетативных тестов и вычисление показателя вариабельности сердечного ритма позволяют выявить изменения со стороны вегетативной нервной системы сердца при онкологических заболеваниях до лечения и в динамике химиотерапии. Выявленные изменения вегетативной нервной системы сердца (кардиоваскулярная автономная нейропатия и снижение вариабельности сердечного ритма) можно рассматривать в качестве раннего маркера кардиотоксичности неопластического процесса при неходжкинских лимфомах.

Список литературы

1. Бондарь И.А., Демин А.А., Королева Е.А. Диабетическая автономная нейропатия. – Новосибирск: Изд-во НГТУ, 2006. – 164 с.

2. Грачева Л.В. Цитокины в онкогематологии. – М.: Алтус, 1996. – 168 с.

3. Коркушко О.В., Писарук А.В., Лишневская В.Ю. Возрастные и патологические изменения суточной вариабельности сердечного ритма // Вестник аритмологии. – 1999. – № 14. – С. 30–33.

4. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А. Прогностическое значение замедленной и негомогенной реполяризации желудочков и сниженной вариабельности сердечного ритма у мужчин с артериальной гипертензией (клинико-популяционное исследование) // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 9, № 6. – С. 30–37.

5. Неантрациклиновая кардиотоксичность / М.Г. Матяш, Т.Л. Кравчук, В.В. Высоцкая, В.И. Чернов, В.Е. Гольдберг // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 5 (35). – С. 73–82.

6. Эндомиокардиальная биопсия – первый опыт / Д.Г. Сощенко, А.А. Фокин, А.В. Важенин, Е.Л. Куренков,

М.И. Воронин, А.А. Лукин // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – № 3. – С. 94–96.

7. The value of cardiovascular autonomic tests: 10 years experience in diabetes / D.J. Ewing, C.N. Martin, R.G. Young et al. // Diabetes Care. – 1985. – Vol.8. – P. 491–498.

8. Fluvastatin attenuates diabetes-induced cardiac sympathetic neuropathy in association with a decrease in oxidative stress / A. Matsuki, T. Nozawa, N. Igarashi et al. // Circ. J. – 2010. – Vol. 74(3). – P. 468–475.

9. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 387–397.

10. Zhang L., Zhang S., Jiang H. Effects of statin therapy on inflammatory markers in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials // Arch. Med. Res. – 2010. – Vol. 41(6). – P. 464–471.

References

1. Bondar I.A., Demin A.A., Koroleva E.A. *Diabeticheskaya avtonomnaya neyropatiya* [Diabetic autonomic neuropathy]. Novosibirsk, NGTU Publ., 2006. 164 p.

2. Gracheva L.V. *Tsytokiny v onkogematologii* [Cytokines in oncohematology]. Moscow, Altus Publ., 1996. 168 p.

3. Korkushko O.V., Pisaruk A.V., Lishnevskaya V.Yu. *Vestnik aritmologii*. 1999. no. 14. pp. 30–33.

4. Nikitin Yu.P., Kuznetsov A.A. Arterialnaya gipertenziya. 2003. Vol. 9, no. 6. pp. 30 – 37.

5. Matyash M.G., Kravchuk T.L., Vysotskaya V.V. et al. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal. 2009, no. 5 (35), pp. 73–82.

6. Soschenko D.G., Fokin A.A., Vazhenin A.V. et al. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal. 2007, no. 3, pp. 94–96.

7. Ewing D.J., Martin C.N., Young R.G. et al. The value of cardiovascular autonomic tests: 10 years experience in diabetes // Diabetes Care. 1985. Vol.8. P. 491–498.

8. Matsuki A., Nozawa T., Igarashi N. et al. Fluvastatin attenuates diabetes-induced cardiac sympathetic neuropathy in association with a decrease in oxidative stress // Circ J. 2010. 74(3): 468-75.

9. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy // Circulation. 2007. Vol. 115. pp. 387–397.

10. Zhang L., Zhang S., Jiang H. Effects of statin therapy on inflammatory markers in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials // Arch Med Res. 2010. Vol. 41(6), pp. 464–71.

Рецензенты:

Гуляева Л.Ф., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией молекулярных механизмов канцерогенеза ФГБУ «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики» Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск;

Любарский М.С., д.м.н., профессор, зав. отделом клинической морфологии и заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 13.04.2012.