

УДК 616.321:616.22-006.6-089.87.844
DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM634107>

 This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2024

Лечение кардиотоксичности у пациенток с инвазивным раком молочной железы на этапе неoadъювантной химиотерапии

Г.А. Игнатенко¹, И.Е. Седаков^{1, 2}, О.В. Колычева^{1, 2}, О.И. Каганов^{3, 4},
А.Е. Орлов^{3, 4}, Н.Н. Бондаренко¹

¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России (Донецк, Российская Федерация)

²Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря (Донецк, Российская Федерация)

³ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Российская Федерация)

⁴ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» (Самара, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – оценка эффективности применения комплексной терапии с целью уменьшения развития ранних кардиоваскулярных осложнений.

Материал и методы. Были проанализированы сведения из историй болезни и амбулаторных карт диспансерного наблюдения 139 пациенток с инвазивным раком молочной железы: в РОЦ им. проф. Г.В. Бондаря 64 пациентки (основная и контрольная группы); в качестве дополнительной группы сравнения в исследовании включены 75 пациенток Самарского областного клинического онкологического диспансера (СОКОД). Пациенты контрольной группы (33 человека) и группы СОКОД (75 человек) получали стандартную терапию (RUSSCO, рекомендации, 2023): доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день – 4 курса. 31 пациенту основной группы наблюдения, кроме аналогичного медикаментозного лечения, с целью профилактики развития ранних кардиоваскулярных осложнений был использован метод ИНБГТ, включающий в себя

7 курсов перед началом 1 цикла химиотерапии + по 3 курса ИНБГТ перед началом каждого последующего цикла химиотерапии.

Результаты. При анализе суммарной эффективности лечения между группами больных были получены статистически достоверные различия: сравнивали контрольную и основную группу ($\chi^2=5,4$, $p=0,03$), группу СОКОД и основную группу ($\chi^2=3,45$, $p=0,076$).

Выводы. Гипоксическая терапия достоверно влияет на уровень качества жизни больных. По всем показателям, отражающим качество жизни, традиционное лечение уступало комбинированной медикаментозной терапии с ИНБГТ.

Ключевые слова: нормобарическая терапия, кардиотоксичность, антрациклины, сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные опухоли.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Игнатенко Г.А., Седаков И.Е., Колычева О.В., Каганов О.И., Орлов А.Е., Бондаренко Н.Н. Лечение кардиотоксичности у пациенток с инвазивным раком молочной железы на этапе неoadъювантной химиотерапии. Наука и инновации в медицине. 2024;9(3):XX-XX <https://doi.org/10.35693/SIM634107>

Сведения об авторах

Игнатенко Г.А. – член-корр. НАМНУ, д-р мед. наук, профессор, ректор. <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186> E-mail: gai-1959@mail.ru

Седаков И.Е. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и радиологии имени академика Г.В. Бондаря. <https://orcid.org/0000-0003-0500-3940>

Колычева О.В. – канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии и радиологии имени академика Г.В. Бондаря; врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1. <https://orcid.org/0009-0004-7372-9465> E-mail: kolycheva.olga@googlemail.com

Каганов О.И. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии; заместитель главного врача по научной работе. <https://orcid.org/0000-0002-4569-1031> E-mail: o.i.kaganov@samsmu.ru

Орлов А.Е. – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ИПО; главный врач. <https://orcid.org/0000-0003-3957-9526> E-mail: info@samaraonco.ru

Бондаренко Н.Н. – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии с лабораторией теоретической и прикладной нейрофизиологии имени академика В.Н. Казакова. <https://orcid.org/0000-0001-7452-7006>

Список сокращений

РМЖ – рак молочной железы; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; СОКОД – Самарский областной клинический онкологический диспансер; ИНБГТ – интервальная нормобарическая гипокситерапия; АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений; АГ – артериальная гипертензия.

Автор для переписки

Колычева Ольга Вячеславовна

Адрес: Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря, ул. Полоцкая 2а, г. Донецк, ДНР, Россия, 283092.
E-mail: kolycheva.olga@googlemail.com

Получено: 07.07.2024

Одобрено: 06.08.2024

Опубликовано: 28.08.2024

Treatment of cardiotoxicity in patients with invasive breast cancer during neoadjuvant chemotherapy

Grigorii A. Ignatenko¹, Igor E. Sedakov^{1, 2}, Olga V. Kolycheva^{1, 2}, Oleg I. Kaganov^{3, 4},
Andrei E. Orlov^{3, 4}, Nadezhda N. Bondarenko¹

¹M. Gorkiy Donetsk State Medical University (Donetsk, Russian Federation)

²G.V. Bondar Republican Cancer Center (Donetsk, Russian Federation)

³Samara State Medical University (Samara, Russian Federation)

⁴Samara Regional Clinical Oncology Center (Samara, Russian Federation)

Abstract

Aim – assessment of the effectiveness of complex therapy to reduce the development of early cardiovascular complications.

Materials and methods. Information from medical histories and outpatient follow-up cards of 139 patients with invasive breast cancer was analyzed: in the G.V. Bondar Republican Cancer Center 64 patients (main and control groups); as an additional comparison group, the study included 75 patients of the Samara Regional Clinical Oncology Dispensary. Patients in the control group (33 people) and the Samara Regional Clinical Oncology Dispensary group (75 people) received standard therapy (RUSSCO, recommendations, 2023): doxorubicin 60 mg/m² IV on day 1 + cyclophosphamide 600 mg/m² IV on day 1 Day 4 – 4 courses. In 31 patients of the main observation group, in addition to similar drug treatment, in order to prevent the development of early cardiovascular complications, the method was used, which included

7 courses before the start of 1 cycle of chemotherapy + 3 courses of interval normobaric hypoxic therapy (INHT) before the start of each subsequent cycle of chemotherapy.

Results. When analyzing the total effectiveness of treatment between the groups of patients, statistically significant differences were obtained: the control and main groups were compared ($\chi^2=5.4$, $p=0.03$), the group of the Samara Regional Clinical Oncology Dispensary group and the main group ($\chi^2=3.45$, $p=0.076$).

Conclusions. Hypoxic therapy significantly affects the quality of life of patients. For all indicators reflecting quality of life, traditional treatment was inferior to combination drug therapy with INHT.

Keywords: normobaric therapy, cardiotoxicity, anthracyclines, cardiovascular diseases, malignant tumors.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

Citation

Ignatenko GA, Sedakov IE, Kolycheva OV, Kaganov OI, Orlov AE, Bondarenko NN. Treatment of cardiotoxicity in patients with invasive breast cancer during neoadjuvant chemotherapy. *Science and Innovations in Medicine*. 2024;9(3):XX-XX. <https://doi.org/10.35693/SIM634107>

Information about authors

Grigoriy A. Ignatenko – A.M. of NAMSU, PhD, MD, Professor, Rector.

<https://orcid.org/0000-0003-3611-1186> E-mail: gai-1959@mail.ru

Igor E. Sedakov – PhD, MD, Professor of the G.V. Bondar Department of Oncology and Radiology; head physician. <https://orcid.org/0000-0003-0500-3940>

Olga V. Kolycheva – PhD, Associate professor of the G.V. Bondar Department of Oncology and Radiology; oncologist at the department of antitumor drug therapy №1. <https://orcid.org/0009-0004-7372-9465> E-mail: kolycheva.olga@googlemail.com

Oleg I. Kaganov – PhD, MD, Professor, Head of the Department of Oncology; Deputy Chief Physician for Research. <https://orcid.org/0000-0002-4569-1031> E-mail: o.i.kaganov@samsmu.ru

Andrei E. Orlov – PhD, Associate professor of the Department of Quality Management in Healthcare; head physician.

<https://orcid.org/0000-0003-3957-9526>

E-mail: info@samaraonco.ru

Nadezhda N. Bondarenko – PhD, MD, Professor, Head of the V.N. Kazakov Department of Physiology with the Laboratory of Theoretical and Applied Neurophysiology. <https://orcid.org/0000-0001-7452-7006>

Corresponding Author

Olga V. Kolycheva

Адрес: G.V. Bondar Republican Cancer Center, Polotskaya st., 2a Donetsk, Donetsk Public Republic, Russia, 283092.

E-mail: kolycheva.olga@googlemail.com

Received: 07.07.2024

Accepted: 06.08.2024

Published: 28.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

В 2020 году в мире было зарегистрировано 2,26 млн новых диагнозов рака молочной железы (РМЖ) и 685 тыс. случаев смерти [1]. В Донецкой Народной Республике отмечается рост удельного веса рака молочной железы в структуре заболеваемости новообразованиями среди женщин: с 20,4% в 2016 году до 25,7% в 2022 году, в Самарской области этот показатель составил 20,1% и 21,6% соответственно.

От сердечно-сосудистых заболеваний в 2019 году умерло 17,9 млн человек, что составляет 32% всех смертей в мире. Из этих смертей 85% были вызваны сердечным приступом и инсультом. Из 17 млн преждевременных смертей (в возрасте до 65 лет) от неинфекционных заболеваний в 2019 году 38% были вызваны ССЗ [2].

У пациентов с диагнозом РМЖ с преобладающими сопутствующими заболеваниями, включая сердечно-сосудистые, результаты выживаемости хуже, чем у пациентов без сопутствующих заболеваний [3].

В когортном исследовании, проведенном в США ($n=63\ 566$), пациенты с диагнозом РМЖ с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) имели в 1,24 раза более высокий риск смертности по сравнению с пациентами без ССЗ [4]. Вследствие кардиотоксичности такие методы лечения РМЖ, как лучевая терапия, могут способствовать возникновению сердечно-сосудистых осложнений в краткосрочной и долгосрочной перспективе [5].

В 2018 году Американская кардиологическая ассоциация опубликовала научное заявление о ССЗ и РМЖ с целью обзора пересечения обоих заболеваний, включая общие факторы риска и кардиотоксичность лечения. Авторы указали, что у пожилых женщин ССЗ представляют больший риск смертности, чем сам диагноз рака [6].

Через 10 лет после постановки диагноза вероятность смерти от других причин, помимо РМЖ, среди которых

наиболее распространены болезни сердца (1727 из 7271 случаев смерти), составила 0,20, тогда как вероятность смерти от РМЖ составила всего 0,04 [7]. Кроме того, исследование С. Ramin и соавт. (2021) показало, что выжившие после РМЖ имели более высокий риск смертности от ССЗ более чем через 7 и 8 лет после постановки диагноза соответственно по сравнению с женщинами без РМЖ [8].

Систематический обзор 2017 года, включающий 14 исследований разного дизайна, также показал более высокую смертность от ССЗ среди женщин с диагнозом РМЖ по сравнению с общей популяцией [9].

Специалисты медицинского центра Университета Гамбурга-Эппендорфа проследили смертность почти одиннадцати тысяч женщин от 50 до 74 лет, 3 555 из которых успешно пролечили ранний РМЖ. В группе контроля наблюдались 7 334 женщины без анамнеза злокачественной опухоли. Все женщины были включены в исследование с 2002 по 2005 год, к июлю 2020 года средний срок наблюдения когорт достиг 16,1 года [10]. Ученых интересовало только фатальное течение заболеваний сердечно-сосудистой системы у перенесших карциному и без нее. Сердечно-сосудистая патология в самом начале исследования отмечалась у 15,2% включенных в каждую из групп наблюдения. В течение полутора десятилетий в онкологической группе от сердечного заболевания скончалась каждая третья, в группе контроля – 19,1%, то есть каждая пятая женщина [10].

Наличие ССЗ у женщины моложе 65 лет повышало риск смерти от всех причин на 22%, по сравнению с контрольной группой вероятность смерти пациента с онкологической патологией увеличивалась на 79%.

После 65-летия вероятность смерти при исходной кардиальной патологии возрастала на 44%, при этом у онкологических пациенток она была на 59% выше, чем у женщин в контрольной группе.

Немецкие исследователи заключили, что ССЗ являются частой причиной осложнений любой патологии и достоверно связаны со смертностью, но чаще всего они возникают у онкологических больных, в частности, больных карциномой молочной железы [10].

Лечение рака включает традиционные антрациклиновые препараты, а также некоторые новые таргетные препараты. Эти препараты могут прямо или косвенно вызывать сердечно-сосудистые повреждения посредством различных механизмов и приводить к увеличению риска ССЗ. Кардиотоксичность служит одним из основных факторов, влияющих на качество жизни и прогноз онкологических больных [11].

В настоящее время интенсивно развивается воздействие на организм человека газовыми гипоксическими смесями (с пониженным до 10–12% содержания кислорода) в целях терапии и профилактики многих заболеваний. В частности, одним из эффективных способов профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений является «Нормобарическая гипокситерапия» (метод повышения резистентности организма с помощью прерывистой гипоксической стимуляции). Суть метода интервальной гипоксической терапии – циклическое снижение уровня кислорода в крови до индивидуального адаптационного уровня с последующим возвращением к исходным, комфортным для пациента, значениям. При этом замена в период реоксигенации нормоксических периодов на гипероксические (30–40% O₂) существенно увеличивает амплитуду воздействующего тренирующего фактора без углубления гипоксии и как следствие – без развития побочных эффектов, а также позволяет в процессе терапевтического воздействия добиться максимального восстановления функционального состояния пациента после полученной нагрузки (гипоксическое воздействие). Проведение базисных и поддерживающих сеансов интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНГБТ) предполагает комплексное воздействие, включающее клинические проявления гипертензивного синдрома, оптимизацию величины и суточной вариабельности АД, уменьшения ЧСС, нарушений сердечного ритма, улучшение микроциркуляторных, метаболических, адгезивно-агрегационных, воспалительных параметров, лежащих в основе длительной комплексной кардио- и вазопротекции, улучшения комплаентности и качества жизни [12].

Основой в механизме действия газовых гипоксических смесей является усиление транспорта кислорода к тканям, а также тренировка ферментативных процессов биологического окисления и воспроизводство макроэргических соединений. Это ведет к активации всей группы антиоксидантных ферментов. Применение гипокситерапии у онкологических больных основано на нивелировании оксигенации нормальных и опухолевых тканей.

Эффективность использования ИНГБТ в лечении сердечно-сосудистых заболеваний неоднократно подтверждена многими исследованиями, в частности, в лечении артериальной гипертонии и сердечно-сосудистой патологии [13, 14].

Принимая во внимание сердечно-сосудистые реакции среди различных компенсаторных механизмов и физиологических реакций на гипоксическую терапию, они могут предоставить достаточные доказательства пользы для

сердечно-сосудистой системы и терапевтического эффекта при ССЗ.

ЦЕЛЬ

Оценка эффективности применения комплексной терапии с целью уменьшения развития ранних сердечно-сосудистых осложнений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основе данного многоцентрового проспективного исследования проанализированы сведения из историй болезни и амбулаторных карт диспансерного наблюдения 139 пациенток с инвазивным РМЖ, которые в соответствии со стандартами лечения получали неoadъювантную полихимиотерапию. Из них 64 пациентки (основная и контрольная группы) проходили лечение в РОЦ имени профессора Г.В. Бондаря. 75 пациенток (дополнительная группа сравнения) проходили лечение в СОКОД.

Возраст пациентов основной и контрольной групп варьировался от 21 года до 65 лет. Средний возраст больных составил $49,31 \pm 6,40$ года, медиана – 50 лет. Пациентки дополнительной группы сравнения представлены в возрастной категории от 25 до 65 лет, средний возраст составил $48,3 \pm 6,4$ года, медиана – 49 лет.

Отбор пациентов для участия в исследовании осуществлялся согласно критериям включения / исключения с учетом принципов рандомизации. Все отобранные пациенты детально ознакомлены с задачами исследования, программой лечебно-диагностических мероприятий и дали свое письменное информированное согласие на лечение и динамическое наблюдение.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, стадии заболевания IIA–IIIC, морфологическая верификация РМЖ, отсутствие беременности и лактации. *Критерии исключения*: наличие противопоказаний для назначения препаратов доксорубин и/или циклофосфамид, непереносимость гипоксии, сердечная недостаточность 2В – 3 степени, ФК 3–4 степень по NYHA, артериальная гипертония (АГ) 3 степени и гипертоническая болезнь (ГБ) 3 стадии, инфаркт миокарда/инсульт в анамнезе/статусе, I и IV стадии заболевания РМЖ, в анамнезе синхронное/метахронное злокачественное новообразование.

После скринингового и инициализирующего этапов методом случайной выборки больные были рандомизированы в три однотипные по возрасту, длительности и тяжести заболевания группы (**таблица 1**).

Стадия заболевания	Группы сравнения		
	Группы РОЦ им. проф. Г.В. Бондаря		Группа СОКОД (n=75)
	Контрольная (n=33)	Основная (n=31)	
IIA (T1-2N0-1M0)	10 (30,3%)	10 (32,3%)	22 (29,3%)
IIВ (T2-3N0-1M0)	12 (36,3%)	11 (35,6%)	28 (37,3%)
IIIA (T1-3N1-2M0)	8 (24,4%)	7 (22,4%)	18 (24,0%)
IIIB (T4N0-2M0)	3 (9,0%)	2 (6,5%)	6 (8,0%)
IIIC (T1-4N3M0)	0 (0%)	1 (1,3%)	1 (1,4%)

Таблица 1. Распределение пациентов по стадиям заболевания в группах сравнения

Table 1. Patient distribution by disease stages on comparison groups

Пациенты контрольной группы (33 человека) и группы СОКОД (75 человек) получали стандартную терапию (RUSSCO, рекомендации 2023): доксорубин 60 мг/м² в/в в первый день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в первый день – 4 курса.

31 пациентке основной группы наблюдения, кроме аналогичного медикаментозного лечения, с целью профилактики развития ранних кардиоваскулярных осложнений был использован метод ИНБГТ по стандартной методике при помощи гипоксикаторов («ГИП 10–1000–0», «Трейд Медикал», Россия и «Тибет-4», Newlife, Россия), включающий в себя 7 курсов перед началом 1 цикла химиотерапии + по 3 курса ИНБГТ перед началом каждого последующего цикла химиотерапии (рисунок 1).

Для коррекции явлений кардиотоксичности во всех группах с учетом индивидуального титрования использовались препараты рамиприл (2,5 мг/сут – 10 мг/сут) и/или бисопролол (1,25 мг/сут – 10 мг/сут) согласно рекомендациям RUSSCO «Кардиоваскулярная токсичность», 2023.

При оценке кардиотоксичности проводимой терапии, согласно рекомендациям ESMO 2016, использован комплекс следующих методов: перед каждым циклом химиотерапии – общеклинические исследования (опрос, осмотр, перкуссия, пальпация, аускультация, измерение артериального давления, подсчет частоты сердечных сокращений); клинический анализ крови и мочи; определение концентрации уровня РФМК, Д-димера, фибриногена; инструментальные исследования (ЭКГ покоя); ведение дневника контроля АД.

В процессе проведения иницирующего обследования и в последующем после 2, 4 циклов полихимиотерапии в ходе динамического оценивания: исследование уровня маркеров – тропонин I, натрийуретический пептид В-типа, инструментальные – трансторакальная эхокардиография, доплерография, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование ВСР.

Также перед началом каждого цикла химиотерапевтического лечения производилась оценка состояния пациента с

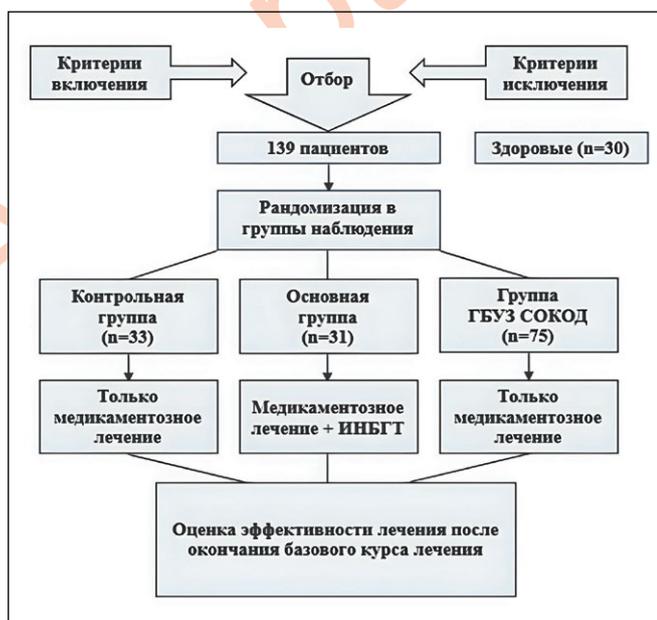


Рисунок 1. Дизайн исследования.
Figure 1. Study design.

Сопутствующая патология	Группы сравнения		
	Контрольная (n=33)	Основная (n=31)	Группа СОКОД (n=75)
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в неактивной фазе	5 (15,1%)	6 (18,1%)	11 (14,7%)
Ожирение	18 (54,5%)	17 (54,8%)	42 (56,0%)
Сахарный диабет	9 (27,2%)	10 (32,3%)	24 (32,0%)
Остеоартроз суставов/позвоночника	13 (39,4%)	12 (38,7%)	28 (37,3%)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	8 (24,2%)	7 (22,6%)	20 (26,7%)
Ишемическая болезнь сердца	14 (42,4%)	12 (38,7%)	31 (41,3%)
Атеросклероз экстракраниальных сосудов	20 (60,6%)	19 (61,3%)	49 (65,3%)
Артериальная гипертензия	25 (75,6%)	23 (74,2%)	58 (77,3%)
Без сердечно-сосудистых заболеваний	8 (22,2%)	6 (19,3%)	16 (21,3%)

Примечания: p<0,001.

Таблица 2. Сопутствующая патология у больных РМЖ в группах сравнения

Table 2. Concomitant pathology in breast cancer patients in comparison groups

учетом его общего состояния, статуса ECOG, показателей анализов крови и токсичности химиотерапии. Для оценки параметров качества жизни использовали русскоязычный кардиологический опросник SF-36.

В процессе проведения иницирующего обследования и в последующем в ходе динамического повторения исследований оценивали следующие показатели кардиотоксичности: фракцию выброса левого желудочка, систолическое и диастолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений, сердечный маркер тропонин I, мозговой натрий-уретический пептид сердечного типа. Оценивали показатели гемостаза: концентрацию уровня РФМК, концентрацию фибриногена, уровень гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов.

Сравнение распределения по группам эффективности выполнялось с использованием критерия χ^2 -Пирсона. Достоверность различий средних значений исследуемых параметров до и после проведения ИНБГТ, а также между исследуемыми группами верифицировали с применением t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Контрольная и основная группы больных были статистически однородными по возрасту (t=1,2, p=0,38), длительности гипертензивного синдрома (t=1,4, p=0,22), стадии ГБ и степени АГ ($\chi^2=0,8$, p=0,11 и $\chi^2=1,3$, p=0,55), стадии ХСН ($\chi^2=0,3$, p=0,65), стадии заболевания. Также группы пациентов статистически не различались от группы условно здоровых людей по возрасту ($\chi^2=0,8$, p=0,56) и полу ($\chi^2=2,1$, p=0,11). Статистически значимых различий между контрольной группой пациентов и группой СОКОД выявлено не было (p=0,3).

В зависимости от наиболее часто встречаемой сопутствующей патологии у больных РМЖ были выделены следующие группы (таблица 2).

Анализ сопутствующей патологии у пациентов РОЦ имени профессора Г.В. Бондаря и группы СОКОД

указывает на доминирование артериальной гипертензии у исследуемых, которая встречается более чем у 70% пациентов в трех группах. Атеросклерозом экстракраниальных сосудов страдает более 60% больных: 20 и 19 пациентов в контрольной и основной группе соответственно и 49 пациентов в группе СОКОД. У более чем половины исследуемых в трех группах встречается ожирение. Более 40% пациентов страдает ишемической болезнью сердца. Сахарный диабет встречается у трети исследуемого контингента.

Доминирующими жалобами пациентов трех групп исследования явились повышенная утомляемость и сердцебиение. Почти половина (46%) исследуемых предъявляли жалобы на нарушение сна. Более трети опрошенных в каждой группе исследования жаловались на страх / тревогу и раздражительность (таблица 3).

Анализ результатов у больных, проходивших лечение в РОЦ имени профессора Г.В. Бондаря, показал, что после применения ИНБГТ в основной группе отмечалось достоверное снижение частоты сердечных сокращений: с $72,8 \pm 9,6$ до $68,1 \pm 6,7$ уд./мин. ($p=0,03$, $t=-2,24$, $\chi^2=33,68$), фракция выброса ЛЖ в основной группе снизилась на 5,8% по окончании курсов терапии ($p<0,001$). В ходе исследования в группе с гипокситерапией систолическое АД снизилось со $176,7 \pm 2,22$ до $150,8 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($p<0,001$, $t=-47,2$, $\chi^2=12,2$), а диастолическое АД – со $108,1 \pm 2,0$ до $80,4 \pm 1,71$ мм рт. ст. ($p<0,001$, $t=-58,6$, $\chi^2=57,07$).

У пациентов контрольной группы и группы СОКОД, находившихся только на медикаментозном лечении, отмечается незначительное снижение ЧСС: с $78,8 \pm 9,6$ до $76,8 \pm 9,6$ уд./мин. ($p=0,4$, $t=-0,846$, $\chi^2=2,3$) и с $80,2 \pm 8,5$ до $78,1 \pm 5,6$ уд./мин. ($p=0,076$, $t=-1,78$, $\chi^2=3,41$) в контрольной группе и группе СОКОД соответственно ФВ левого желудочка снизилась лишь на 2,8 и 2,3% в указанных группах ($p=0,042$). Также наблюдалось незначительное снижение САД: с $177,8 \pm 2,1$ до $175,2 \pm 2,01$ мм рт. ст. ($p=0,12$, $t=1,3$, $\chi^2=2,5$) и с $180,4 \pm 2,3$ до $178,8 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($p=0,042$, $t=-1,75$, $\chi^2=1,82$) в контрольной группе и группе СОКОД, при этом ДАД снижалось с $110,2 \pm 2,8$ до $108,6 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($p=0,21$, $t=-1,91$, $\chi^2=0,24$) в контрольной группе, с $115,2 \pm 1,9$ до $113,7 \pm 3,1$ мм рт. ст. в группе СОКОД ($p=0,57$, $t=-0,832$, $\chi^2=1,74$) (таблица 4).

Средние значения NT-проBNP до начала лечения превышали референсные нормы. Однако на фоне проведения терапии наблюдалось достоверное его снижение ($p<0,001$). Исходные значения маркера тропонина I находились в пределах нормальных значений. В процессе прохождения всех курсов терапии статистической значимой динамики этого параметра не наблюдалось ($p=0,71$).

К моменту окончания лечения уменьшилось число пациентов с высоким и очень высоким риском за счет перехода в группу низкого и среднего риска и составило 64,5%. При этом 35,5% пациентов оказались с низким или средним риском. Это свидетельствует о значительном снижении сердечно-сосудистого риска.

Повышение концентрации уровня РФМК выявлено у 48 (75%) из 64 обследованных пациентов обеих групп в РОЦ имени профессора Г.В. Бондаря и у 59 (78,7%) из 75 пациентов по данным СОКОД, что указывает на повышенное тромбообразование у большего количества больных даже при первичном обследовании.

Жалобы	Группы сравнения					
	Контрольная (n=33)		Основная (n=31)		Группа СОКОД (n=75)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Повышенная утомляемость	26	78,8	20	64,5	65	86,6
Сердцебиение	18	54,5	13	41,2	45	60,0
Головная боль	10	30,3	7	22,6	26	34,7
Боль в прекардиальной области	7	21,2	3	9,7	21	28,0
Онемение рук и стоп	10	30,3	8	25,8	23	30,6
Перебои в работе сердца	11	33,3	8	25,8	26	34,7
Страх / тревога	14	42,4	10	32,3	30	40,0
Нарушение сна	15	45,5	13	41,9	40	53,3
Раздражительность	13	39,4	9	29,0	26	34,7

Примечания: $p<0,001$.

Таблица 3. Жалобы пациентов с РМЖ в группах сравнения

Table 3. Complaints of patients with breast cancer in comparison groups

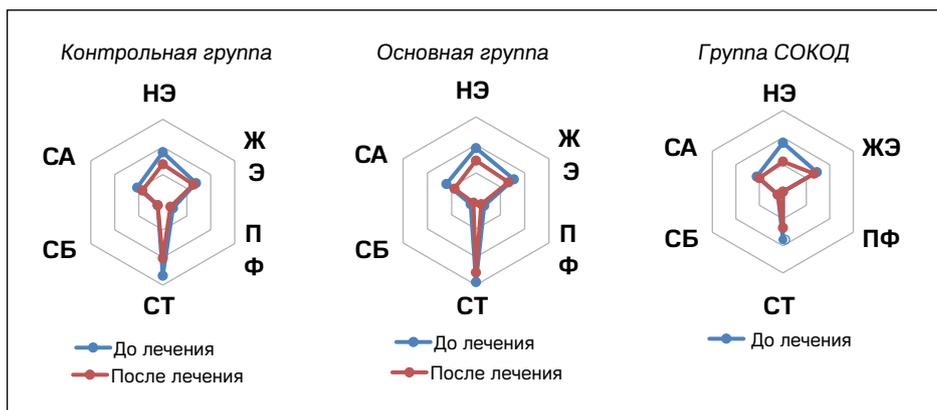
Снижение концентраций уровня РФМК наблюдалось в обеих группах, однако статистически значимая динамика наблюдалась в группе пациентов с курсом гипокситерапии ($p=0,02$). Также были отмечены тенденция к

Показатели	Этапы обследования	Группы исследуемых			Здоровые люди (n=39)
		Контрольная (n=33)	Основная (n=31)	СОКОД (n=75)	
ФВ, %	I	$70,9 \pm 2,24$	$69,9 \pm 1,1$	$72,5 \pm 2,4$	$64,9 \pm 2,22$
	II	$68,1 \pm 1,9$	$64,09 \pm 2,4^*$	$70,2 \pm 1,5$	
САД, мм рт. ст.	I	$177,8 \pm 2,1$	$176,7 \pm 2,22$	$180,4 \pm 2,3$	$139,0 \pm 1,0$
	II	$175,2 \pm 2,01$	$150,8 \pm 2,1^*$	$178,8 \pm 2,2$	
ДАД, мм рт. ст.	I	$110,2 \pm 2,8$	$108,1 \pm 2,0$	$115,2 \pm 1,9$	$79,8 \pm 2,1$
	II	$108,6 \pm 2,2$	$80,4 \pm 1,71^*$	$113,7 \pm 3,1$	
ЧСС, уд./мин.	I	$78,8 \pm 9,6$	$72,8 \pm 9,4$	$80,2 \pm 8,5$	$70,1 \pm 2,7$
	II	$76,8 \pm 9,6$	$68,1 \pm 6,7^*$	$78,1 \pm 5,6$	
Тропонин I (Т1, нг/мл, 0,03-50)	I	$1,03 \pm 0,48$	$1,56 \pm 0,97$	$1,04 \pm 0,6$	$0,879 \pm 2,0$
	II	$0,86 \pm 0,037$	$0,853 \pm 0,035$	$0,9 \pm 0,05$	
NT-проBNP (пмоль/л, 0-14,29)	I	$43,43 \pm 12,48$	$42,56 \pm 13,97$	$44,5 \pm 12,6$	$39,0 \pm 11,8$
	II	$29,6 \pm 7,38^*$	$28,88 \pm 8,53^*$	$30,7 \pm 7,4$	
РФМК, мг/мл	I	$9,7 \pm 6,58$	$9,7 \pm 6,58$	$10,2 \pm 6,2$	$3,95 \pm 2,5$
	II	$8,9 \pm 5,68$	$4,8 \pm 2,8^*$	$9,1 \pm 5,5$	
Фибриноген, г/л	I	$6,8 \pm 0,01$	$6,9 \pm 0,18$	$6,9 \pm 0,04$	$3,35 \pm 1,17$
	II	$6,9 \pm 0,09$	$5,2 \pm 0,06^*$	$7,0 \pm 0,1$	
Гемоглобин, г/л	I	$125 \pm 1,05$	$126 \pm 1,15$	$127 \pm 1,1$	$120,4 \pm 2,4$
	II	$118 \pm 1,25$	$124 \pm 2,2$	$120 \pm 1,3$	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	I	$9,3 \pm 1,24$	$8,1 \pm 1,04$	$9,5 \pm 1,3$	$7,6 \pm 0,72$
	II	$7,5 \pm 2,1$	$6,7 \pm 2,01$	$7,7 \pm 2,2$	
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	I	$345,2 \pm 1,5$	$346,4 \pm 1,85$	$347,5 \pm 1,5$	$248 \pm 15,6$
	II	$340,5 \pm 1,81$	$330,6 \pm 0,28$	$342,2 \pm 1,7$	
Критерий Пирсона = 11,995, $p = 0,002$					

Примечания. 1. Этапы обследования: I – до лечения, II – после 4 курсов; 2. * – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны ($p<0,001$).

Таблица 4. Динамика функциональных показателей и показателей гемостаза в группах сравнения

Table 4. Dynamics of functional indicators and hemostasis indicators in comparison groups



Примечания: НЭ – наджелудочковая экстрасистолия; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; ПФ – пароксизмы фибрилляции предсердий; СТ – синусовая тахикардия; СБ – синусовая брадикардия; СА – синусовая аритмия.

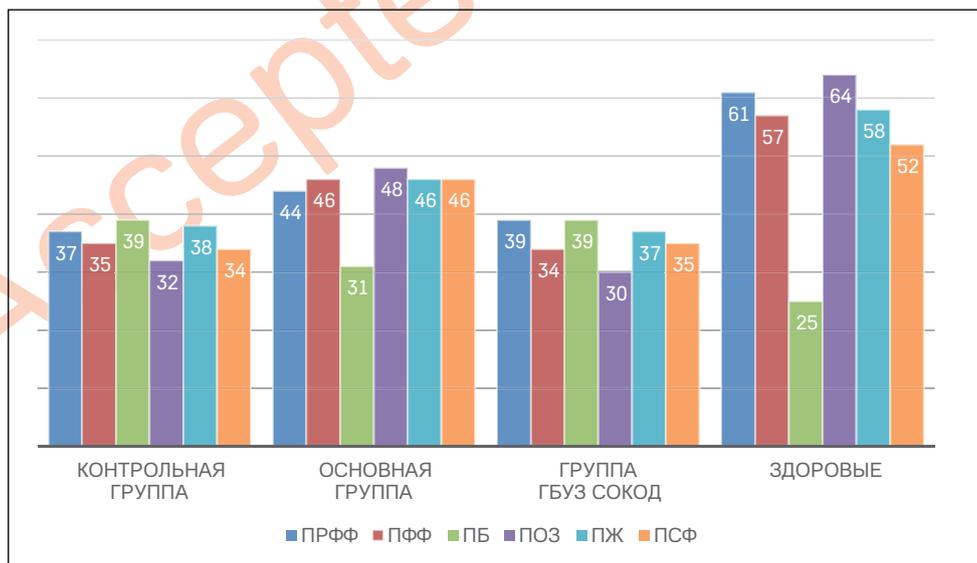
Рисунок 2. Динамика нарушенной ритма у больных РМЖ до и после лечения в группах сравнения.

Figure 2. Dynamics of rhythm disturbances in patients with breast cancer in comparison groups before and after treatment.

снижению концентрации фибриногена между первым и вторым этапами обследования в контрольной группе и статистически значимое снижение в основной группе ($p=0,031$). Полученные результаты в основной группе, по нашему мнению, отражают меньший риск тромботических осложнений.

Таким образом, при сравнении динамики функциональных показателей и показателей гемостаза пациентов в трех группах исследования имеются статистически значимые отличия в пользу основной группы.

Гипокситерапия как компонент комплексной терапии оказывала чуть большее воздействие на сокращение частоты желудочковой экстрасистолии – 4,4% в основной группе против 2,2% в контрольной группе и 3,6% в группе СОКОД (рисунок 2).



Примечания: ПРФФ – показатель ролевого физического функционирования; ПФФ – показатель физического функционирования; ПБ – показатель боли; ПОЗ – показатель общего здоровья; ПЖ – показатель жизнеспособности; ПСФ – показатель социального функционирования; ПРЭФ – показатель ролевого эмоционального функционирования; ППЗ – показатель психологического здоровья.

Рисунок 3. Показатели качества жизни обследованных больных в группах сравнения до лечения и после, а также у здоровых (шкала SF-36).

Figure 3. Quality of life indicators of the examined patients in the comparison groups before and after treatment, as well as in healthy people (SF-36 scale).

Относительно синусовой тахикардии выявлено, что лечение в основной группе оказалось более эффективным с разницей до и после лечения 12,8% против 6,7% и 5,1% ($p<0,001$, $t=-23,1$, $\chi^2=41,7$). Оба способа лечения практически идентично влияли на частоту синусовой аритмии. Снижение частоты при этом составило в основной группе 4,3%, в контрольной – 6,6%, группе СОКОД – 5,3%.

Качество жизни является одной из наиболее важных, но зачастую плохо достижимых целей лечения. У больных контрольной группы были получены менее оптимистичные результаты по сравнению с группой здоровых.

Показатели качества жизни пациентов представлены на рисунке 3.

Согласно результатам анализа пациентов из РОЦ имени профессора Г.В. Бондаря, нарушения сна имели место в 49% (30 пациентов из 64) случаев. На фоне лечения в контрольной группе наметилась тенденция к снижению частоты этого симптома (на 13,3%). Вместе с тем более интенсивная редукция наблюдалась в основной группе (на 30,8%). По данным СОКОД, нарушения сна встречались в 53,3% (40 пациентов из 75) случаев, отмечается снижение частоты данного явления на 7,5% (рисунок 4).

Произведена оценка эффективности проводимого лечения у всех пациентов. По данным РОЦ имени профессора Г.В. Бондаря, в контрольной группе полный ответ наблюдался у четырех (12,1%) пациентов, частичный ответ – у двадцати (60,6%) пациентов, стабилизации достигли восемь (24,2%) пациентов, прогрессии – один пациент (3,1%). В основной группе полный ответ наблюдался у четырех (12,9%) пациентов, частичный ответ – у двадцати одного (67,7%) пациента, стабилизации достигли шесть (19,4%) пациентов, прогрессии не наблюдалось.

Анализируя результаты лечения пациентов в СОКОД, можно определить следующее: полный ответ наблюдался у восьми (10,7%) пациентов, частичный ответ – у пятидесяти двух (69,3%) пациентов, стабилизации достигли тринадцать (17,3%) пациентов, прогрессии – два пациента (2,7%).

Дозозависимый режим был соблюден у всех пациентов с

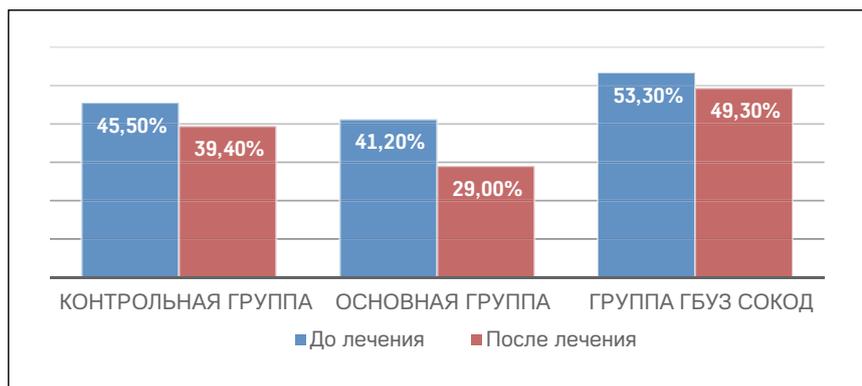


Рисунок 4. Сонология исследованных больных РМЖ до и после лечения в группах сравнения.

Figure 4. Sonology of the examined patients with breast cancer in comparison groups before and after treatment.

диагнозом РМЖ. Удлинение межкурсового промежутка было вынужденным у двух пациентов основной группы, у пяти пациентов контрольной группы и у девяти пациентов группы СОКОД. Одна пациентка основной группы была госпитализирована в связи с пароксизмом фибрилляций предсердий. У пяти пациенток контрольной группы, у одной пациентки основной группы и у шести пациенток СОКОД наблюдались неконтролируемые показатели артериального давления, в связи с чем была определена коррекция гипотензивной терапии с целью достижения целевых уровней АД. У трех (4,0%) пациентов СОКОД были выявлены симптомные умеренные дисфункции сердца, в связи с чем у этих пациентов была назначена коррекция сердечной недостаточности.

■ ВЫВОДЫ

1. Прерывистая нормобарическая гипоксия, развивающаяся при дыхании газовой гипоксической смесью, содержащей 10% кислорода и 90% азота, приводит к нормализации эколого-физиологических механизмов адаптации к факторам окружающей среды, лежащим в основе развития патологических состояний организма. ИНБГТ является клинически эффективным методом профилактики и лечения кардиотоксичности у 87,9% больных РМЖ IIA-III стадиях. Выраженный положительный клинический эффект адаптации к интервальной нормобарической гипоксии и коррекция показателей функций сердечно-сосудистой системы достигнуты у 80% больных с диагнозом РМЖ при проведении гипокситерапии в дополнение к стандартному неoadъювантному лечению.

2. Курс гипоксической терапии приводит к достоверному улучшению основных показателей количества и качества здоровья.

3. При адаптации к интервальной нормобарической гипоксии у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы отмечается достоверное уменьшение количества неблагоприятных адаптационных реакций, в частности,

нарушения сна у больных РМЖ с 41,2% до 29,0% ($p < 0,05$) основной группы исследования со стандартной схемой лечения и дополнительным курсом ИНБГТ.

4. При суточном мониторинговании артериального давления после курса гипоксической терапии отмечается уменьшение гипертонической нагрузки ниже 15,5% и сокращение продолжительности эпизодов подъема артериального давления в большей степени, чем после курса медикаментозной терапии.

5. Адаптация к прерывистой нормобарической гипоксии обладает защитным действием против слишком низкого падения артериального давления в ночное время. При повышенной вариабельности артериального давления наблюдается менее выраженный эффект гипоксической и медикаментозной терапии.

6. У больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы адаптация к нормобарической гипоксии приводит к нормализации ряда клинико-лабораторных показателей. После курса адаптации к интервальной нормобарической гипоксии у больных с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью отмечаются сдвиги в системе гемостаза, отражающие уменьшение активности свертывающей системы крови и активацию фибринолиза. При анализе суммарной эффективности лечения между группами больных были получены статистически достоверные различия. Сравняя контрольную и основную группу: $\chi^2 = 5,4$, $p = 0,03$, группу СОКОД и основную группу: $\chi^2 = 3,45$, $p = 0,076$.

7. Гипоксическая терапия достоверно влияет на уровень качества жизни больных. По всем показателям, отражающим качество жизни, традиционное лечение уступало комбинированной медикаментозной терапии с ИНБГТ.

8. Лечение с включением ИНБГТ оказалось более эффективным, поскольку оказывало позитивное влияние на физические, настроенческие и социальные факторы качества жизни.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика уменьшения развития кардиотоксичности, связанной с лечением онкопатологий, может довольно успешно осуществляться при помощи ИНБГТ, обладающей комплексом патогенетически обоснованных корригирующих эффектов, способствующих снижению АД, системной артериальной вазодилатации, оптимизации органной макро- и микроциркуляции, улучшению диастолических характеристик левого желудочка сердца, эукинезиса системной гемодинамики.

Гипокситерапия как компонент лечебной программы позволит оптимизировать количество рекомендуемой дозовой интенсивности, избежать редукции доз препаратов и увеличения интервалов между курсами. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
<p>Участие авторов. Г.К. Игнатенко – руководство сбором материала в Донецке, редактирование статьи. И.Е. Седаков – сбор и обработка материала в Донецке. О.В. Колычева, Н.Н. Бондаренко – написание статьи. А.Е. Орлов – руководство сбором материала в Самаре, редактирование статьи. О.И. Каганов – сбор и обработка материала в Самаре. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.</p>	<p>Contribution of individual authors. G.K. Ignatenko – supervision of material collection in Donetsk, article editing. I.E. Sedakov – material collection and processing in Donetsk. O.V. Kolycheva, N.N. Bondarenko – article writing, A.E. Orlov – supervision of material collection in Samara, article editing. The authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.</p>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Arnold M, Morgan E, Rungay H, et al. Current and future burden of breast cancer: global statistics for 2020 and 2040. *Breast*. 2022;66:15-23. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.010>
- World Health Organization. *Prevention of cardiovascular disease: pocket guidelines for assessment and management of cardiovascular disease*. Geneva, 2020.
- Salas M, Henderson M, Sundararajan M, et al. Use of comorbidity indices in patients with any cancer, breast cancer, and human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer: A systematic review. *PLoS ONE*. 2021;16(6):e0252925. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252925>
- Patnaik JL, Byers T, Diguisseppi C, et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 2011;13:R64. <https://doi.org/10.1186/bcr2901>
- Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation*. 2016;133:1104-14. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406>
- Mehta LS, Watson KE, Barac Ana, et al. American heart association cardiovascular disease in women and special populations committee of the council on clinical cardiology, council on cardiovascular and stroke nursing, and council on quality of care and outcomes research: cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2018;137(8):e30-e66. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000556>
- Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH, et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a, bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:4952-60. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.0499>
- Ramin C, Schaeffer ML, Zheng Z, et al. All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors in CLUE II, a Long-Standing Community-Based Cohort. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(2):137-145. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa096>
- Gemaat SAM, Ho PJ, Rijnberg N, et al. Risk of death from cardiovascular disease following breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;164(3):537-555. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4282-9>
- Möhl A, Behrens S, Flaßkamp F, et al. The impact of cardiovascular disease on all-cause and cancer mortality: results from a 16-year follow-up of a German breast cancer case-control study. *Breast Cancer Res*. 2023;25(1):89. <https://doi.org/10.1186/s13058-023-01680-x>
- Semiglazova TYu, Teletaeva GM, Koz'yavin NA, Zagatina AV. Diagnosis and prevention of cardiotoxicity in patients with breast cancer from the standpoint of an oncologist and a cardiologist. *Tumors of female reproductive system*. 2017;13(3):17-27. (In Russ.). [Семиглазова Т.Ю., Телетаева Г.М., Козьявин Н.А., Загати́на А.В. Диагностика и профилактика кардиотоксичности у больных раком молочной железы с позиций онколога и кардиолога. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017;13(3):17-27]. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-3-17-27>
- Bestavashvili A, Glazachev O, Bestavashvili A, et al. The Effects of Intermittent Hypoxic-Hyperoxic Exposures on Lipid Profile and Inflammation in Patients With Metabolic Syndrome. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:700826. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.700826>
- Velizhanina IA, Gapon LI, Evdokimova OV, et al. Efficacy of intermittent normobaric hypoxic training in the treatment of arterial hypertension assessed by 24-hour blood pressure monitoring. *Journal of Clinical Practice*. 2017;4:51-55. (In Russ.). [Велижанина И.А., Гапон Л.И., Евдокимова О.В., и др. Оценка эффективности прерывистой нормобарической гипокситерапии в лечении артериальной гипертензии по данным суточного мониторинга артериального давления. *Клиническая практика*. 2017;4:51-55]. URL: <https://www.clinpractice.ru/upload/iblock/6cf/6cf83ddb2369eed807deb0642718d09c.pdf>
- Potievskaya VI, Simonenko VB, Ermolaev AL, Stepanyants OS. Hypoxic therapy of arterial hypertension in patients with different levels of variability of arterial pressure. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2003;12:22-25. (In Russ.). [Потиевская В.И., Симоненко В.Б., Ермолаев А.Л., Степанянц О.С. Гипоксическая терапия артериальной гипертензии у больных с различным уровнем вариабельности артериального давления. *Клиническая медицина*. 2003;12:22-25].