



## Варіабельність серцевого ритму в пацієнтів із регресією лімфопрولیферативних захворювань

Б. Б. Самура

Запорізький державний медичний університет, Україна

**Мета роботи** – визначення варіабельності серцевого ритму в пацієнтів із регресією лімфопрولیферативних захворювань, оцінювання залежності варіабельності серцевого ритму від виникнення кардіоваскулярних подій у хворих протягом 3 років після регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучені 376 пацієнтів: 156 хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ), 82 хворих на неходжкінські лімфоми (НХЛ), 35 хворих на лімфому Ходжкіна (ЛХ), 89 хворих на множинну мієлому (ММ). Добовий моніторинг електрокардіограми виконали за допомогою портативної системи «Кардіосенс» (Україна). Під час аналізу варіабельності серцевого ритму застосовували часові та спектральні параметри.

**Результати.** Середні значення SDNN у хворих на ХЛЛ, НХЛ, ММ як вдень ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p = 0,0005$  відповідно), так і вночі ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$  відповідно) були статистично нижчими порівняно з контрольною групою. Середні значення RMSDD у хворих на ХЛЛ і ММ вдень ( $p = 0,016$ ,  $p = 0,032$  відповідно) і вночі ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,011$  відповідно) були нижчими порівняно з контрольною групою. В усіх групах хворих значення LF було суттєво вищим контрольної групи як удень, так і вночі. Порівняно з контрольною групою значення HF були нижчими у хворих на ХЛЛ і НХЛ. Хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію поділили на групи залежно від виникнення протягом 3 років кардіоваскулярних подій. У 81 (51,9 %) пацієнта зафіксували 397 подій: 11 смертей, що пов'язані з кардіоваскулярною патологією, 218 кардіальних аритмій, 33 кардіальні ішемічні події, 9 інсультів, 64 випадки хронічної серцевої недостатності, 62 госпіталізації, що пов'язані з кардіоваскулярними причинами. 29 хворих померли з причин, які не пов'язані з серцево-судинною патологією.

Через 3 роки спостереження у групах із кардіоваскулярними подіями виявили статистично значущі розбіжності з показниками як на момент залучення в дослідження (SDNN<sub>d</sub> (58,90 ± 90,23 мс та 22,01 ± 15,15 мс;  $p < 0,001$ ), LF<sub>d</sub> (193,33 ± 120,24 мс<sup>2</sup> та 111,99 ± 95,05 мс<sup>2</sup>;  $p = 0,003$ ), LF<sub>n</sub> (240,14 ± 117,52 мс<sup>2</sup> та 178,53 ± 173,27 мс<sup>2</sup>;  $p = 0,035$ ), HF<sub>d</sub> (132,75 ± 110,06 мс<sup>2</sup> та 85,69 ± 42,31 мс<sup>2</sup>;  $p = 0,031$ ), HF<sub>n</sub> (224,61 ± 123,02 мс<sup>2</sup> та 104,38 ± 79,38 мс<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ )), так і з показниками групи пацієнтів без кардіоваскулярних подій через 3 роки спостереження (SDNN<sub>d</sub> (22,01 ± 15,15 мс та 40,19 ± 69,11 мс;  $p = 0,038$ ), SDNN<sub>n</sub> (30,36 ± 28,21 мс та 55,71 ± 79,64 мс;  $p = 0,02$ ), LF<sub>d</sub> (111,99 ± 95,05 мс<sup>2</sup> та 196,08 ± 157,05 мс<sup>2</sup>;  $p = 0,002$ ), LF<sub>n</sub> (178,53 ± 173,27 мс<sup>2</sup> та 266,18 ± 176,40 мс<sup>2</sup>;  $p = 0,036$ ), LF<sub>d</sub>/HF<sub>d</sub> (1,57 ± 1,48 та 2,40 ± 2,00;  $p = 0,024$ )). Під час регресійного аналізу за методом Кокса визначили, що найбільш вагомими предикторами кардіоваскулярних подій були SDNNd (відношення шансів [ВШ] = 1,08; 95 % довірчий інтервал [ДІ] = 1,02–1,11;  $p = 0,014$ ), LFn (ВШ = 1,03; 95 % ДІ = 1,01–1,06;  $p = 0,044$ ), HFn (ВШ = 1,03; 95 % ДІ = 1,01–1,05;  $p = 0,014$ ) та відношення LFd/HFn (ВШ = 1,04; 95 % ДІ = 1,02–1,08;  $p = 0,012$ ).

**Висновки.** У пацієнтів після лікування лімфопрولیферативних захворювань суттєво змінюється варіабельність серцевого ритму, що свідчить про зниження відносного рівня активності симпатичної ланки системи регуляції та збільшення еферентної вагусної активності. У пацієнтів через 3 роки після регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії виявили порушення варіабельності серцевого ритму, що були пов'язані з виникненням кардіоваскулярних подій.

### Варіабельність серцевого ритму у пацієнтів з регресією лімфопрولیферативних захворювань

Б. Б. Самура

**Цель работы** – определение вариабельности сердечного ритма у пациентов с регрессией лимфопрولیферативных заболеваний, оценка зависимости вариабельности сердечного ритма от возникновения кардиоваскулярных событий у пациентов на протяжении 3 лет после регрессии хронической лимфоцитарной лейкемии.

**Материалы и методы.** В исследование включены 376 больных: 156 пациентов хронической лимфоцитарной лейкемией, 82 пациента с неходжкинскими лимфомами, 35 пациентов с лимфомой Ходжкина, 89 пациентов с множественной миеломой. Суточный мониторинг электрокардиограммы проводили с помощью портативной системы «Кардиосенс» (Украина). При анализе вариабельности сердечного ритма использовали временные и спектральные параметры.

**Результаты.** Средние значения SDNN у пациентов с ХЛЛ, НХЛ, ММ как днем ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p = 0,0005$  соответственно), так и ночью ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$  соответственно) были статистически ниже в сравнении с контрольной группой. Средние

#### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133512>

УДК: 616.11/14-02:616.15-006-085.28-06]-08-084  
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133512

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 190–196

Ключові слова: серцевий ритм, лімфопрولیферативні захворювання, прогноз.

E-mail: samura@ukr.net

Надійшла до редакції: 02.04.2018 // Після доопрацювання: 17.04.2018 // Прийнято до друку: 24.04.2018

значення RMSDD у больних с ХПЛ і ММ днем ( $p = 0,016$ ,  $p = 0,032$  відповідно) і ночью ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,011$  відповідно) були статистично нижче в порівнянні з контрольною групою. Во всіх групах пацієнтів значення LF було значущо вище контрольної групи як днем, так і ночью. В порівнянні з контрольною групою значення HF були значущо нижче у больних ХПЛ і НХЛ. Пацієнтів з хронічної лімфоцитарної лейкоїемії поділили на групи в залежності від виниклих на протязі 3 років кардіоваскулярних подій. У 81 (51,9%) пацієнта зафіксували 397 подій: 11 смертей, пов'язаних з кардіоваскулярною патологією, 218 кардіальних аритмій, 33 кардіальні ішемічні події, 9 інсультів, 64 випадки хронічної серцевої недостаточності, 62 госпіталізації, пов'язаних з кардіоваскулярними причинами. 29 пацієнтів умерли із-за причин, не пов'язаних з серцево-судинною патологією.

Через 3 роки спостереження в групах з кардіоваскулярними подіями виявили статистично значущі відмінності з показателями як на момент включення в дослідження (SDNNd ( $58,90 \pm 90,23$  мс і  $22,01 \pm 15,15$  мс;  $p < 0,001$ ), LFD ( $193,33 \pm 120,24$  мс<sup>2</sup> і  $111,99 \pm 95,05$  мс<sup>2</sup>;  $p = 0,003$ ), LFN ( $240,14 \pm 117,52$  мс<sup>2</sup> і  $178,53 \pm 173,27$  мс<sup>2</sup>;  $p = 0,035$ ), HFD ( $132,75 \pm 110,06$  мс<sup>2</sup> і  $85,69 \pm 42,31$  мс<sup>2</sup>;  $p = 0,031$ ), HFN ( $224,61 \pm 123,02$  мс<sup>2</sup> і  $104,38 \pm 79,38$  мс<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ )), так і з показателями групи пацієнтів без кардіоваскулярних подій через 3 роки спостереження (SDNNn ( $22,01 \pm 15,15$  мс і  $40,19 \pm 69,11$  мс;  $p = 0,038$ ), SDNNn ( $30,36 \pm 28,21$  мс і  $55,71 \pm 79,64$  мс;  $p = 0,02$ ), LFD ( $111,99 \pm 95,05$  мс<sup>2</sup> і  $196,08 \pm 157,05$  мс<sup>2</sup>;  $p = 0,002$ ), LFN ( $178,53 \pm 173,27$  мс<sup>2</sup> і  $266,18 \pm 176,40$  мс<sup>2</sup>;  $p = 0,036$ ), LFD/HFD ( $1,57 \pm 1,48$  і  $2,40 \pm 2,00$ ;  $p = 0,024$ )). При проведенні регресійного аналізу методом Кокса встановили, що найбільш важливими предикторами кардіоваскулярних подій були SDNNd (відношення шансів [ОШ] = 1,08; 95% довірительний інтервал [ДИ] = 1,02–1,11;  $p = 0,014$ ), LFN (ОШ = 1,03; 95% ДИ = 1,01–1,06;  $p = 0,044$ ), HFN (ОШ = 1,03; 95% ДИ = 1,01–1,05;  $p = 0,014$ ) і відношення LFD/HFN (ОШ = 1,04; 95% ДИ = 1,02–1,08;  $p = 0,012$ ).

**Висновки.** У пацієнтів після лікування лімфопроліферативних захворювань суттєво змінюється варіабельність серцевого ритму, що свідчить про зниження відносного рівня активності симпатического звена системи регуляції і збільшення еферентної вагусної активності. У пацієнтів через 3 роки після регресії хронічної лімфоцитарної лейкоїемії при часовому і спектральному аналізі відзначено порушення варіабельності серцевого ритму, пов'язані з виникненням кардіоваскулярних подій.

**Ключові слова:** серцевий ритм, лімфопроліферативні захворювання, прогноз.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 190–196**

## Heart rate variability in patients with lymphoproliferative diseases in remission

B. B. Samura

**Aim:** to evaluate the heart rate variability in patients with regression of different lymphoproliferative diseases, to assess the heart rate variability depending on appearance of cardiovascular events during 3 years after reaching regression of chronic lymphocytic leukemia.

**Methods.** 376 patients with full or partial remission of lymphoproliferative diseases (156 patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL), 82 patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL), 35 patients with Hodgkin lymphoma (HL), 89 patients with multiple myeloma (MM)) were enrolled in the study. All patients and control subjects underwent 24-hour Holter monitoring ("Cardiosense", Ukraine), with continuous time-dependent and spectral analysis of heart rate variability.

**Results.** SDNN as at day ( $P < 0.0001$ ,  $P < 0.0001$ ,  $P = 0.0005$ ) as at night ( $P < 0.0001$ ,  $P < 0.0001$ ,  $P < 0.0001$ ) was significantly lower in patients with CLL, NHL, MM than in controls, and RMSDD findings were similar for CLL and MM at day ( $P = 0.016$ ,  $p=0.032$ ) and at night ( $P = 0.002$ ,  $P = 0.011$ ). The LF values of all groups of patients were significantly lower than those of controls, and HF values of patients with CLL ( $P = 0.043$ ) and HNL ( $P = 0.04$ ) were lower. 397 cumulative clinical events occurred in 45 patients with CLL (51.9%) within the follow-up, with their distribution being as follows: 11 deaths, 218 cardiac arrhythmias, 33 cardiac ischemic events, 9 strokes, 64 chronic heart failures and 62 hospital admissions for cardiovascular reasons. There were 29 non-cardiovascular deaths.

There were some differences in the heart rate variability values in the group with cardiovascular events at follow-up visit as with values at baseline (SDNN<sub>d</sub> ( $58.90 \pm 90.23$  ms та  $22.01 \pm 15.15$  ms;  $P < 0.001$ ), LF<sub>d</sub> ( $193.33 \pm 120.24$  ms<sup>2</sup> та  $111.99 \pm 95.05$  ms<sup>2</sup>;  $P = 0.003$ ), LFN<sub>d</sub> ( $240.14 \pm 117.52$  ms<sup>2</sup> та  $178.53 \pm 173.27$  ms<sup>2</sup>;  $P = 0.035$ ), HF<sub>d</sub> ( $132.75 \pm 110.06$  ms<sup>2</sup> та  $85.69 \pm 42.31$  ms<sup>2</sup>;  $P = 0.031$ ), HFN<sub>d</sub> ( $224.61 \pm 123.02$  ms<sup>2</sup> та  $104.38 \pm 79.38$  ms<sup>2</sup>;  $P < 0.001$ )) from the values of the group without cardiovascular events at follow-up (SDNN<sub>n</sub> ( $22.01 \pm 15.15$  ms та  $40.19 \pm 69.11$  ms;  $P = 0.038$ ), SDNN<sub>n</sub> ( $30.36 \pm 28.21$  ms та  $55.71 \pm 79.64$  ms;  $P = 0.02$ ), LF<sub>n</sub> ( $111.99 \pm 95.05$  ms<sup>2</sup> та  $196.08 \pm 157.05$  ms<sup>2</sup>;  $P = 0.002$ ), LFN<sub>n</sub> ( $178.53 \pm 173.27$  ms<sup>2</sup> та  $266.18 \pm 176.40$  ms<sup>2</sup>;  $P = 0.036$ ), LFD<sub>n</sub>/HF<sub>n</sub> ( $1.57 \pm 1.48$  та  $2.40 \pm 2.00$ ;  $P = 0.024$ )). In Cox regression models, the most powerful predictors of cardiovascular events in patients with lymphoproliferative disorders were SDNNd, LFN, HFN, and LFD/HFN.

**Conclusion.** Heart rate variability changes in patients with regression of lymphoproliferative diseases, which may be due to depression of sympathetic activity and activation of parasympathetic activity. In patients with regression of chronic lymphocytic leukemia continuous time-dependent and spectral analysis of heart rate variability may provide additional value in the risk of cardiovascular events.

**Key words:** heart rate variability, lymphoproliferative diseases, prognosis.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 190–196**

Хронічні лімфопроліферативні захворювання – найбільш поширена група серед усіх онкогематологічних патологій дорослого населення, частка їх у розвинутих країнах Європи сягає 30–35%. За сучасними класифікаціями, до цієї групи належать хронічна лімфоцитарна лейкоїемія,

множинна мієлома, лімфома Ходжкіна й неходжкінські лімфоми [1].

В останні роки досягнуті певні успіхи в лікуванні захворювань цієї групи. Сучасні ліки дають змогу поліпшити загальну та безрецидивну виживаність пацієнтів,

але доволі часто цього досягають на тлі виникнення кардіоваскулярних подій, збільшення кардіоваскулярної смертності [4].

Перебіг лімфопроліферативних захворювань асоціюється з підвищеним ризиком кардіоваскулярних подій. Традиційні фактори ризику: вік, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія – роблять свій внесок у порушення функції серцево-судинної системи. Крім того, периваскулярна інфільтрація лейкоцитарними клітинами, пошкодження ендотелію внаслідок впливу специфічного лікування, похилий вік є складовими ризику виникнення кардіоваскулярних захворювань у пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією.

Тому скринінг пацієнтів і моніторинг кардіоваскулярної функції після досягнення регресії, адекватне лікування кардіоваскулярних побічних ефектів є важливою проблемою надання медичної допомоги хворим на лімфопроліферативні захворювання.

Варіабельність серцевого ритму (ВСР) є неінвазивним методом оцінювання автономної активності серця. Варіабельність серцевого ритму може змінюватися під час фізичних навантажень, стресу, а також при респіраторних і метаболічних розладах, при хіміотерапії. Продемонстрували міцний зв'язок між підвищенням активності симпатичної системи, пригніченням парасимпатичної системи та тенденцією до фатальних аритмій [3].

Аналіз варіабельності серцевого ритму дає змогу оцінити баланс між симпатичною та парасимпатичною активністю. Підвищення симпатичної активності може бути причиною тяжких аритмій і раптової смерті, тому варіабельність серцевого ритму має велике значення для оцінювання фатальних і небезпечних аритмій [6]. Визначення варіабельності серцевого ритму стало одним з інтегральних компонентів оцінювання автономної нервової системи при різних порушеннях серцево-судинної системи. Пацієнти з хронічною серцевою недостатністю, навіть при збереженій фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), мають зниження спонтанної варіабельності серцевого ритму [5]. Зниження варіабельності серцевого ритму є незалежним маркером ризику загальної смерті, аритмічної смерті та смерті від серцевої недостатності, хоча відомості про предикторні властивості ВСР щодо кардіоваскулярних подій досить суперечливі. Спільним у більшості опублікованих досліджень є висока прогностична цінність зниження ВСР щодо смерті від серцевої недостатності та загальної смерті.

Показники ВСР дають змогу успішно прогнозувати погіршення перебігу ХСН і загальної смертності від серцевої недостатності, що вказує на автономну дисфункцію як частину загальної клінічної картини цих пацієнтів. У хворих на цукровий діабет, пацієнтів із гіпертрофічною кардіоміопатією, після інфаркту міокарда, при нирковій недостатності знижується ВСР. У доступній фаховій літературі немає даних про дослідження варіабельності серцевого ритму залежно від виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на лімфопроліферативні захворювання.

## Мета роботи

Визначення варіабельності серцевого ритму в пацієнтів із регресією лімфопроліферативних захворювань, оцінювання динаміки варіабельності серцевого ритму від виникнення кардіоваскулярних подій у хворих протягом 3 років після регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії.

## Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучені 376 пацієнтів: 156 хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію, 82 хворих на неходжкінські лімфоми, 35 хворих на лімфому Ходжкіна, 89 хворих на множинну мієлому.

Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз і стадію лімфопроліферативного захворювання визначили згідно з клінічними протоколами. Для досягнення регресії захворювання згідно з клінічними протоколами пацієнти отримали курси хіміотерапії. В усіх хворих досягнуто часткову або повну ремісію лімфопроліферативного захворювання, що дало змогу припинити активне лікування.

Усім пацієнтам виконали загальноклінічні дослідження, холтерівський моніторинг електрокардіограми. Під час обстеження пацієнтів дотримувалися вимог щодо клінічних досліджень відповідно до Гельсінської декларації прав людини, Конференції з гармонізації належної клінічної практики (GCP-ICH). Загальний стан хворих оцінювали за шкалою ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

Холтерівський моніторинг електрокардіограми виконали за допомогою портативної системи «Кардіосенс» (Україна). Під час аналізу варіабельності серцевого ритму застосовували часові та спектральні параметри, які рекомендовані Комітетом експертів Північноамериканського товариства стимуляції та електрофізіології, Європейського товариства кардіологів та Української асоціації кардіологів, як-от SDNNd і SDNNn (стандартне відхилення значень нормальних інтервалів RR удень і вночі), RMSSDd і RMSSDn (квадратний корінь від середніх квадратів різниці значень послідовних пар нормальних інтервалів удень і вночі), HFd і HFn (високочастотні коливання ЧСС у діапазоні 0,15–0,40 Гц удень і вночі), LFd і LFn (низькочастотні коливання ЧСС у діапазоні 0,04–0,15 Гц удень і вночі), VLFd і VLFn (дуже низькочастотні коливання ЧСС у діапазоні 0,003–0,040 Гц удень і вночі), LF/HFd і LF/HFn (відношення низькочастотні коливання ЧСС у діапазоні 0,04–0,15 Гц до високочастотних коливань ЧСС в діапазоні 0,15–0,40 Гц удень і вночі) [2].

Протягом 3 років після залучення в дослідження фіксували кардіоваскулярні події: інсульт, транзиторну ішемічну атаку, інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, смерть внаслідок кардіоваскулярних причин, смерть внаслідок некардіоваскулярних причин, госпіталізації, що пов'язані з кардіоваскулярними подіями, вперше виявлену хронічну серцеву недостатність. Уперше виявлені інсульти підтверджені комп'ютерною томографією.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми SPSS для Windows v. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Для кожної з безперервних величин залежно від типу розподілу визначали або середнє (М) та стандартне відхилення ( $\sigma$ ), або медіану (Me) та 95 % довірчий інтервал (ДІ). Під час порівняння груп пацієнтів за основними показниками (залежно від типу розподілу показників) застосовували метод апова та U-критерій Манна–Уїтні. Предиктори несприятливого перебігу визначили за методом регресійного аналізу Кокса з розрахунком відношення шансів (ВШ) наявності кардіоваскулярних подій проти їх відсутності. Результати вважали вірогідними при  $p < 0,05$ .

## Результати

Загальна характеристика пацієнтів наведена в таблиці 1. Не виявили значущої різниці між когортами пацієнтів за демографічними характеристиками (вік, стать), факторами ризику (тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет 2 типу, індекс маси тіла, ожиріння), біохімічними показниками (креатинін, глюкоза натще, загальний холестерин, ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ)) і деякими гемодинамічними параметрами (систолічний артеріальний тиск (САТ), частота серцевих скорочень (ЧСС)).

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів, які взяли участь у дослідженні

Характеристики	Здорові (n = 14)	Хворі на лімфопрліферативні захворювання			
		Хворі на ХЛЛ (n = 157)	Хворі на НХЛ (n = 82)	Хворі на ЛХ (n = 35)	Хворі на ММ (n = 89)
Вік, роки	53,01 ± 9,12	60,17 ± 9,01	55,96 ± 13,90	33,54 ± 12,36	59,45 ± 8,55
Молодий вік (18–44 роки), n (%)	3 (21,4)	7 (4,5)	15 (18,3)	30 (85,7)	4 (4,5)
Середній вік (45–59 років), n (%)	6 (42,9)	40 (25,5)	31 (37,8)	3 (8,6)	38 (42,7)
Похилий вік (60–74 роки), n (%)	5 (35,7)	107 (68,2)	30 (36,6)	2 (5,7)	45 (50,6)
Старечий вік (75–90 років), n (%)	0	3 (1,9)	6 (7,3)	0	2 (2,2)
Чоловіча стать, n (%)	7 (50,0)	85 (54,1)	44 (53,9)	18 (51,4)	40 (44,9)
ЕКОГ 0	14 (100)	8 (5,1)	14 (17,1)	11 (31,4)	6 (6,7)
ЕКОГ 1	0	110 (70,1)	54 (65,9)	17 (48,6)	47 (52,8)
ЕКОГ 2	0	39 (24,8)	14 (17,1)	7 (20)	36 (40,4)
ЕКОГ 3	0	0	0	0	0
ЕКОГ 4	0	0	0	0	0
Артеріальна гіпертензія, n (%)	0	23 (14,7)	11 (13,4)	3 (8,6)	15 (16,9)
Гіперліпідемія (IIa, IIb, IV типу за Фридрексенном), n (%)	0	46 (29,3)	14 (17,1)	8 (22,9)	18 (20,2)
Цукровий діабет II типу, n (%)	0	6 (3,8)	5 (6,1)	0 (0,0)	4 (4,5)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>		27,25 ± 3,49	25,92 ± 3,80	23,48 ± 4,31	26,96 ± 4,08
Ожиріння, n (%)	0	21 (13,4)	7 (8,5)	1 (2,9)	10 (11,2)
Надмірна маса тіла, n (%)	2 (14,3)	48 (30,6)	23 (19,5)	4 (11,4)	37 (41,6)
Тютюнопаління, n (%)	1 (7,1)	11 (7,0)	3 (3,7)	1 (2,9)	5 (5,6)
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	108,95 ± 12,00	103,61 ± 18,46	103,77 ± 17,15	106,92 ± 15,80	101,54 ± 20,61
Hba1c, %	5,02 ± 0,77	5,31 ± 0,72	5,11 ± 0,78	5,05 ± 0,87	5,09 ± 0,74
Глюкоза, ммоль/л	4,44 ± 0,51	4,69 ± 0,62	4,61 ± 0,63	4,42 ± 0,69	4,68 ± 0,63
Креатинін, ммоль/л	74,32 ± 12,97	68,59 ± 13,24	68,38 ± 13,00	78,14 ± 19,59	70,31 ± 14,19
Загальний холестерин, ммоль/л	4,52 ± 0,73	4,92 ± 0,81	4,88 ± 0,88	4,48 ± 0,40	5,03 ± 0,80
ЛПНЩ, ммоль/л	2,81 ± 0,45	3,16 ± 0,84	2,58 ± 0,63	3,18 ± 0,36	2,92 ± 0,82
ЛПВЩ, ммоль/л	1,72 ± 0,29	1,32 ± 0,38	1,74 ± 0,95	1,12 ± 0,15	1,50 ± 0,34
САТ, мм рт.ст.	123,74 ± 12,21	119,18 ± 16,62	112,41 ± 34,28	119,49 ± 21,24	125,85 ± 13,28
ЧСС, за 1 хв	77,82 ± 9,01	79,70 ± 10,00	79,74 ± 12,07	76,86 ± 9,95	80,18 ± 9,26
Гемоглобін г/л	141,21 ± 15,26	119,17 ± 22,64	131,8 ± 12,15	134,11 ± 13,91	126,39 ± 14,97

ІМТ: індекс маси тіла; ШКФ: швидкість клубочкової фільтрації; Hba1c: глікований гемоглобін.

Показники часового та спектрального аналізу, які реєстрували протягом 24 годин у пацієнтів усіх груп і в контрольній групі, наведені в таблиці 2. Середні значення SDNN у хворих на ХЛЛ, НХЛ, ММ як удень ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p = 0,0005$  відповідно), так і вночі ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$  відповідно) були статистично нижчими порівняно з контрольною групою. Середні значення RMSDD у хворих на ХЛЛ і ММ удень ( $p = 0,016$ ,  $p = 0,032$  відповідно) і вночі ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,011$ ) були нижчими

порівняно з контрольною групою. Ці співвідношення вказують на зниження відносного рівня активності симпатичної ланки системи регуляції.

Не виявили суттєвої різниці за рівнем VLF між групами як вдень, так і вночі. У всіх групах хворих значення LF було суттєво нижчим у контрольній групі як вдень ( $p = 0,019$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p = 0,0009$  відповідно), так і вночі ( $p = 0,045$ ,  $p = 0,002$ ,  $p = 0,013$ ,  $p = 0,042$  відповідно). У порівнянні з контрольною групою значення

**Таблиця 2.** Показники вегетативної регуляції серцевого ритму у хворих після лікування лімфопроліферативних захворювань

Показники	Група контролю (n = 14)	Хворі на ХЛЛ (n = 157)	Хворі на ЛХ (n = 35)	Хворі на НХЛ (n = 82)	Хворі на ММ (n = 89)	p
SDNN <sub>d</sub> , мс	65,07 ± 13,97	51,05 ± 54,97	63,93 ± 12,39	35,77 ± 9,90	47,68 ± 15,64	p <sub>1-2</sub> = 0,018 p <sub>1-3</sub> = 0,793 p <sub>1-4</sub> < 0,0001 p <sub>1-5</sub> = 0,0005
SDNN <sub>n</sub> , мс	74,99 ± 9,11	52,81 ± 19,60	69,86 ± 13,76	55,99 ± 14,49	54,18 ± 21,78	p <sub>1-2</sub> < 0,0001 p <sub>1-3</sub> = 0,139 p <sub>1-4</sub> < 0,0001 p <sub>1-5</sub> < 0,0001
RMSDD <sub>d</sub> , мс	27,62 ± 12,06	18,47 ± 13,96	33,11 ± 11,70	26,24 ± 11,27	19,46 ± 13,24	p <sub>1-2</sub> = 0,016 p <sub>1-3</sub> = 0,161 p <sub>1-4</sub> = 0,739 p <sub>1-5</sub> = 0,032
RMSDD <sub>n</sub> , мс	32,34 ± 10,92	20,90 ± 11,84	35,05 ± 11,66	32,85 ± 11,16	23,44 ± 10,12	p <sub>1-2</sub> = 0,002 p <sub>1-3</sub> = 0,452 p <sub>1-4</sub> = 0,876 p <sub>1-5</sub> = 0,011
VLF <sub>d</sub> , мс <sup>2</sup>	1442,00 ± 490,96	705,42 ± 327,33	1564,9 ± 446,1	1410,21 ± 354,69	986,39 ± 390,75	p <sub>1-2</sub> < 0,0001 p <sub>1-3</sub> = 0,427 p <sub>1-4</sub> = 0,820 p <sub>1-5</sub> = 0,0045
VLF <sub>n</sub> , мс <sup>2</sup>	1527,50 ± 507,50	878,82 ± 324,63	1774,3 ± 648,89	1184,58 ± 316,49	892,21 ± 334,45	p <sub>1-2</sub> = 0,0002 p <sub>1-3</sub> = 0,170 p <sub>1-4</sub> = 0,0004 p <sub>1-5</sub> = 0,111
LF <sub>d</sub> , мс <sup>2</sup>	336,07 ± 92,56	192,49 ± 123,81	106,38 ± 153,19	171,93 ± 149,09	230,29 ± 90,51	p <sub>1-2</sub> < 0,0001 p <sub>1-3</sub> < 0,0001 p <sub>1-4</sub> < 0,0001 p <sub>1-5</sub> = 0,0009
LF <sub>n</sub> , мс <sup>2</sup>	401,21 ± 177,20	248,43 ± 134,34	159,58 ± 311,54	258,02 ± 129,65	293,20 ± 84,86	p <sub>1-2</sub> = 0,007 p <sub>1-3</sub> = 0,002 p <sub>1-4</sub> = 0,011 p <sub>1-5</sub> = 0,0418
HF <sub>d</sub> , мс <sup>2</sup>	222,43 ± 132,80	140,52 ± 139,90	164,44 ± 303,20	140,07 ± 70,56	151,29 ± 85,85	p <sub>1-2</sub> = 0,043 p <sub>1-3</sub> = 0,362 p <sub>1-4</sub> = 0,040 p <sub>1-5</sub> = 0,07
HF <sub>n</sub> , мс <sup>2</sup>	276,00 ± 91,75	231,73 ± 102,86	276,76 ± 597,02	218,84 ± 82,69	258,76 ± 63,56	p <sub>1-2</sub> = 0,106 p <sub>1-3</sub> = 0,994 p <sub>1-4</sub> = 0,044 p <sub>1-5</sub> = 0,508
LF/HF <sub>d</sub>	1,86 ± 0,22	1,60 ± 0,72	1,74 ± 1,18	1,62 ± 2,09	1,67 ± 0,53	p <sub>1-2</sub> = 0,004 p <sub>1-3</sub> = 0,570 p <sub>1-4</sub> = 0,332 p <sub>1-5</sub> = 0,0275
LF/HF <sub>n</sub>	1,74 ± 0,27	1,17 ± 0,74	1,89 ± 3,07	1,44 ± 1,34	1,18 ± 0,47	p <sub>1-2</sub> < 0,0001 p <sub>1-3</sub> = 0,779 p <sub>1-4</sub> = 0,082 p <sub>1-5</sub> < 0,0001

HF були нижчими у хворих на ХЛЛ ( $p = 0,043$ ) і НХЛ ( $p = 0,04$ ), що вказує на відносне збільшення еферентної вагусної активності.

Хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію поділили на групи залежно від наявності чи відсутності кардіоваскулярних подій протягом 36 місяців (таблиця 3). У 29 пацієнтів виявили прогресію основного захворювання, 5 хворих виключили з дослідження у зв'язку з тим, що не з'явилися на черговий візит. У 81 пацієнта (51,9 %) зафіксували 397 подій: 11 смертей, пов'язаних з кардіоваскулярною патологією, 218 кардіальних аритмій, 33 кардіальні ішемічні події, 9 інсультів, 64 випадки хронічної серцевої недостатності, 62 госпіталізації, пов'язані з кардіоваскулярними причинами. 29 хворих померли з причин, що не пов'язані з серцево-судинною патологією.

Не виявили значущої різниці між обома когортами хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію за демографічними характеристиками (вік, стать), факторами ризику (тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет II типу, індекс маси тіла, ожиріння), біохімічними показниками (креатинін, загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, глюкоза натще) й гемодинамічними параметрами (САТ, ДАТ, ЧСС).

Через 3 роки спостереження у групах із кардіоваскулярними подіями виявили статистично значущі розбіжності з показниками як на момент залучення в дослідження ( $SDNN_d$  ( $58,90 \pm 90,23$  мс та  $22,01 \pm 15,15$  мс;  $p < 0,001$ ),  $LF_d$  ( $193,33 \pm 120,24$  мс<sup>2</sup> та  $111,99 \pm 95,05$  мс<sup>2</sup>;  $p = 0,003$ ),  $LF_n$  ( $240,14 \pm 117,52$  мс<sup>2</sup> та  $178,53 \pm 173,27$  мс<sup>2</sup>;  $p = 0,035$ ),  $HF_d$  ( $132,75 \pm 110,06$  мс<sup>2</sup> та  $85,69 \pm 42,31$  мс<sup>2</sup>;  $p = 0,031$ ),  $HF_n$  ( $224,61 \pm 123,02$  мс<sup>2</sup> та  $104,38 \pm 79,38$  мс<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ )), так і з показниками групи пацієнтів без кардіоваскулярних подій через 3 роки спостереження ( $SDNN_d$  ( $22,01 \pm 15,15$  мс та  $40,19 \pm 69,11$  мс;  $p = 0,038$ ),  $SDNN_n$  ( $30,36 \pm 28,21$  мс та  $55,71 \pm 79,64$  мс;  $p = 0,02$ ),  $LF_d$  ( $111,99 \pm 95,05$  мс<sup>2</sup> та  $196,08 \pm 157,05$  мс<sup>2</sup>;  $p = 0,002$ ),  $LF_n$  ( $178,53 \pm 173,27$  мс<sup>2</sup> та  $266,18 \pm 176,40$  мс<sup>2</sup>;  $p = 0,036$ ),  $LF_d/HF_d$  ( $1,57 \pm 1,48$  та  $2,40 \pm 2,00$ ;  $p = 0,024$ )).

Під час регресійного аналізу за методом Кокса визначили, що незалежними предикторами кардіоваскулярних подій у хворих на лімфопрولیферативні захворювання були  $SDNN_d$ ,  $LF_n$ ,  $HF_n$  і показники потужності частотного спектра (таблиця 4).

## Обговорення

У пацієнтів дослідних груп показники часового та спектрального аналізу суттєво відрізнялися від контрольної групи, що вказує на зниження відносного рівня активності симпатичної ланки системи регуляції та відносне збільшення еферентної вагусної активності. Після досягнення регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії виявили незначні розбіжності за допомогою часового та спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму залежно від виникнення кардіоваскулярних подій, що ставить під сумнів застосування показників варіабельності серцевого ритму для прогнозу кардіоваскулярних подій як ізольованих маркерів.

**Таблиця 3.** Показники вегетативної регуляції серцевого ритму у хворих протягом 3 років після лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії залежно від кардіоваскулярних подій

Показники	Група з кардіоваскулярними подіями протягом 3 років (n = 57)	Група без кардіоваскулярних подій протягом 3 років (n = 100)	p
$SDNN_d$ , мс Візит 1 Візит 2 p	$58,90 \pm 90,23$ $22,01 \pm 15,15$ <0,001	$46,74 \pm 14,42$ $40,19 \pm 69,11$ 0,353	0,325 0,038
$SDNN_n$ , мс Візит 1 Візит 2 p	$50,27 \pm 18,58$ $30,36 \pm 28,21$ 0,08	$54,21 \pm 20,09$ $55,71 \pm 79,64$ 0,977	0,222 0,020
$RMSSD_d$ , мс Візит 1 Візит 2 p	$17,82 \pm 13,74$ $19,11 \pm 17,11$ 0,454	$18,83 \pm 14,14$ $16,97 \pm 14,80$ 0,053	0,665 0,559
$RMSSD_n$ , мс Візит 1 Візит 2 p	$20,35 \pm 12,53$ $17,26 \pm 14,06$ 0,273	$21,20 \pm 11,49$ $18,10 \pm 14,83$ 0,038	0,677 0,790
$VLF_d$ , мс <sup>2</sup> Візит 1 Візит 2 p	$688,11 \pm 418,46$ $583,49 \pm 429,46$ 0,347	$714,94 \pm 266,26$ $716,40 \pm 313,71$ 0,630	0,695 0,161
$VLF_n$ , мс <sup>2</sup> Візит 1 Візит 2 p	$784,85 \pm 362,49$ $747,97 \pm 923,76$ 0,941	$884,00 \pm 297,88$ $843,11 \pm 281,72$ 0,178	0,106 0,562
$LF_d$ , мс <sup>2</sup> Візит 1 Візит 2 p	$191,52 \pm 118,42$ $111,99 \pm 95,05$ 0,003	$193,03 \pm 127,26$ $196,08 \pm 157,05$ 0,852	0,988 0,002
$LF_n$ , мс <sup>2</sup> Візит 1 Візит 2 p	$240,14 \pm 117,52$ $178,53 \pm 173,27$ 0,035	$253,00 \pm 143,12$ $266,18 \pm 176,40$ 0,861	0,606 0,036
$HF_d$ , мс <sup>2</sup> Візит 1 Візит 2 p	$132,75 \pm 110,06$ $85,69 \pm 42,31$ 0,031	$144,80 \pm 154,23$ $98,32 \pm 66,03$ 0,024	0,471 0,173
$HF_n$ , мс <sup>2</sup> Візит 1 Візит 2 p	$224,61 \pm 123,02$ $104,38 \pm 79,38$ <0,001	$235,64 \pm 90,33$ $121,28 \pm 76,13$ <0,001	0,489 0,381
$LF_d/HF_d$ Візит 1 Візит 2 p	$1,73 \pm 0,84$ $1,57 \pm 1,48$ 0,245	$1,54 \pm 0,63$ $2,40 \pm 2,00$ <0,001	0,155 0,024
$LF_d/HF_n$ Візит 1 Візит 2 p	$1,30 \pm 1,01$ $2,48 \pm 3,12$ 0,150	$1,11 \pm 0,52$ $2,89 \pm 2,60$ <0,001	0,194 0,541

У хворих на лімфопрولیферативні захворювання за допомогою регресійного аналізу визначили  $SDNN_d$  і показники потужності частотного спектра як найбільш вагомими предикторами кардіоваскулярних подій, але порівняння їхньої предикторної цінності потребує додаткових досліджень.

**Таблиця 4.** Предиктори несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на лімфопроліферативні захворювання. Результати регресійного аналізу Кокса (наявність кардіоваскулярних подій проти їх відсутності)

Фактори, що визначені під час візиту 2	Відношення шансів	95 % ДІ	p
SDNN <sub>d</sub>	1,08	1,02–1,11	0,014
SDNN <sub>n</sub>	1,06	1,00–1,08	0,06
RMSSD <sub>d</sub>	1,04	1,00–1,06	0,06
RMSSD <sub>n</sub>	1,02	0,98–1,04	0,68
VLF <sub>d</sub> , мс <sup>2</sup>	1,01	0,99–1,02	0,80
VLF <sub>n</sub> , мс <sup>2</sup> p	1,00	0,97–1,01	0,87
LF <sub>d</sub> , мс <sup>2</sup> p	1,01	1,00–1,03	0,64
LF <sub>n</sub> , мс <sup>2</sup>	1,03	1,01–1,06	0,044
HF <sub>d</sub> , мс <sup>2</sup>	1,04	1,00–1,07	0,68
HF <sub>n</sub> , мс <sup>2</sup>	1,03	1,01–1,05	0,014
LF <sub>d</sub> /HF <sub>d</sub>	1,01	1,00–1,03	0,72
LF <sub>d</sub> /HF <sub>n</sub>	1,04	1,02–1,08	0,012

## Висновки

1. У пацієнтів після лікування лімфопроліферативних захворювань суттєво змінюється варіабельність серцевого ритму, що свідчить про зниження відносного рівня активності симпатичної ланки системи регуляції та збільшення еферентної вагусної активності.

2. У пацієнтів через 3 роки після регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії за допомогою часового та спектрального аналізу виявили порушення варіабельності серцевого ритму, що пов'язано з виникненням кардіоваскулярних подій. Перспективною є їхня комбінація з біологічними маркерами для прогнозу кардіоваскулярних подій після регресії лімфопроліферативних захворювань.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of Interest:** author has no conflict of interest to declare.

## Відомості про автора:

Самура Б. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторе:

Самура Б. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Information about author:

Samura B. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Крячок И.А. Хронический лимфолейкоз: новое в лечении. Подходы к терапии первой линии и их эволюция / И.А. Крячок // Клиническая онкология. – 2013. – №3. – С. 121–129.
- [2] Целуйко В.И. Холтеровское мониторирование в диагностике нарушения ритма и проводимости сердца / В.И. Целуйко, О.В. Радченко // Ліки України. – 2016. – №5–6(201–202). – С. 21–34.
- [3] Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability / L.C.M. Vanderlei, C.M. Pastre, R.A. Hoshi et al. // Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery. – 2009. – Vol. 24(2). – P. 205–217.
- [4] Cancer treatment and survivorship statistics / R. Siegel, C. DeSantis, K. Virgo et al. // Cancer J. Clin. – 2012. – Vol. 62(4). – P. 804–815.
- [5] Heart rate variability and diastolic heart failure / R. Arora, A. Krummerman, P. Vijayaraman et al. // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2004. – Vol. 27. – Issue 3. – P. 299–303.
- [6] Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction / H.V. Huikuri, M.J.P. Raatikainen, R. Moerch-Joergensen et al. // European Heart Journal. – 2009. – Vol. 30(6). – P. 689–698.

## References

- [1] Kriachok, I. A. (2013) Khronicheskij limfolejkoz: novoe v lechenii. Podkhody k terapii pervoj linii i ikh e'voljuciya [Chronic lymphocytic leukemia: new in treatment Approaches to the first-line treatment and their evolution]. *Klinicheskaya onkologiya*, 3(11), 121–129. [in Russian].
- [2] Tseluiko, V. I. & Radchenko, O. V. (2016) Kholterovskoe monitorirovanie v diagnostike narushenij ritma i provodimosti serdca [Holter monitoring in diagnosis of arrhythmias and asequence heart]. *Liky Ukrainy*, 5–6(201–202), 21–34. [in Russian].
- [3] Vanderlei, L. C., Pastre, C. M., Hoshi, R. A., Carvalho, T. D., & Godoy, M. F. (2009) Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 24(2), 205–217. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-76382009000200018>.
- [4] Siegel, R., DeSantis, C., Virgo, K., Stein, K., Mariotto, A., Smith, T., et al. (2012). Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J Clin.*, 62(4), 220–41.
- [5] Arora, R., Krummerman, A., Vijayaraman, P., Rosengarten, M., Suryadevara, V., Lejemtel, T., & Ferrick, K. J. (2004). Heart rate variability and diastolic heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol.*, 27(3), 299–303.
- [6] Huikuri, H. V., Raatikainen, M. J. P., Moerch-Joergensen et al., R., Hartikainen, J., Virtanen, V., Boland, J., et al. (2009) Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *European Heart Journal*, 30(6), 689–698. doi: 10.1093/eurheartj/ehn537.