



Конончук Н.Б.¹ ✉, Митьковская Н.П.^{1,2}

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Метод прогнозирования снижения фракции выброса левого желудочка на фоне комплексного лечения рака молочной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Конончук Н.Б. – концепция, дизайн исследования, обзор литературы, статистическая обработка; Митьковская Н.П. – редактирование.

Подана: 02.09.2024

Принята: 03.12.2024

Контакты: nataly.kon0303@yandex.ru

Резюме

Цель. Оценить динамику некоторых показателей систоло-диастолической функции правого и левого желудочка, эффективность назначения комбинации валсартана и карведилола в качестве первичной профилактики сердечно-сосудистой токсичности, разработать метод прогноза снижения фракции выброса на 10% и более.

Материалы и методы. В исследование включено 100 женщин, страдающих раком молочной железы (РМЖ), получивших комплексное лечение по поводу злокачественного новообразования. В зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ) и назначения кардиотропной терапии (КТТ) сформированы следующие группы: группа 1 (РМЖ) (n=55) – пациенты проходили динамическое наблюдение и не получали КТТ; группа 2 (РМЖ + КТТ) (n=25) – не страдали АГ, получали в качестве первичной профилактики комбинацию валсартана в дозе 40 мг, деленной на два приема, и карведилола в дозе 6,25 мг, деленной на два приема; группа 3 (РМЖ + АГ + КТТ) (n=20) – пациенты с диагностированной АГ 1–2-й степени, которым была назначена комбинация валсартана по 40 мг два раза в сутки и карведилола по 6,25 мг два раза в сутки с коррекцией доз для достижения целевого уровня артериального давления. При помощи множественной регрессии разработана модель прогноза снижения фракции выброса на 10% и более. Построение и оценка работоспособности модели проводились в группе 1 (РМЖ).

Результаты. В группе без назначения КТТ выявлено снижение фракции выброса, ремоделирование и ухудшение релаксации левого желудочка, отрицательная динамика показателей систоло-диастолической функции правого желудочка. Выявлены предикторы снижения фракции выброса на 10% и более: исходные данные уровня систолического артериального давления, отношения скоростей движения фиброзного кольца трикуспидального клапана, фракции выброса, скорости циркулярного сокращения волокон миокарда. Получено регрессионное уравнение. При точке отсечения 0,5 разработанная прогностическая модель обладает высокой чувствительностью – 91,7% и специфичностью – 92,6%.



Заключение. Назначение комбинации валсартана и карведилола является эффективным методом профилактики сердечно-сосудистой токсичности, связанной с терапией рака как у пациентов с артериальной гипертензией, так и у нормотензивных лиц. Разработанная прогностическая модель позволит с высокой долей вероятности выявлять пациентов с повышенным риском развития сердечно-сосудистой токсичности, связанной с терапией РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, кардиотоксичность, фракция выброса, модель прогноза, антрациклины

Kananchuk N.¹ ✉, Mitkovskaya N.^{1,2}

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Method for Predicting a Decrease in Left Ventricular Ejection Fraction in Comprehensive Treatment of Breast Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kananchuk N. – concept, research design, literature review, statistical processing; Mitkovskaya N. – editing.

Submitted: 02.09.2024

Accepted: 03.12.2024

Contacts: nataly.kon0303@yandex.ru

Abstract

Purpose. To evaluate changes of systolic-diastolic function of the right and left ventricle and the effectiveness of prescribing valsartan and carvedilol combination as the primary prevention of cardiotoxicity, and to elaborate a method for predicting left ventricular ejection fraction changes.

Materials and methods. A total of 100 women with breast cancer were included in the study. The patients received combined treatment for breast malignancy. The following groups was formed: group 1 (BC) (n=55) included patients who were under continuous follow-up and did not receive cardiotropic therapy; group 2 (BC + CTT) (n=25) included patients with no hypertension who received as primary prevention the combination of valsartan 40 mg divided into two doses, and carvedilol 6.25 mg divided into two doses; group 3 (BC + AH + CTT) (n=20) included patients with diagnosed hypertension of 1–2 degrees who were prescribed the combination of valsartan 40 mg twice a day and carvedilol 6.25 mg twice a day with doses correction. A model for predicting a reduction in ejection fraction of 10% or more was created using multiple regression. The model building and its performance evaluating was carried out in group 1 (BC).

Results. A decrease in ejection fraction, remodeling and deterioration of left ventricular relaxation, and negative changes in right ventricular systolic-diastolic function were revealed in the group without cardiotropic therapy. Predictors of ejection fraction decrease by 10% and more were identified as follows: baseline data of systolic blood pressure level,

ratio of tricuspid valve fibrous ring and ejection fraction velocities, and myocardial fibers circular contraction velocity. A regression equation was obtained. With a cutoff point of 0.5, the created prognostic model demonstrated a high sensitivity (91.7%) and specificity (92.6%).

Conclusion. Prescribing cardiotropic therapy in the form of valsartan and carvedilol combination is an effective method of preventing cardiovascular toxicity associated with cancer therapy in both patients with arterial hypertension and normotensive subjects. The designed prognostic model will allow identifying with a high degree of probability patients at increased risk of cardiovascular toxicity associated with breast cancer therapy.

Keywords: breast cancer, cardiotoxicity, ejection fraction, prognosis model, anthracyclines

■ ВВЕДЕНИЕ

Доксорубин является одним из наиболее широко используемых в комплексной терапии рака молочной железы (РМЖ) антрациклином. Несмотря на свою высокую эффективность, применение препарата связано с риском возникновения сердечно-сосудистой токсичности (ССТ), что может ограничивать его дальнейшее использование. Развитие кардиоваскулярных осложнений на фоне его применения приводит в будущем к ухудшению качества жизни онкологических пациентов [1–3].

Известны следующие механизмы кардиотоксичности антрациклинов [1–3]:

1. Активация окислительного и нитрозативного стресса. При использовании антрациклинов происходит усиленное образование свободных радикалов и активных форм азота, повреждающих клеточные мембраны, белки и ДНК кардиомиоцитов, что приводит к развитию кардиомиопатии.
2. Нарушение митохондриальной функции. Доксорубин вызывает дисфункцию митохондрий, нарушение внутриклеточного энергетического баланса, снижение синтеза аденозинтрифосфата, необходимого для нормальной работы сердца, перегрузку железом митохондрий, усиливающую окислительный стресс и разрушение мембран, что способствует гибели кардиомиоцитов.
3. Воспаление. При использовании антрациклинов увеличивается уровень провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли – α , интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, активируется нуклеарный фактор – κ B). Сочетание провоспалительных цитокинов со свободными радикалами активизирует пироптоз и, соответственно, повреждение кардиомиоцитов.

Факторы риска развития сердечно-сосудистой дисфункции, связанной с применением антрациклинов [1–3]:

1. Дозозависимость. В литературе указывается на развитие кардиотоксических эффектов при использовании дозы более 450 мг/м². Однако известно о выявлении морфологических изменений миокарда даже при получении пациентом 200 мг/м² препарата.
2. Режим дозирования. Установлено, что 6-часовая продленная инфузия доксорубина снижает риск развития сердечной недостаточности, субклинического повреждения сердца и изменений в биоптате по сравнению с болюсным введением.
3. Возраст. Пациенты старше 65 лет и младше 18 лет имеют более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений на фоне лечения антрациклинами.



4. Наличие сопутствующих заболеваний. Артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД), ожирение, дислипидемия, заболевания печени и почек являются факторами риска развития ССТ и требуют коррекции еще на этапе планирования противоопухолевой терапии.
5. Комбинированная противоопухолевая терапия. Ряд химиотерапевтических препаратов, например, таких как трастузумаб, или проведение лучевой терапии (ЛТ) могут оказывать дополнительный кардиотоксический эффект за счет синергичного негативного влияния на митохондриальную функцию, приводя к увеличению окислительного стресса, нарастанию воспаления и апоптозу кардиомиоцитов.

По срокам развития различают острую и хроническую ССТ, ассоциированную с применением доксорубина. Острая встречается с частотой от 1 до 11% случаев, напоминает острый миокардит и может развиваться в течение нескольких дней после приема химиотерапевтического препарата. Сроки манифестации хронической антрациклининдуцированной кардиотоксичности после завершения терапии рака варьируют от месяца до 10 и более лет с преобладанием в клинической картине кардиомиопатии с необратимым снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) более 10% и симптомами сердечной недостаточности (СН) [2].

Несмотря на подобное разделение при классификации ССТ, научное сообщество указывает на непрерывность процесса повреждения миокарда, связанного с токсичностью антрациклинов, который начинается с развития дефектов мембран кардиомиоцитов и сопровождается прогрессирующим ухудшением функции сердца, постепенно приводя к клиническим проявлениям хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2].

Ведущие специалисты в сфере кардиоонкологии Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Республики Беларусь склоняются к необходимости разработки мероприятий, направленных на профилактику и минимизацию развития негативных кардиоваскулярных эффектов противоопухолевой терапии [4, 5].

Основные современные стратегии по снижению кардиоваскулярной токсичности направлены на мониторинг сердечной функции в период лечения рака с антрациклинсодержащими схемами полихимиотерапии (ПХТ) при помощи проведения эхокардиографии и других методов визуализации миокарда. Рекомендуются применение персонализированного подхода, заключающегося в оценке индивидуальных рисков и выборе оптимальной схемы противоопухолевой терапии с учетом состояния здоровья пациента и, при необходимости, применение альтернативных, менее кардиотоксичных методов лечения рака [1–5].

При выявлении высокого риска развития ССТ рекомендуется раннее использование кардиопротекторных средств. Доказанным эффектом обладает декстрозан – хелатор железа. Однако его применение ограничено рядом побочных эффектов. Несмотря на недостаточное количество крупномасштабных исследований, в клинической практике рекомендуется назначение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и β -адреноблокаторов. В мировой литературе упоминаются единичные наблюдения по использованию препаратов данных групп у онкологических пациентов с низким риском развития ССТ, где установлено снижение кардиотоксического воздействия антрациклинов на миокард ЛЖ при их применении [1–3].

Таким образом, требуется продолжение и проведение новых клинических исследований по оценке эффективности назначения кардиотропной терапии (КТТ) в качестве первичной профилактики антрациклиндуцированной ССТ пациентам с низким риском, а также выявлению индивидуальных особенностей организма для установления предрасположенности к развитию кардиотоксичности.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить динамику некоторых показателей систоло-диастолической функции правого и левого желудочка, эффективность назначения комбинации валсартана и карведилола в качестве первичной профилактики сердечно-сосудистой токсичности, разработать метод прогноза снижения фракции выброса на 10% и более.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2013 по 2020 г. проведено проспективное контролируемое рандомизированное одноцентровое исследование на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с включением 100 женщин в возрасте 45,0 (41,0; 49,0) года, получивших комплексное лечение РМЖ: хирургическое лечение, различные антрациклинсодержащие схемы ПХТ, ЛТ. Суммарная доза антрациклина (доксорубицина) составила 240,43 (215,05; 295,33) мг/м². По показаниям 47 женщинам (48,5%) была проведена послеоперационная дистанционная ЛТ на область грудной клетки и зону регионарных лимфоузлов на стороне поражения.

Обязательным критерием включения в исследование было полученное подписанное письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании, одобренное Этическим комитетом РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

Пациенты не включались / исключались из исследования при выявлении АГ выше 2-й ст., клапанной патологии сердца, кардиомиопатии различного генеза с клиническими проявлениями ХСН, хронических форм ИБС, СД и другой патологии эндокринных желез с нарушением функции, заболеваний печени и почек с выраженным нарушением функций, использования до включения в исследование лекарственных препаратов и манипуляций с доказанным кардиотоксическим эффектом, а также при отказе пациента от участия / продолжения участия в исследовании.

В зависимости от наличия АГ и назначения КТТ сформированы следующие группы:

- группа 1 (РМЖ) (n=55) – пациенты проходили динамическое наблюдение и не получали КТТ;
- группа 2 (РМЖ + КТТ) (n=25) – не страдали АГ, получали в качестве первичной профилактики комбинацию валсартана в дозе 40 мг, деленной на два приема, и карведилола в дозе 6,25 мг, деленной на два приема;
- группа 3 (РМЖ + АГ + КТТ) (n=20) – пациенты с диагностированной АГ 1–2-й степени, которым была назначена комбинация валсартана по 40 мг два раза в сутки и карведилола по 6,25 мг два раза в сутки с коррекцией доз для достижения целевого уровня артериального давления (АД).

Все пациенты исходно до включения в исследование, а также после каждого курса ПХТ и по завершении лечения РМЖ прошли комплексное обследование сердечно-сосудистой системы: сбор анамнеза и жалоб, объективный осмотр,



регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, исследование вариабельности сердечного ритма.

Все ультразвуковые исследования выполнялись на аппарате Accuvix XG – RUS (Samsung Medison, Корея) с использованием ультразвукового датчика 3,5 МГц для ЭхоКГ. Исследование проводилось в М-, В-модальном, импульсно-волновом, постоянно-волновом, тканевом, цветном доплеровском режимах. В динамике определялись показатели систоло-диастолической функций и ремоделирования ЛЖ (конечно-систолический объем (КСО), конечно-диастолический объем (КДО), ударный объем (УО), ФВ по Симпсону, индексы сферичности в систолу (ИСс) и диастолу (ИСд), интегральный индекс ремоделирования ЛЖ (ИСИР), скорость циркулярного сокращения волокон миокарда (V_{cf}), отношение пиковых скоростей трансмитрального кровотока (E/A), отношение ранней и поздней скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана (Em/Am), отношение пиковой скорости трансмитрального кровотока к ранней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (E/Em), передне-задний размер и объем левого предсердия (ЛП) с индексацией на площадь поверхности тела (ППТ), систоло-диастолической функций ПЖ: передне-задний размер правого желудочка (ПЖ), среднее давление в легочной артерии (ДЛАср.), амплитуда движения (ТАР_{PS}) и систолическая скорость (Стк) экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана, отношение транстрикуспидальных пиковых скоростей в раннюю и позднюю диастолу (E_{tk}/A_{tk}), отношение ранней и поздней скоростей движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (Em/Am_{tk})).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась при помощи пакета прикладных программ Statistica 10.0, Excel for Windows 8,1. Для описания переменных использовались методы непараметрической статистики, данные представлены в виде медианы (Me), 25% и 75% процентилей. Достоверность межгрупповых различий оценивалась по U-критерию Манна – Уитни для несвязанных групп и критерию Уилкоксона для проверки различий между двумя выборками парных измерений. Для выявления связи между признаками применялся корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Для прогнозирования снижения ФВ по Симпсону на 10% и более к завершению лечения РМЖ была применена многофакторная логистическая регрессия. Для отбора информативных признаков использовались корреляционный и однофакторный логистический анализы.

Оценка качества прогностической модели проведена при помощи ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) с построением ROC-кривой.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

К этапу завершения комплексного лечения РМЖ в группе лиц, не получавших КТТ, отмечалось достоверное изменение показателей, определяющих систоло-диастолическую функцию и ремоделирование ЛЖ, что проявилось статистически значимым изменением ряда показателей (табл. 1).

В результате проведенного исследования выявлено, что применение кардиотоксических методов лечения РМЖ у нормотензивных пациентов без КТТ привело

Таблица 1
Динамика показателей систоло-диастолической функции и ремоделирования левого желудочка на разных этапах лечения рака молочной железы
Table 1
Changes in indicators of systolic-diastolic function and remodeling of the left ventricle at different stages of breast cancer treatment

Показатель	Группа 1 (РМЖ), n=55		Группа 2 (РМЖ + КТТ), n=25		Группа 3 (РМЖ + АГ + КТТ), n=20		p-уровень
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
КДО, мл	86,0 (74,0; 100,0)	88,0 (70,0; 108,0)	86,0 (65,0; 111,0)	75,0 (65,0; 92,0)	99,5 (81,5; 116,5)	99,5 (79,0; 111,5)	p ₁ =0,088 p ₂ =0,146 p ₃ =0,502
КСО, мл	29,0 (25,0; 34,0)	32,0 (28,0; 39,0)	30,0 (21,0; 47,0)	29,0 (20,0; 36,0)	38,5 (31,0; 49,0)	31,5 (27,5; 40,0)	p ₁ =0,004 p ₂ =0,198 p ₃ =0,134
УО, мл	57,0 (48,0; 67,0)	55,0 (43,0; 68,0)	57,5 (44,0; 70,5)	49,0 (46,0; 56,0)	64,5 (52,0; 72,0)	62,0 (50,5; 73,0)	p ₁ =0,047 p ₂ =0,077 p ₃ =0,952
ФВ, %	66,0 (62,0; 71,0)	60,0 (57,0; 66,0)	66,0 (60,0; 68,0)	65,0 (61,0; 71,0)	62,5 (58,0; 65,5)	64,0 (62,5; 67,5)	p ₁ <0,001 p ₂ =0,964 p ₃ =0,062
ИСс	0,4 (0,4; 0,5)	0,5 (0,4; 0,5)	0,4 (0,4; 0,5)	0,4 (0,4; 0,5)	0,5 (0,4; 0,6)	0,5 (0,4; 0,5)	p ₁ <0,001 p ₂ =0,353 p ₃ =0,411
ИСд	0,6 (0,5; 0,6)	0,6 (0,5; 0,6)	0,6 (0,5; 0,6)	0,6 (0,5; 0,6)	0,6 (0,6; 0,7)	0,6 (0,6; 0,7)	p ₁ =0,004 p ₂ =0,059 p ₃ =0,523
ИСИР	1,2 (1,1; 1,3)	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,3)	1,2 (1,1; 1,3)	1,0 (0,9; 1,1)	1,1 (1,0; 1,2)	p ₁ <0,001 p ₂ =0,853 p ₃ =0,185
Vcf, см/с ⁻¹	1,5 (1,4; 1,7)	1,5 (1,3; 1,7)	1,5 (1,3; 1,9)	1,7 (1,5; 1,9)	1,4 (1,1; 1,6)	1,5 (1,2; 1,6)	p ₁ =0,135 p ₂ =0,264 p ₃ =0,687
ЛП, передне-задний размер, мм	34,00 (31,0; 36,0)	35,0 (31,0; 38,0)	33,0 (29,0; 37,0)	34,0 (30,0; 37,0)	38,5 (37,0; 39,5)	36,0 (3,0; 39,5)	p ₁ =0,024 p ₂ =0,557 p ₃ =0,296
ЛП, объем, см ³	23,0 (20,4; 29,1)	25,4 (19,9; 29,2)	23,9 (18,7; 27,9)	23,6 (20,2; 27,7)	31,9 (29,9; 42,1)	28,2 (25,5; 37,6)	p ₁ =0,0191 p ₂ =0,819 p ₃ =0,079
ЛП, объем/ППТ, см ³ /м ²	13,2 (12,0; 15,3)	14,2 (12,4; 15,7)	13,1 (10,8; 15,7)	13,8 (11,1; 16,1)	17,1 (14,5; 19,1)	13,8 (12,8; 16,6)	p ₁ =0,388 p ₂ =0,527 p ₃ =0,040
Е/А, м/с	1,4 (1,1; 1,7)	1,2 (1,1; 1,5)	1,6 (1,4; 1,8)	1,3 (1,2; 1,5)	1,2 (1,0; 1,4)	1,2 (1,0; 1,3)	p ₁ =0,005 p ₂ =0,018 p ₃ =0,684
Em/Am, см/с	1,4 (1,2; 1,7)	1,2 (1,0; 1,6)	1,4 (1,2; 1,6)	1,4 (1,3; 1,8)	1,1 (0,8; 1,2)	1,0 (0,8; 1,3)	p ₁ <0,001 p ₂ =0,247 p ₃ =0,196
Е/Em	5,3 (4,4; 6,4)	5,3 (4,3; 6,4)	5,0 (4,4; 5,7)	4,8 (4,0; 5,3)	5,6 (4,9; 8,1)	5,5 (4,2; 6,6)	p ₁ =0,676 p ₂ =0,109 p ₃ =0,033

к увеличению КСО на 16,7%, ИСс на 6,5% и ИСд на 3,9%, снижению ФВ на 5,9%, ИСИР на 8,0%. В группах, где назначалась КТТ, не обнаружено изменений вышеуказанных показателей.

При оценке диастолической функции ЛЖ у нормотензивных пациентов без КТТ установлено снижение Е/А на 10,0%, Е_м/А_{тк} на 11,6%, увеличение передне-заднего размера ЛП на 3,1%. У пациентов с АГ к завершению лечения рака выявлено достоверное снижение объема ЛП, индексированного на ППТ и Е/Е_м, что указывает на улучшение релаксации миокарда ЛЖ на фоне назначения КТТ в качестве терапии сопровождения.

Динамика показателей систоло-диастолической функции ПЖ на разных этапах лечения РМЖ отражена в табл. 2.

В результате проведенного исследования выявлено достоверное увеличение передне-заднего размера ПЖ, ДЛАСр., снижение Е_{тк}/А_{тк}, Е_{м_{тк}}/А_{м_{тк}}, что указывает на негативное влияние противоопухолевых методов лечения на систоло-диастолическую функцию ПЖ. В группах с назначением КТТ статистически значимых изменений линейных размеров ПЖ и скоростных характеристик на трикуспидальном клапане не выявлено. Однако отмечено увеличение ДЛАСр. в группе с АГ, что требует дальнейшего наблюдения для определения влияния противоопухолевой терапии на правые отделы сердца на фоне сопутствующей патологии.

Таблица 2
Динамика показателей систоло-диастолической функции правого желудочка на разных этапах
лечения рака молочной железы
Table 2
Changes in indicators of systolic-diastolic function and remodeling of the right ventricle at different
stages of breast cancer treatment

Показатель	Группа 1 (РМЖ), n=55		Группа 2 (РМЖ + КТТ), n=25		Группа 3 (РМЖ + АГ + КТТ), n=20		p-уровень
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
ПЖ, передне-задний размер, мм	27,0 (24,0; 28,0)	28,0 (26,0; 30,0)	27,0 (25,0; 29,0)	27,0 (24,5; 28,0)	30,0 (28,0; 31,0)	30,0 (24,5; 31,0)	p ₁ =0,027 p ₂ =0,148 p ₃ =0,554
TAPs, мм	26,0 (23,0; 27,0)	25,0 (22,0; 27,0)	25,0 (23,0; 29,0)	27,0 (23,0; 29,0)	27,0 (23,5; 30,0)	25,5 (24,5; 27,5)	p ₁ =0,142 p ₂ =0,215 p ₃ =0,592
Стк, см/с	13,2 (13,0; 15,0)	13,0 (12,0; 14,0)	14,0 (13,0; 15,0)	13,0 (13,0; 14,0)	13,1 (11,35; 14,0)	14,0 (12,5; 15,4)	p ₁ =0,083 p ₂ =0,320 p ₃ =0,234
Е _{тк} /А _{тк}	1,5 (1,2; 1,8)	1,3 (1,2; 1,8)	1,5 (1,3; 1,9)	1,4 (1,3; 1,6)	1,3 (1,1; 1,4)	1,3 (1,0; 1,3)	p ₁ =0,083 p ₂ =0,119 p ₃ =0,856
Е _{м_{тк}} /А _{м_{тк}}	1,2 (1,1; 1,3)	1,0 (0,8; 1,1)	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (0,8; 1,3)	0,9 (0,7; 1,0)	0,9 (0,8; 1,1)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,558 p ₃ =0,420
ДЛАСр., мм рт. ст.	13,5 (9,9; 18,2)	15,0 (11,7; 19,0)	10,8 (8,1; 16,7)	14,8 (12,2; 17,0)	14,15 (9,0; 17,0)	18,0 (11,7; 23,0)	p ₁ =0,027 p ₂ =0,123 p ₃ =0,040

Метод прогнозирования снижения фракции выброса по Симпсону после окончания лечения

Согласно рекомендациям ЕОК и клинического руководства по кардиоонкологии (Республика Беларусь) [4, 5] одним из проявлений ССТ является бессимптомное снижение ФВ на 10% и более. В связи с этим в исследовании в качестве риска развития кардиотоксичности была принята динамика этого показателя.

Для решения задачи прогнозирования снижения ФВ ЛЖ по Симпсону применили множественную логистическую регрессию. Выбор этого метода обусловлен наличием дискретных и непрерывных переменных, малым количеством наблюдений по сравнению с числом анализируемых признаков.

Построение и оценка работоспособности модели проводились в группе 1 (РМЖ). Для получения наибольшей прогностической точности проведено разделение всей выборки ($n=55$ чел.) на обучающую ($n=40$ чел., 72,73% наблюдений) и экзаменационную ($n=15$ чел., 27,27% наблюдений) [6, 7]. Модель создавалась на обучающей выборке с соблюдением условия наличия десяти наблюдений на одну переменную [7, 8].

Для отбора предикторов были применены корреляционный и однофакторный логистический регрессионный анализы.

С целью выявления параметров, имеющих связь с исходом «снижение ФВ на 10% и более», проведен корреляционный анализ для выявления связи этого показателя с антропометрическими и объективными данными, дозами назначенного доксорубина, показателями инструментальных методов обследования, где выявлена статистически значимая динамика к окончанию противоопухолевой терапии [8].

Для исхода «да» принято значение 1, для исхода «нет» – 0.

Проведен анализ для выявления связи между 46 показателями и исходом. Выявлена статистически значимая умеренная корреляция между переменной «снижение ФВ на 10% и более» и исходными данными ФВ ($\rho=0,51$, $p<0,05$), слабая с ИСИР ($\rho=0,34$, $p<0,05$), Vcf ($\rho=0,27$, $p<0,05$).

Учитывая коэффициент корреляции $r=0,58$, $p<0,05$ между ФВ и ИСИР, а также односторонненность показателей, было принято решение в модель включить ФВ и Vcf, исключая ИСИР.

С целью выявления предикторов для модели проведен однофакторный логистический анализ с оставшимися данными, которые не имели статистически значимой корреляции с переменной исхода [8]. Для отбора переменных применялся уровень значимости $p<0,1$. Таким образом, ориентируясь на максимальный показатель статистики Вальда и его уровень значимости ($p<0,1$), из 42 переменных отобраны еще несколько параметров: систолическое АД, Em_{TK}/Am_{TK} , ФВ и Vcf, имеющие наиболее сильную взаимосвязь с переменной исхода [8].

Для исключения коллинеарности отобранных данных проведен корреляционный анализ. Выявлена статистически значимая слабая связь между ФВ и АД ($\rho=0,353$, $p<0,05$). Сильной взаимосвязи ($\rho\geq 0,7$) не выявлено, что указывает на возможность включения всех отобранных предикторов в модель [7].

С целью прогнозирования снижения ФВ ЛЖ по Симпсону на 10% и более на основании исходных данных пациента при помощи множественного регрессионного анализа построено уравнение регрессии. Характеристика переменных, включенных в уравнение, отражена в табл. 3.

Таблица 3
Характеристика переменных регрессионного уравнения
Table 3
Characteristics of regression equation variables

Переменная	Коэффициент регрессии	р-уровень	Статистика критерия χ^2 -Вальда	Отношение шансов, 95% ДИ
Свободный член	-16,3025	0,31	–	–
АД, мм рт. ст.	-0,1251494	0,08	3,25	0,88 (0,77; 1,02)
ФВ,%	0,4198602	0,02	5,53	1,52 (1,06; 2,19)
Vcf, см/с ⁻¹	5,245469	0,1	2,84	189,7 (0,34; 10519,3)
Em _{тк} /Am _{тк} , см/с	-6,288073	0,08	3,34	0,002 (0,00; 2,00)

Как показано в табл. 3, значимый коэффициент регрессии выявлен только у ФВ. При помощи обратного метода отбора переменных каждый незначимый предиктор исключался из модели. Это приводило к ухудшению общей прогностической значимости регрессионного уравнения, снижению чувствительности и специфичности. В связи с этим было принято решение включить в регрессионное уравнение все вышеуказанные переменные.

Таким образом, вероятность (Y) снижения ФВ на 10% и более к окончанию противоопухолевой терапии, будет вычисляться по формуле:

$$Y = \frac{\exp(b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_4)}{1 + \exp(b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_4)},$$

где $b_0 = -16,3025$; $b_1 = -0,1251494$; $b_2 = -6,288073$; $b_3 = 0,4198602$; $b_4 = 5,245469$;

Y – вероятность снижения ФВ на 10% и более;

X_1 – АД систолическое, мм рт. ст.;

X_2 – Em_{тк}/Am_{тк}, см/с;

X_3 – ФВ, %;

X_4 – Vcf, см/с⁻¹.

Для оценки общей прогностической точности модели применены следующие характеристики: логарифм отношения правдоподобия (2 log правдоподобия) в качестве показателя суммарного отклонения ожидаемой частоты сочетания значений признаков от эмпирической частоты, χ^2 , указывающий на силу влияния независимых переменных на зависимую, р-уровень значимости уравнения. В табл. 4 отражены значения данных характеристик.

Уровень всех показателей построенного регрессионного уравнения указывает на адекватность модели в целом.

Таблица 4
Значения показателей, характеризующих полученную модель
Table 4
Values of indicators characterizing the resulting model

Показатель	Значение
2 log правдоподобия	19,15532
χ^2	29,714
р-уровень	0,0000056

Таблица 5
Таблица классификации
Table 5
Classification table

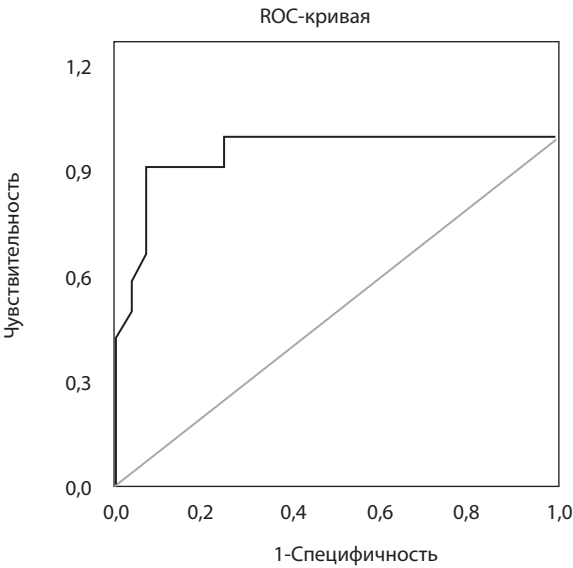
Наблюдаемое снижение на 10% и более	Предсказанные		
	Снижение на 10% и более		Процент правильных
	нет	да	
Нет	26	2	92,9
Да	1	11	91,7
Общая процентная доля			92,5

Следующий этап оценки качества прогностической значимости полученного уравнения – построение таблицы классификации, в которой отражено количество правильных предсказаний для зависимой переменной «исход».

Построенная модель позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью правильно предсказать «снижение ФВ на 10% и более» (91,7% и 92,9% соответственно).

Для оценки качества построенной модели выполнен анализ остатков. Выявлено распределение, близкое к нормальному, среднее значение стремится к нулю, что указывает на максимальное приближение предсказанных значений к наблюдаемым и, соответственно, на адекватность полученной модели.

С целью проведения оценки прогностической значимости построенной логистической регрессии, способности модели выявлять отрицательные и положительные результаты, применили анализ ROC-кривой.



ROC-кривая для прогностической модели, построенной на данных обучающей выборки
Predictive model ROC curve built using training set data



Для этого предсказанные вероятности были сохранены в качестве новой переменной, а затем использовались для построения ROC-кривой. Исход «снижение ФВ на 10% и более» выступил в качестве переменной классификации.

На рисунке представлен график ROC-кривой, на котором отражена зависимость верно классифицированных положительных наблюдений от доли ложноположительно классифицированных.

При точке отсечения 0,5 построенная модель обладает высокой чувствительностью – 91,7% и специфичностью – 92,6%. Количественной интерпретацией ROC-анализа является значение AUC, равное 0,91, что также указывает на хорошее качество разработанной модели.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении исследования установлено, что комплексное лечение рака молочной железы способствует снижению фракции выброса, ремоделированию и ухудшению релаксации левого желудочка, негативно сказывается на некоторых показателях, отвечающих за систоло-диастолическую функцию правого желудочка. Назначение кардиотропной терапии в виде комбинации валсартана и карведилола является эффективным методом профилактики сердечно-сосудистой токсичности, связанной с терапией рака как у пациентов с артериальной гипертензией, так и нормотензивных лиц.

Выявлены предикторы снижения фракции выброса на 10% и более: исходные данные уровня систолического артериального давления, отношения скоростей движения фиброзного кольца трикуспидального клапана, фракции выброса, скорости циркулярного сокращения волокон миокарда. Получено регрессионное уравнение. При точке отсечения 0,5 разработанная прогностическая модель обладает высокой чувствительностью – 91,7% и специфичностью – 92,6%, что позволит с высокой долей вероятности выявлять пациентов с повышенным риском развития сердечно-сосудистой токсичности, связанной с терапией рака молочной железы.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Belger C, Abrahams C, Imamdin A, Lecour S. Doxorubicin-induced cardiotoxicity and risk factors. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2023 Dec 27;50:101332. doi: 10.1016/j.ijcha.2023.101332
2. Vitale R. Role of Oxidative Stress and Inflammation in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Brief Account. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 8;25(13):7477. doi: 10.3390/ijms25137477
3. Carrasco R, Castillo RL, Gormaz JG, et al. Role of Oxidative Stress in the Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Effects of Preventive Strategies. *Oxid Med Cell Longev.* 2021 Jan 25;2021:8863789. doi: 10.1155/2021/8863789
4. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022 Nov 1;43(41):4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244. Erratum in: *Eur Heart J.* 2023 May 7;44(18):1621. doi: 10.1093/eurheartj/ehad196
5. Sudzhaeva O.A. *Cardio-oncology: clinical guide.* Minsk: Professional Editions, 2024;130 p. (In Russ.)
6. Luchinin A.S., Lyanguzov A.S. Logistic regression model for predicting mortality in the intensive care unit: problems and solutions. *Kach. wedge. pract.* 2022;2:13–20. (In Russ.)
7. Belyaev A.M., Mikhnin A.E., Belyaev M.V. *ROC analysis and logistic regression in MedCalc: textbook. manual for doctors and students in the system of higher and additional professional education Rogachev.* St. Petersburg: National Medical Research Center of Oncology named after. N.N. Petrova, 2023; 36 p. (In Russ.)
8. Lang T.A., Cecik M. *How to describe statistics in medicine. An annotated guide for authors, editors and reviewers.* M.: Practical Medicine, 2011; 480 p. (In Russ.)