

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1625>

# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ КАРДИОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.Б. Конончук<sup>1,2</sup>, Е.Б. Петрова<sup>1,3</sup>, Е.М. Балыш<sup>1</sup>, С.Н. Конончук<sup>4</sup>, М.С. Абрамович<sup>5</sup>,  
С.Ю. Смирнов<sup>6</sup>, Е.А. Гудковская<sup>6</sup>, Н.П. Митьковская<sup>1,3</sup>

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь<sup>1</sup>

Учреждение здравоохранения «Городская больница скорой медицинской помощи», г. Минск, Республика Беларусь<sup>2</sup>

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь<sup>3</sup>

Государственное учреждение «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь<sup>4</sup>

Учреждение Белорусского государственного университета «Научно-исследовательский институт прикладных проблем математики информатики», г. Минск, Республика Беларусь<sup>5</sup>

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова», г. Минск, Республика Беларусь<sup>6</sup>

УДК 618.19-006.6-085.27-084:615.322:615.224

**Ключевые слова:** кардиотоксичность, полихимиотерапия, рак молочной железы, фракция выброса.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Н.Б. Конончук, Е.Б. Петрова, Е.М. Балыш, С.Н. Конончук, М.С. Абрамович, С.Ю. Смирнов, Е.А. Гудковская, Н.П. Митьковская. Современные подходы к медицинской профилактике кардиотоксических эффектов комплексного лечения рака молочной железы. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1625–1636.

**Цель.** Изучить влияние комплексного лечения рака молочной железы (РМЖ) на показатели структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС), разработать модель прогноза фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по Симпсону после окончания противоопухолевой терапии на основании лабораторно-инструментальных данных, полученных до начала лечения РМЖ.

**Методы.** Проведено обследование ССС 100 женщин, получивших комплексное лечение РМЖ: оперативное вмешательство, полихимиотерапию (ПХТ) с доксорубицином, лучевую терапию (ЛТ). В зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ) и назначения кардиотропной терапии (КТТ), комбинации валсартана и карведилола, пациенты разделены на группы: группа РМЖ, группа РМЖ+КТТ, группа РМЖ+АГ+КТТ.

**Результаты.** У пациентов после окончания комбинированного лечения РМЖ установлено: снижение ФВт с 72,0 (69,0; 76,0) до 68,0 (64,0; 73,0) % ( $p < 0,05$ ); ФВс с 66,0 (62,0; 71,0) до 60,0 (57,0; 66,0) % ( $p < 0,05$ ); увеличение КСд с 27,0 (24,0–29,0) до 27,0 (25,0–31,0) мм, ( $p < 0,05$ ); КСОт с 27,0 (22,0; 32,0) до 28,0 (24,0; 37,0) мл, ( $p < 0,05$ ); снижение показателей, отвечающих за диастолическую функцию ЛЖ: Е/А мк с 1,4 (1,1; 1,8) по 1,2 (1,1; 1,5), ( $p < 0,05$ ); Ет/Ат мк с 1,4 (1,2; 1,7) по 1,2 (1,0; 1,6), ( $p < 0,05$ ); Ет/Ат тк с 1,4 (1,2; 1,7) по 1,0 (0,8; 1,1), ( $p < 0,05$ ); снижение прироста диаметра плечевой артерии (d)

при выполнении постокклюзионной пробы с 12,5 (11,0; 16,0) до 9,0 (6,0; 12,0) %, ( $p < 0,05$ ); снижение показателей variability сердечного ритма (BCP) SDNN с 57,7 (44,9; 72,9) до 54,1 (44,0; 63,3) мс, ( $p < 0,05$ ); RMSSD с 29,6 (17,5; 43,3) до 20,0 (15,2; 28,0) мс, ( $p < 0,05$ ); TP с 1326,3 (996,4; 2061,7) до 1132,4 (824,3; 1649,8) мс<sup>2</sup>/Гц, ( $p < 0,05$ ); HF с 647,3 (416,8; 921,4) до 443,7 (315,9; 669,0) мс<sup>2</sup>/Гц, ( $p < 0,05$ ); а также прирост LF/HF с 0,8 (0,7; 1,0) до 1,05 (0,8; 1,2), ( $p < 0,05$ ). Разработана модель прогноза ФВ по Симпсону после окончания лечения РМЖ, включившую суммарную дозу доксорубицина, рассчитанную на площадь поверхности тела, раннюю диастолическую скорость трансстрикуспидального кровотока, диаметр ствола легочной артерии, скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, толщину комплекса интима-медиа сонных артерий слева, HF, % прироста d плечевой артерии. Анализ разработанной модели показал ее высокую прогностическую способность.

**Заключение.** Противоопухолевые методы лечения РМЖ отрицательно влияют на структурно-функциональное состояние ССС. Назначение комбинации валсартана и карведилола препятствует развитию данных изменений. Разработанная модель прогноза ФВ позволит выявить пациентов с неблагоприятным прогнозом относительно снижения фракции выброса ЛЖ на фоне лечения РМЖ с целью превентивного назначения им КТТ.

# MODERN APPROACHES TO PREDICTION AND PREVENTION OF CARDIOTOXIC EFFECTS OF COMPLEX TREATMENT OF BREAST CANCER

N. Kananchuk<sup>1,2</sup>, E. Petrova<sup>1,3</sup>, E. Balysh<sup>1</sup>, S. Kananchuk<sup>4</sup>, M. Abramovich<sup>5</sup>, S. Smirnov<sup>6</sup>, E. Gutkovskaya<sup>6</sup>, N. Mitkovskaya<sup>1,3</sup>

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus<sup>1</sup>

Minsk City Emergency Hospital, Minsk, Republic of Belarus<sup>2</sup>

Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Republic of Belarus<sup>3</sup>

State Institution "Republican Clinical Medical Center", Minsk, Republic of Belarus<sup>4</sup>

Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus<sup>5</sup>

State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus", Minsk, Republic of Belarus<sup>6</sup>

**Key words:** cardiotoxicity, polychemotherapy, breast cancer, ejection fraction.

**FOR REFERENCES.** N. Kananchuk, E. Petrova, E. Balysh, S. Kananchuk, M. Abramovich, S. Smirnov, E. Gutkovskaya, N. Mitkovskaya. Modern approaches to prediction and prevention of cardiotoxic effects of complex treatment of breast cancer. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1625–1636.

**Objectives.** To study the effect of complex treatment of breast cancer (BC) on the parameters of the structural and functional state of the cardiovascular system. To develop a model for predicting the ejection fraction (EF) of the left ventricle (LV) measured by the Simpson method after the end of antitumor therapy on the basis of initial laboratory and instrumental data.

**Methods.** The cardiovascular system was examined in 100 women who received complex treatment of BC. The groups were formed depending on the presence of arterial hypertension (AH) and on the cardiotropic therapy (CT) received: the BC group, the BC+ CT group, the BC+ AH+CT group.

**Results.** The research showed a decrease in LVEF measured by the Simpson method from 66,0 (62,0; 71,0)% to 60,0 (57,0–66,0)%, an increase in LV end systolic diameter from 27,0 (24,0–29,0) mm to 27,0 (25,0–31,0) mm, LV end systolic volume from 27,0 (22,0; 32,0) ml to 28,0 (24,0; 37,0) ml; a decrease in the mitral ratio of peaks early to late diastolic filling velocity from 1,4 (1,1; 1,8) to 1,2 (1,1; 1,5), in the ratio of early to late diastolic mitral annular velocity from 1,4 (1,2; 1,7) to 1,2 (1,0; 1,6); in the of early to late diastolic tricuspid annular velocity from 1,4 (1,2; 1,7) to 1,0 (0,8; 1,1), reduction of the increase in the diameter (d) of the brachial artery (BA) after performing a post-occlusion test from 12,5 (11,0; 16,0)%

to 9,0 (6,0; 12,0)%, the reduction of heart rate variability: standard deviation of NN intervals from 57,7 (44,9; 72,9) ms to 54,1 (44,0; 63,3) ms, root mean square of successive RR interval differences from 29,6 (17,5; 43,3) ms to 20,0 (15,2; 28,0) ms, total power of the spectrum from 1326,3 (996,4; 2061,7) to 1132,4 (824,3; 1649,8) ms<sup>2</sup>/ Hz; power of the high-frequency (HF) from 647,3 (416,8; 921,4) to 443,7 (315,9; 669,0) ms<sup>2</sup>/ Hz; an increase in ratio of low-frequency to HF from 0,8 (0,7; 1,0) to 1,05 (0,8; 1,2). A Simpson-based EF prognostic model after the end of BC treatment has been developed. It includes the total dose of doxorubicin calculated for the body surface area, the peak early diastolic filling velocity of transtricuspid flow, the diameter of the pulmonary artery, the velocity of circumferential fiber shortening, the intima-medial thickness of the left common carotid artery, HF, % increase of the d of the BA. The developed model has a high prognostic ability.

**Conclusions.** Breast cancer treatment negatively affects the structural and functional state of the cardiovascular system. The administration of a combination of valsartan and carvedilol prevents the development of adverse changes. The developed EF prognostic model allows to identify patients for the preventive administration of cardiotropic therapy.

## Введение

Злокачественные новообразования женской репродуктивной системы во многих странах мира, включая Республику Беларусь (РБ), на протяжении многих лет стойко занимают лидирующее место среди онкологических заболеваний [1, 2]. По данным Международного агентства по изучению рака на долю рака молочной железы (РМЖ) в 2020 г пришелся каждый четвертый новый случай среди онкопатологии у женщин [3].

В РБ протоколы лечения РМЖ включают оперативное вмешательство, лучевую терапию (ЛТ), системное назначение цитостатиков, эндокринной и биотерапии. Такой мультимодальный подход приводит к улучшению выживаемости. Однако методы лечения, такие как ЛТ, полихимиотерапия (ПХТ), вклю-

чающая антрациклины и анти-HER2/neu препараты, связаны с развитием кардиотоксичности (КТ) [4–12].

В зависимости от формы рака и типа выбранного противоопухолевого лечения показатели КТ у пациентов могут варьировать от 0% до 48% с преобладанием в клинической картине признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2, 13]. Это нередко становится причиной прерывания эффективного противоопухолевого лечения, препятствуя его завершению и влияя на прогноз выживаемости от злокачественного новообразования [11]. В тоже время, патология сердечно-сосудистой системы (ССС) с прогрессированием ХСН снижает качество жизни пациентов, увеличивает длительность и экономическую стоимость стационарного лечения [13].

В связи с этим текущая онкологическая практика указывает на необходимость еще на этапе планирования противоопухолевого лечения провести оценку кардиоваскулярного риска и разработать комплекс мероприятий, направленных на первичную профилактику КТ [8, 9].

Кардиоонкологической исследовательской группой Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов предложены критерии оценки базового сердечно-сосудистого риска для различных классов цитостатических лекарственных препаратов, вызывающих ряд сердечно-сосудистых токсических эффектов, включая дисфункцию левого желудочка и сердечную недостаточность [8]. Наиболее важными ФР КТ являются [6–9, 11]: женский пол; ранее выявленные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ); наличие многочисленных кардиоваскулярных ФР (артериальной гипертензия (АГ), ожирение и др.); наличие сопутствующей патологии (почечная недостаточность, электролитные нарушения); возраст (для ЛТ – менее 50 лет; для химиотерапии – старше 65 лет и менее 18 лет); генетические факторы; предшествующее применение ЛТ и/или ПХТ; одновременное применение нескольких химиотерапевтических препаратов или ЛТ на область средостения; для разных классов цитостатиков – разовая и кумулятивная доза препарата; для ЛТ – разовая доза на область средостения более 2 Гр и/или суммарная более 30 Гр.

Некоторые ФР развития КТ специфичны для определенного типа противоопухолевой терапии, однако большая часть может быть экстраполирована на всех пациентов, получающих специальное лечение рака [9].

Одним из ключевых моментов в оценке риска КТ, раннем ее выявлении и мониторинге, является обязательное проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) до инициации лечения рака и с определенной периодичностью на протяжении получения противоопухолевой терапии. Согласно позиционному документу Европейского общества кардиологов по лечению рака и сердечно-сосудистой токсичности (2016 г.), базовая ЭхоКГ должна выполняться всем пациентам, проходящим потенциально кардиотоксические методы лечения [7, 9]. Американское общество эхокардиографии и Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации пришли к единому мнению, определяя дисфункцию миокарда, связанную с лечением рака, как снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) более чем на 10% до значения менее 53%, определенную методом двумерной ЭхоКГ [10, 14]. При выявлении признаков КТ данное исследование следует повторить через 2–3 недели после исходного обследо-

вания для подтверждения первоначальных результатов. Далее выявленная дисфункция классифицируется как обратимая, частично обратимая и необратимая в зависимости от степени восстановления ФВ ЛЖ [14, 15].

Кроме оценки базового риска развития КТ, первичная профилактика включает также применение немедикаментозных и фармакологических вмешательств.

Поскольку между риском развития злокачественных новообразований и ФР ССЗ существует тесная связь, ключевую роль в профилактике кардиоваскулярных осложнений терапии рака имеет модификация образа жизни: исключение курения, отказ от злоупотребления алкоголем, ежедневная физическая активность [14].

К превентивным мерам кардиотоксического эффекта терапии РМЖ также относят: ограничение максимальной дозы химиотерапевтических агентов, применение препаратов с наименьшим кардиотоксическим эффектом, коррекция кратности, длительности и выбор пути их введения [14].

Использование кардиотропных лекарственных средств для снижения прямого кардиотоксического эффекта цитостатиков является потенциальной альтернативой модификации лечения злокачественных новообразований, ограничениям дозы или перерывам в лечении рака [14].

В литературе представлена роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии электролитного дисбаланса в кардиомиоцитах, процессах воспаления и апоптоза миокарда [16]. В связи с этим перспективным направлением в профилактике КТ является применение лекарственных средств, направленных на блокаду данной системы.

Ряд исследований показал эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов (БАБ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в качестве первичной профилактики развития КТ при применении антрациклинов и анти-HER2/neu препаратов [14].

Остается нерешенным вопрос о стратификации групп риска по снижению ФВ ЛЖ у пациентов после комплексного лечения РМЖ и сроках назначения фармакологической профилактики КТ.

## Цель исследования

Изучить влияние противоопухолевых методов лечения РМЖ на показатели структурно-функционального состояния ССС, разработать модель прогноза ФВ ЛЖ по Симпсону после окончания терапии онкологического заболевания на основании лабораторно-инструментальных данных, полученных до начала лечения РМЖ.

## Материалы и методы

На базе онкологического маммологического отделения РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с 2013 по 2020 год проведено обследование, включившее 100 женщин, страдающих РМЖ, получивших комплексное лечение: оперативное вмешательство, антрациклин-содержащие схемы ПХТ, по показаниям ЛТ.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов 18–65 лет;
- установленный диагноз РМЖ, требующий проведения комплексного лечения с включением антрациклин-содержащих схем ПХТ;
- подписанное письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения/исключения из исследования:

- перенесенная острая коронарная патология, наличие подтвержденной ИБС, АГ выше 2 ст., клапанная патология сердца, кардиомиопатии различного генеза с клинически проявления ХСН;
- сахарный диабет и другая патология эндокринных желез с нарушением функции на момент включения в исследование;
- патология печени и почек с выраженным нарушением их функций;
- применение до включения в исследование лекарственных средств и манипуляций с доказанным кардиотоксическим эффектом;
- предшествовавшее использование ПХТ и/или ЛТ по поводу онкопатологии в анамнезе;
- отказ пациента от продолжения участия в исследовании.

Все пациенты перед включением в исследование проходили комплексное обследование: сбор жалоб, анамнеза, оценка ФР ССЗ и КТ, объективный осмотр, лабораторное обследование (общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), биохимический анализ крови (БАК) с определением липидограммы, уровня гликемии, электролитов показателей почечной и печеночной функций).

Инструментальная диагностика включала проведение электрокардиограммы (ЭКГ), вариабельности сердечного ритма (ВСР) при помощи программного обеспечения «Бриз» (РНПЦ «Кардиология»), ЭхоКГ, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (УЗИ БЦА) общей сонной артерии (ОСА) с исследованием толщины комплекса интимамедиа (КИМ), определение эндотелий зависимой дилатации плечевой артерии, определяемое как процент изменения диаметра плечевой артерии (d,%).

ЭхоКГ выполняли на аппарате Accuvix XG – RUS (Samsung Medison, Корея) с использованием секторального ультразвукового датчика 3,5 МГц. Исследование проводили в М-, В-модальном, импульсно-волновом, постоянно-волновом, тканевом, цветном доплеровском режимах. У всех женщин

на разных этапах комплексного лечения РМЖ в динамике определяли показатели структурно-функционального состояния ЛЖ: толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (ЗСд), в систолу (ЗСс), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд), в систолу (МЖПс), конечно-диастолический диаметр ЛЖ (КДД), конечно-систолический диаметр (КСД), конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем КСО, ударный объем (УО), фракция укорочения (ФУ), ФВ по методу Тейнхольца (ФВт), КДО по методу Симпсона (КДОс), КСО по методу Симпсона (КСОс), УО по методу Симпсона (УОс), ФВ по методу Симпсона ФВс; скорость циркулярного укорочения волокон миокарда (Vcf), систолическая скорость движения митрального кольца (Sm). Для оценки диастолической функции обоих желудочков использовались следующие ЭхоКГ-показатели: скорости трансмитрального и транстрикуспидального кровотоков и их соотношение (пик Емк, пик Амк, Е/Амк; пик Етк, пик Атк, Е/Атк) при помощи постоянно-волнового доплера; скорости движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов и их соотношение (пик Ем мк, пик Ам мк, Ем/Ам мк; пик Ем тк, пик Ам тк, Ем/Ам тк;) с использованием тканевого доплера; соотношение скорости раннего диастолического наполнения на митральном клапане к скорости движения митрального фиброзного кольца в раннюю диастолу (Е/Ем мк).

Ультразвуковое исследование сосудов осуществляли на аппарате Accuvix XG – RUS (Samsung Medison, Корея) с использованием линейного ультразвукового датчика 7,5 МГц. Проба постокклюзионной гиперемии и исследование КИМ проводили по стандартным методикам.

Статистическая обработка материала осуществлялась при помощи пакета прикладных программ Statistica 10.0, Microsoft Excel for Windows 8,1. Для описания количественных переменных использовали методы непараметрической статистики, данные представлены в виде медианы (Me) и межквартирного размаха (25; 75 перцентилей), для качественных – частота встречаемости признака, выраженное в %. Достоверность межгрупповых различий между двумя выборками парных измерений оценивали по критерию Уилкоксона, между двумя независимыми выборками использовался критерий Манн-Уитни. Для определения сопоставимости двух независимых групп по качественному признаку применялся критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Для выявления связи между признаками применяли корреляционный анализ. Достоверным считали уровень значимости  $p < 0,05$ . Для прогнозирования ФВс после окончания лечения рака применяли множественную линейную регрессию. Отбор информативных признаков проводили с использованием

пошагового регрессионного анализа. Проверка адекватности модели включала проверку нормальности остатков, некоррелированность остатков, постоянство дисперсий остатков и равенство нулю среднего значения остатков.

При соответствии критериям включения пациенты проходили обследования перед каждым курсом ПХТ и началом ЛТ для своевременного выявления признаков развития острой КТ. Временные точки в исследовании для оценки структурно-функционального состояния ССС являлись: до начала ПХТ и после окончания специального лечения.

### Формирование групп исследования

Исходно предполагалось распределить пациентов, страдающих РМЖ, на две группы: одна группа – с назначением профилактической кардиотропной терапии (КТТ) в виде приема комбинации препаратов (валсартан в дозе 40 мг в сутки, разделенной на 2 приема, и карведилол в дозе 6,25 мг в сутки, разделенной на два приема), вторая группа – без назначения профилактической КТТ. Рандомизация пациентов на группы по назначению КТТ осуществлялась с применением программы Microsoft Excel Windows 8.1 методом «компьютерной генерации случайных чисел».

Однако при обследовании у части женщин (n = 20) была выявлена АГ, требующая исходно назначения лечебных доз кардио-

тропных препаратов. Эти пациентки вошли в состав отдельной группы с назначением им комбинации валсартана по 40 мг два раза в сутки и карведилола по 6,25 мг два раза в сутки. 15 женщин, которые должны были получать профилактическую комбинацию, отказались от приема КТТ и предпочли проводить динамическое наблюдение. Таким образом, включенные в исследование женщины (n = 100) в зависимости от наличия АГ и назначения КТТ были разделены на следующие группы:

– группа РМЖ (n = 55) – пациенты не получали КТТ;

– группа РМЖ+КТТ (n = 25) – не страдали АГ, получали профилактическую КТТ;

– группа РМЖ+АГ+КТТ (n = 20) – страдали исходно АГ и получали комбинацию лечебных доз валсартана и карведилола.

### Клиническая характеристика пациентов

В таблице 1 приведены исходные показатели пациентов в сформированных группах на этапе включения в исследование до начала терапии РМЖ.

Пациентам по показаниям назначалась неадекватная (предоперационная) ПХТ (НПХТ) (25%, 25 человек), адекватная (постоперационная) ПХТ (АПХТ) (84%, 84 человека) или 2 типа – НПХТ и АПХТ (9%, 9 человек), ЛТ 46% (46 человек).

| Показатель                | Группа РМЖ (n = 55) | Группа РМЖ+КТТ (n = 25) | Группа РМЖ+АГ+КТТ (n = 20) |
|---------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------------|
| Возраст, лет              | 44 (39; 46)         | 43,0 (39,0; 49,0)       | 51,0 (48,0 53,5)           |
| Курение, %                | 10,9 (6 человек)    | 8 (2 человека)          | 5 (1 человек)              |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>    | 26,0 (22,3; 28,3)   | 24,0 (20,8; 29,5)       | 32,85 (27,7; 35,05)        |
| Объем талии, см           | 87,0 (82,0; 90,0)   | 82,0 (75,0; 92,0)       | 98,0 (92,5; 108,0)         |
| Объем талии / Объем бедер | 0,82 (0,80; 0,82)   | 0,8 (0,75; 0,83)        | 0,86 (0,81; 0,9)           |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,57 (4,9; 6,20)    | 5,63 (4,96; 6,29)       | 5,8 (5,57; 6,39)           |
| Глюкоза, ммоль/л          | 5,42 (5,2; 5,9)     | 5,3 (5,0; 5,5)          | 5,6 (5,2; 6,05)            |
| Креатинин, ммоль/л        | 75,0 (71,0; 78,5)   | 74,0 (70,0; 77,0)       | 81,5 (69,0; 87,0)          |

Примечание: \*p < 0,05 – отличие от группы РМЖ

Группа РМЖ – пациенты не получали КТТ; Группа РМЖ+КТТ – пациенты не страдали АГ, получали профилактическую КТТ; Группа РМЖ+АГ+КТТ – страдали исходно АГ и получали комбинацию лечебных доз валсартана и карведилола; ИМТ – индекс массы тела, кг/м<sup>2</sup>

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

| Parameter                               | BC group (n = 55) | BC+CTT group (n = 25) | BC+AH+CTT group (n = 20) |
|---|-------------------|-----------------------|--------------------------|
| Age, years                              | 44 (39; 46)       | 43.0 (39.0; 49.0)     | 51.0 (48.0 53.5)         |
| Smoking, %                              | 10.9 (6 persons)  | 8 (2 persons)         | 5 (1 person)             |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>                  | 26.0 (22.3; 28.3) | 24.0 (20.8; 29.5)     | 32.85 (27.7; 35.05)      |
| Waist circumference, cm                 | 87.0 (82.0; 90.0) | 82.0 (75.0; 92.0)     | 98.0 (92.5; 108.0)       |
| Waist circumference / hip circumference | 0.82 (0.80; 0.82) | 0.8 (0.75; 0.83)      | 0.86 (0.81; 0.9)         |
| Total cholesterol, mmol/l               | 5.57 (4.9; 6.20)  | 5.63 (4.96; 6.29)     | 5.8 (5.57; 6.39)         |
| Glucose, mmol/l                         | 5.42 (5.2; 5.9)   | 5.3 (5.0; 5.5)        | 5.6 (5.2; 6.05)          |
| Creatinine, mmol/l                      | 75.0 (71.0; 78.5) | 74.0 (70.0; 77.0)     | 81.5 (69.0; 87.0)        |

Note: \* p < 0.05 – difference from the BC group

BC group – patients who did not receive cardiotropic therapy (CTT); BC+CTT group – patients who did not suffer from hypertension, received preventive CTT;

BC+AH+CTT group – patients who initially had hypertension and received a combination of therapeutic doses of valsartan and carvedilol; BMI, body mass index, kg/m<sup>2</sup>

Table 1. Characteristics of patient groups

Таблица 2. Особенности проводимой противоопухолевой терапии в группах

| Показатель     | Группа РМЖ (n = 55) | Группа РМЖ+КТТТ (n = 25) | Группа РМЖ+АГ+КТТ (n = 20) |
|----------------|---------------------|--------------------------|----------------------------|
| НПХТ, % (чел.) | 29 (16 чел.)        | 25 (8 чел.)              | 5 (1 чел.)                 |
| АПХТ, % (чел.) | 80 (44 чел.)        | 84 (21 чел.)             | 95 (19 чел.)               |
| ЛТ, % (чел.)   | 45 (25 чел.)        | 48 (12 чел.)             | 45 (9 чел.)                |

Примечание: \*p < 0,05 – отличие от группы РМЖ.  
 НПХТ – неадъювантная полихимиотерапия  
 АПХТ – адъювантная полихимиотерапия  
 ЛТ – лучевая терапия

Table 2. Peculiarities of antitumor therapy in the groups

| Parameter    | BS group (n = 55) | BS+CTT group (n = 25) | BS+AH+CTT group (n = 20) |
|--------------|-------------------|-----------------------|--------------------------|
| NPChT, % (n) | 29 (16 persons)   | 25 (8 persons)        | 5 (1 person)             |
| AChT, % (n)  | 80 (44 persons)   | 84 (21 persons)       | 95 (19 persons)          |
| RT, % (n)    | 45 (25 persons)   | 48 (12 persons)       | 45 (9 persons)           |

Note: \*p < 0,05 – difference from the group BC  
 NPChT, neoadjuvant polychemotherapy  
 AChT, adjuvant polychemotherapy  
 RT, radiation therapy

Пациенты групп получили от 2 до 8 курсов ПХТ. Схемы ПХТ отражены на рисунке 1  
 В процессе формирования групп перед исследователями встал ряд вопросов о сопоставимости групп по проведенному противоопухолевому лечению. Связано это было с несколькими факторами:  
 – множеством эффективных схем и индивидуального подхода онкологов к каждому виду опухоли и стадии рака;  
 – при проведении НПХТ исходно неопределенно количество курсов ПХТ (критерии

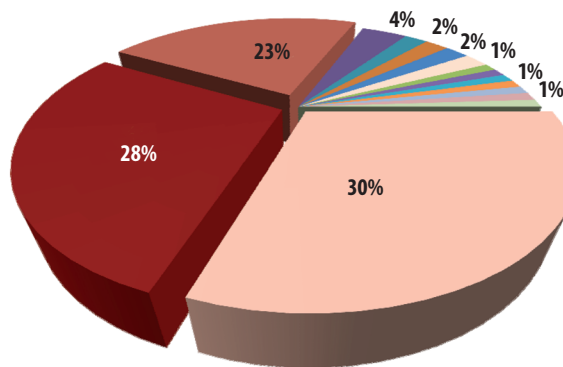
эффективности – максимальное уменьшение опухоли), которое могло варьировать от 2 до 8 курсов, с последующим продолжением АПХТ у некоторых пациентов;  
 – после оперативного лечения и получения морфологии опухоли – производилось изменение схем лечения, замена одного компонента схемы на другой в пределах группы цитостатического препарата.

По литературным данным наибольшим кардиотоксическим эффектом обладают антирацикины и анти-HER2/neu препараты. В связи с этим сопоставимость групп оценивали по суммарной дозе полученного доксорубина (таблица 3) и по частоте встречаемости назначения трастузумаба.

Трастузумаб вводили по стандартной методике [4]: 8 мг/кг внутривенно (первое введение), 6 мг/кг внутривенно каждые 3 недели 6 месяцев, затем 600 мг подкожно до года. В группе РМЖ анти-HER2/neu терапию проводили у 3,6% (2 человека), в группе РМЖ+КТТ – 8% (2 человека), в группе РМЖ+КТТ+АГ – 5% (1 человек). Все группы по частоте встречаемости назначения трастузумаба, а также по дозе введенного доксорубина были сопоставимы.

По показаниям у части женщин была проведена послеоперационная дистанционная ЛТ на область грудной клетки и зону регионарных лимфоузлов на стороне поражения. В этих группах пациентов проводили анализ показателей состояния ССС по окончании ПХТ перед ЛТ и после ЛТ. У тех, кто получил ЛТ, достоверных отличий в исследуемых показателях до и после данного вида лечения не было выявлено. В свя-

Рис. 1. Схемы полихимиотерапии в группах  
 Fig. 1. Schemes of polychemotherapy in groups



- CAF (циклофосфамид+доксорубин+фторурацил) / CAF (fluorouracil+doxorubicin+cyclophosphamide)
- АС (доксорубин+циклофосфамид) / AC (doxorubicin+cyclophosphamide)
- АС, затем таксаны / AC, then taxanes
- АТ (доксорубин+доцетаксел) / AT (doxorubicin + docetaxel)
- АС, затем ТС (доцетаксел+циклофосфамид) / AC, then TC (docetaxel+cyclophosphamide)
- ТАС (доцетаксел+доксорубин+циклофосфамид) / TAC (docetaxel+doxorubicin+cyclophosphamide)
- АС, затем таксаны / CAF, then taxanes
- АС, затем паклитаксел+карбоплатин / AC, then paclitaxel+carboplatin
- АС, затем АТ+карбоплатин / AC, then AT+carboplatin
- АС, затем паклитаксел+карбоплатин / CAF, then paclitaxel+carboplatin
- АС, затем паклитаксел+капецитабин / AC, then paclitaxel+capecitabine
- ТАС, затем паклитаксел+карбоплатин / TAC, then paclitaxel+carboplatin
- АС, затем транссузумаб / AC, then trastuzumab
- АС, затем АТ / CAF, then AT

| Доза доксорубина                   | Группа РМЖ<br>(n = 55) | Группа РМЖ+КТТ<br>(n = 25) | Группа РМЖ+АГ+КТТ<br>(n = 20) |
|------------------------------------|------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Разовая, мг                        | 100,0 (80,0; 100,0)    | 100,0 (85,0; 100,0)        | 100,0 (92,5; 105,0)           |
| Суммарная, мг                      | 405,0 (360,0; 520,0)   | 440,0 (400,0; 540,0)       | 480,0 (400,0; 600,0)          |
| Суммарная / ППТ, мг/м <sup>2</sup> | 240,3 (216,2; 291,4)   | 248,4 (229,7; 318,8)       | 232,68 (203,1; 286,2)         |

Примечание: \*p < 0,05 – отличие от группы РМЖ  
ППТ – площадь поверхности тела

| Dose of doxorubicin            | BS group<br>(n = 55) | BS+CTT group<br>(n = 25) | BS+AH+CTT group<br>(n = 20) |
|--------------------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Singe, mg                      | 100.0 (80.0; 100.0)  | 100.0 (85.0; 100.0)      | 100.0 (92.5; 105.0)         |
| Total, mg                      | 405.0 (360.0; 520.0) | 440.0 (400.0; 540.0)     | 480.0 (400.0; 600.0)        |
| Total / BSA, mg/m <sup>2</sup> | 240.3 (216.2; 291.4) | 248.4 (229.7; 318.8)     | 232.68 (203.1; 286.2)       |

Note: \* p < 0.05 – difference from the BC group  
BSA – body surface area

Таблица 3.  
Сравнительная характеристика групп по полученной пациентами доз доксорубина

Table 3.  
Comparative characteristics of groups according to the doses of doxorubicin received by patients

зи с этим конечной точкой у этой категории пациентов являлось исследование ССС после окончания ЛТ.

## Результаты и обсуждение

В таблице 4 представлены ЭхоКГ-показатели, отражающие состояние систолической и диастолической функции ЛЖ исходно и после окончания противоопухолевой терапии.

В результате проведенного исследования в группе РМЖ после окончания противоопухолевой терапии выявлено достоверное снижение ряда показателей, отражающих систолическую функцию ЛЖ – ФУ, ФВт, ФВс, а также изменение параметров, указывающих на нарушение релаксации обоих желудочков – Е/А мк, Em/Am мк, Em/Am тк. В группах пациентов, где назначалась КТТ, значимых изменений соответствующих показателей выявлено не было.

| Показатель  | Группа РМЖ<br>(n = 55) |                    | Группа РМЖ+КТТ<br>(n = 25) |                    | Группа РМЖ+АГ+КТТ<br>(n = 20) |                      |
|-------------|------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------|-------------------------------|----------------------|
| ЗСд, мм     | 8,0 (7,0; 10,0)        | 8,0 (7,0; 9,0)     | 8,0 (7,0; 9,0)             | 8,0 (7,0; 9,0)     | 10,0 (9,0; 11,0)              | 9,0 (8,5; 10,0)*     |
| ЗСс, мм     | 13,0 (13,0; 15,0)      | 14,0 (12,0; 15,0)  | 13,0 (12,0; 16,0)          | 14,0 (12,0; 15,0)  | 15,0 (15,0; 17,0)             | 15,0 (12,5; 17,0)    |
| МЖПд, мм    | 8,0 (7,0; 9,0)         | 8,0 (7,0; 9,0)     | 8,0 (7,0; 9,0)             | 8,0 (8,0; 9,0)     | 9,0 (8,0; 10,5)               | 9,0 (8,0; 10,0)      |
| МЖПс, мм    | 13,0 (12,0; 15,0)      | 14,0 (12,0; 15,0)  | 14,0 (12,0; 15,0)          | 15,0 (14,0; 16,0)  | 16,0 (15,0; 17,0)             | 17,0 (15,0; 19,5)    |
| КДд, мм     | 45,0 (43,0; 49,0)      | 45,0 (43,0; 49,0)  | 48,0 (42,0; 50,0)          | 46,0 (43,0; 47,0)  | 50,5 (47,0; 55,0)             | 49,0 (47,0; 53,5)    |
| КСд, мм     | 27,0 (24,0; 29,0)      | 27,0 (25,0; 31,0)* | 25,0 (24,0; 30,0)          | 26,0 (25,0; 28,0)  | 32,0 (27,5; 33,0)             | 29,0 (26,5; 31,5)    |
| КДот, мл    | 92,0 (82,0; 114,0)     | 94,0 (85,0; 13,0)  | 107,0 (79,0; 118,0)        | 91,0 (83,0; 102,0) | 121,0 (89,5; 147,0)           | 113,0 (101,5; 137,5) |
| КСот, мл    | 27,0 (22,0; 32,0)      | 28,0 (24,0; 37,0)* | 28,0 (20,0; 35,0)          | 24,0 (22,0; 29,0)  | 41,5 (27,0; 46,0)             | 33,0 (27,0; 40,0)    |
| КДос, мл    | 87,0 (74,0; 105,0)     | 77,0 (67,0; 94,0)* | 86,0 (67,0; 113,0)         | 75,0 (65,0; 92,0)* | 94,0 (81,5; 114,5)            | 99,5 (79,0; 111,5)   |
| КСос, мл    | 29,0 (25,0; 35,0)      | 29,0 (26,0; 37,0)  | 30,0 (21,0; 46,0)          | 29,0 (20,0; 36,0)  | 34,5 (31,0; 48,0)             | 31,5 (27,5; 40,0)    |
| ФУ, %       | 41,0 (38,0; 45,0)      | 38,0 (35,0; 43,0)* | 41,0 (39,0; 45,0)          | 43,0 (41,0; 45,0)  | 40,0 (34,5; 43,5)             | 42,0 (38,0; 44,0)    |
| ФВт, %      | 72,0 (69,0; 76,0)      | 68,0 (64,0; 73,0)* | 72,0 (69,0; 74,0)          | 75,0 (72,0; 77,0)  | 69,5 (62,5; 75,0)             | 72,0 (68,0; 75,0)    |
| ФВс, %      | 66,0 (62,0; 71,0)      | 60,0 (57,0; 66,0)* | 66,0 (60,0; 68,0)          | 65,0 (61,0; 71,0)  | 63,0 (58,0; 65,5)             | 64,0 (62,5; 67,5)    |
| Vcf         | 1,5 (1,4; 1,7)         | 1,5 (1,3; 1,7)     | 1,5 (1,3; 1,9)             | 1,7 (1,5; 1,9)     | 1,5 (1,2; 1,6)                | 1,5 (1,2; 1,6)       |
| Emк, м/с    | 0,8 (0,7; 0,9)         | 0,8 (0,6; 0,8)*    | 0,7 (0,7; 0,9)             | 0,7 (0,6; 0,9)     | 0,8 (0,7; 0,8)                | 0,7 (0,5; 0,8) *     |
| Amк, м/с    | 0,6 (0,5; 0,7)         | 0,6 (0,5; 0,7)     | 0,5 (0,4; 0,6)             | 0,5 (0,5; 0,6)     | 0,7 (0,6; 0,7)                | 0,5 (0,5; 0,7) *     |
| Е/А мк      | 1,4 (1,1; 1,8)         | 1,2 (1,1; 1,5)*    | 1,5 (1,4; 1,7)             | 1,3 (1,2; 1,5)     | 1,2 (1,0; 1,4)                | 1,2 (0,9; 1,3)       |
| Smк, см/с   | 11,0 (10,0; 13,0)      | 11,0 (10,0; 13,0)  | 10,0 (9,0; 12,0)           | 11,0 (10,0; 13,0)* | 10,0 (9,9; 11,0)              | 11,0 (10,0; 12,5)    |
| Em мк, см/с | 15,0 (12,6; 18,0)      | 14,0 (12,0; 17,0)  | 14,0 (12,5; 17,0)          | 16,0 (14,0; 17,0)  | 14,0 (9,9; 15,0)              | 13,0 (11,0; 14,0)    |
| Am мк, см/с | 10,0 (8,5; 12,0)       | 12,0 (10,0; 14,0)* | 10,7 (9,0; 12,0)           | 10,0 (9,0; 12,0)   | 11,5 (9,2; 14,2)              | 12,0 (11,0; 14,0)    |
| Em/Am мк    | 1,4 (1,2; 1,7)         | 1,2 (1,0; 1,6) *   | 1,3 (1,2; 1,6)             | 1,4 (1,3; 1,8)     | 1,1 (0,8; 1,2)                | 1,0 (0,8; 1,3)       |
| Е/Em мк     | 5,3 (4,4; 6,4)         | 5,3 (4,3; 6,4)     | 5,0 (4,4; 6,4)             | 4,8 (4,0; 5,3)     | 5,5 (4,9; 8,1)                | 5,5 (4,2; 4,6)*      |
| Etк, м/с    | 0,5 (0,5; 0,6)         | 0,5 (0,4; 0,6)*    | 0,5 (0,5; 0,7)             | 0,5 (0,5; 0,6)     | 0,5 (0,4; 0,5)                | 0,5 (0,4; 0,6)       |
| Atк, м/с    | 0,3 (0,3; 0,4)         | 0,3 (0,3; 0,4)     | 0,4 (0,3; 0,4)             | 0,4 (0,3; 0,5)     | 0,4 (0,3; 0,5)                | 0,4 (0,3; 0,5)       |
| Е/А тк      | 1,5 (1,2; 1,8)         | 1,0 (0,8; 1,1)     | 1,5 (1,3; 1,7)             | 1,4 (1,3; 1,6)     | 1,3 (1,1; 1,4)                | 1,3 (1,1; 1,3)       |
| Stк, см/с   | 13,2 (13,0; 15,0)      | 13,0 (12,0; 14,0)  | 13,2 (13,0; 15,0)          | 11,0 (10,0; 13,0)  | 13,2 (11,35; 14,0)            | 14,0 (12,5; 15,4)    |

Таблица 4.  
Динамика эхокардиографических показателей левого желудочка на разных этапах лечения рака молочной железы (РМЖ)

| Показатель  | Группа РМЖ (n = 55) |                   | Группа РМЖ+КТТТ (n = 25) |                   | Группа РМЖ+АГ+КТТ (n = 20) |                   |
|-------------|---------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
| Em тк, см/с | 15,0 (14,0; 16,0)   | 12,5 (11,0;15,0)* | 14,0 (13,5; 15,0)        | 14,0 (12,0; 17,0) | 13,0 (12,0; 14,0)          | 12,6 (12,0; 15,0) |
| Am тк, см/с | 10,0 (8,5; 12,0)    | 14,0 (12,5; 16,0) | 13,3 (12,5; 17,5)        | 14,0 (10,0; 16,0) | 14,0 (12,0; 16,0)          | 14,0 (13,0; 17,0) |
| Em/Am тк    | 1,4 (1,2; 1,7)      | 1,0 (0,8; 1,1)*   | 1,1 (1,0; 1,7)           | 1,1 (0,8; 1,3)    | 0,9 (0,7; 1,2)             | 0,9 (0,8; 1,0)    |
| E/Em тк     | 3,5 (3,1; 4,3)      | 4,0 (2,9; 4,8)    | 4,0 (3,4; 4,7)           | 3,8 (3,2; 4,2)    | 3,9 (2,9; 5,2)             | 3,3 (2,8; 4,6)    |

Примечание: \*p<0,05 – отличие от исходных данных

ЗСд – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу; ЗСс – толщина задней стенки ЛЖ в систолу; МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; МЖПс – толщина межжелудочковой перегородки в систолу; КДд – конечно-диастолический диаметр ЛЖ; КСд – конечно-систолический диаметр ЛЖ; КДОд – конечно-диастолический объем ЛЖ по Тейнхольтцу; КСОд – конечно-систолический объем ЛЖ по Тейнхольтцу; КДОс – конечно-диастолический объем ЛЖ по Симпсону; КСОс – конечно-систолический объем ЛЖ по Симпсону; ФУ – фракция укорочения ЛЖ; ФВт – фракция выброса ЛЖ по Тейнхольтцу; ФВс – фракция выброса ЛЖ по Симпсону; Vcf – скорость циркулярного укорочения волокон миокарда; Emк – скорость трансмитрального потока в раннюю диастолу; Amк – скорость трансмитрального потока в позднюю диастолу; E/A мк – отношение скоростей на митральном клапане в диастолу; Smк – систолическая скорость движения митрального кольца; Em мк – ранняя диастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана; Am мк – поздняя диастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана; Em/Am мк – отношение скоростей движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана; E/Em мк – отношение скорости трансмитрального потока в раннюю диастолу к ранней диастолической скорости движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана; Eтк, м/с – скорость транстрикуспидального потока в раннюю диастолу; Атк, м/с – скорость трансмитрального потока в позднюю диастолу; E/A тк – отношение скоростей на трикуспидальном клапане в диастолу; S тк – систолическая скорость движения трикуспидального кольца; Em тк – ранняя диастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; Am тк – поздняя диастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; Em/Am тк – отношение скоростей движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана; E/Em тк – отношение скорости трансмитрального потока в раннюю диастолу к ранней диастолической скорости движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана.

Table 4. Dynamics of Echo parameters of the left ventricle at different stages of breast cancer treatment in groups

| Parameter   | BS group (n = 55) |                   | BS+CTT group (n = 25) |                   | BS+AH+CTT group (n = 20) |                     |
|-------------|-------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|--------------------------|---------------------|
| PWTd, mm    | 8.0 (7.0;10.0)    | 8.0 (7.0;9.0)     | 8.0 (7.0; 9.0)        | 8.0 (7.0; 9.0)    | 10.0 (9.0; 11.0)         | 9.0 (8.5; 10.0)*    |
| PWTs, mm    | 13.0 (13.0;15.0)  | 14.0 (12.0;15.0)  | 13.0 (12.0;16.0)      | 14.0 (12.0; 15.0) | 15.0 (15.0; 17.0)        | 15.0 (12.5; 17.0)   |
| IVTd, mm    | 8.0 (7.0; 9.0)    | 8.0 (7.0; 9.0)    | 8.0 (7.0; 9.0)        | 8.0 (8.0; 9.0)    | 9.0 (8.0; 10.5)          | 9.0 (8.0; 10.0)     |
| IVTs, mm    | 13.0 (12.0;15.0)  | 14.0 (12.0;15.0)  | 14.0 (12.0; 15.0)     | 15.0 (14.0; 16.0) | 16.0 (15.0; 17.0)        | 17.0 (15.0; 19.5)   |
| EDD, mm     | 45.0 (43.0;49.0)  | 45.0 (43.0;49.0)  | 48.0 (42.0; 50.0)     | 46.0 (43.0; 47.0) | 50.5 (47.0; 55.0)        | 49.0 (47.0; 53.5)   |
| ESD, mm     | 27.0 (24.0;29.0)  | 27.0 (25.0;31.0)* | 25.0 (24.0; 30.0)     | 26.0 (25.0; 28.0) | 32.0 (27.5; 33.0)        | 29.0 (26.5; 31.5)   |
| EDOt, ml    | 92.0 (82.0;114.0) | 94.0 (85.0; 13.0) | 107.0 (79.0;118.0)    | 91.0 (83.0;102.0) | 121.0 (89.5;147.0)       | 113.0 (101.5;137.5) |
| EDSt, ml    | 27.0 (22.0; 32.0) | 28.0 (24.0;37.0)* | 28.0 (20.0; 35.0)     | 24.0 (22.0; 29.0) | 41.5 (27.0; 46.0)        | 33.0 (27.0; 40.0)   |
| EDOs, ml    | 87.0 (74.0;105.0) | 77.0 (67.0;94.0)* | 86.0 (67.0;113.0)     | 75.0 (65.0;92.0)* | 94.0 (81.5; 114.5)       | 99.5 (79.0; 111.5)  |
| EDSs, ml    | 29.0 (25.0; 35.0) | 29.0 (26.0; 37.0) | 30.0 (21.0; 46.0)     | 29.0 (20.0; 36.0) | 34.5 (31.0; 48.0)        | 31.5 (27.5; 40.0)   |
| FS, %       | 41.0 (38.0; 45.0) | 38.0 (35.0;43.0)* | 41.0 (39.0; 45.0)     | 43.0 (41.0; 45.0) | 40.0 (34.5; 43.5)        | 42.0 (38.0; 44.0)   |
| Eft, %      | 72.0 (69.0; 76.0) | 68.0 (64.0;73.0)* | 72.0 (69.0; 74.0)     | 75.0 (72.0; 77.0) | 69.5 (62.5; 75.0)        | 72.0 (68.0; 75.0)   |
| Efs, %      | 66.0 (62.0; 71.0) | 60.0 (57.0;66.0)* | 66.0 (60.0; 68.0)     | 65.0 (61.0; 71.0) | 63.0 (58.0; 65.5)        | 64.0 (62.5; 67.5)   |
| Vcf         | 1.5 (1.4; 1.7)    | 1.5 (1.3; 1.7)    | 1.5 (1.3; 1.9)        | 1.7 (1.5; 1.9)    | 1.5 (1.2; 1.6)           | 1.5 (1.2; 1.6)      |
| E mv, m/s   | 0.8 (0.7; 0.9)    | 0.8 (0.6; 0.8)*   | 0.7 (0.7; 0.9)        | 0.7 (0.6; 0.9)    | 0.8 (0.7; 0.8)           | 0.7 (0.5; 0.8) *    |
| A mv, m/s   | 0.6 (0.5; 0.7)    | 0.6 (0.5; 0.7)    | 0.5 (0.4; 0.6)        | 0.5 (0.5; 0.6)    | 0.7 (0.6; 0.7)           | 0.5 (0.5; 0.7) *    |
| E/A mv      | 1.4 (1.1; 1.8)    | 1.2 (1.1; 1.5)*   | 1.5 (1.4; 1.7)        | 1.3 (1.2; 1.5)    | 1.2 (1.0; 1.4)           | 1.2 (0.9; 1.3)      |
| S mv, sm/s  | 11.0 (10.0; 13.0) | 11.0 (10.0; 13.0) | 10.0 (9.0; 12.0)      | 11.0 (10.0;13.0)* | 10.0 (9.9; 11.0)         | 11.0 (10.0; 12.5)   |
| Em mv, sm/s | 15.0 (12.6; 18.0) | 14.0 (12.0; 17.0) | 14.0 (12.5; 17.0)     | 16.0 (14.0; 17.0) | 14.0 (9.9; 15.0)         | 13.0 (11.0; 14.0)   |
| Am mv, sm/s | 10.0 (8.5; 12.0)  | 12.0 (10.0;14.0)* | 10.7 (9.0; 12.0)      | 10.0 (9.0; 12.0)  | 11.5 (9.2; 14.2)         | 12.0 (11.0; 14.0)   |
| Em/Am mv    | 1.4 (1.2; 1.7)    | 1.2 (1.0; 1.6) *  | 1.3 (1.2; 1.6)        | 1.4 (1.3; 1.8)    | 1.1 (0.8; 1.2)           | 1.0 (0.8; 1.3)      |
| E/Em mv     | 5.3 (4.4; 6.4)    | 5.3 (4.3; 6.4)    | 5.0 (4.4; 6.4)        | 4.8 (4.0; 5.3)    | 5.5 (4.9; 8.1)           | 5.5 (4.2; 4.6)*     |
| E tv, m/s   | 0.5 (0.5; 0.6)    | 0.5 (0.4; 0.6)*   | 0.5 (0.5; 0.7)        | 0.5 (0.5; 0.6)    | 0.5 (0.4; 0.5)           | 0.5 (0.4; 0.6)      |
| A tv, m/s   | 0.3 (0.3; 0.4)    | 0.3 (0.3; 0.4)    | 0.4 (0.3; 0.4)        | 0.4 (0.3; 0.5)    | 0.4 (0.3; 0.5)           | 0.4 (0.3; 0.5)      |
| E/A tv      | 1.5 (1.2; 1.8)    | 1.0 (0.8; 1.1)    | 1.5 (1.3; 1.7)        | 1.4 (1.3; 1.6)    | 1.3 (1.1; 1.4)           | 1.3 (1.1; 1.3)      |
| S tv, sm/s  | 13.2 (13.0; 15.0) | 13.0 (12.0; 14.0) | 13.2 (13.0; 15.0)     | 11.0 (10.0; 13.0) | 13.2 (11.35; 14.0)       | 14.0 (12.5; 15.4)   |
| Em tv, sm/s | 15.0 (14.0; 16.0) | 12.5 (11.0;15.0)* | 14.0 (13.5; 15.0)     | 14.0 (12.0; 17.0) | 13.0 (12.0; 14.0)        | 12.6 (12.0; 15.0)   |
| Am tv, sm/s | 10.0 (8.5; 12.0)  | 14.0 (12.5; 16.0) | 13.3 (12.5; 17.5)     | 14.0 (10.0; 16.0) | 14.0 (12.0; 16.0)        | 14.0 (13.0; 17.0)   |
| Em/Am tv    | 1.4 (1.2; 1.7)    | 1.0 (0.8; 1.1)*   | 1.1 (1.0; 1.7)        | 1.1 (0.8; 1.3)    | 0.9 (0.7; 1.2)           | 0.9 (0.8; 1.0)      |
| E/Em tv     | 3,5 (3,1; 4,3)    | 4,0 (2,9; 4,8)    | 4,0 (3,4; 4,7)        | 3,8 (3,2; 4,2)    | 3,9 (2,9; 5,2)           | 3,3 (2,8; 4,6)      |

Note: \* p < 0.05 – difference from the BC group

PWTd, posterior wall thickness in diastole; PWTs, posterior wall thickness in systole; IVTd, interventricular septum thickness in diastole; IVTs, interventricular septum thickness in systole; EDD, end-diastolic dimension; ESD, end-systolic dimension; ED0t, end-diastolic volume calculated by the Teichholz's formula; EDSt, end-systolic volume calculated by Teichholz's formula; ED0s, end-diastolic volume calculated by the Simpson method; EDSs, end-systolic volume calculated by the Simpson method; FS, shortening fraction; Eft, ejection fraction calculated by Teichholz's formula; Efs, ejection fraction calculated by the Simpson method; Vcf, the velocity of circumferential fiber shortening; E mv, mitral early-diastolic inflow peak velocity; A mv, mitral late-diastolic inflow peak velocity; E/A mv, mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity; S mv, systolic mitral annular velocity; Em mv, early mitral annular velocity; Am mv, late mitral annular velocity; Em/Am mv, mitral ratio of early to late annular velocity; E/Em mv, ratio of early transmitral flow velocity (E) to early mitral annular velocity; E tv, tricuspid early-diastolic inflow peak velocity; A tv, tricuspid late-diastolic inflow peak velocity; E/A tv, tricuspid ratio of peak early to late diastolic filling velocity; S tv, systolic tricuspid annular velocity; Em tv, early tricuspid annular velocity; Am tv, late tricuspid annular velocity; Em/Am tv, tricuspid ratio of early to late annular velocity.



Известно, что противоопухолевые методы лечения вызывают преждевременное развитие атеросклероза [7]. В патогенезе данной патологии лежит дисфункция эндотелия как результат негативного влияния на эндотелиоциты. В связи с этим для уточнения наличия признаков атеросклеротического поражения сосудов и функционального состояния эндотелия в качестве скрининга перед включением в исследование проведено УЗИ БЦА с исследованием толщины КИМ и проба с эндотелий зависимой вазодилатацией плечевой артерии. Динамика данных показате-

лей в группах на этапах исследования приведены в таблице 5.

В результате исследования существенной динамики толщины КИМ ОСА с двух сторон выявлено не было. Однако в группе РМЖ отмечалось значимое снижение диаметра плечевой артерии при проведении пробы с эндотелий зависимой вазодилатацией плечевой артерии.

С целью уточнения влияния комплексного лечения РМЖ на функциональное состояние ССС проводилось исследование ВСР в динамике (таблица 6).

| Показатель         | Группа РМЖ (n = 55) |                 | Группа РМЖ+КТТТ (n = 25) |                  | Группа РМЖ+АГ+КТТ (n = 20) |                  |
|--------------------|---------------------|-----------------|--------------------------|------------------|----------------------------|------------------|
| КИМ ОСА справа, мм | 0,6 (0,5; 0,6)      | 0,6 (0,5; 0,7)  | 0,6 (0,5; 0,6)           | 0,6 (0,5; 0,6)   | 0,6 (0,6; 0,8)             | 0,7 (0,6; 0,8)   |
| КИМ ОСА слева, мм  | 0,6 (0,5; 0,6)      | 0,6 (0,5; 0,6)  | 0,6 (0,6; 0,6)           | 0,6 (0,5; 0,7)   | 0,7 (0,6; 0,7)             | 0,7 (0,6; 0,7)   |
| d, %               | 12,5 (11,0;16,0)    | 9,0 (6,0;12,0)* | 12,0 (9,0; 16,0)         | 12,0 (10,0;18,0) | 11,0 (5,5; 12,0)           | 11,0 (3,0; 16,0) |

Примечание: \* p < 0,05 – отличие от исходных данных

КИМ ОСА справа – комплекс интима медиа справа, КИМ ОСА слева – комплекс интима медиа слева, d, % – процент изменения диаметра плечевой артерии.

| Parameter                | BS group (n = 55) |                 | BS+CTT group (n = 25) |                  | BS+AH+CTT group (n = 20) |                  |
|--------------------------|-------------------|-----------------|-----------------------|------------------|--------------------------|------------------|
| IMT of the right CCA, mm | 0.6 (0.5; 0.6)    | 0.6 (0.5; 0.7)  | 0.6 (0.5; 0.6)        | 0.6 (0.5; 0.6)   | 0.6 (0.6; 0.8)           | 0.7 (0.6; 0.8)   |
| IMT of the left CCA, mm  | 0.6 (0.5; 0.6)    | 0.6 (0.5; 0.6)  | 0.6 (0.6; 0.6)        | 0.6 (0.5; 0.7)   | 0.7 (0.6; 0.7)           | 0.7 (0.6; 0.7)   |
| d, %                     | 12.5 (11.0;16.0)  | 9.0 (6.0;12.0)* | 12.0 (9.0; 16.0)      | 12.0 (10.0;18.0) | 11.0 (5.5; 12.0)         | 11.0 (3.0; 16.0) |

Note: \* p < 0,05 – difference from the group BC

IMT of the right CCA, intima-media thickness of the right common carotid artery; IMT of the left CCA, intima-media thickness of the left common carotid artery; d, %, percentage of change in brachial artery diameter.

| Параметр                | Группа РМЖ (n = 55)       |                            | Группа РМЖ+КТТТ (n = 25)  |                           | Группа РМЖ+АГ+КТТ (n = 20) |                          |
|-------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|
| ЧСС, уд/мин             | 71,0 (69,0;79,0)          | 72,0 (65,0; 78,0)          | 70,0 (67,0;77,0)          | 69,0 (65,0;76,0)          | 70,5 (64,5;76,0)           | 67,5 (65,0;74,5)         |
| SDNN, мс                | 57,7 (44,9;72,9)          | 54,1 (44,0;63,3)*          | 55,0 (47,0;62,5)          | 54,3 (48,0;62,6)          | 50,5 (42,3; 60,0)          | 48,7 (38,9; 66,3)        |
| RMSSD, мс               | 29,6 (17,5; 43,3)         | 20,0 (15,2;28,0)*          | 23,4 (17,5;34,7)          | 21,4 (17,9;36,7)          | 18,3 (13,1;29,4)           | 19,2 (10,8; 26,4)        |
| TP, мс <sup>2</sup> /Гц | 1326,3<br>(996,4; 2061,7) | 1132,4<br>(824,3; 1649,8)* | 1152,7<br>(998,5; 1415,0) | 1103,8<br>(934,6; 1498,2) | 833,6<br>(660,5; 1263,0)   | 914,9<br>(595,9; 1090,2) |
| LF, мс <sup>2</sup> /Гц | 485,4<br>(402,8; 788,9)   | 469,0<br>(349,1; 710,5)    | 443,2<br>(387,6; 539,5)   | 460,7<br>(342,2; 655,8)   | 340,3<br>(231,1; 483,7)    | 332,7<br>(227,0; 468,1)  |
| HF, мс <sup>2</sup> /Гц | 647,3<br>(416,8; 921,4)   | 443,7<br>(315,9;669,0)*    | 496,4<br>(377,5; 663,2)   | 480,5<br>(388,1; 794,2)   | 310,7<br>(271,2; 487,1)    | 350,4<br>(225,1; 498,8)  |
| LF/HF                   | 0,8 (0,7; 1,0)            | 1,05 (0,8;1,2)*            | 0,8 (0,7; 1,1)            | 1,0 (0,6; 1,1)            | 1,0 (0,9; 1,2)             | 1,0 (0,7; 1,3)           |

Примечание: \* p < 0,05 – отличие от исходных данных

ЧСС – частота сердечных сокращений; SDNN – стандартное отклонение NN интервалов; RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN; TP – общий спектр; LF – низкочастотный компонент; HF – высокочастотный компонент; LF/HF – отношение низкочастотного и высокочастотного компонентов (индекс вагосимпатического взаимодействия)

| Parameter               | BS group (n = 55)         |                            | BS+CTT group (n = 25)     |                           | BS+AH+CTT group (n = 20) |                          |
|-------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| HR, b/min               | 71.0 (69.0;79.0)          | 72.0 (65.0; 78.0)          | 70.0 (67.0;77.0)          | 69.0 (65.0;76.0)          | 70.5 (64.5;76.0)         | 67.5 (65.0;74.5)         |
| SDNN, ms                | 57.7 (44.9;72.9)          | 54.1 (44.0;63.3)*          | 55.0 (47.0;62.5)          | 54.3 (48.0;62.6)          | 50.5 (42.3; 60.0)        | 48.7 (38.9; 66.3)        |
| RMSSD, ms               | 29.6 (17.5; 43.3)         | 20.0 (15.2;28.0)*          | 23.4 (17.5;34.7)          | 21.4 (17.9;36.7)          | 18.3 (13.1;29.4)         | 19.2 (10.8; 26.4)        |
| TP, ms <sup>2</sup> /Hz | 1326.3<br>(996.4; 2061.7) | 1132.4<br>(824.3; 1649.8)* | 1152.7<br>(998.5; 1415.0) | 1103.8<br>(934.6; 1498.2) | 833.6<br>(660.5; 1263.0) | 914.9<br>(595.9; 1090.2) |
| LF, ms <sup>2</sup> /Hz | 485.4<br>(402.8; 788.9)   | 469.0<br>(349.1; 710.5)    | 443.2<br>(387.6; 539.5)   | 460.7<br>(342.2; 655.8)   | 340.3<br>(231.1; 483.7)  | 332.7<br>(227.0; 468.1)  |
| HF, ms <sup>2</sup> /Hz | 647.3<br>(416.8; 921.4)   | 443.7<br>(315.9; 669.0)*   | 496.4<br>(377.5; 663.2)   | 480.5<br>(388.1; 794.2)   | 310.7<br>(271.2; 487.1)  | 350.4<br>(225.1; 498.8)  |
| LF/HF                   | 0.8 (0.7; 1.0)            | 1.05 (0.8;1.2)*            | 0.8 (0.7; 1.1)            | 1.0 (0.6; 1.1)            | 1.0 (0.9; 1.2)           | 1.0 (0.7; 1.3)           |

Note: \* p < 0,05 – difference from the BC group

HR, heart rate; SDNN, standard deviation of all NN intervals; RMSSD, the square root of the mean of the squares of differences between adjacent NN intervals; TP, total power; LF, low-frequency power; HF, high-frequency power; LF/HF, Ratio of LF-to-HF power.

Таблица 5.

Динамика толщины КИМ и изменения степени сужения плечевой артерии при проведении пробы вазодилатации плечевой артерии на этапах исследования

Table 5.

Dynamics of intima-media complex (IMC) thickness and changes in the degree of narrowing of the brachial artery during the test of brachial artery vasodilation at the stages of the study

Таблица 6.

Динамика показателей variability сердечного ритма в группах на этапах противоопухолевого лечения

Table 6.

Dynamics of heart rate variability in groups at the stages of antitumor treatment

Таблица 7.  
Признаки, включенные в прогностическую модель

| Показатель     | Стандартизованный коэффициент регрессии | Коэффициент регрессии | p-value |
|----------------|---|-----------------------|---------|
| Свободный член |   | 93,7829               | <0,01   |
| Сумм.д/ППТ     | -0,431783                               | -0,0332               | <0,01   |
| Е тк           | 0,330797                                | 14,9758               | <0,01   |
| КИМ ОСА слева  | -0,488241                               | -17,5121              | <0,01   |
| Vcf            | -0,424567                               | -7,8762               | <0,01   |
| LF             | -0,436643                               | -0,0090               | <0,01   |
| d, %           | 0,413164                                | 0,4248                | <0,01   |
| d ЛА           | -0,212638                               | -0,5025               | <0,01   |

Примечание: Сумм.д/ППТ – суммарная доза доxorубина, рассчитанная на площадь поверхности тела; Е тк – скорость транстрикуспидального потока в раннюю диастолу; КИМ ОСА слева – комплекс интима медиа слева; Vcf – скорость циркулярного укорочения волокон миокарда; LF – низкочастотный компонент; d, % – процент изменения диаметра плечевой артерии; d ЛА – диаметр легочной артерии.

Table 7.  
Parameters included in the predictive model

| Parameter           | Standardized regression coefficient | Regression coefficient | p-value |
|---------------------|-------------------------------------|------------------------|---------|
| Free member         |                                     | 93,7829                | <0,01   |
| Total.d/BSA         | -0.431783                           | -0.0332                | <0.01   |
| E tv                | 0.330797                            | 14.9758                | <0.01   |
| IMT of the left CCA | -0.488241                           | -17.5121               | <0.01   |
| Vcf                 | -0.424567                           | -7.8762                | <0.01   |
| LF                  | -0.436643                           | -0.0090                | <0.01   |
| d, %                | 0.413164                            | 0.4248                 | <0.01   |
| d PA                | -0.212638                           | -0.5025                | <0.01   |

Note: Total.d/BSA, the total dose of doxorubicin calculated on the surface area of the body; E tv, tricuspid early-diastolic inflow peak velocity; IMT of the left CCA, intima-media thickness of the left common carotid artery; Vcf, velocity of circumferential fiber shortening; LF, low-frequency power; d, %, percentage change of the brachial artery diameter; d PA, diameter of the pulmonary artery.

Анализ полученных данных свидетельствует об активации симпатической нервной системы в группе РМЖ на основании достоверного изменения ряда показателей ВСР. В группах, где назначалась кардиотропная терапия значимых изменений не выявлено.

Таким образом, полученные результаты исследования указывают на кардиотоксиче-

ский эффект противоопухолевых методов лечения и положительное влияние на структурно-функциональное состояние ССС своевременного назначения КТТ. В связи с тем, что часть женщин отказалась от предложенной терапии сопровождения комплексного лечения РМЖ с последующим ухудшением показателей ССС, перед исследователями была поставлена задача выявить категорию пациентов, которым необходимо проведение обязательной фармакологической профилактики КТ.

Согласно международным рекомендациям (2016) Европейского общества кардиологов развитие КТ оценивают по снижению систолической функции ЛЖ [7]. С целью своевременного выявления пациентов, предрасположенных к изменению данного показателя, разработана прогностическую модель, позволяющая на основании исходных данных у лиц без АГ и назначения КТТ рассчитать предполагаемую ФВс по окончании лечения РМЖ.

При помощи пошагового регрессионного анализа было отобрано 7 наиболее информативных признаков: суммарная доза доxorубина, рассчитанная на ППТ (Сумм.д/ППТ), исходные показатели Е тк, КИМ ОСА слева, Vcf, LF, d,%; ствол КЛА. В таблице 7 приведены включенные в модель признаки, их коэффициенты регрессии, стандартизованные коэффициенты регрессии и уровень значимости.

Как следует из данных таблицы 7, все отобранные признаки являются статистически значимыми.

Чтобы избежать мультиколлинеарность факторов, затрудняющую интерпретацию общего результата регрессионной модели, при помощи корреляционного анализа оценили взаимосвязь между включенными показателями. Корреляционная матрица представлена в таблице 8.

Таблица 8.  
Корреляционная матрица признаков, включенных в модель

| Признак       | Сумм.д/ППТ | Е тк   | КИМ ОСА слева | Vcf    | LF     | %d     | ствол КЛА |
|---------------|------------|--------|---------------|--------|--------|--------|-----------|
| Сумм.д/ППТ    | 1,000      | 0,047  | -0,069        | 0,093  | 0,051  | -0,055 | -0,289    |
| Е тк          | 0,047      | 1,000  | -0,022        | 0,063  | 0,027  | -0,324 | 0,063     |
| КИМ ОСА слева | -0,069     | -0,021 | 1,000         | -0,030 | -0,221 | 0,089  | -0,018    |
| Vcf           | 0,093      | 0,063  | -0,030        | 1,000  | -0,020 | -0,189 | 0,245     |
| LF            | 0,051      | 0,028  | -0,221        | -0,020 | 1,000  | -0,007 | 0,306     |
| %d            | -0,055     | -0,324 | 0,089         | -0,189 | -0,007 | 1,000  | -0,064    |
| d ЛА          | -0,289     | 0,063  | -0,018        | 0,245  | 0,306  | -0,064 | 1,000     |

Примечание: Сумм.д/ППТ – суммарная доза доxorубина, рассчитанная на площадь поверхности тела; Е тк – скорость транстрикуспидального потока в раннюю диастолу; КИМ ОСА слева – комплекс интима медиа слева; Vcf – скорость циркулярного укорочения волокон миокарда; LF – низкочастотный компонент; d, % – процент изменения диаметра плечевой артерии; d ЛА – диаметр легочной артерии.

Table 8.  
Correlation matrix of the parameters included in the model

| Parameter       | Total.d/BSA | E tv   | IMT of the left CCA | Vcf    | LF     | %d     | PV     |
|-----------------|-------------|--------|---------------------|--------|--------|--------|--------|
| Total.d/BSA     | 1.000       | 0.047  | -0.069              | 0.093  | 0.051  | -0.055 | -0.289 |
| E tv            | 0.047       | 1.000  | -0.022              | 0.063  | 0.027  | -0.324 | 0.063  |
| IMC TCA in left | -0.069      | -0.021 | 1.000               | -0.030 | -0.221 | 0.089  | -0.018 |
| Vcf             | 0.093       | 0.063  | -0.030              | 1.000  | -0.020 | -0.189 | 0.245  |
| LF              | 0.051       | 0.028  | -0.221              | -0.020 | 1.000  | -0.007 | 0.306  |
| %d              | -0.055      | -0.324 | 0.089               | -0.189 | -0.007 | 1.000  | -0.064 |
| d PA            | -0.289      | 0.063  | -0.018              | 0.245  | 0.306  | -0.064 | 1.000  |

Note: Total.d/BSA, total dose of doxorubicin calculated on the surface area of the body; E tv, tricuspid early-diastolic inflow peak velocity; IMT of the left CCA, intima-media thickness of the left common carotid artery; Vcf, velocity of circumferential fiber shortening; LF, low-frequency power; d, %, percentage change of the brachial artery diameter; d PA, diameter of the pulmonary artery.

Таким образом, стандартизованное уравнение регрессии может быть представлено в следующем виде:

$$Y = b_0 - b_1X_1 + b_2X_2 - b_3X_3 - b_4X_4 - b_5X_5 + b_6X_6 - b_7X_7$$

где  $b_0 = 93,7829$ ;  $b_1 = -0,431783$ ;  $b_2 = 0,330797$ ;  $b_3 = -0,488241$ ;  $b_4 = -0,424567$ ;  $b_5 = -0,436643$ ;  $b_6 = 0,413164$ ;  $b_7 = -0,212638$ ;  $Y$  – ФВс после лечения;  $X_1$  – Сумм.д/ПП;  $X_2$  – Е тк;  $X_3$  – КИМ ОСА слева;  $X_4$  – Vcf;  $X_5$  – LF;  $X_6$  – %d;  $X_7$  – d ЛА

Наиболее сильное положительное влияние на ФВс после окончания лечения оказывает исходный d,% (стандартизованный коэффициент регрессии равен 0,413164), а наиболее выраженное отрицательное – КИМ ОСА слева (стандартизованный коэффициент регрессии равен -0,488241).

### Оценка адекватности регрессионной модели

Построенная модель обладает высокой прогностической способностью, о чем свидетельствует полученный коэффициент множественной детерминации, равный 0,90, а стандартная ошибка оценки – 3,02.

На рисунке 2 представлена диаграмма рассеивания наблюдаемых значений ФВс после лечения РМЖ и рассчитанных по регрессионной модели.

Важным этапом тестирования модели множественной линейной регрессии является оценка остатков.

В таблице 9 приведены минимальное, максимальное, среднее значение и медиана остатков.

Как следует из данных таблицы 9, среднее значение остатков стремится к 0, что указывает на адекватность полученного уравнения.

На рисунке 3 представлен график нормальности распределения остатков, из которого следует, что остатки имеют распределение близкое к нормальному и отсутствие систематических отклонений фактических данных от теоретически нормальной.

Следующий этап для подтверждения работоспособности модели является проверка некоррелированности остатков. В таблице 10 представлены данные статистических показателей по полученному уравнению регрессии.

При анализе данных использовали критерий Дарбина-Уотсона, стремящийся к 2, и сериальный коэффициент корреляции, приближающийся к 0.

На рисунке 4 представлен график зависимости предсказанных значений переменной ФВс после окончания лечения от остатков регрессии.

Как следует из рисунка 4, точки графика не имеют системности в своем расположении, располагаются хаотично по плотности диаграммы, что указывает на отсутствие за-

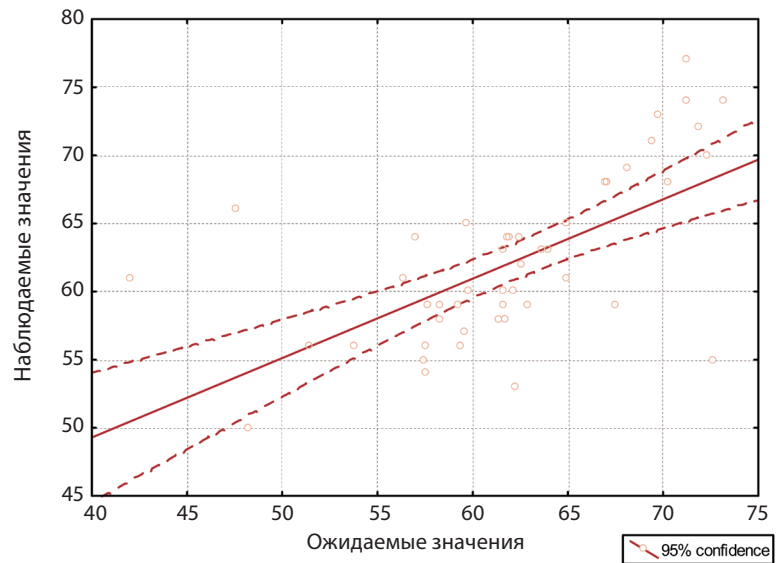


Рис. 2. Диаграмма рассеивания наблюдаемых значений ФВс

Fig. 2. Scatterplot of observed ejection fraction values during systole

| Статистика            | Значение |
|-----------------------|----------|
| Минимальное значение  | -17,811  |
| Максимальное значение | 18,798   |
| Среднее значение      | 0,108    |
| Медиана               | -0,002   |

Таблица 9.  
Дескриптивная статистика остатков

| Statistics    | Value   |
|---------------|---------|
| Minimum value | -17.811 |
| Maximum value | 18.798  |
| Mean value    | 0.108   |
| Median        | -0.002  |

Table 9.  
Descriptive statistics of residuals

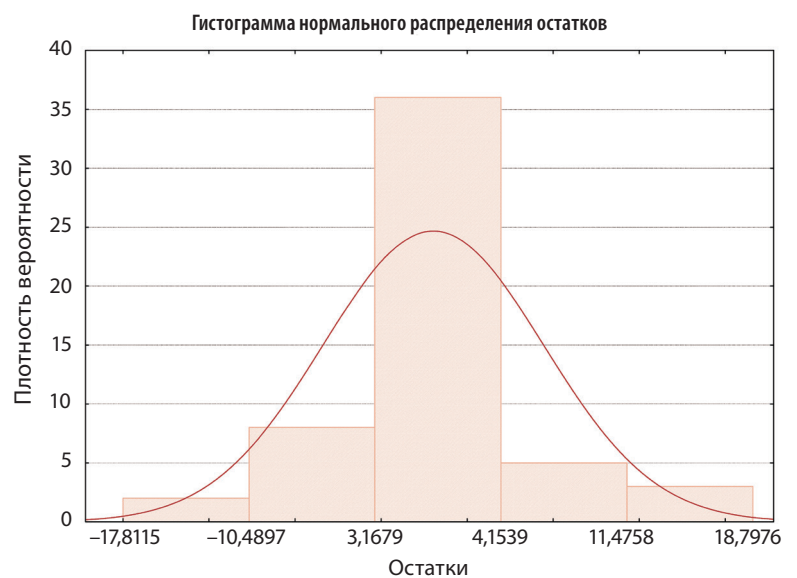


Рис. 3. График нормальности распределения остатков

Fig. 3. Graph of the normal distribution of residuals

| Показатель                          | Коэффициент |
|-------------------------------------|-------------|
| Статистика критерия Дарбина-Уотсона | 2,192473    |
| Сериальная корреляция остатков      | -0,098240   |

Таблица 10.  
Статистика критерия Дарбина-Уотсона и сериальная корреляция остатков

Table 10.  
Durbin-Watson test  
statistics and serial  
correlation of residuals

| Parameter                       | Value     |
|---------------------------------|-----------|
| Durbin-Watson test statistics   | 2.192473  |
| Serial correlation of residuals | -0.098240 |

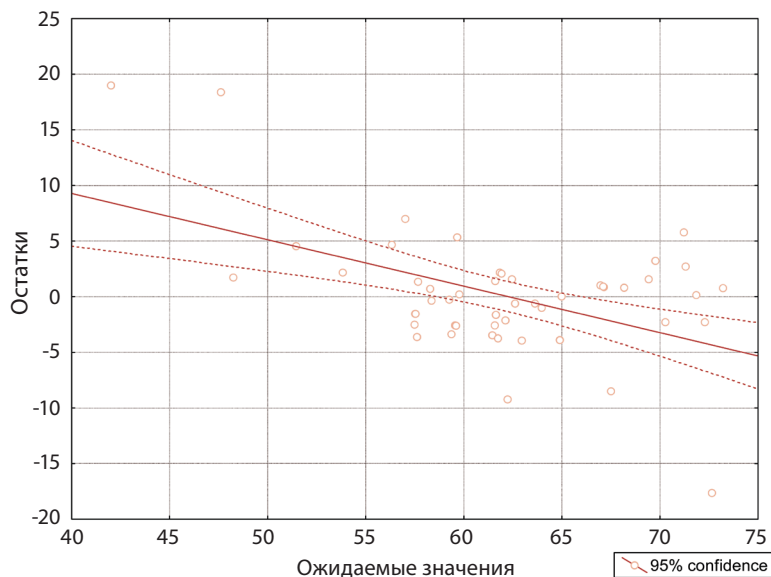


Рис. 4.  
График зависимости  
предсказанных  
значений переменной  
ФВс после окончания  
лечения от остатков  
регрессии

Fig. 4.  
Dependence  
of the predicted values  
of the ejection fraction  
during systole  
after the end of treatment  
on the residuals  
of the regression

зависимости между остатками и предсказанными значениями. Кроме того, график представляет собой дезорганизованный разброс точек, напоминая облако. Это подтверждает постоянство дисперсий остатков.

Учитывая вышеизложенное, полученное уравнение имеет хорошую прогностическую способность.

#### REFERENCES

- Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F., Evmenenko A.A., Ipatij T.B., Sukonko O.G., pod red. O.G. Sukonko. *Rak v Belarusi: cifry i fakty. Analiz dannykh Belorusskogo kancer-registra za 2009–2018 gg.* [Cancer in Belarus: myths and facts. Analysis of the data of the Belarusian Unified State Register for 2009–2018]. Minsk: NBB, 2019, 422 s. (in Russian).
- Broberg A.M., Geisler J., Tuohinen S., Skytta T., Hrafnkelsdóttir Þ.J., Nielsen K.M., Hedayati E., Omland T., Offersen B.V., Lyon A.R., Gulati G. Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Patients Treated for Breast Cancer. *Curr. Heart Fail Rep*, 2020, vol. 17, no. 6, pp. 397–408.
- Onkologicheskie zabolevaniya v 2020 godu: 19,3 mln. novichok sluchaev i 10 mln. letal'nykh ishodov* [electronic resource] [Onkologicheskie zabolevaniya v 2020 godu: 19,3 mln. novych sluchaev i 10 mln. letal'nykh ishodov]. Available at: <https://news.un.org/ru/story/2020/12/1392562>. (accessed 28.06.2022). (in Russian).
- Algoritmy diagnostiki i lecheniya zlokachestvennykh novobrazovaniy (utverzhdyon postanovleniem Ministerstva zdoravookhraneniya Respubliki Belarus ot 06.07.2018 № 60) : klinicheskij protokol* [electronic resource] [Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms (utverzhdyon postanovleniem Ministerstva zdoravookhraneniya Respubliki Belarusian horse 06.07.2018 № 60) : klinicheskij protokol]. Available at: <http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/novobrazovaniya.php>. (accessed 28.06.2022). (in Russian).
- Sweeney M., Yiu A., Lyon A.R. Cardiac Atrophy and Heart Failure in Cancer. *Card. Fail Rev*, 2017, vol. 3, no. 1, pp. 62–65.
- Camara Planek M.I., Silver A.J., Volgman A.S., Okwuosa T.M. Exploratory Review of the Role of Statins, Colchicine, and Aspirin for the Prevention of Radiation Associated Cardiovascular Disease and Mortality. *J. Am. Heart Assoc*, 2020, vol. 9, no. 2, pp. e014668.
- Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y.H., Lyon A.R., Lopez Fernandez T., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M. Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J*, 2016, vol. 37, no. 36, pp. 2768–2801.
- Lyon A.R., Dent S., Stanway S., Earl H., Brezden-Masley C., Cohen-Solal A., Tocchetti C.G., Moslehi J.J., Groarke J.D., Bergler-Klein J., Khoo V., Tan L.L., Anker M.S., von Haehling S., Maack C., Pudit R. [et al.] Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients

#### Закключение

В результате проведенного исследования установлено, что комплексное лечение РМЖ вызывает снижение показателей, отвечающих за систолическую и диастолическую функции левого желудочка, снижение вариабельности сердечного ритма, активацию симпатической нервной системы, эндотелиальную дисфункцию. У пациентов, получавших комбинацию валсартана и карведилола данных изменений, не было выявлено.

Разработана модель прогноза фракции выброса после окончания лечения РМЖ, измеренной по методу Симпсона, включающая следующие данные, полученные до начала противоопухолевой терапии: суммарная доза доксорубина, рассчитанная на площадь поверхности тела, ранняя диастолическая скорость транскуспидального кровотока, диаметр легочного ствола на уровне клапана, скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, толщина комплекса интима-медиа сонных артерий слева, низкочастотная составляющая спектрального анализа вариабельности сердечного ритма, процент прироста диаметра плечевой артерии при проведении постокклюзионной пробы. Разработанная модель прогноза позволит выявить пациентов с неблагоприятным прогнозом относительно снижения фракции выброса ЛЖ на фоне лечения РМЖ с целью превентивного назначения им комбинации валсартана и карведилола.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur. J. Heart Fail*, 2020, vol. 22, no. 11, pp. 1945–1960. doi: 10.1002/ehf.1920.
- Bohdan M., Kowalczyk A., Mickiewicz A., Gruchała M., Lewicka E. Cancer Therapy-Related Cardiovascular Complications in Clinical Practice: Current Perspectives. *J. Clin. Med*, 2021, vol. 10, no. 8, pp. 1647. doi: 10.3390/jcm10081647.
- Varghese S.S., Johnston W.J., Eekhoudt C.R., Keats M.R., Jassal D.S., Grandy S.A. Exercise to Reduce Anthracycline-Mediated Cardiovascular Complications in Breast Cancer Survivors. *Curr. Oncol*, 2021, vol. 28, no. 5, pp. 4139–4156.
- Montisci A., Palmieri V., Liu J.E., Vietri M.T., Cirri S., Donatelli F., Napoli C. Severe Cardiac Toxicity Induced by Cancer Therapies Requiring Intensive Care Unit Admission. *Front Cardiovasc. Med*, 2021, vol. 8, pp. 713694. doi: 10.3389/fcvm.2021.713694.
- Oдинаев F.I. Kardiotoxicheskoe vliyaniye polikhimioterapii u patsientov s ostrymi lejkozami [Cardiotoxic influence of polychemotherapy in patients with acute leukemia]. *Vestnik Avicenny*, 2015, vol. 17, no. 2, pp. 77–81. (in Russian).
- Anker M.S., Hadzibegovic S., Lena A., Belenkov Y., Bergler-Klein J., de Boer R.A., Farmakis D., von Haehling S., Iakobishvili Z., Maack C., Pudit R., Skouri H., Cohen-Solal A., Tocchetti C.G., Coats A.J.S., Seferovic P.M., Lyon A.R. Recent advances in cardio-oncology: a report from the Heart Failure Association 2019 and World Congress on Acute Heart Failure. *ESC Heart Fail*, 2021, vol. 6, no. 6, pp. 1140–1148.
- Cardinale D., Iacopo F., Cipolla C.M. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc. Med*, 2020, vol. 7, no. 26, pp. 1–14. doi: 10.3389/fcvm.2020.00026.
- Cardinale D., Ciceri F., Latini R., Franzosi M.G., Sandri M.T., Civelli M., Cucchi G., Menatti E., Mangiacavalli M., Cavina R., Barbieri E., Gori S., Colombo A., Curigliano G., Salvatici M., Rizzo A., Ghisoni F., Bianchi A. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International Cardio-Oncology Society-one trial. *Eur. J. Cancer*, 2018, vol. 94, pp. 126–137.
- Petrova E.B., Statkevich T.V., Ponomarenko I.N., Mit'kovskaya N.P. Postinfarktnoe remodelirovaniye levogo zheludochka: nekotorye patogeneticheskie aspekty [Postinfarction remodeling of the left ventricle: some pathogenetic aspects]. *Voennaya medicina*, 2015, no. 1, pp. 116–122. (in Russian).

Поступила 12.07.2022