

Модель прогноза фракции выброса левого желудочка после комплексного лечения рака молочной железы

*Конончук Н. Б.^{1,2}, Петрова Е. Б.^{1,3}, Григоренко Е. А.^{1,3}, Бальш Е. М.¹,
Конончук С. Н.⁴, Абрамович М. С.⁵, Митьковская Н. П.^{1,3}*

*¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

*²Учреждение здравоохранения «Городская больница скорой медицинской помощи»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

*³Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

*⁴Государственное учреждение «Республиканский клинический медицинский центр»
Управления делами Президента Республики Беларусь,
г. Минск, Республика Беларусь;*

*⁵Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Наряду с успехами в борьбе с онкопатологией молочной железы, во всем мире выявлен рост заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин в отдаленном периоде после окончания комплексной терапии: оперативного лечения, лучевой (ЛТ) и полихимиотерапии (ПХТ). С целью улучшения качества и продолжительности жизни пациенток, минимизации осложнений после лечения рака молочной железы (РМЖ) самое пристальное внимание терапевтической службы должно быть уделено профилактике кардиотоксичности — выявлению и максимальной коррекции кардиоваскулярных факторов риска до



начала комплексного лечения рака, своевременной диагностике изменений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) в процессе и после окончания терапии онкологического заболевания.

В проведенном исследовании изучена динамика показателей структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка (ЛЖ) на фоне комплексной терапии РМЖ. Установлено, что комплексное лечение РМЖ вызывает ухудшение показателей систолической функции ЛЖ (увеличение конечно-систолического диаметра (КСД) ЛЖ с 27,0 (24,0–29,0) мм до 28,0 (24,0–29,0) мм ($p < 0,05$); увеличение конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ с 27,0 (22,0–33,0) мл до 29,0 (22,0–32,0) мл ($p < 0,05$); снижение фракции выброса (ФВ), измеренной по методу Тейнхольц (ФВт) с 72,0 (69,0–76,0) % до 68,0 (69,0–76,0) % ($p < 0,05$); ФВ по методу Симпсона (ФВс) с 66,0 (62,0–71,0) % до 60,0 (62,0–71,0) % ($p < 0,05$).

Разработана модель прогноза значения ФВт после окончания комплексной терапии рака на основании следующих исходных показателей: КСО, частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень мочевины в крови, ширина правого желудочка (ПЖ), комплекс интима-медиа в области бифуркации общих сонных артерий (КИМ биф. ОСА), высокочастотная составляющая спектрального анализа (НФ) вариабельности сердечного ритма (ВСР).

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

Введение. Современные лечебно-диагностические и профилактические подходы к ведению РМЖ у женщин являются эффективными и достоверно увеличивают долгосрочную выживаемость пациентов, страдающих данной патологией. В Республике Беларусь, благодаря своевременной верификации диагноза РМЖ на I и II стадиях, на протяжении ряда лет отмечается прогрессивное снижение и стабилизация показателей смертности от данного онкологического заболевания [2]. Наряду с успехами в борьбе с РМЖ, во всем мире выявлен рост заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин в отдаленном периоде после окончания комплексного лечения рака: оперативно-го лечения, ЛТ, ПХТ [1, 3].

Установлено, что ряд химиотерапевтических препаратов, таких как антрациклины, вызывают дисфункцию ЛЖ, что в долгосрочном периоде приводит к развитию кардиомиопатии с явлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН), рефрактерной к медикаментозному лечению. Кроме кардиотоксического влияния на миокард, ЛТ активизирует процессы раннего сосудистого старения, способствует агрессивному течению атерогенеза и развитию ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 4].

С целью улучшения качества и продолжительности жизни пациентов, минимизации осложнений после комплексного лечения РМЖ, самое пристальное внимание терапевтической службы должно быть уделено профилактике кардиотоксичности — выявлению и максимальной коррекции кардиоваскулярных факторов риска до начала комплексной терапии рака, своевременной диагностике изменений со стороны ССС в процессе и после окончания терапии онкологического заболевания [1, 4].

Наиболее экономически доступным, высоко информативным и безопасным методом оценки структурно-функционального состояния сердца является проведение эхокардиографии (ЭхоКГ). Европейское общество кардиологов (ЕОК) расценивает кардиотоксичность, ассоциированную с терапией рака, как снижение ФВ ЛЖ более чем на 10 % от нижней границы нормы при исходных значениях этого показателя менее 50 % [1, 4]. В связи с этим рекомендовано динамическое наблюдение пациентов, получающих кардиотоксичную противоопухолевую терапию. По данным современной литературы, рекомендованная частота наблюдений основана на мнении экспертов, а не на результатах рандомизированных исследований [1, 4].

Таким образом, выявление категории лиц с риском ухудшения систолической функции ЛЖ на фоне комплексного лечения РМЖ позволит использовать дифференцированный подход к применению профилактических мер, направленных на предотвращение кардиотоксичности противоопухолевой терапии.

Цель работы — на основании исходных антропометрических и лабораторно-инструментальных показателей разработка модели прогноза ФВ ЛЖ после окончания комплексного лечения РМЖ.

Материалы и методы. В исследование включено 55 женщин, получивших на базе РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова комплексное лечение РМЖ: хирургическое лечение, ЛТ, различные антрациклин-содержащие схемы ПХТ.



Критериями включения в исследование являлись:

- отсутствие перенесенной в анамнезе острой коронарной патологии;
- отсутствие артериальной гипертензии, клапанной патологии, признаков ХСН, стенокардиального синдрома;
- отсутствие патологии внутренних органов и систем в стадии декомпенсации (сахарного диабета, патологии щитовидной железы с нарушением функции на момент включения в исследование, патологии печени и почек с нарушением функции);
- применение лекарственных средств и манипуляций с доказанным кардиотоксическим эффектом;
- отсутствие онкологических заболеваний с использованием ПХТ и/или ЛТ в анамнезе;
- подписанное письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Средний возраст женщин составил 44,0 (39,5–46,0) года.

На основании антропометрических показателей рассчитан индекс массы тела (ИМТ) — 26,0 (22,3–28,15) кг/м². Согласно полученным результатам пациентки по характеру статуса питания распределились следующим образом: 40 % (22 человека) имели нормальную массу тела (ИМТ = 18,5–24,9 кг/м²), 50,9 % (28 человек) — избыточную массу тела (ИМТ = 25,0–29,9 кг/м²), ожирением (ИМТ = 30,0 кг/м² и более) страдало — 9,1 % (5 человек).

Пациентам по показаниям назначалась предоперационная (неадьювантная) — ПХТ (НПХТ) (20 %, 11 человек), после хирургического вмешательства — адьювантная ПХТ (АПХТ) (69 %, 38 человек) или 2 типа НПХТ и АПХТ (11 %, 6 человек).

Схемы ПХТ представлены на рисунке 1.

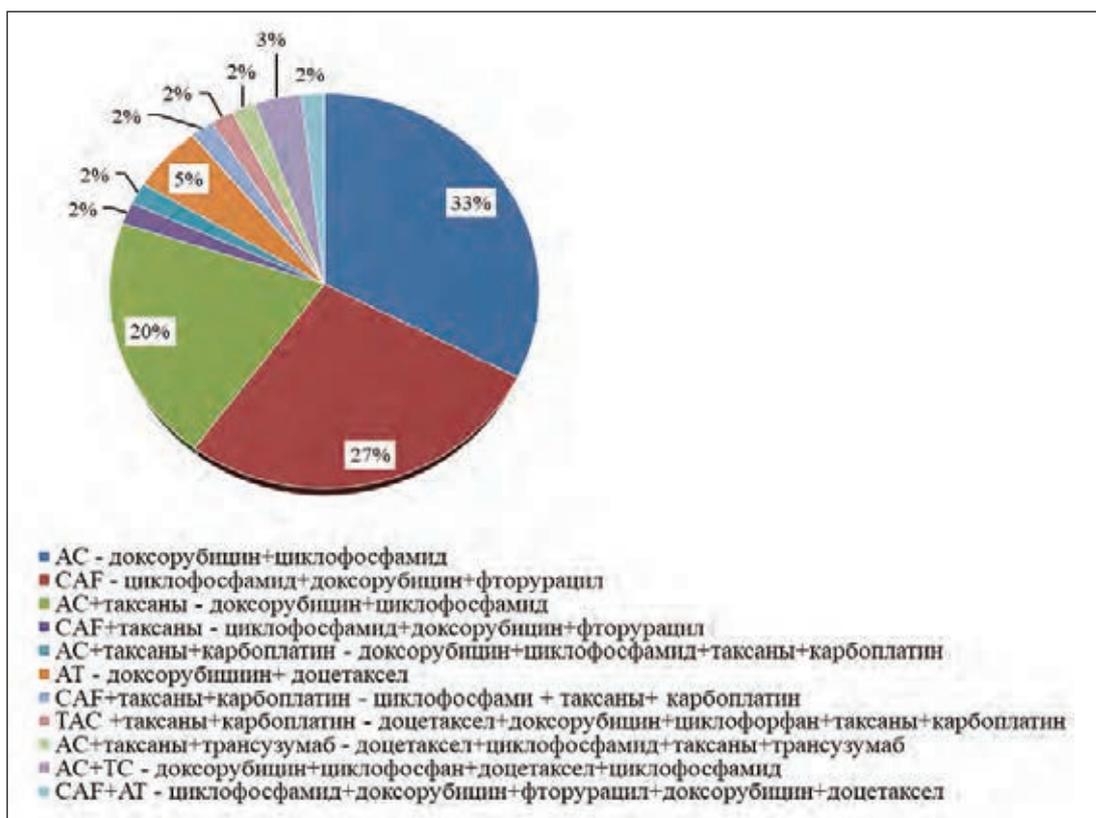


Рисунок 1 — Схемы полихимиотерапии рака молочной железы

Пациенты получили от 2 до 8 курсов ПХТ. Учитывая многообразие назначенных схем, изменение количества курсов и характера химиотерапевтических препаратов в процессе комплексного лечения рака, в качестве критерия возможной кардиотоксичности рассматривалась суммарная доза доксорубина, которая составила 239,9 (216,2–291,4) мг/м².

У всех пациентов была осуществлена оценка состояния ССС после оперативного вмешательства и окончания ПХТ.

По показаниям у 25 женщин (44,6 %) была проведена послеоперационная дистанционная ЛТ на область грудной клетки и зону регионарных лимфоузлов на стороне поражения. У пациентов, которые получили ЛТ, достоверных отличий в исследуемых показателях до и после данного вида лечения не было выявлено. В связи с этим конечной точкой у этой категории пациентов являлось исследование ССС после окончания ЛТ.

На этапе включения в исследование и в течение месяца после окончания комплексного лечения РМЖ всем женщинам провели обследование ССС: сбор анамнеза и жалоб, объективный осмотр, лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма), для исключения стенокардиального синдрома использовали опросник Роуза; инструментальные методы обследования — регистрация электрокардиограммы, ЭхоКГ, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (уточнение состояния КИМбиф.ОСА), исследование ВСР (с применением программно-технического комплекса «Бриз-М» и оценкой показателей спектрального анализа — общей мощности спектра, компонентов с низкочастотной составляющей и HF), исследование эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии.

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: конечно-диастолический диаметр ЛЖ (КДД), КСД, конечно-диастолический объем (КДО), КСО, ударный объем (УО), фракция укорочения (ФУ), ФВт, КДО по методу Симпсона (КДОс), КСО по методу Симпсона (КСОс), УО по методу Симпсона (УОс), ФВс; линейные размеры ПЖ [5].

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 [6].

Статистическая обработка материала осуществлялась при помощи пакета прикладных программ Statistica 10.0, Exel for Windows 8,1. Для описания переменных использовали методы непараметрической статистики, данные представлены в виде медианы (Me), верхней (p75) и нижней (p25) квартилей. Достоверность межгрупповых различий между двумя выборками парных измерений оценивали по критерию Уилкоксона. Для выявления связи между признаками применяли корреляционный анализ. Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$. Для прогнозирования ФВт 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.

Результаты и их обсуждение. ЭхоКГ играет важную роль в раннем выявлении и мониторинге кардиотоксичности, связанной с противоопухолевым лечением. Согласно позиционному документу ЕОК по лечению рака и сердечно-сосудистой токсичности (2016 г.), исходная ЭхоКГ должна выполняться всем пациентам, получающим потенциально кардиотоксичные методы лечения [4].

В таблице 1 отражена динамика показателей систолической функции ЛЖ до и после комплексного лечения РМЖ.

Таблица 1 — Динамика показателей систолической функции левого желудочка до и после комплексного лечения рака молочной железы

Показатель	До лечения рака $n = 55$	После лечения рака $n = 55$
КДД, мм	45,0 (43,0–49,0)	45,5 (43,0–49,0)
КСД, мм	27,0 (24,0–29,0)	28,0 (24,0–29,0)*
КДО, мл	92,0 (82,0–114,0)	95,5 (82,0–114,0)
КСО, мл	27,0 (22,0–33,0)	29,0 (22,0–32,0)*
УО, мл	69,0 (58,0–84,0)	66,0 (58,0–84,0)
ФУ, %	41,0 (38,0–45,0)	38,0 (38,0–45,0)*
ФВт, %	72,0 (69,0–76,0)	68,0 (69,0–76,0)*



Окончание табл. 1

Показатель	До лечения рака <i>n</i> = 55	После лечения рака <i>n</i> = 55
КДОс, мл	86,0 (74,0–100,0)	78,5 (74,0–100,0)
КСОс, мл	29,0 (25,0–34,0)	29,5 (25,0–34,0)
УОс, мл	56,0 (47,0–67,0)	48,5 (47,0–67,0)*
ФВс, %	66,0 (62,0 –71,0)	60,0 (62,0–71,0)*

* $P < 0,05$ — статистически значимое отличие по сравнению с исходными показателями.

Несмотря на то что все показатели не выходили за пределы референтных значений, выявили достоверное снижение ФВт на 4 [0,0–10,0] %, ФВс на 4 [–1,0–10,0] %.

В результате исследования толщина КИМбиф.ОСА не изменилась. Исходно данный показатель составил 0,6 [0,5–0,7] мм, после комплексного лечения РМЖ — 0,6 [0,6–0,7] мм соответственно.

С целью предсказания ФВт после окончания лечения РМЖ разработана прогностическая модель для определения данного показателя своевременного выявления лиц с возможным снижением ФВт.

При помощи пошагового регрессионного анализа было отобрано 6 наиболее информативных признаков: исходные показатели КСО, ширина ПЖ, уровень мочевины крови, ЧСС, КИМбиф.ОСА, HF.

В таблице 2 приведены включенные в модель признаки, их коэффициенты регрессии, стандартизованные коэффициенты регрессии и уровень значимости.

Таблица 2 — Коэффициенты регрессии, стандартизованные коэффициенты регрессии и *p*

Информативный признак	Стандартизованный коэффициент регрессии	Коэффициент регрессии	<i>p</i>
Свободный член	—	109,716	< 0,01
КСО	–0,603	–0,479	< 0,01
ЧСС	–0,55	–0,313	< 0,01
Уровень мочевины крови	–0,505	–3,527	< 0,01
Ширина ПЖ	0,439	0,661	< 0,01
КИМбиф.ОСА	–0,412	–10,109	< 0,01
HF	–0,346	–0,005	< 0,01

Как следует из данных таблицы 2, все отобранные признаки являются статистически значимыми.

Чтобы избежать мультиколлинеарности факторов, затрудняющей интерпретацию общего результата регрессионной модели, при помощи корреляционного анализа была оценена взаимосвязь между включенными показателями. Корреляционная матрица представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Коэффициенты корреляции информативных признаков

Признак	Мочевина	КСО	Ширина ПЖ	ЧСС	HF	КИМ
Уровень мочевины крови	1,000	–0,113	0,113	–0,093	–0,163	–0,005
КСОт	–0,113	1,000	0,172	0,142	0,0319	0,0427
Ширина ПЖ	0,113	0,1720	1,000	–0,036	0,207	0,130
ЧСС	–0,093	0,142	–0,036	1,000	–0,421	–0,032
HF	–0,163	0,032	0,207	–0,421	1,000	–0,178
КИМбиф.ОСА	–0,005	0,043	0,140	–0,032	–0,178	1,000

При проведении корреляционного анализа не выявили сильных связей между анализируемыми признаками, что указывает на возможность включения указанных выше показателей в модель.



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

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

где $b_0 = 109,716$; $b_1 = -0,603$; $b_2 = -0,550$; $b_3 = -0,505$; $b_4 = 0,439$; $b_5 = -0,412$; $b_6 = -0,346$; Y — ФВт после лечения; X_1 — КСО; X_2 — ЧСС; X_3 — уровень мочевины крови; X_4 — ширина ПЖ; X_5 — КИМбиф.ОСА; X_6 — HF.

Наиболее сильное положительное влияние на ФВт после окончания лечения оказывает исходная ширина ПЖ (стандартизованный коэффициент регрессии равен 0,440), а наиболее выраженное отрицательное — КСО (стандартизованный коэффициент регрессии равен $-0,603$) и исходная ЧСС (стандартизованный коэффициент регрессии равен $-0,550$).

Оценка адекватности регрессионной модели. Построенная модель обладает высокой прогностической способностью, о чем свидетельствует полученный коэффициент детерминации, равный 0,89.

Важным этапом тестирования модели множественной линейной регрессии является оценка остатков.

На рисунке 2 представлены график нормальности распределения остатков и кривая плотности нормального распределения, нормально вероятностный график.

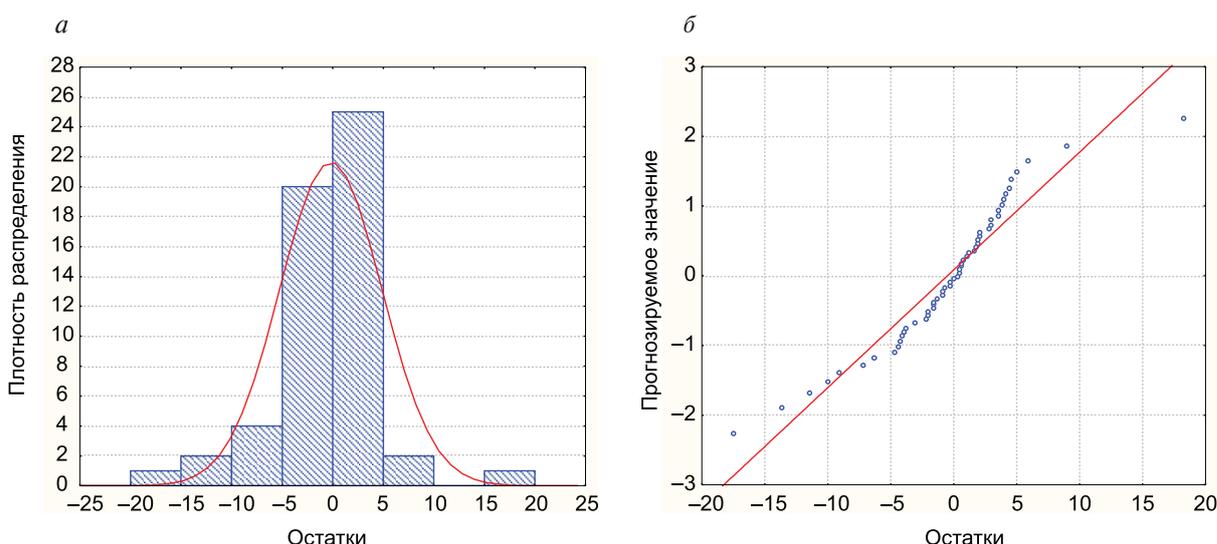


Рисунок 2 — Оценка адекватности регрессивной модели:
а — гистограмма остатков и кривая плотности нормального распределения;
б — нормально вероятностный график

Как отображено на рисунке 1, остатки имеют распределение близкое к нормальному, а также отсутствие систематических отклонений фактических данных от теоретически нормальной. Это в свою очередь подтверждает адекватность построенного уравнения.

Следующий этап для подтверждения работоспособности модели является проверка некоррелированности остатков. При анализе данных использовали критерий Дарбина — Уотсона, стремящийся к 2, и сериальный коэффициент корреляции, приближающийся к 0. В таблице 4 представлены данные статистических показателей по полученному уравнению регрессии.

Таблица 4 — Статистика критерия Дарбина — Уотсона и сериальная корреляция остатков

Показатель	Коэффициент
Статистика критерия Дарбина — Уотсона	1,631
Сериальная корреляция остатков	0,184

Приведенные в таблице 4 данные свидетельствуют об отсутствии автокорреляции остатков, что подтверждает адекватность модели.

Важным показателем в оценке работоспособности уравнения регрессии является постоянство дисперсии остатков. Проверка этого показателя проводилась на основании анализа графика зависимости остатков от предсказанных значений зависимой переменной, изображенного на рисунке 3.

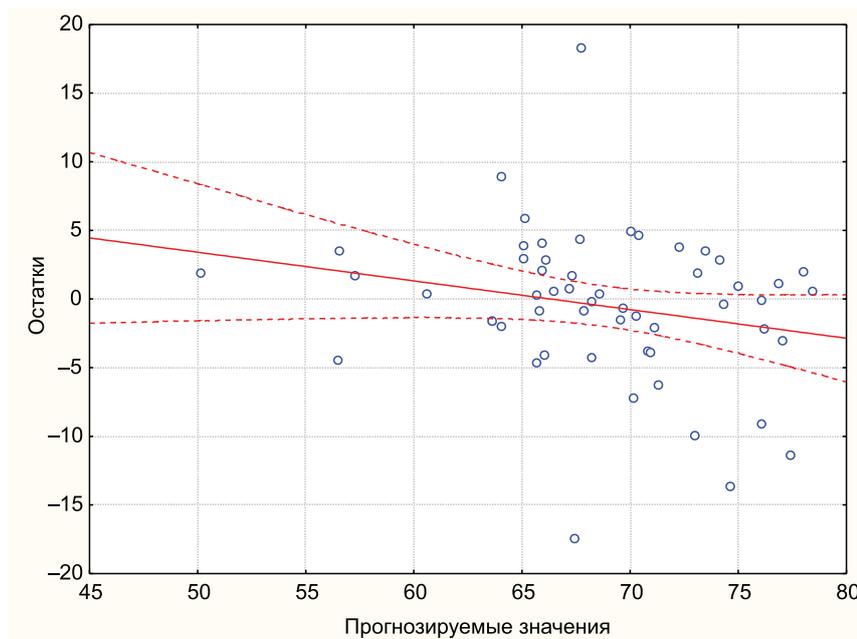


Рисунок 3 — График зависимости предсказанных значений переменной ФВт после окончания лечения от остатков регрессии

Как показано на рисунке 3, точки не имеют системности в своем расположении, располагаются хаотично по полотну диаграммы, что указывает на отсутствие зависимости между остатками и предсказанными значениями. Кроме того, график представляет собой дезорганизованный разброс точек, напоминая облако. Это подтверждает постоянство дисперсий остатков.

Таким образом, все условия адекватности модели выполнены, а анализ значений остатков показал, что модель имеет хорошую прогностическую способность.

Заключение. В результате проведенного исследования установили, что комплексное лечение РМЖ вызывает ухудшение показателей систолической функции ЛЖ (увеличение КСД с 27,0 (24,0–29,0) мм до 28,0 (24,0–29,0) мм; КСО с 27,0 (22,0–33,0) мл до 29,0 (22,0–32,0) мл; снижение ФВт с 72,0 (69,0–76,0) % до 68,0 (69,0–76,0) %; ФВс с 66,0 (62,0–71,0) % до 60,0 (62,0–71,0) %).

Разработали модель прогноза ФВт ЛЖ после окончания комплексного лечения РМЖ на основании следующих исходных показателей: КСО, ЧСС, уровень мочевины крови, ширина ПЖ, КИМ биф. ОСА, HF.

Все включенные в модель признаки — значимые, явление мультиколлинеарности факторов исключено. Анализ остатков и модели в целом показал высокую прогностическую способность полученного уравнения.

Используя данную модель в повседневной медицинской практике, врачи кардиологи, терапевты, онкологи смогут определить ожидаемое значение ФВ к моменту окончания комплексного лечения РМЖ и разработать превентивную стратегию ведения этих пациентов при необходимости.

Литература

1. Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Patients Treated for Breast Cancer / A. M. Broberg [et al.] // Curr. Heart Fail Rep. — 2020. — Vol. 17, № 6. — P. 397–408.

2. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2009–2018 гг. / А. Е. Океанов [и др.]; под ред. О. Г. Суконко. — Минск: Нац. библиотека Беларуси, 2019. — 422 с.
3. Здравоохранение в Республике Беларусь [Электронный ресурс]: офиц. стат. сб. за 2019 г. — Минск: ГУ РНПЦ МТ, 2020. — 257 с.: табл. Режим доступа: http://rnpсmt.belсmt.by/files/Stat/Healthcare_in_RB_2019.pdf. — Дата доступа: 14.06.2021.
4. 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) / J. L. Zamorano [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2016. — Vol. 37, № 36. — P. 2768–2801.
5. Жерко, О. М. Ультразвуковая диагностика глобального ремоделирования органов-мишеней при хронической сердечной недостаточности: монография / О. М. Жерко. — Минск: БелМАПО, 2020. — 292 с.
6. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний / под ред. В. П. Куликова — М.: СТРОМ, 2007 — 512 с. : ил.

Prediction model for left ventricular ejection fraction after complex treatment of breast cancer

Kananchuk N.^{1,2}, Petrova E.^{1,3}, Grigorenko E.^{1,3}, Balysh E.¹, Kananchuk S.⁴, Abramovich M.⁵, Mitkovskaya N.^{1,3}

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²Minsk City Emergency Hospital, Minsk, Republic of Belarus;

*³Republican Scientific & Practical Center «Cardiology»,
Minsk, Republic of Belarus;*

⁴State Institution «Republican Clinical Medical Center of the Administrative Department of the President of the Republic of Belarus», Minsk, Republic of Belarus;

⁵Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

One of the most common and potentially severe complications during anticancer therapy is cardiotoxicity. The study examined the dynamics of indicators of systolic function of the heart. It was found that complex treatment of breast cancer causes a decrease in the left ventricular ejection fraction. A group of researchers proposed a model for predicting the left ventricular ejection fraction after the end of complex cancer treatment based on the initial data obtained during the examination of women before the start of polychemotherapy with anthracycline-containing drugs.

Keywords: cardiotoxicity, polychemotherapy, breast cancer, the left ventricular ejection fraction.

Поступила 13.07.2021