

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1785>

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ АНТРАЦИКЛИНАМИ

Н.Б. Конончук^{1,2}, С.Н. Конончук³, Е.Б. Петрова^{1,4}, М.С. Абрамович⁵, Н.А. Козловская⁶, Н.П. Митьковская^{1,4}Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь¹Учреждение здравоохранения «Городская больница скорой медицинской помощи», г. Минск, Республика Беларусь²Государственное учреждение «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь³Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь⁴Учреждение Белорусского государственного университета «Научно-исследовательский институт прикладных проблем математики информатики», г. Минск, Республика Беларусь⁵Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», г. Минск, Республика Беларусь⁶
nataly.kon0303@yandex.ru

УДК 608.2 : 616-08-06 : 616-006

Ключевые слова: калькулятор, антрациклиндуцированная сердечно-сосудистая токсичность, фракция выброса.**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Н.Б. Конончук, С.Н. Конончук, Е.Б. Петрова, М.С. Абрамович, Н.А. Козловская, Н.П. Митьковская. Мобильное приложение в прогнозировании систолической функции левого желудочка при лечении рака молочной железы антрациклинами. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 1, С. 1785–1799.

Цель работы. Изучить влияние комплексной терапии рака молочной железы (РМЖ) на показатели систолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ), оценить эффективность назначения кардиотропной терапии (КТТ) – фиксированной комбинации валсартана и карведилола – в профилактике выявленных изменений, и разработать мобильное приложение электронного статистического калькулятора по расчету фракции выброса (ФВ) ЛЖ по Симпсону на фоне комплексного лечения РМЖ.

Методы. В исследование включено 100 женщин, получивших комплексное лечение РМЖ антрациклинсодержащими схемами полихимиотерапии (ПХТ). Пациенты были разделены на три группы, в зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ) и назначения КТТ. У всех включенных в исследование пациенток проведено комплексное обследование сердечно-сосудистой системы до начала и после окончания лечения РМЖ.

Результаты. В группе без назначения КТТ после окончания комплексного лечения РМЖ установлено: снижение фракции укорочения (ФУ) с 41,0 (38,0; 45,0) % до 38,0 (35,0; 43,0) %, ($p < 0,05$), фракции выброса (ФВ) по Тейнхольцу с 72,0 (69,0; 76,0) % до 68,0 (64,0; 73,0) %, ($p < 0,05$); ФВ по Симпсону с 66,0 (62,0; 71,0) % до 60,0 (57,0; 66,0) %, ($p < 0,05$); увеличение индекса вагосимпатического взаимодействия LF/HF (отношение низкочастотного (LF) к высокочастотного (HF) компонентов) с 0,8 (0,7; 1,0) до 1,05 (0,8; 1,2), ($p < 0,05$); снижение изменения диаметра плечевой артерии (d %) с 12,5 (11,0; 16,0) % до 9,0 (6,0; 12,0) %, ($p < 0,05$).

Предложена модель прогноза ФВ ЛЖ по Симпсону на фоне лечения РМЖ, которая включила суммарную дозу доксорубина, рассчитанную на площадь поверхности тела (Сумм.д/ППТ), раннюю диастолическую скорость транстрикуспидального кровотока (Етк), диаметр ствола легочной артерии (dЛА), скорость циркулярного укорочения волокон миокарда (Vcf), толщину комплекса интима-медиа сонных артерий слева (КИМ ОСА), HF, d %. Модель прогноза легла в основу разработки калькулятора расчета ФВ по Симпсону на фоне химиотерапии с доксорубином при лечении РМЖ.

Заключение. В группе пациенток без назначения кардиотропной терапии, в сравнении с результатом групп в качестве первичной профилактики антрациклин-индуцированной сердечно-сосудистой токсичности и/или коррекции АГ получавших комбинацию валсартана и карведилола, после окончания лечения РМЖ наблюдалось снижение ряда показателей систолической функции левого желудочка, активация симпатической нервной системы, нарушение эндотелиальной функции. Предложена прогностическая модель расчета фракции выброса по Симпсону при проведении полихимиотерапии с доксорубином, которая стала основой для разработки мобильного приложения по расчету данного показателя. Внедрение мобильного приложения в клиническую практику позволит спрогнозировать изменение фракции выброса по Симпсону после окончания лечения РМЖ и разработать индивидуальный план превентивных мероприятий по профилактике развития антрациклин-индуцированной сердечно-сосудистой токсичности.

MOBILE APPLICATION FOR PREDICTING LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC FUNCTION DURING BREAST CANCER TREATMENT WITH ANTHRACYCLINES

N. Kananchuk^{1,2}, S. Kananchuk³, E. Petrova^{1,4}, M. Abramovich⁵, N. Kazlouskaya⁶, N. Mitkovskaya^{1,4}

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus¹

Minsk City Emergency Hospital, Minsk, Republic of Belarus²

State institution "Republican Clinical Medical Center" of the Administration of the President of Belarus, Minsk, Republic of Belarus³

Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Republic of Belarus⁴

Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus⁵

State Institution "N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus", Minsk, Republic of Belarus⁶

Key words: calculator, anthracycline induced cardiovascular toxicity, ejection fraction.

FOR REFERENCES. Mobile application for predicting left ventricular systolic function during breast cancer treatment with anthracyclines. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 1, pp. 1793–1799.

Purpose. To evaluate the effect of complex treatment of breast cancer (BC) on the parameters of systolic myocardial function, and the efficiency of the prescription of cardiotropic therapy (CT) – a fixed combination of valsartan and carvedilol – in the prevention of the identified changes. To develop a mobile application, namely, an electronic statistical calculator for calculating the left ventricular ejection fraction by Simpson during BC treatment with anthracyclines, using the baseline anthropometric and instrumental data of the patient.

Methods. We evaluated the cardiovascular health of 100 women who received complex treatment of BC. The patients were divided into three groups, depending on the presence of arterial hypertension and the prescription of CT. In the study, all women received a complex evaluation of the cardiovascular health at the beginning and at the end of BC treatment

Results. In the non-CT group after the end of complex BC treatment the following was found: a decrease in the shortening fraction (FS) from 41.0 (38.0; 45.0)% to 38.0 (35.0; 43.0)%, ($p < 0.05$), in ejection fraction (EF) by Teinholz from 72.0 (69.0; 76.0)% to 68.0 (64.0; 73.0)%, ($p < 0.05$); in ejection fraction by Simpson from 66.0 (62.0; 71.0)% to 60.0 (57.0; 66.0)%, ($p < 0.05$); an increase in the vagosympathetic interaction LF/HF index (ratio of low-

frequency (LF) to high-frequency (HF) components) from 0.8 (0.7; 1.0) to 1.05 (0.8; 1.2), ($p < 0.05$); reduction of brachial artery diameter change from 12.5 (11.0; 16.0)% to 9.0 (6.0; 12.0)%, ($p < 0.05$).

A model of the prognosis of EF by Simpson during BC treatment was proposed, which included a total dose of doxorubicin calculated per body surface area, early diastolic rate of transtricuspid blood flow, diameter of the trunk of the pulmonary artery, the rate of circular shortening of myocardial fibers, thickness of the intima-media complex of the left carotid arteries, HF, % of brachial artery diameter change. The prognosis model formed the basis for the development of the mobile application for predicting left ventricular systolic function during BC treatment with anthracyclines.

We proposed a model for prediction of LVEF by Simpson against during breast cancer treatment, which included the total doxorubicin dose calculated per body surface area, early diastolic rate of transtricuspid blood flow, pulmonary artery trunk diameter, myocardial fiber circular shortening rate, left carotid artery intima-media complex thickness, HF, percentage of brachial artery diameter change. The prognostic model formed the basis for the development of the mobile application for predicting left ventricular systolic function during BC treatment with anthracyclines.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у женщин во всем мире [1]. Современные методы лечения злокачественного новообразования молочной железы включают различные схемы полихимиотерапии (ПХТ) с антрациклинами, что позволяет снизить рецидивы онкологического процесса и увеличить выживаемость пациентов. Однако применение данного класса цитостатиков способствует ухудшению систолической функции левого желудочка (ЛЖ) с последующим развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10], ко-

торая в настоящее время носит глобальный социально-экономический характер, связанный с ростом числа госпитализаций и инвалидизации среди этой группы пациентов [11].

Механизмы антрациклин-индуцированной сердечно-сосудистой токсичности (АИССТ) сложны и включают различные процессы повреждения миокарда, такие как: окислительный стресс, воспаление, повреждение митохондрий, стресс эндоплазматического ретикулума, нарушение внутриклеточного гомеостаза кальция, апоптоз, нерегулируемая аутофагия, фиброз и атрофия миокарда [1, 2, 7, 12, 13].

В зависимости от времени возникновения АИССТ различают острую (возникающую

на фоне применения антрациклинов), раннюю (развивающуюся в течение 1 года) и позднюю (развивающуюся через 1 год и более после окончания лечения) [2, 3].

Клинические проявления разнообразны и связаны преимущественно с дисфункцией миокарда: от бессимптомного нарушения до клинических проявлений ХСН [3, 12, 14].

В настоящее время научные исследования сосредоточены на выявлении новых методов предотвращения осложнений на всех этапах противоопухолевой терапии, а также на лечении пациентов, у которых уже развилась АИССТ [1, 2, 3, 4, 5, 6, 10].

Современная кардиоонкологическая практика ориентирована на тщательный мониторинг и мультидисциплинарный подход в принятии решений при ведении пациентов, страдающих РМЖ [6, 14].

Научными обществами предложено несколько шкал и алгоритмов для прогнозирования вероятности развития АИССТ [1, 3, 6, 14, 15]. В 2020 году кардиоонкологическая исследовательская группа Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (ЕОК) обозначила критерии оценки базового сердечно-сосудистого риска [6]. Клинические рекомендации ЕОК (2022) по кардиоонкологии указывают на необходимость учета ряда дополнительных факторов для оценки вероятности развития сердечно-сосудистой токсичности. Однако концепция базовой стратификации риска АИССТ для всех онкологических пациентов осталась неизменной [3].

В 2023 году опубликован метаанализ, в результате которого выявлена корреляция между пятью сердечно-сосудистыми факторами риска (ФР) (артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, сахарный диабет, курение и ожирение) по Фремингемской шкале и АИССТ при лечении РМЖ [1].

Однако классические сердечно-сосудистые ФР сами по себе или в сочетании с предлагаемым лечением рака не способны адекватно предсказать вероятность АИССТ, что связано с индивидуальными особенностями каждого пациента, которые не могут быть охвачены в должном объеме при включении в существующую оценку риска [8, 9, 14].

Это диктует необходимость выявления лиц с предрасположенностью к развитию АИССТ на основании не только уже установленных ФР, но и с учетом некоторых индивидуальных особенностей пациента.

Для стратификации исходного риска и выявления патологии со стороны клапанного аппарата, перикарда, размеров полостей сердца, уточнения состояния систолической и диастолической функции ЛЖ, а также исследования вышеуказанных показателей в динамике до проведения противоопухолевой терапии и после ее окончания, предпочти-

тельным методом визуализации является эхокардиография (ЭхоКГ) [1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12]. В ряде исследований в качестве клинической конечной точки проявлений АИССТ, а также для оценки эффективности профилактических и лечебных мероприятий осложнений противоопухолевой терапии, использовалось снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ, измеренное по методу Симпсона [1, 3, 6, 7, 8, 10, 12].

Таким образом, для выявления пациентов с риском развития АИССТ необходимо определить дополнительные факторы, влияющие на ФВ ЛЖ на фоне лечения РМЖ, а с целью упрощения работы врача – применить IT-технологии для оптимизации ежедневной работы кардиологов и онкологов.

Цель работы

Изучить влияние комплексной терапии рака молочной железы на показатели систолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ), оценить эффективность назначения кардиотропной терапии (КТТ) – фиксированной комбинации валсартана и карведилола – в профилактике выявленных изменений, и разработать мобильное приложение электронного статистического калькулятора по расчету фракции выброса (ФВ) ЛЖ по Симпсону на фоне комплексного лечения РМЖ.

Материалы и методы

С 2013 по 2020 год до начала проведения ПХТ с антрациклинами 100 женщин, страдающих РМЖ, прошли комплексное обследование сердечно-сосудистой системы. На базе онкологического маммологического отделения РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, при условии подписания информированного согласия, осуществлялся сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, лабораторное обследование. При соответствии критериям включения проводилась инструментальная диагностика: регистрация электрокардиограммы, variability сердечного ритма (ВСР) с применением программного обеспечения «Бриз» (РНПЦ «Кардиология»), ЭхоКГ, ультразвуковое исследование общей сонной артерии (ОСА) с исследованием толщины комплекса интима-медиа (КИМ), определение эндотелий зависимой дилатации плечевой артерии (ЭЗДПА) с оценкой процента изменения диаметра плечевой артерии (d,%).

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

В зависимости от наличия у включенных в исследование 100 пациентов АГ и назначения КТТ были сформированы следующие группы:

- группа РМЖ (n = 55) – пациенты не получали КТТ;
- группа РМЖ + КТТ (n = 25) – не имели АГ, получали профилактическую КТТ (валсартан 40 мг в сутки, карведилол 12,5 мг в сутки);
- группа РМЖ + АГ + КТТ (n = 20) – исходно страдали АГ и получали комбинацию лечебных доз препаратов (валсартан 80 мг в сутки, карведилол 12,5 мг в сутки).

Комплексное лечение РМЖ включало: оперативное вмешательство, антрациклин-содержащие схемы ПХТ, по показаниям ЛТ.

У пациентов было проведено от 2 до 8 курсов доксорубицин-содержащих схем ПХТ. Учитывая индивидуальный подход онкологов к терапии каждого типа и стадии РМЖ, связанное с этим назначение множество схем химиотерапевтического лечения, исходно неопределенное количество курсов при неадекватной ПХТ (критерий эффективности – максимальное уменьшение злокачественного новообразования), коррекцию схемы ПХТ после получения морфологии опухоли, было принято решение сопоставимость групп оценивать по разовой, суммарной, и суммарной дозе, рассчитанной на площадь поверхности тела (Сумм.д./ППТ), полученного доксорубицина (ДР) и частоте назначения трастузумаба (ТЗ).

Таким образом в группах доза ДР составила: РМЖ разовая – 100,0 (80,0; 100,0) мг, суммарная – 405,0 (360,0; 520,0) мг, суммарная / ППТ – 240,3 (216,2; 291,4) мг/м²; ТЗ назначен у 2 человек (3,6%). В группе РМЖ + КТТ разовая доза ДР – 100,0 (85,0; 100,0) мг, суммарная – 440,0 (400,0; 540,0) мг, суммарная / ППТ – 248,4 (229,7; 318,8) мг/м², ТЗ применялся у 2 человек (8%). В группе РМЖ + АГ + КТТ – разовая ДР – 100,0 (92,5; 105,0) мг; суммарная – 480,0 (400,0; 600,0) мг; суммарная / ППТ – 232,68 (203,1; 286,2) мг/м², ТЗ у 1 пациента (5%).

Все группы по частоте назначения анти-HER2/neu терапии, а также по дозе введенного антрациклина были сопоставимы.

Контрольными точками для оценки структурно-функционального состояния ССС являлись: 1 – непосредственно до начала ПХТ и 2 – через месяц после окончания специального лечения.

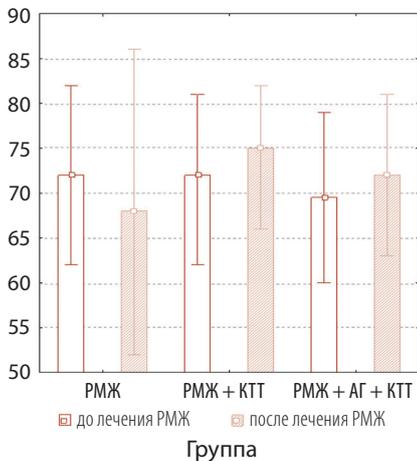
Статистическая обработка материала осуществлялась при помощи пакета прикладных программ Statistica 10.0, Microsoft Excel for Windows 8.1. Для описания количественных переменных использовали методы непараметрической статистики, данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25; 75 перцентилей). Для прогнозирования ФВ по Симпсону после окончания лечения рака применяли множественную линейную регрессию. Отбор информативных признаков проводили с использованием пошагового регрессионного анализа.

Рисунок 1. Динамика фракции укорочения и фракции выброса левого желудочка по Тейнхольцу и Симпсону на фоне лечения рака молочной железы

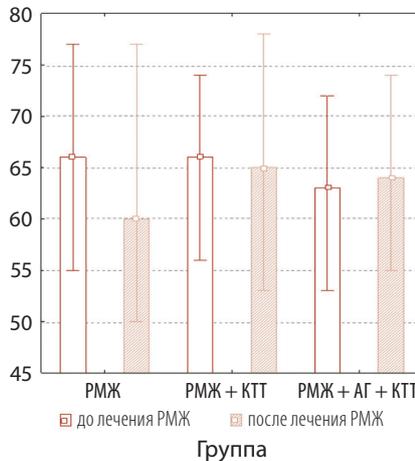
Результаты и обсуждение

Систолическая функция ЛЖ оценивалась по динамике фракции укорочения (ФУ), ФВ ЛЖ, измеренные по методу Тейнхольца и Симпсона (рисунок 1).

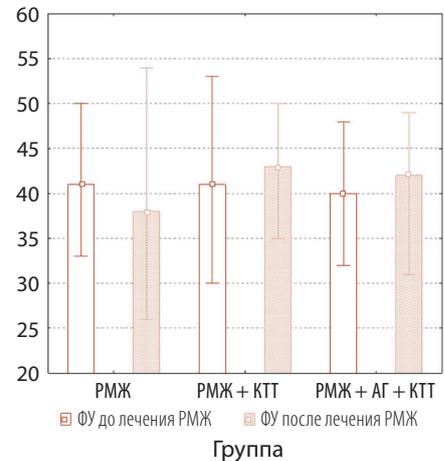
Динамика ФВ по Тейнхольцу на фоне лечения РМЖ



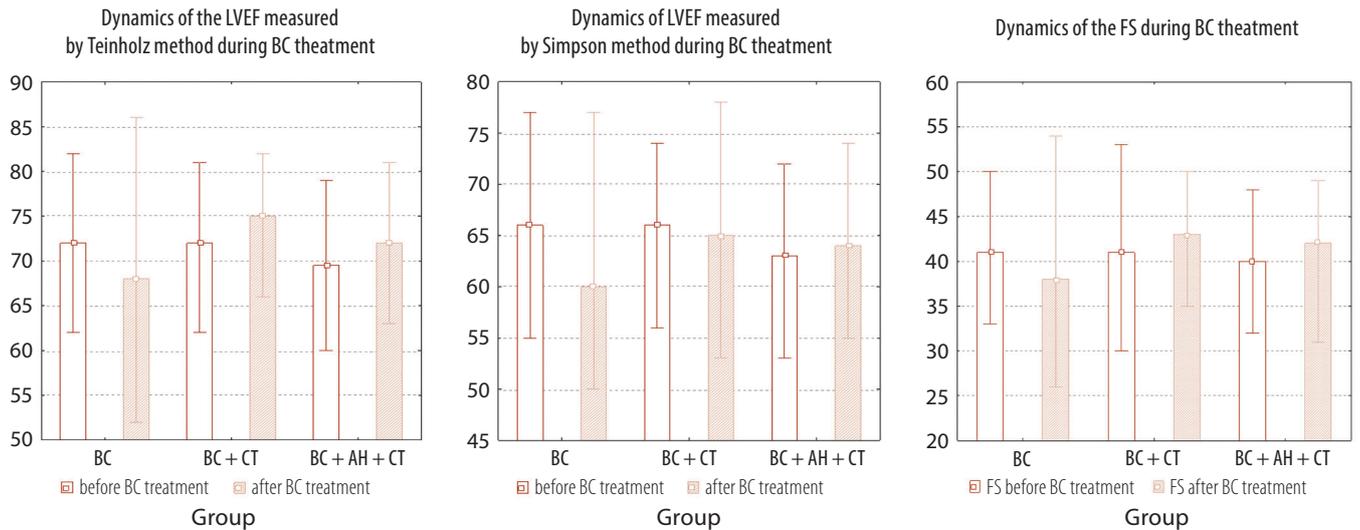
Динамика ФВ по Симпсону на фоне лечения РМЖ



Динамика ФУ на фоне лечения РМЖ



Примечания: ФУ – фракция укорочения, ФВ – фракция выброса, РМЖ – рака молочной железы, КТТ – кардиотропная терапия (фиксированная комбинация валсартана и карведилола), АГ – артериальная гипертензия.



Note: FS, fractional shortening; LVEF, left ventricular ejection fraction; BC, breast cancer; CT, cardiotropic therapy (a fixed combination of valsartan and carvedilol); AH, arterial hypertension.

Как видно из рисунка 1 в результате проведенного исследования после окончания противоопухолевой терапии выявлено статистически значимое снижение показателей систолической функции ЛЖ в группе РМЖ, где отмечено снижение ФУ с 41,0 (38,0; 45,0) % до 38,0 (35,0; 43,0) %, ($p < 0,05$), ФВ по Тейнхольцу с 72,0 (69,0; 76,0) % до 68,0 (64,0; 73,0) %, ($p < 0,05$), ФВ по Симпсону с 66,0 (62,0; 71,0) % до 60,0 (57,0; 66,0) %, ($p < 0,05$). В группе РМЖ + КТТ и РМЖ + АГ + КТТ статистически значимых изменений выявлено не было.

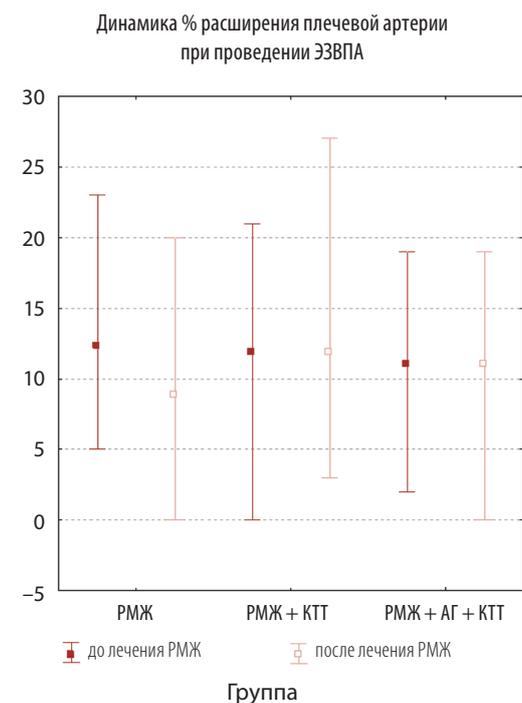
С целью уточнения функционально-го состояния эндотелия проводили пробу

ЭЗВПА и УЗИ БЦА с оценкой толщины КИМ. До начала терапии во всех группах статистически значимой динамики толщины КИМ не выявили. На рисунке 2 отражена динамика $d, \%$ в группах на фоне лечения РМЖ.

Отмечалось статистически значимое снижение данного показателя после окончания комплексного лечения РМЖ с 12,5 (11,0; 16,0) % до 9,0 (6,0; 12,0) %, ($p < 0,05$) в группе РМЖ, указывающее на нарушение функционального статуса эндотелиоцитов после окончания противоопухолевой терапии.

Для изучения влияния методов лечения РМЖ на состояние вегетативной нервной сис-

Figure 1. Dynamics of the shortening fraction, and left ventricular ejection fraction measured by Teinholz and Simpson methods during the breast cancer treatment



Brachial artery dilation dynamics (%) in determination of endothelium dependent dilatation of brachial artery during the BC treatment

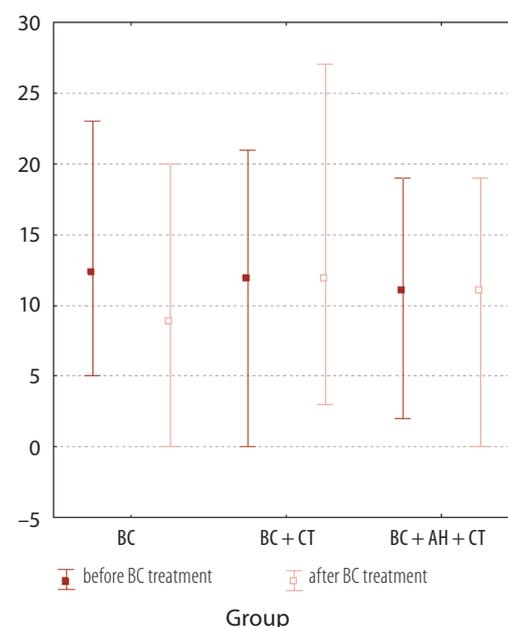


Рисунок 2. Динамика расширения плечевой артерии (%) при определении эндотелий зависимой дилатации плечевой артерии (ЭЗВПА) на фоне лечения рака молочной железы (РМЖ)

Figure 2. Dynamics of the brachial artery dilation (%) at endothelium-dependent brachial artery dilation during the breast cancer treatment

Примечание: РМЖ – рак молочной железы, КТТ – кардиотропная терапия, АГ – артериальная гипертензия.

Note: BC, breast cancer; CT, cardiotropic therapy; AH, arterial hypertension.

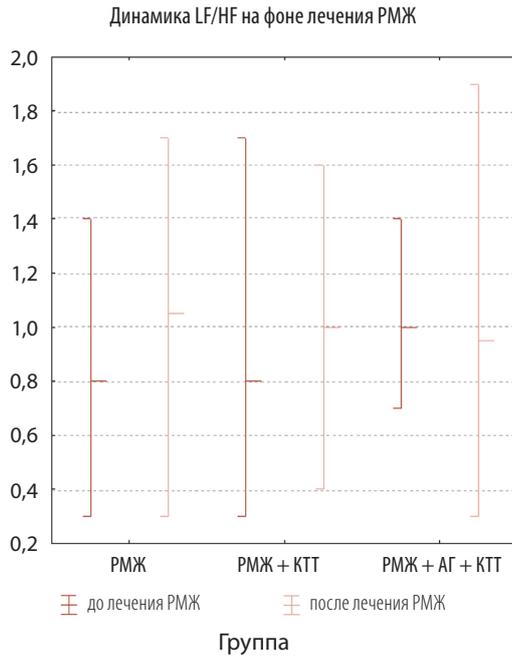
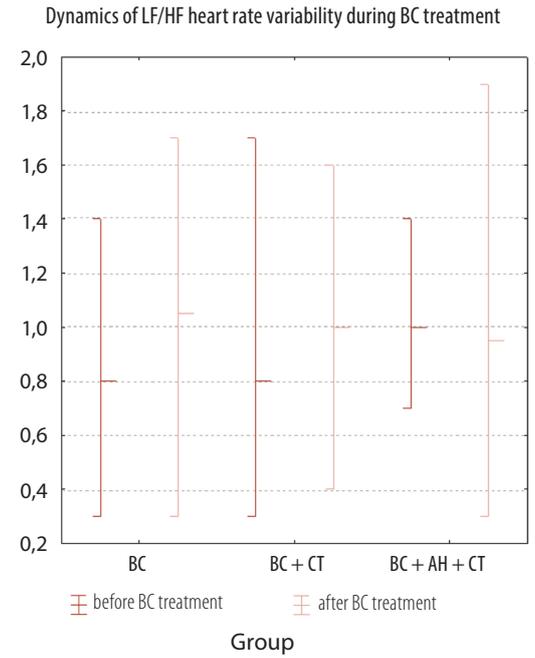


Рисунок 3. Динамика отношения низкочастотного (LF) к высокочастотного (HF) компонентов (LF/HF) variability сердечного ритма на фоне лечения РМЖ

Figure 3. Dynamics of LF/HF heart rate variability during the breast cancer treatment



Note: BC, breast cancer; CT, cardiotropic therapy; AH, arterial hypertension, LF, low-frequency component of heart rate variability; HF, high-frequency component of heart rate variability.

Примечания: РМЖ – рак молочной железы, КТТ – кардиотропная терапия, АГ – артериальная гипертензия, LF – низкочастотный компонент variability сердечного ритма, HF – высокочастотный компонент variability сердечного ритма.

темы проводили исследование ВСР в динамике. В группе РМЖ выявили статистически значимое увеличение индекса вагосимпатического взаимодействия LF/HF (отношение низкочастотного (LF) и высокочастотного (HF) компонентов с 0,8 (0,7; 1,0) по 1,05 (0,8; 1,2), ($p < 0,05$), указывающее на активацию симпатической нервной системы. В группах, где была назначена комбинация валсартана и карведилола, данных изменений не выявлено (рисунок 3).

ЕОК (2022) указывает на оценку динамики ФВ по Симпсону, как маркера АИССТ. В связи с этим группой исследователей было принято решение разработать модель прогноза величины данного показателя на фоне лечения РМЖ для выявления лиц с риском

развития осложнений противоопухолевой терапии.

Для этого среди данных пациентов группы РМЖ при помощи пошагового регрессионного анализа отобрано 7 наиболее информативных признаков: Сумм.д/ППТ ДР, исходные показатели скорости транстрикуспидального кровотока (Е тк), КИМ ОСА слева, LF, d%, диаметр ствола легочной артерии (d ЛА), скорость циркулярного укорочения миокарда (Vcf), рассчитанного по формуле 1.

$$Vcf = \frac{\text{конечно-диастолический размер (КДР)} - \text{конечно-систолический размер (КСР)}}{\text{КДР}} \times \text{период изгнания ЛЖ (dt)} \quad (1)$$

Все отобранные признаки являлись статистически значимыми.

Таким образом, стандартизованное уравнение регрессии было представлено в следующем виде (формула 2):

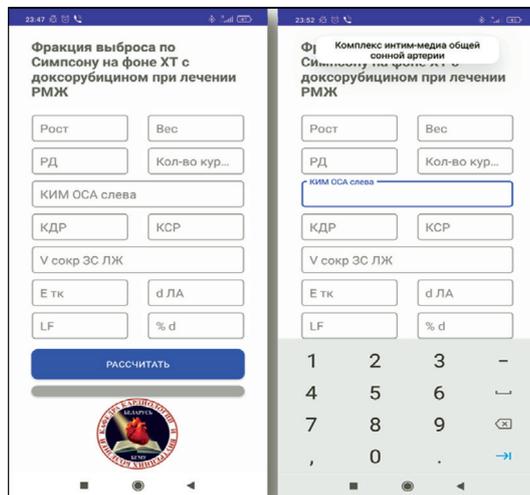
$$Y = b_0 - b_1X_1 + b_2X_2 - b_3X_3 - b_4X_4 - b_5X_5 + b_6X_6 - b_7X_7, \quad (2)$$

где: $b_0 = 94,4207$; $b_1 = -0,0334$; $b_2 = 15,0253$; $b_3 = -17,6947$; $b_4 = -7,8605$; $b_5 = -0,0091$; $b_6 = 0,4092$; $b_7 = -0,5172$; Y – ФВ по Симпсону после лечения; X_1 – Сумм.д/ППТ; X_2 – Е тк; X_3 – КИМ ОСА слева; X_4 – Vcf; X_5 – LF; X_6 – %d; X_7 – d ЛА.

Для оценки адекватности модели получен коэффициент множественной детерминации, равный 0,90, указывающий на высокую прогностическую способность полученного уравнения.

Рисунок 4. Электронный статистический калькулятор «Калькулятор расчета фракции выброса по Симпсону на фоне химиотерапии с доксорубином при лечении рака молочной железы» (слева – исходный дизайн, справа – с представлением окна с расшифровкой необходимого показателя)

Figure 4. Electronic statistical calculator “Simpson ejection fraction calculator for chemotherapy with doxorubicin in breast cancer treatment” (on the left – the initial design; on the right – the window with the interpretation of the required indicator)



С целью упрощения использования в клинической практике представленной модели для операционной системы Android версий 6,0 и выше разработано мобильное приложение электронного статистического калькулятора расчета ФВ по Симпсону на фоне комплексного лечения РМЖ. Калькулятор представлен на рисунке 4.

Как показано на рисунке 4, для улучшения зрительного восприятия и удобства введения значений в ячейках с аббревиатурой, при нажатии на которые вверху калькулятора появляется всплывающее окно с расшифровкой данного показателя.

Пример расчета

Пациентка Р, у которой выявлен РМЖ Т4N3M1 и запланировано НПХТ по схеме АС (доксорубин в дозе 60 мг/м² + циклофосфан 600 мг/м²) от 2–6 курсов, в зависимости от клинической эффективности, с последующим оперативным вмешательством. Исходные данные пациентки: рост – 159 см, вес – 69 кг, КИМ ОСА – 0,8 мм, d % – 13,5 %; КДР – 46 мм, КСР – 30 мм, d ЛА – 17 мм, E тк – 0,4 м/с, V сокp.ЗСЛЖ – 233 м/с.

При введении данных в ячейки соответствующих значений и нажатии кнопки «Рассчитать» появляется окно со значением предполагаемой ФВ по Симпсону после заданного количества курсов доxorубина (рисунок 5).

Через 2 месяца при повторном проведении ЭхоКГ у пациентки Р. выявлена ФВ по Симпсону, равная 77,4%. Приведенный пример наглядно демонстрирует применения разработанной модели в клинической практике. Однако требуются дальнейшие исследования, с целью оценки работоспособности полученного уравнения прогноза.

На разработанное мобильное приложение получено свидетельство о добровольной регистрации и депонировании объекта авторского права Национального центра интеллектуальной собственности Республики Беларусь (рисунок 6).

Выводы

В группе пациенток без назначения кардиотропной терапии после окончания лечения РМЖ наблюдалось снижение ряда показателей систолической функции левого желудочка, активация симпатической нервной системы, нарушение эндотелиальной функции.

При назначении комбинации валсартана и карведилола в качестве первичной профилактики антрациклин-индуцированной сердечно-сосудистой токсичности, а также для лечения артериальной гипертензии, статистически значимых изменений вышеперечисленных показателей выявлено не было.

Коллективом авторов предложена прогностическая модель расчета фракции выброса по Симпсону при проведении полихимиотерапии с доxorубином, которая стала

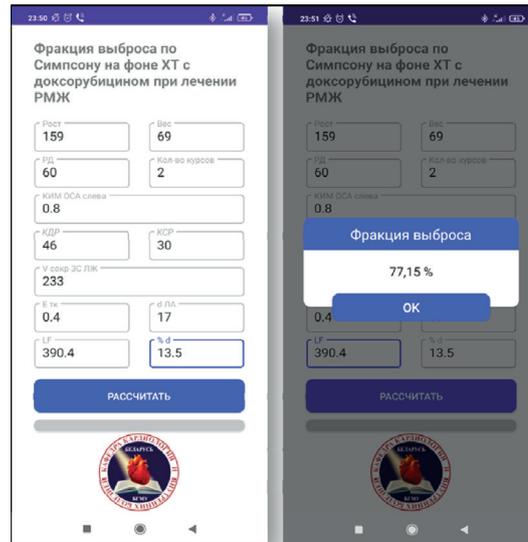


Рисунок 5. Электронный статистический «Калькулятор расчета фракции выброса по Симпсону на фоне химиотерапии с доxorубином при лечении рака молочной железы», пример выполнения

Figure 5. Electronic statistical calculator "Simpson ejection fraction calculator for chemotherapy with doxorubicin in breast cancer treatment", implementation example



Рисунок 6. Свидетельство о добровольной регистрации и депонировании объекта авторского права Национального центра интеллектуальной собственности Республики Беларусь

Figure 6. Certificate of voluntary registration and deposit of the object of copyright of the National Intellectual Property Center of the Republic of Belarus

основой для разработки мобильного приложения по расчету данного показателя. Благодаря приложению, на основании исходных инструментальных и антропометрических данных можно предположить изменение фракции выброса по Симпсону и разработать индивидуальный план превентивных мероприятий по профилактике развития антрациклин-индуцированной сердечно-сосудистой токсичности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Jin H., Xu J., Sui Z., Wang L. Risk factors from Framingham risk score for anthracyclines cardiotoxicity in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*, 2023, vol. 10. doi: 10.3389/fcvm.2023.1101585.
- Bohdan M., Kowalczyk A., Mickiewicz A., Gruchala M., Lewicka E. Cancer Therapy-Related Cardiovascular Complications in Clinical Practice: Current Perspectives. *J Clin Med*, 2021, vol. 10, no 8. doi: 10.3390/jcm10081647.
- Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2022, vol. 43, no. 1, pp. 4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
- 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*, 2022, vol. 28, no. 5, pp. 4139-4156.
- Cardinale D., Ciceri F., Latini R, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer*, 2018, vol. 94, pp. 126-137.
- 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., Pudil R., et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients 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/ehfj.1920.
- Jenica N.U., Finkelman B., Hubbard R.A., et al. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function With Contemporary Breast Cancer Therapy. *JACC: Cardiovasc Imaging*, 2020, vol. 13, is. 1, pp 211-214.
- Li, M.Y., Peng, L.M., Chen, X.P. Pharmacogenomics in drug-induced cardiotoxicity: Current status and the future. *Front Cardiovasc Med*, 2022, vol. 13, is. 9. doi: 10.3389/fcvm.2022.966261.
- Vaitiekus D., Muckiene G., Vaitiekene A., Maciulienė D., Vaiciulienė D., Ambrazevičiute G., Sereikaite L., Verikas D., Jurkevicius R., Juozaityte E. Impact of Arterial Hypertension on Doxorubicin-Based Chemotherapy-Induced Subclinical Cardiac Damage in Breast Cancer Patients. *Cardiovasc Toxicol*, 2020, vol. 20, is. 3, pp. 321-327.
- Gujral D.M., Lloyd G., Bhattacharyya S. Effect of prophylactic betablocker or ACE inhibitor on cardiac dysfunction & heart failure during anthracycline chemotherapy ± trastuzumab. *Breast*, 2018, vol. 37, pp. 64-71.
- Mitkovskaya N.P., Petrova E.B. Abdominalnoe ozhirenie v formirovanii hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti posle perenesennogo krupnoochagovogo infarkta miokarda [Abdominal obesity in the development of chronic heart failure after myocardial infarction]. *Vesti NAN Belarusi. Ser med nauk*, 2017, no 4, pp. 86-92. (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.
- Oдинаев F.I. Kardiotsicheskoe vliyanie polikhimioterapii u paczientov s ostrymi lejkozami [Cardiotoxic influence of polychemotherapy in patients with acute leukemia]. *Vestnik Avicenny*, 2015, vol. 17, no. 2, pp. 77-81. (in Russian).
- Jacobs J., Guler I., Janssens S., van Aelst L.N.L. Predictability of cardiotoxicity at a Belgian cardio-oncology clinic without mandatory physician referral. *Eur Heart J*, 2021, vol. 42, is. 1. doi: 10.1093/eurheartj/ehab724.0989.
- Vasyuk Yu.A., Shupenina E.Yu., Novosel E.O., Vyzhigin D.A., Nosova A.G., Zhukova L.G., Filonenko D.A., Hatkova E.I. Vozmozhnosti pervichnoj medikamentoznoj profilaktiki kardiotsichnosti protivopuholevoj terapii u onkologicheskikh bolnyh [Potential of primary drug prevention of cardiotoxicity in the context of anticancer therapy]. *Ros kardiolog zhurnal*, 2022, vol. 27, pp. 5258. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5258. (in Russian).

Поступила: 21.04.2023