

ВИЖИВАННЯ, ПРЕДИКТОРИ КАРДІАЛЬНОЇ СМЕРТІ, ПРОГНОЗУВАННЯ ЛЕТАЛЬНОСТІ В СОБАК, ХВОРИХ НА КОМБІНОВАНУ МІТРАЛЬНО-ТРИКУСПІДАЛЬНУ НЕДОСТАТНІСТЬ

* Луганський національний аграрний університет

** лікар ветеринарної медицини, м.Донецьк

Рецензент – доктор біологічних наук, професор Тимошенко О. П.

Ключові слова: собаки, комбінована мітрально-трикуспідальна недостатність, виживання, прогноз.

Постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями. Комбінована мітрально-трикуспідальна недостатність (КМТН) в собак виникає на тлі ендокардіозу атріовентрикулярних клапанів серця, призводить до розвитку синдрому хронічної серцево-судинної недостатності (ХССН) і передчасної загибелі тварин [1–4]. Велике практичне значення має визначення прогностичних маркерів для визначення тривалості життя собак, хворих на КМТН.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Предикторами летальності собак, хворих на ендокардіоз атріовентрикулярних клапанів, є наявність асцити та набряку легень [1], ожиріння [2, 3], підвищений вміст N-термінального фрагменту пронатрійуретичного пептиду типу В [4], серцевого тропоніну I [3], зменшення величини серцевого індексу, концентрації сечовини і розмір лівого передсердя [1]. Слід додати, що багато аспектів виживання і прогнозування перебігу собак, хворих на КМТН, залишаються маловивченими.

Мета роботи– дослідити виживання, визначити незалежні предиктори кардіальної смерті, розробити логістичну модель прогнозу летальності в собак, хворих на КМТН.

Матеріали і методи. Для оцінки виживання застосовано метод Каплана-Мейера. Порівняння груп проведено за допомогою критерію Гехана. Предиктори смерті визначено за допомогою аналізу

пропорційних інтенсивностей Кокса. Спочатку проведено аналіз впливу кожного окремого показника на час від початку спостереження до виникнення події (уніваріантний аналіз). Визначено відношення ризиків (*hazard ratio*) – HR. Після цього створено модель множинного аналізу, до якої за загальноприйнятою методикою залучено всі показники, які за даними уніваріантного аналізу вірогідно впливали на виникнення події ($p < 0,05$). Показники, які при множинному аналізі достовірно впливали на виникнення кінцевої події, визначено як незалежні предиктори цієї події. Чутливість і специфічність методів прогнозування летального кінця хвороби розраховано за стандартними методиками. Усі розрахунки зроблено на персональному комп'ютері за допомогою статистичної програми STATISTICA 7.0 (StatSoft, USA) [5].

Результати дослідження. Аналіз виживання, визначення предикторів кардіальної смерті, прогнозування летальності в собак проведено на 59 собаках, хворих на КМТН, з них 35 псів та 24 сук, середній вік $11,1 \pm 0,4$ роки. Тривалість спостереження склала в середньому $281,7 \pm 29,8$ дня (17–1049), що відповідає $0,8 \pm 0,1$ року. Середній ФК ХССН – $2,4 \pm 0,1$. Впродовж першого року спостереження загинуло 41 тварин (69,5%). Усі випадки серцевої смерті поділено на смерть від прогресування ХССН – 51 (86,4%) та раптову смерть – 8 (13,6%) хворих собак.

Результати аналізу щодо визначення предикторів кардіальної смерті у собак, хворих на КМТН. До аналізу пропорційних інтенсивностей Кокса залучено наступні

параметри: стать, вік, маса тіла, наявність ціанозу, переповнення яремних вен кров'ю, набряку легень, асцит, ФК ХССН, температура тіла, ЧСС, ЧДР, швидкість наповнення капілярів кров'ю (ШНКК), тривалість зубця Р, комплексу QRS, інтервалів PQ, QT, кінцево-діастолічний розмір (КДР), кінцево-систоличний розмір (КСР), кінцево-діастолічний об'єм (КДО), кінцево-систоличний об'єм (КСО), фракція викиду (ФВ), розмір лівого передсердя (ЛП), вміст гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, ШОЕ, активність АЛАТ, АсАТ, концентрація сечовини і креатиніну. До аналізу включено лише показники, відношення ризиків (HR) для яких виявилось достовірним ($p < 0,05$).

Установлено, що більшість клініко-інструментальних показників (наявність набряку легень, асцит, стать, ФК ХССН, ЧДР, КДР, КСР, КДО, КСО, ЛП, креатинін) асоціювались із збільшенням ризику смерті за проведення уніваріантного аналізу. За результатами множинного аналізу пропорційних інтенсивностей Кокса, незалежними предикторами летального кінця хвороби встановлено лише наявність набряку легень, стать і ФК ХССН.

Найгіршим прогнозом характеризується група хворих тварин з наявністю набряку легень. Так, за тестом Гехана виявили, що тварини, хворі на КМТН, ускладнену набряком легень, мали вірогідно ($p < 0,001$) нижчі показники виживання, ніж хворі собаки без явищ гіперемії та набряку легень.

Аналіз отриманих даних з використанням методу Каплана-Мейера показав наявність вірогідної різниці у виживанні собак, хворих на КМТН, залежно від їх статі. Вірогідно гіршим виживанням характеризуються самці, про що свідчить результати тесту Гехана ($p < 0,001$).

Оцінка кумулятивних кривих виживання за методом Каплана-Мейера собак, хворих на КМТН, показала наявність вірогідної різниці у виживанні хворих залежно від градації ФК ХССН при первинному обстеженні.

Виживання хворих собак вірогідно знаходиться у зворотній залежності від градації ФК ХССН. Нижчі показники виживання у хворих собак, які при первинному огляді мали III–IV ФК ХССН.

Для прогнозування летального кінця хвороби в собак, хворих на КМТН, впродовж одного року спостереження застосовано метод множинної логістичної регресії з урахуванням усіх незалежних предикторів, що впливають на виживання, зокрема наявність набряку легень, стать і ФК ХССН.

Для побудови моделі логістичної регресії, яка описувала характер перебігу ХССН у собак, хворих на КМТН, задіяно два масиви даних: перший об'єднував собак ($n=41$), які померли впродовж 12 місяців спостереження і другий – пацієнтів ($n=18$), які прожили більше одного року. Загальна кількість пацієнтів, які увійшли до аналізу, склала 59. У ході аналізу отримано наступну регресійну модель:

$$y = \frac{1}{1 + \exp(2,23 - 2,28 \times \text{НЛ} - 2,21 \times \text{Ст} - 0,67 \times \text{ФК})}, \quad (1)$$

де: y – вихідний параметр моделі; 2,23 – вільний коефіцієнт; НЛ – наявність набряку легень; Ст – стать; ФК – ФК ХССН виражений в умов. од.

Достовірність моделі (1) проаналізовано за допомогою критерію Фішера та коефіцієнта множинної кореляції (R). Проведений аналіз показав, що множинна кореляція виявилась достатньо

високою ($R=0,84$; $p < 0,001$). Стандартна похибка моделі склала 1,07. Критерій χ^2 моделі дорівнював 26,3 за найвищого рівня вірогідності отриманих результатів ($p < 0,001$).

Оцінку ефективності моделі (1) проведено на 96 тваринах, хворих на КМТН, ускладнену синдромом ХССН різних ФК (табл. 1).

Результати прогнозування виживання собак, хворих на КМТН

| Групи хворих тварин | Вірні відповіді системи | Невірні відповіді системи | Всього хворих |
|---------------------|-------------------------|---------------------------|---------------|
| Собаки, що вижили | 14 (77,8 %) | 4 (22,2 %) | 18 |
| Померлі | 35 (85,4 %) | 6 (14,6 %) | 41 |
| Всього | 49 (83,1%) | 10 (16,9 %) | 59 |

За значення вихідного параметру $y \geq 0,5$ – кінець захворювання розцінювали як несприятливий і за $y < 0,5$ – як сприятливий щодо виживання впродовж одного року. Варто також зазначити, що отримана модель характеризувалась високим рівнем інформативності (83,1%), чутливості (85,4%) та специфічності (77,8%). При цьому звертало увагу, що в 83,1% випадків модель дозволяла надати вірний прогноз перебігу ХССН. Поєднання високої чутливості з менш високою специфічністю свідчило, що прогнозування дещо відхилялось в бік гіпердіагностики випадків із несприятливим прогнозом. Таким чином, отримані дані показують, що деякий відсоток хворих тварин не враховується як потенційні випадки з можливим сприятливим кінцем хвороби.

Висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямі:

1. За результатами множинного аналізу пропорційних інтенсивностей Кокса, незалежними предикторами летального кінця хвороби виявились лише три параметри, зокрема наявність набряку легень, стать і функціональний клас хронічної серцево-судинної недостатності.

2. Розроблено ефективну модель прогнозування летальності хворих собак впродовж однорічного спостереження з урахуванням основних незалежних предикторів. Отримано модель характеризується високим рівнем інформативності (83,1%), чутливості (85,4%) та специфічності (77,8%).

3. Перспективним напрямом досліджень є вивчення впливу різних схем лікування на виживання і прогноз собак, хворих на серцево-судинні захворювання.

Література.

1. Chordae tendinea rupture in dogs with degenerative mitral valve disease: prevalence, survival, and prognostic factors (114 cases, 2001-2006) / [F. Serres, V. Chetboul, R. Tissier et al.] // J. Vet. Intern. Med. – 2007. – Vol. 21 (2). – P. 258-264
2. Influence of left atral enlargement and body weight on the development of atrial fibrillation: retrospective study / [Gugliemini C., Chetboul V., Pietra M. et al.] // Vet. J. - 2000. - Vol. 160 (3). - P. 235-241
3. Diagnostic potential of natriuretic peptides in the occult phase of golden retriever muscular dystrophy cardiomyopathy / [V. Chetboul, D. Tessier-Vetzel, C. Escrivoou et al.] // J. Vet. Intern. Med. – 2004. – Vol. 18 (6). – P. 845-850
4. Analytical, physiologic, and clinical validation of a radioimmunoassay for measurement of procollagen type III amino terminal propeptide in serum and bronchoalveolar lavage fluid obtained from dogs / [S. Schuller, S. Valentin, B. Remmy et al.] // Am. J. Vet. Res. – 2006. – Vol. 67 (5). – P. 749-755
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва – М.: Меди Сфера. – 2002. – 312 с.