Снежицкий В.А.¹, Курбат М.Н.¹, Карпуть И.А.¹ ✉, Рубинский А.Ю.², Евстрат Е.А.³,
Смирнова Т.А.³

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Гродненский областной клинический кардиологический центр, Гродно, Беларусь

³ Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

Возможности ранней диагностики антрациклин-индуцированной кардиомиопатии при проведении химиотерапии рака молочной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (договор с БРФФИ № M21-098 от 01 июля 2021 г.).

Подана: 09.03.2021

Принята: 31.01.2022

Контакты: karputirina@gmail.com

Резюме

В последние годы отмечается значительное снижение смертности от онкологических заболеваний. Но все больше внимания уделяется негативным последствиям противораковой терапии на сердечно-сосудистую систему. Противоопухолевые антибиотики антрациклины могут вызывать тяжелую систолическую дисфункцию левого желудочка. Клинические исследования и практические наблюдения показали, что антрациклиновая кардиотоксичность носит прогрессирующий и необратимый характер. Таким образом, раннее выявление и профилактика антрациклиновой кардиотоксичности являются новым и весьма важным направлением. Выявление пациентов с высоким риском кардиотоксичности является первым шагом на пути к успешной профилактике сердечной недостаточности у онкологических пациентов. Генетическое типирование может стать эффективной мерой прогнозирования повышенного риска кардиотоксического действия антрациклинов.

В обзоре обобщена информация о современных направлениях диагностики антрациклиновой кардиотоксичности и проанализирована роль мутаций генов при развитии сердечной недостаточности, индуцированной химиотерапией.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, антрациклиновая кардиомиопатия, эхокардиография, гены

Snezhitskiy V.¹, Kurbat M.¹, Karputs I.¹ ✉, Rubinskij A.², Yaustrat K.³, Smirnova T.³

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Grodno Regional Clinical Cardiological Center, Grodno, Belarus

³ Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

Possibilities of Early Diagnosis of Anthracycline-Induced Cardiomyopathy during Chemotherapy for Breast Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Funding. The work was carried out with the financial support of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (contract No. M21-098 dated July 01, 2021).

Submitted: 09.03.2021

Accepted: 31.01.2022

Contacts: karputirina@gmail.com

Abstract

In recent years, a significant decrease in mortality from oncologic diseases has been observed. But more attention is paid to the negative effects of anticancer therapy on the cardiovascular system. The antitumor antibiotics, anthracyclines, can cause severe LV systolic dysfunction. Clinical studies have shown that anthracycline toxicity is progressive and irreversible. Therefore, early detection and prevention of anthracycline cardiotoxicity has become an important trend. Identification of patients at high risk of cardiotoxicity is the first step towards successful prevention of heart failure in cancer patients. Genetic typing is an effective measure to predict the increased risk of cardiotoxic effects of anthracyclines. The review is concerned modern tendencies in diagnostics of anthracycline cardiotoxicity and analyzes the role of gene mutations in the development of heart failure resulted from chemotherapy induced.

Keywords: breast cancer, chemotherapy, anthracycline-induced cardiomyopathy, echocardiography, genes

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у женщин во всем мире [1]. Совершенствование методов ранней диагностики и значительный прогресс противоопухолевой терапии способствовали увеличению безрецидивной выживаемости и продолжительности жизни пациентов с РМЖ. Так, за 2019 год число вновь выявленных случаев злокачественного новообразования молочной железы в Беларуси составило 4997 случаев, из которых на I–II стадию пришлось 75,2%. Всего на учете на конец 2019 года состояло 47 377 человек с РМЖ, из них выживаемость более 5 лет составила 59,8%. Противоопухолевая химиотерапия (ХТ) наряду с хирургической и лучевой терапией является важным компонентом лечения РМЖ. ХТ включает ряд препаратов, подавляющих рост опухоли и вызывающих некроз злокачественных клеток. Однако помимо лечебного эффекта эти препараты оказывают и токсическое действие.

Таковыми являются химические препараты антрациклинового ряда (доксорубицин, эпирубицин), которые используются для первой линии полихимиотерапии опухолей РМЖ, что обусловлено их достаточной эффективностью и экономической целесообразностью применения в клинической практике. Терапевтическая эффективность антрациклинов сопряжена с развитием различных осложнений, среди которых наиболее распространенным является кардиотоксичность (КТ) [2]. Повреждение миокарда как результат действия антрациклинов начинается с миоцитоллиза, который прогрессирует до очагового некроза миокарда, что приводит к интерстициальному фиброзу и мультифокальному фиброзу миокарда. Это вызывает нарушение структуры и функции миокарда, что в конечном итоге клинически проявляется как явная сердечная недостаточность (СН). Антрациклины ингибируют топоизомеразу II и генерируют семихинон и свободные радикалы посредством железозависимого ферментно-опосредованного процесса. Присутствие хиноновых групп способствует образованию свободных радикалов, которые реагируют с кислородом с формированием супероксидных анион-радикалов, вызывая кардиотоксичность. Снижение продукции аденозинтрифосфата, прямое повреждение митохондрий, митохондриально зависимый апоптоз кардиомиоцитов и перекисное окисление липидов мембраны сердечных миоцитов – дополнительные механизмы, с помощью которых антрациклины проявляют кардиотоксичность. КТ, вызванная антрациклинами, также обусловлена повреждением ДНК, опосредованным топоизомеразой IIb. Другие изменения в кардиомиоцитах, подвергнутых воздействию антрациклинов, включают нарушение синтеза ДНК, нарушение передачи сигналов клеток, которое запускает гибель клеток, изменение экспрессии генов, ингибирование высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума, нарушение образования белка титина в саркомерах [3, 4].

Кардиотоксичность – это один из серьезных побочных эффектов противоопухолевой терапии, который приводит к развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, в ряде случаев с фатальным исходом [5]. По мнению ведущих экспертов АСС/АНА (Американская коллегия кардиологов / Американская ассоциация сердца), фактическая угроза преждевременной сердечно-сосудистой смертности от кардиотоксических осложнений может быть выше по сравнению с риском смерти от онкологического заболевания [3].

Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) и Европейского общества кардиологов (ESC), необходим обязательный мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы при проведении ХТ, включающий в себя инструментальные и лабораторные методы исследования [6, 7]. С практической точки зрения такая оценка важна именно перед началом противоопухолевого лечения, так как только исследования в динамике позволят составить правильное клиническое суждение. Для базовой оценки функции сердца предпочтение следует отдавать исследованию фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) при эхокардиографии (ЭхоКГ). Важным фактором является то, что снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% от исходного значения или менее нижней границы нормы (<50%) – это позднее проявление КТ, и лечебные стратегии не всегда могут быть действенными [8]. Многие исследователи признают важность раннего выявления химиотерапевтической КТ, проявляющейся субклинической дисфункцией ЛЖ (ДЛЖ) [9]. Для этого используется эхокардиографический метод speckle-tracking, с помощью которого

исследуется глобальная продольная деформация миокарда (global longitudinal strain, GLS) – ранний признак снижения сократимости миокарда [8]. Тропонины I и T, определяемые в плазме крови, – высокочувствительные маркеры повреждения миокарда, могут быть ранними показателями КТ [1]. Определение BNP/NT-proBNP (мозговой натрийуретический пептид / N-концевой мозговой натрийуретический пептид) для выявления сердечной недостаточности является общепризнанным [2]. В ряде исследований изучалась роль NT-proBNP как неинвазивного метода выявления поздней КТ. Изучение роли NT-proBNP как раннего маркера поздней субклинической кардиотоксичности продолжает изучаться, на сегодняшний день определение этого маркера может быть рекомендовано при проведении скрининга у пациентов со злокачественными образованиями, получивших антрациклин-содержащую химиотерапию в анамнезе [10].

В настоящее время выполняются многочисленные исследования по раннему выявлению кардиотоксичных ХТ-повреждений, однако статистика возрастающей смертности от сердечно-сосудистой патологии у женщин с РМЖ, у которых в предшествующем периоде жизни не было поражения сердечно-сосудистой системы, диктует необходимость дальнейших углубленных исследований в этом направлении.

Накопленные данные о механизмах развития антрациклин-опосредованной кардиотоксичности (АОК) свидетельствуют о большом значении ряда генов, определяющих риск развития АОК в ходе химиотерапии онкологических заболеваний. Таким образом, альтернативным подходом является использование генетического типирования для прогнозирования риска развития КТ на фоне лечения РМЖ [11].

■ АНТРАЦИКЛИНОВАЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ

АОК относят к I типу кардиотоксичности, возникающей в результате апоптотической или некротической гибели кардиомиоцитов [12]. Изменения в миокарде обычно необратимы, хотя в ряде случаев удается стабилизировать течение заболевания или частично восстановить функцию сердца. Тем не менее даже при полном восстановлении функции сердца повторное назначение антрациклинов категорически противопоказано, поскольку вероятность повторного развития дисфункции очень высокая, а рецидивы протекают крайне агрессивно и плохо поддаются лечению [13]. Риск возникновения ДЛЖ при лечении антрациклинами зависит от разработанных и регламентированных факторов риска антрациклиновой КТ, позволяющих с большей или меньшей вероятностью предсказывать ее появление. Основные факторы риска представлены в таблице.

Однако наиболее значимый фактор риска – это общая доза доксорубина [2, 3]. Кардиотоксический эффект антрациклинов четко зависит от суммарной дозы препарата, и риск появления ДЛЖ резко возрастает после достижения кумулятивной дозы препарата. На основании проведенных ранее многочисленных исследований было показано, что для доксорубина: при суммарной дозе 400 мг/м² риск развития ДЛЖ составляет 3–5%; при суммарной дозе 550 мг/м² – 26%; при суммарной дозе 700 мг/м² – 18,48% [2]. В то же время Billingham M.E. и соавт. (2011) обнаружили патогистологические изменения в эндомикардиальных биоптатах бессимптомных пациентов, получивших менее 240 мг/м² доксорубина [14]. В исследованиях по изучению ранних изменений функции сердца во время и после лечения антрациклинами выявлены признаки ухудшения диастолической функции, которые предшествовали

Основные факторы риска кардиотоксичности, вызванной антрациклином
Baseline risk factors for anthracycline-induced cardiotoxicity

Наличие сопутствующих заболеваний миокарда: Сердечная недостаточность Бессимптомная дисфункция ЛЖ (ФВЛЖ <50%) Доказательства ИБС (перенесенный инфаркт миокарда, стенокардия, ЧКВ или АКШ, ишемия миокарда) Умеренная и тяжелая КБС с нарушением ГЛЖ или ЛЖ Артериальная гипертензия с гипертрофией ЛЖ Гипертрофическая, дилатационная или рестриктивная кардиомиопатия Сердечный саркоидоз с поражением миокарда Значительные аритмии сердца (ФП, желудочковые тахикардии)	Демографические и другие факторы риска ССЗ: Возраст (<5 или >65 лет) Семейный анамнез раннего сердечно-сосудистого заболевания (<50 лет) Артериальная гипертензия Сахарный диабет Гиперхолестеринемия
Предыдущее кардиотоксическое лечение рака: Предыдущее использование антрациклинов Предварительная лучевая терапия грудной клетки или средостения	Факторы риска, связанные с образом жизни: Курение Высокое потребление алкоголя Ожирение Малоподвижный образ жизни

Примечания: ФП – фибрилляция предсердий; АКШ – шунтирование коронарной артерии; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КБС – клапанная болезнь сердца.

систолической. Было отмечено, что малые кумулятивные дозы антрациклинов вызывают диастолическую ДЛЖ с нарушением релаксации миокарда [15]. На большой когорте пациентов было показано, что в подавляющем большинстве случаев (в 98%) антрациклиновая кардиомиопатия возникает в течение первого года после завершения ХТ. Однако она редко возникает в ходе самой химиотерапии. Дисфункция сердца носит медленно прогрессирующий характер и чем позже она возникает, тем тяжелее ее течение [13]. Таким образом, АОК в зависимости от формы и времени клинического проявления подразделяется на три типа: острая (от момента введения антрациклиновых препаратов и в течение всего лечения), ранняя хроническая (в течение 1 года после завершения химиотерапевтического лечения) и поздняя хроническая КТ (более чем через 1 год после прекращения ХТ). Острая КТ встречается редко (1%) и обычно проявляется наджелудочковыми аритмиями, переходящей ДЛЖ или ЭКГ-изменениями (удлинение интервала QT). КТ развивается сразу после инфузии и обычно обратима. Однако острая сердечная дисфункция также может отражать повреждение миоцитов, которое в конечном итоге может перерасти в раннюю или позднюю КТ. Не существует проверенных стратегий, позволяющих определить, является ли сердечная дисфункция обратимой или прогрессирующей, тем не менее повышение сердечных биомаркеров (мозгового натрийуретического пептида и сердечного тропонина) может быть способом выявления пациентов с долгосрочным риском КТ [16]. Ранняя хроническая КТ проявляется в виде систолической или диастолической ДЛЖ. У большинства взрослых пациентов ранняя хроническая КТ связана с развитием дилатационной кардиомиопатии и уменьшением толщины стенки левого желудочка. Типичным проявлением кардиомиопатии является прогрессирующее уменьшение фракции выброса. К другим возможным событиям относят нарушения ритма и проводимости сердца, повреждение сердечных клапанов и снижение сократимости. Поздняя хроническая КТ принимает форму сердечной дисфункции. Отличительной особенностью поздней хронической АОК является ее бессимптомность в течение длительного периода с последующим развитием застойной СН [17].

■ ДИАГНОСТИКА АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

«Золотым стандартом» диагностики антрациклинновой кардиомиопатии является гистологическое исследование сердечного биоптата. Обнаружение признаков некроза миокарда с высокой чувствительностью позволяет поставить правильный диагноз задолго до развития СН, однако имеет низкую специфичность. К тому же развитие и широкое внедрение современных визуализирующих методов привело к тому, что биопсия миокарда с целью подтверждения диагноза антрациклинновой кардиомиопатии сейчас выполняется редко. Эхокардиографическое исследование является ведущим методом диагностики патологии сердца, более доступным и экономичным по сравнению с магнитно-резонансным исследованием (МРТ) и абсолютно безопасным по сравнению со сцинтиграфией. Наиболее часто исследуются такие показатели систолической функции левого желудочка, как фракция выброса, конечные систолический и диастолический объемы ЛЖ [13]. Lange S.A. и соавт. (2016) показали увеличение степени митральной регургитации на фоне химиотерапии. Было отмечено, что при лечении антрациклинами достоверно ухудшается диастолическая функция ЛЖ. Так, пиковая скорость раннего диастолического наполнения E, соотношение E/A – отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения, скорость диастолического антеградного кровотока в легочной вене, а также скорость E' – ранняя диастолическая скорость миокарда, оцененная с помощью тканевой миокардиальной доплер-ЭхоКГ, были значительно снижены после терапии антрациклинами уже в ранние сроки наблюдения [18]. Нарушение диастолической функции было отмечено и в долгосрочных наблюдениях. Следует отметить, что пациенты, имеющие нормальную диастолическую функцию после ХТ, в дальнейшем не имели и снижения систолической функции ЛЖ. Российские авторы Soloduyannikova O.I. и др. (2012) доказали, что ухудшение диастолической функции сердца является более ранним предиктором КТ и у многих пациентов субклиническая диастолическая дисфункция предшествует выраженному снижению систолической функции [15]. В 2014 г. опубликовано консолидированное экспертное мнение специалистов Американского общества по эхокардиографии и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации, посвященное диагностике антрациклинновой кардиотоксичности, в котором определены критерии кардиотоксического действия, принятые как снижение ФВ ЛЖ более 10% от исходного значения [19]. Эксперты отметили, что чувствительность 2D ЭхоКГ в выявлении пациентов с низкой ФВ не превышает 25%; трехмерная ЭхоКГ позволяет повысить чувствительность до 50%. Вместе с тем даже при условии точного определения ФВ этот показатель будет иметь ограниченное значение, поскольку снижение ФВ – это «позднее» событие в континууме антрациклинновой КТ, свидетельствующее о выраженной дисфункции ЛЖ, когда шансы на полное восстановление функции снижены. В связи с этим во всем мире активно развиваются технологии, объективизирующие раннюю оценку дисфункции миокарда. Одним из таких подходов является исследование деформации миокарда [13]. Специальная ультразвуковая методика, получившая название speckle tracking (в переводе с англ. – отслеживание точек), позволяет изучать амплитуду движения небольших участков – точек в миокарде. Процент изменения расстояния между точками называется деформацией. Деление ЛЖ на сегменты дает представление о локальной деформации посегментарно в разные периоды цикла. Несмотря на неоднородность данных относительно возраста пациентов,

схем лечения и сроков наблюдения, все исследования продемонстрировали, что изменения деформаций миокарда происходят раньше, чем изменение ФВ ЛЖ, и при более низких дозах антрациклинов, чем те, которые принято было считать кардиотоксичными. В ряде исследований было показано, что именно глобальная продольная систолическая деформация (GLS, global longitudinal strain) обладает высокой прогностической ценностью для диагностики развития КТ при наименьшей вариабельности [20, 21]. В исследовании, опубликованном Toufan M. и соавт. (2017), у 13% пациентов с РМЖ произошло достоверное уменьшение показателей глобальной продольной деформации на 15% от исходных значений, в то время как ФВ ЛЖ достоверно не менялась [22]. Согласно рекомендациям, снижение глобальной продольной деформации $>15\%$ относительно исходных значений является маркером ранней субклинической дисфункции ЛЖ [23]. Tang Q. и соавт. (2016) опубликовали результаты исследования, в котором участвовало 86 пациенток с РМЖ, получавших лечение антрациклинами. Авторы предложили критерии снижения ФВ ЛЖ $<53\%$ и снижение глобальной продольной деформации на 10% от исходных значений, а снижение GLS на 13,8% от исходных значений определено самым сильным предиктором развития КТ (чувствительность – 93%; специфичность – 84%) [24].

В последнее время изучается роль МРТ сердца в обнаружении доклинической кардиотоксичности, связанной с терапией РМЖ. МРТ считается «золотым стандартом» для анатомической, функциональной и морфоструктурной оценки миокарда. Однако диффузные антрациклиновые изменения миокарда сложно оценить обычными методами анализа позднего контрастирования гадолинием. Для обнаружения раннего повреждения миокарда применяются уникальные методы T1- и T2-картирования с подсчетом доли внеклеточного объема (ECV) [25].

В настоящее время стратегия трактовки изменений уровней кардиальных биомаркеров еще не доказала свою эффективность в целях предотвращения или улучшения прогноза долгосрочных событий, связанных с КТ. Однако следует отметить, что повышение уровней кардиальных биомаркеров позволяет выявить пациентов с высоким риском КТ [26]. Наиболее изучено исследование уровня высокочувствительных тропонинов (I и T), однако они неинформативны для выявления поздней КТ. Получены данные о том, что чем раньше после окончания ХТ наблюдается повышение уровня тропонина, тем выше вероятность развития в последующем ДЛЖ. Вместе с тем выявлены и другие временные факторы, определяющие риск развития кардиомиопатии. Так, если повышение уровня тропонина в сыворотке крови определяется спустя 1 месяц после окончания лечения, то риск развития клинически значимой патологии сердца составляет 85% в течение 1 года наблюдения [27]. В ряде исследований изучалась роль NT-proBNP как неинвазивного метода выявления поздней КТ. В ретроспективном исследовании Amal Z. и соавт. (2015) проведено изучение концентрации NT-proBNP и тканевой миокардиальной доплерографии как маркеров развития поздней КТ у 90 пациентов, получивших противоопухолевую терапию антрациклиновыми антибиотиками. У 30% из них наблюдалось повышение уровня NT-proBNP [28]. Аналогичный результат был получен в исследовании Sherief L.M. и соавт. (2012), в котором было выявлено бессимптомное повышение NT-proBNP у 20% из 50 выживших пациентов, прошедших лечение по поводу онкологического заболевания [29]. Авторами была выявлена четкая связь между увеличением NT-proBNP с более высокой кумулятивной дозой антрациклинов. Следует отметить, что в

приведенных выше исследованиях авторы указывают на бессимптомное повышение NT-proBNP, что можно расценивать как субклиническую стадию СН. Исследование роли NT-proBNP как раннего маркера поздней субклинической КТ продолжает изучаться, на сегодняшний день определение этого маркера может быть рекомендовано при проведении скрининга у пациентов со злокачественными образованиями, получавших антрациклин-содержащую химиотерапию в анамнезе [2].

■ РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ В РАЗВИТИИ АНТРАЦИКЛИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Несмотря на успешность в управлении определенным риском КТ, обусловленной антрациклиновыми антибиотиками, могут возникать и ее отсроченные проявления. Ранняя диагностика КТ нередко приводит к предотвращению развития неблагоприятных событий, а иногда их гипердиагностика сопровождается неуместным прерыванием жизненно важного для пациента лечения онкологического заболевания. В связи с этим более актуальной задачей является поиск методов, с помощью которых можно было бы оценить и прогнозировать индивидуальный риск развития заболевания. Учитывая, что ряд генов принимают участие в механизмах развития АОК, в качестве альтернативного подхода в определении возможного высокого индивидуального риска кардиотоксического действия антрациклинов на фоне лечения РМЖ используется генетическое типирование [30]. Некоторые авторы обнаружили, что пациенты с кардиомиопатией, индуцированной при лечении рака, имеют избыток редких мутаций в генах, отвечающих за развитие дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). Так, самым распространенным геном, ассоциированным как с ДКМП, так и с индуцированной ХТ кардиомиопатией, является ген белка титина (TTN). Исследователи Garcia-Pavia P. и др. (2019) обнаружили, что TTN-укорачивающие варианты (TTNtv – TTN truncating variants) увеличивают риск ХТ-индуцированной кардиомиопатии у детей и взрослых, а также неблагоприятные сердечные события у взрослых [31, 32]. При кардиомиопатии, индуцированной лечением рака антрациклиновыми антибиотиками, у 7,5% пациентов были выявлены варианты укорочения TTN. В дополнение к TTNtv в ходе исследования были выявлены редкие белок-изменяющие варианты в пяти генах, ассоциированных с ДКМП: BAG3, LMNA, MYH7, TNNT2, TCAP [31]. Варианты MYH7 были идентифицированы в единичных случаях у пациентов с эпирубицин-индуцированной кардиомиопатией [16]. Также варианты мутаций саркомерного гена, кодирующего тяжелые цепи миозина (MYH7), были определены другими авторами у пациентов с тяжелой формой кардиомиопатии. Обнаружены характерные клинические проявления MYH7-мутаций в этих случаях – значительно выраженная систолическая дисфункция, возникающая неожиданно вскоре после ХТ, и молодой возраст пациентов [16]. При дополнительных исследованиях, выполненных при анализе 40 других генов, участвующих в развитии кардиомиопатии, не было выявлено значительных различий в распространенности редких белок-изменяющих вариантов или вариантов как предикторов повреждения [31]. Роль вариантов TTNtv в развитии антрациклиновой кардиотоксичности была подтверждена на экспериментальной модели. Гетерозиготные мыши с наличием вариантов, укорачивающих титин (TTNtv), и мыши с вариантом «дикого» титина (TTNwt, от англ. wild type) получали три дозы доксорубицина с недельным интервалом (кумулятивная доза 45 мг/м кв.). Функция левого желудочка была схожей у мышей с вариантами TTNtv и TTNwt на исходном уровне и сравнительно одинаково снижалась после

4 недель применения антрациклиновых антибиотиков. Однако функция ЛЖ восстановилась к 8-й неделе у мышей с TTNwt, тогда как у мышей с TTNtv оставалась сниженной и через 12 недель [33].

Развитие дисфункции миокарда часто ассоциируется с изменениями активности некоторых матриксных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-3), обнаруживаемых как во внеклеточном матриксе миокарда, так и в кардиомиоцитах. Рядом исследователей был предложен способ прогнозирования развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности с использованием генетических маркеров риска. В частности, определен полиморфизм гена матриксных металлопротеиназ, MMP-3 (полиморфный локус 5A/6A, rs3025058) [34]. Роль MMP-2 в развитии антрациклиновой кардиотоксичности была исследована на экспериментальной модели. В результате исследования было выявлено, что доксорубин увеличивает уровень и активность миокардиальной MMP-2 в сердце мышей и в кардиомиоцитах, полученных из стволовых эмбриональных клеток человека, частично за счет *de novo* экспрессии N-концевой усеченной MMP-2 изоформы, которая экспрессируется «посредством» окислительного стресса. Повышение уровня и активности MMP-2 в сердце при антрациклиновой кардиотоксичности способствует ремоделированию левого желудочка, интерстициальному фиброзу и протеолизу титина [35–37]. Эти данные подтверждают факт генетической связи и фенотипического сходства между дилатационной кардиомиопатией и кардиомиопатией, индуцированной антрациклиновыми антибиотиками.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время существует ряд доказательств, свидетельствующих о том, что хороший контроль самых распространенных сердечно-сосудистых факторов риска перед началом проведения ХТ уменьшает сердечно-сосудистые последствия лечения РМЖ. Стратегия заключается в тщательном исходном обследовании пациенток до начала ХТ и в оптимальном контроле сопутствующих факторов риска, за которыми следует непрерывный мониторинг профиля сердечной безопасности с учетом ранних симптомов сердечно-сосудистой токсичности [38]. Сегодня диагностика ранней доклинической стадии АОК в практике является вполне реальной возможностью обнаружения кардиотоксичности задолго до появления симптомов сердечной недостаточности или бессимптомного снижения ФВЛЖ. Большинство критериев диагностики относятся к сердечным биохимическим маркерам (в основном тропонину) и эхокардиографии (параметры тканевого доплера и продольной деформации). Роль биомаркеров, в частности тропонинов, в выявлении субклинической кардиотоксичности (и ее терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента) для предотвращения снижения ФВЛЖ является на сегодняшний день общепризнанной и эффективной стратегией. Двухмерная (а в последнее время и трехмерная) визуализация *speckle tracking*, позволяющая оценивать глобальную деформацию миокарда по продольной оси (глобальная продольная деформация, GLS, %), стала клиническим стандартом. Если сократительная функция уже пострадала, частичное или полное восстановление GLS или ФВЛЖ может быть достигнуто в случае раннего выявления кардиотоксичности и своевременного лечения сердечной недостаточности. Примечательно, что комбинированная оценка метода GLS-визуализации и изменения высочувствительного тропонина повышает специфичность комбинированной диагностики АОК (93% против 73%) по сравнению с каждым отдельным методом [39].

Таким образом, функциональный подход к мониторингу сердечной функции у пациентов, получающих кардиотоксичную противоопухолевую терапию, сегодня базируется на последовательной оценке специфических параметров ЭхоКГ. Крайне важной является оценка динамики показателей глобальной деформации миокарда (ΔGLS), позволяющей на раннем этапе диагностировать нарушение сократимости, а также анализ диастолической функции и параметров трансмитрального кровотока, позволяющих на раннем этапе диагностировать диастолическую ДЛЖ. Согласно обновленным рекомендациям, необходимо оценивать 4 ключевых критерия диастолической дисфункции: скорость движения кольца митрального клапана e' (септальная e' менее 7 см/сек и латеральная e' менее 10 см/сек); отношение скорости E трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца E/e' ($E/e' \text{ ср.} > 14$); индексированный объем левого предсердия (ЛПОи $> 34 \text{ мл/кв}^2$); максимальная скорость трикуспидальной регургитации (TR), $TR > 2,8 \text{ м/сек}$. Наличие у пациента ≥ 2 указанным выше параметрам свидетельствует в пользу диастолической дисфункции ЛЖ. Однако к настоящему времени нет убедительных доказательных данных, что эти проявления могут служить основанием для прекращения ХТ [40].

Алгоритм диагностики антрациклин-опосредованной КТ Algorithm of diagnostics of anthracycline-mediated CT

Примечания: АОК – антрациклин-опосредованная КТ, MPT – магнитно-резонансная томография, ЭхоКГ – эхокардиография, СН – сердечная недостаточность, GLS (Global Longitudinal Strain) – глобальная продольная деформация, E/A – отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения, E/e' – отношение пика E митрального кровотока к пика e' тканевого доплера, TnI – тропонин I, TnT – тропонин T, BNP (brain natriuretic peptide) – мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) – N-концевой пропептид натрийуретического гормона, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДД ЛЖ – конечно-диастолический диаметр левого желудочка, ЭКГ – электрокардиография, ЛПОи – индексированный объем левого предсердия, LGE (late gadolinium enhancement) – позднее контрастное усиление.

С учетом изучения современного состояния проблемы, анализа данных научной литературы, собственного опыта и рекомендаций международных экспертов [39] нами предложен алгоритм диагностики антрациклиновой КТ, схематически представленный на рисунке.

Так, на ранней стадии АОК интерстициальные изменения миокарда в виде отека и фиброза миокарда уже вскоре после начала химиотерапии могут быть обнаружены при МРТ с помощью метода тканевой оценки миокарда. Изменение сократимости миокарда (важный параметр ранней и малосимптомной СН) можно оценить с помощью ЭхоКГ-исследования продольной деформации миокарда (GLS). Интегральный анализ параметров GLS с оценкой уровня циркулирующих биомаркеров, таких как тропонин I и тропонин T, отражающих острое повреждение миокардиальных клеток, уровень NT-proBNP, позволит своевременно определить раннюю и преклиническую форму антрациклиновой кардиотоксичности [39]. Так, в качестве предиктора ранней дисфункции ЛЖ международные эксперты предложили высокочувствительный маркер (более надежный, чем абсолютное значение глобальной продольной деформации миокарда) – относительное снижение показателя глобальной продольной деформации миокарда на 15% от исходного уровня.

В долгосрочной перспективе (от нескольких месяцев до 7 лет после начала химиотерапевтического лечения) бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ может прогрессировать до застойной сердечной недостаточности. В таких клинических случаях для функциональной оценки сердца оправдано применение стандартных методов визуализации – ЭхоКГ или МРТ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность является важной проблемой современной медицины, пока не имеющей четкого плана ее решения. Существует несколько стратегий для уменьшения риска антрациклин-опосредованной кардиотоксичности, хотя ни одна из них не имеет надежных подтверждений, полученных в рандомизированных клинических исследованиях или стандартизированной клинической практике. Несмотря на достижение определенных успехов в разработке методов ранней диагностики заболевания, необходимы дальнейшие исследования для изучения диагностической точности и воспроизводимости показателей этих методов, а также их стандартизация.

В то же время, учитывая, что часть пациентов с кардиомиопатией, индуцированной ХТ при лечении рака, имеют избыток редких мутаций в генах, отвечающих за развитие ДКМП, существует необходимость персонифицированного подхода к оценке факторов риска развития КТ у пациентов с РМЖ на этапе подготовки к проведению полихимиотерапии антрациклинами. На наш взгляд, генетическое тестирование может являться профилактическим мероприятием по выявлению повышенного риска развития сердечной недостаточности у пациентов до проведения полихимиотерапии с использованием антрациклинов. Другими словами, информация о возможном высоком индивидуальном риске кардиотоксического действия антрациклинов, полученная при генотипировании, позволит при междисциплинарном взаимодействии кардиологов и онкологов выработать новую стратегию преодоления этой проблемы еще до начала лечения опухолевого заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Avalyan A.A., Oshhepkova E.V., Saidova M.A., et al. (2018) Ocenka subklinicheskoy kardiotsichnosti antratsiklinsoderzhashhej ximioterapii raka molochnoj zhelezy v zavisimosti ot kumulyativnoy dozy doksorubicina i isxodnogo urovnya arterial'nogo davleniya [Evaluation of subclinical cardiotoxicity in patients with breast cancer and arterial hypertension in two regimens of anthracycline-containing chemotherapy]. *Systemic Hypertension*, vol. 15, no 4, pp. 59–64. doi: 10.26442/2075082X.2018.4.000021.
2. Kazanceva M.L., Oshhepkova E.V., Saidova M.A., et al. (2019) Serdechno-sosudisty'e oslozhneniya posle protivopuxolevoj terapii u onkologicheskix bol'nyx v otdalennyye sroki (>1 goda) [Long-term cardiovascular complications in oncologic patients after antitumor therapy (>1 year)]. *Eurasian Heart Journal*, no 3, pp. 50–65.
3. Smita Bhatia. (2020) Genetics of Anthracycline Cardiomyopathy in Cancer Survivors: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*, vol. 2, no 4, pp. 539–552. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.006.
4. Henriksen P.A. (2018) Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*, vol. 104, no 12, pp. 971–977. doi: 10.1136/heartjnl-2017-3121103.
5. Vasyuk Yu.A., Nesvetov V.V., Shkolnik E.L., et al. (2017) Vozmozhnosti sovremennykh ekhokardiograficheskikh tekhnologiy v rannej diagnostike kardiotsicheskogo deystviya himioterapevticheskikh preparatov antratsiklinovogo ryada u onkologicheskikh bol'nykh [Possibilities of modern echocardiographic technologies in the early diagnosis of the cardiotoxic effect of chemotherapy drugs antracycline series in cancer patients]. *Kardiologiya*, vol. 57, no 45, pp. 31–37. doi: 10.18087/kardio.2417.
6. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., et al. (2020) Management of Cardiac Disease in Cancer Patients Throughout Oncological Treatment: ESMO Consensus Recommendations. *Ann Oncol*, vol. 31, no 2, pp. 171–190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
7. Zamorano J.L., Lancellotti P., Muñoz D.R., et al. (2016) ESC 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). *European Heart Journal*, vol. 37, no 36, pp. 2768–2801. doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211.
8. Vatutin N.T., Sklyannaya E.V., El-Atab M.A.I., et al. (2018) Kardiotsichnost' oslozhneniya protivopuxolevoj terapii: klinika, diagnostika, lechenie, profilaktika (chast' II) [Cardiovascular complications of anticancer therapy: clinical features, diagnosis, treatment, prevention (part II)]. *Russian journal of oncology*, vol. 23, no 1, pp. 43–49. doi: 10.18821/1028-9984-2018-23-1-43-49.
9. Kozyavin N.A., Semiglazova T.Yu. (2018) Profilaktika i monitoring kardiotsichnosti oslozhneniy u bol'nykh lyuminalnym HER2-otriczatel'nykh metastaticheskim rakom molochnoj zhelezy [Prevention and monitoring of cardiovascular complications in patients with luminal HER2-negative metastatic breast cancer]. *Tumors of female reproductive system*, vol. 14, no 2, pp. 61–71. doi: 10.17650/1994-4098-2018-14-2-61-71.
10. Teplyakov A.T., Shilov S.N., Popova A.A., et al. (2017) Sostoyaniye serdechno-sosudistoy sistemy u bol'nykh s antratsiklinovoy kardiomiopatiej [The cardiovascular system in patients with anthracycline cardiomyopathy]. *Bulletin of Siberian Medicine*, vol. 16, no 3, pp. 127–136. doi: 10.20538/1682-0363-2017-3-127-136.
11. Teplyakov A.T., Shilov S.N., Popova A.A., et al. (2018) Rol polimorfnykh variantov genov NO-sintazy, receptora endotelina-1 i NADPH-oksidazy pri razvitiy serdechnoy nedostatochnosti, inducirovannoy kardiotsichnost'yu ximioterapii [The role of polymorphic variants of NO-synthase, receptor endothelin-1 and NADPH-oxidase in the development of heart failure resulted from chemotherapy-induced cardiotoxicity]. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*, vol. 7, no 3, pp. 33–43. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-33-43.
12. Vashchenko L.N., Ratieva A.S., Gvaldin D.Yu., et al. (2019) Issledovanie genicheskikh polimorfizmov, associirovannykh s razvitiem antratsiklinoposredovannoy kardiotsichnosti, u pacientok s onkopatologiej molochnoj zhelezy [Study of genetic polymorphisms associated with the development of anthracycline-mediated cardiotoxicity in patients with breast cancer]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* (electronic journal), no 6, pp. 193. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29347> (accessed 20 January 2021).
13. Ovchinnikov A.G., Vitsenya M.V., Ageev F.T. (2015) Rol' kardiologa v vedenii bol'nykh, poluchayushchikh antratsikliny. Raneey vyyavleniye i profilaktika antratsiklinovoy kardiomiopatii [Role of cardiologist in management of patients receiving anthracyclines. Early detection and prevention of anthracycline-induced cardiomyopathy]. *Russian heart Failure Journal*, vol. 16, no 6, pp. 396–404. doi: 10.18087/RHFJ2015.6.2159.
14. Volkova M., Russell R. (2011) Anthracycline Cardiotoxicity: Prevalence, Pathogenesis and Treatment. *Curr. Cardiol. Rev.*, vol. 7, no 4, pp. 214–220.
15. Solodnyannikova O.I., Golovko T.S., V.Lavrik G., Shevchuk L.A. (2012) Vozmozhnosti ekhokardiografii v ocenke kardiotsichnosti himioterapevticheskogo lecheniya bol'nykh onkologicheskogo profilya (sostoyaniye problemy v literature, rezul'taty sobstvennykh issledovaniy) [Echocardiography capability in assessment of chemotherapy's cardiotoxicity of oncologic patients (literature review, results of own examinations)]. *Clinical oncology*, vol. 8, no 4, pp. 144–150.
16. María Sabater-Molina, Marina Navarro-Peñalver, Carmen Muñoz-Esparza, et al. (2020) Genetic Factors Involved in Cardiomyopathies and in Cancer. *Clin. Med.*, vol. 9, no 6, p. 1702. doi: 10.3390/jcm9061702.
17. dos Santos D.S., dos Santos Goldenberg R.C. (2018) Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: From Mechanisms to Development of Efficient Therapy. *Cardiotoxicity*, pp. 4–24. doi: 10.5772/intechopen.79588.
18. Lange S.A., Jung J., Jaeck A., et al. (2016) Subclinical Myocardial Impairment Occurred in Septal and Anterior LV Wall Segments After Anthracycline Embedded Chemotherapy and did not Worsen During Adjuvant Trastuzumab Treatment in Breast Cancer Patients. *Cardiovasc Toxicol.*, vol. 16, no 2, pp. 193–206. doi: 10.1007/s12012-015-9328-9.
19. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., et al. (2014) Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, vol. 15, no 10, pp. 1063–1093. doi: 10.1093/ehjci/jeu192.
20. Plokhova E.V., Sorokin A.V., Staferov A.V., Dundua D.P. (2018) Kardiotsichnost'yu ximioterapii, chast 2. Metody diagnostiki v kardiotsichnosti [Methods of diagnosis in cardio-oncology]. *Journal of clinical practice*, vol. 9, no 1, pp. 50–62. doi: 10.17816/clinpract09150-62.
21. Armenian S.H., Lacchetti C., Barac A., et al. (2017) Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 35, no 8, pp. 893–911. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400.
22. Toufan M., Pourafkari L., Ghahremani Nasab L., et al. (2017) Two-dimensional strain echocardiography for detection of cardiotoxicity in breast cancer patients under going chemotherapy. *J Cardiovasc Thorac Res.*, vol. 9, no 1, pp. 29–34. doi: 10.15171/jcvtr.2017.04.
23. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., et al. (2014) Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, vol. 27, no 9, pp. 913–939. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
24. Tang Q., Jiang Y., Xu Y., et al. (2017) Speckle tracking echocardiography predicts early subclinical anthracycline cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Clin Ultrasound*, vol. 45, no 4, pp. 222–230. doi: 10.1002/jcu.22434.

25. Joachim A., Cautela J., Ederhy S., et al. (2020) Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. *J Am Heart Assoc.*, vol. 9, no 18: e018403. doi: 10.1161/JAHA.120.018403.
26. Vatutin N.T., Sklyannaya E.V., El-Xatib M.A.J., et al. (2018) Kardiovaskulyarnye oslozhneniya protivopukholevoj terapii: klinika, diagnostika, lechenie, profilaktika (chast II) [Cardiovascular complications of anticancer therapy: clinical features, diagnosis, treatment, prevention (part II)]. *Russian journal of oncology*, vol. 23, no 1, pp. 43–49. doi: 10.18821/1028-9984-2018-23-1-43-49.
27. Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Kantorova A.Yu. (2015) Komorbidnost serdechno-sosudistyyh i onkologicheskikh zabolevaniy: problemy diagnostiki kardiotsicheskikh effektivov himio- i luchevoj terapii [Comorbidity of cardiovascular diseases and cancers: Problems in the diagnosis of cardiotoxic effects of chemo- and radiation therapy]. *Therapeutic archive*, vol. 87, no 9, pp. 4–10. doi: 10.17116/terarkh20158794-10.
28. Zidan A., Sherief L.M., El-sheikh A., et al. (2015) NT-pro-BNP as early marker of subclinical late cardiotoxicity after doxorubicin therapy and mediastinal irradiation in childhood cancer survivors. *PMC Published online*. doi: 10.1155/2015/513219.
29. Sherief L.M., Kamal A.G., Khalek E.A., (2012) Biomarkers and early detection of late onset anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Hematology*, vol. 17 no 3, pp. 151–156. doi: 10.1179/102453312X13376952196412.
30. Teplyakov A.T., Shilov S.N., Popova A.A., et al. (2018) Rol' polimorfnykh variantov genov NO-sintazy, receptora endotelina-1 i NADPH-oksidazy pri razvitiy serdechnoy nedostatochnosti, inducirovannoy kardiotsichnost'yu himioterapii [The role of polymorphic variants of NO-synthase, receptor endothelin-1 and NADPH-oxidase in the development of heart failure resulted from chemotherapy-induced cardiotoxicity]. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*, vol. 7, no 3, pp. 33–43. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-33-43.
31. Garcia-Pavia P., Kim Y., Restrepo-Cordoba M.A., et al. (2019) Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Circulation*, vol. 140, no 1, pp. 31–41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934.
32. Li S., Zhang C., Liu N., et al. (2019) Titin-truncating variants are associated with heart failure events in patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Clinical Cardiology*, vol. 42, no 5, pp. 530–535. doi: 10.1002/clc.23172.
33. Wendling P. Genetic Crosstalk in Cancer-Therapy-Induced Cardiomyopathy [Electronic resource]. Medscape, 2019. Mode of access: <https://www.medscape.com/viewarticle/911985>.
34. Teplyakov A.T., Grakova E.V., Shilov S.N., Berezikova E.N., Popova A.A., Neupokoeva M.N., Kopeva K.V., Tomsk National Research Center for Medicine by the Russian Academy of Sciences (2020) Sposob prognozirovaniya antratsiklin-inducirovannoy kardiotsichnosti u zhenshchin s rakom molochnoj zhelezy [Method for prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in women with breast cancer]. RU patent 2714683C1. Publ. 2020 Febr 19.
35. Chan B.Y.H., Roczkowsky A., Cho W.J., et al. (2020) MMP inhibitors attenuate doxorubicin cardiotoxicity by preventing intracellular and extracellular matrix remodeling. *Cardiovascular Research*, vol. 116, no 2, pp. 1238–1245. doi: 10.1093/cvr/cvaa017.
36. Fan X., Hughes B.G., Ali M.A., et al. (2016) Matrix metalloproteinase-2 in oncostatin M – induced sarcomere degeneration in cardiomyocytes. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*, vol. 311, no 1, pp. H183–H189. doi: 10.1152/ajpheart.00229.2016.
37. Karputs I.A., Snezhitskiy V.A., Kurbat M.N., et al. (2021) Rol' polimorfizmov genov TTN, TTN-Truncation, MMP-2, MMP-3 v razvitiy antratsiklin-inducirovannoy kardiomiopatii [Role of the TTN, TTN-Truncation, MMP-2 and MMP-3 genes polymorphisms in the development of anthracycline-induced cardiomyopathy]. *Journal of the Grodno State Medical University*, vol. 19, no 2, pp. 138–140. doi: 10.25298/2221-8785-2021-19-2-5-135-140.
38. Cardinale D., Iacopo F., Cipolla C.M. (2020). Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Frontiers in cardiovascular medicine*, vol. 7, p. 26. doi: 10.3389/fcvm.2020.00026.
39. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., et al. (2016) Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, vol. 4, pp. 277–314. doi.org/10.3389/fcvm.2020.00026.
40. European Society of Cardiology. (2017) 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines *Russian Journal of Cardiology*, vol. 3, pp. 105–139. doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-105-139.