

Райимбек уулу Н.¹, Першуков И. В.^{1,2,3}, Шульженко Л. В.^{4,5}, Акбалаева Б. А.¹, Батыралиев Т. А.⁶, Гурович О. В.⁷, Калматов Р. К.¹, Маматова С. М.¹, Джайнакбаев Н. Т.², Сейдалиев А. О.², Маншарипова А. Т.², Квасова М. В.³, Виноградская В. В.⁸, Карбен З. А.⁹, Фетцер Д. В.¹⁰, Рамазанов Д. М. оглу¹¹, Кузнецова Т. Н.¹², Иваненкова Е. Ю.¹², Рахальская Н. Н.², Камалиева М. Р.²

¹ ВУЗ «Ошский государственный университет», Ош, Республика Кыргызстан

² НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Алматы, Республика Казахстан

³ БУЗ «Бобровская районная больница» МЗ Воронежской области, Бобров, Воронежская область, Россия

⁴ ГБУЗ «НИИ Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского», Краснодар, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Краснодар, Россия

⁶ Салымбеков Университет, Бишкек, Кыргызская Республика

⁷ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Минздрава РФ, Воронеж, Россия

⁸ Клиника «Город Здоровья», Воронеж, Россия

⁹ Университет Санко, Шехиткамыш, Газиантеп, Турция

¹⁰ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ г. Москвы», Москва, Россия

¹¹ Центральная больница нефтяников, Баку, Азербайджан

¹² БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж, Россия

ОБЩЕННАЯ РОЛЬ СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ПЕРЕГРУЗКИ ИЛИ НЕКРОЗА МИОКАРДА И ДАННЫХ СПЕКЛ-ТРЕКИНГ-ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ВЫЯВЛЕНИИ РАННЕЙ СКРЫТОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ, ВЫЗВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ, У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<i>Цель</i>	Проследить динамику биомаркеров во время химиотерапии, химиотаргетной и монотаргетной терапии у больных HER2-позитивным раком молочной железы (РМЖ), проанализировать сроки появления этих изменений, сопоставить ранние биохимические и эхокардиографические критерии, установить наилучшее время для оценки скрытой субклинической сердечной дисфункции.
<i>Материал и методы</i>	Больные РМЖ 229 женщин (57±11 лет), лечившихся последовательно антрациклинами, комбинацией доцетаксела с трастузумабом и монотерапией трастузумабом. Проанализированы в течение трех блоков терапии РМЖ до развития клинической кардиотоксичности. Проанализирована динамика высокочувствительного кардиоспецифичного тропонина I, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS LV) и фракции выброса (ФВ) левого желудочка – ЛЖ (до 12 эхокардиограмм с определением спеклов/до 12 лабораторных тестов). Клиническая кардиотоксичность определялась как симптомное снижение ФВ ЛЖ ≥10% от исходной, которая составляла 54% и более.
<i>Результаты</i>	Клинически значимая кардиотоксичность развилась в 6,3–10,9% случаев в зависимости от варианта лечения РМЖ. Ранние ее проявления диагностированы уже через 3 нед после начала первого курса химиотерапии. Для терапии РМЖ антрациклинами и химиотаргетной терапии доцетакселом с трастузумабом маркерами последующей клинической кардиотоксичности стали высокочувствительный кардиоспецифичный тропонин I, NT-proBNP и GLS LV. При монотерапии трастузумабом прогностическое значение имела только GLS LV. Статистически значимых изменений уровня высокочувствительного тропонина I и NT-proBNP не найдено.
<i>Заключение</i>	Для своевременного выявления клинической кардиотоксичности каждые 3 нед перед следующим курсом терапии РМЖ рекомендуется выполнять лабораторные (высокочувствительный тропонин I, NT-proBNP) и эхокардиографическое (GLS LV) исследования. При этом их чувствительность будет зависеть от варианта терапии РМЖ.
<i>Ключевые слова</i>	N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; высокочувствительный тропонин I; глобальная продольная деформация левого желудочка; спекл-трекинг-эхокардиография; дисфункция сердца, связанная с терапией рака; HER2-позитивный рак молочной железы; антрациклины; доцетаксел; трастузумаб
<i>Для цитирования</i>	Raiimbek uulu N., Pershukov I.V., Shulzhenko L.V., Akbalaeva B.A., Batyraliev T.A., Gurovich O.V. et al. The Joint Role of Serum Markers of Congestion or Myocardial Necrosis And Speckle Tracking

Echocardiography in The Detection of Early Subtle Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Women With Breast Cancer. *Kardiologia*. 2025;65(6):34–43. [Russian: Райимбек уулу Н., Першуков И.В., Шульженко Л.В., Акбалаева Б.А., Батыралиев Т.А., Гурович О.В. и др. Обобщенная роль сывороточных маркеров гемодинамической перегрузки или некроза миокарда и данных спекл-трекинг-эхокардиографии в выявлении ранней скрытой кардиотоксичности, вызванной химиотерапией, у женщин, больных раком молочной железы. *Кардиология*. 2025;65(6):34–43].

Автор для переписки

Першуков Игорь Викторович. E-mail: cardio.ru@gmail.com

Введение

В настоящее время терапия онкологических больных представляет собой динамически быстро развивающуюся область знаний. В экономически развитых странах онкологическая заболеваемость в несколько раз выше, чем в развивающихся [1]. При этом 52,7% смертей у женщин и 58,9% смертей у мужчин регистрируется на азиатском континенте, что обусловлено густонаселенностью (проживает примерно 60% населения мира) и низкой доступностью медицинской помощи [1, 2].

Для отдельных пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) лечение становится хроническим, продолжается месяцы и годы и приводит к развитию побочных эффектов и тяжелых осложнений [3]. Сердечно-сосудистые осложнения ограничивают возможности терапии ЗНО, способствуют перерывам в лечении или даже полному отказу от него. Поэтому раннее выявление признаков кардиотоксичности становится для кардиологов и онкологов совместной приоритетной задачей [4].

Для повреждения сердца, кардиомиопатии и хронической сердечной недостаточности (ХСН) рекомендуется использовать описательный термин «сердечная дисфункция, связанная с терапией рака» (СДСТР) [5], поскольку он охватывает широкий спектр возможных проявлений и этиологическую связь с различными методами лечения рака, включая химиотерапию, применение таргетных препаратов, иммунную и лучевую терапию.

Цель

Проследить динамику биомаркеров во время химиотерапии, химиотаргетной и монотаргетной терапии у больных HER2-позитивным раком молочной железы (РМЖ), проанализировать сроки появления этих изменений, сопоставить ранние биохимические и эхокардиографические критерии, установить наилучшее время для оценки скрытой субклинической СДСТР.

Материал и методы

Все исследования проводили в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека» пересмотра 2013 г. Все протоколы исследований были одобрены этическими комитетами клиник/учреж-

дений, а пациентки подписывали информированное согласие на участие до начала включения в исследование.

В 6 центрах 5 стран (Кыргызстан, Казахстан, Турция, Азербайджан, Россия) проспективно включались женщины в возрасте от 18 до 75 лет. До включения в исследование у них онкологами был установлен и верифицирован диагноз HER2-позитивного местнораспространенного или метастатического РМЖ. Лечение онкологического заболевания определялось онкологами в соответствии с действующими рекомендациями по терапии РМЖ [6].

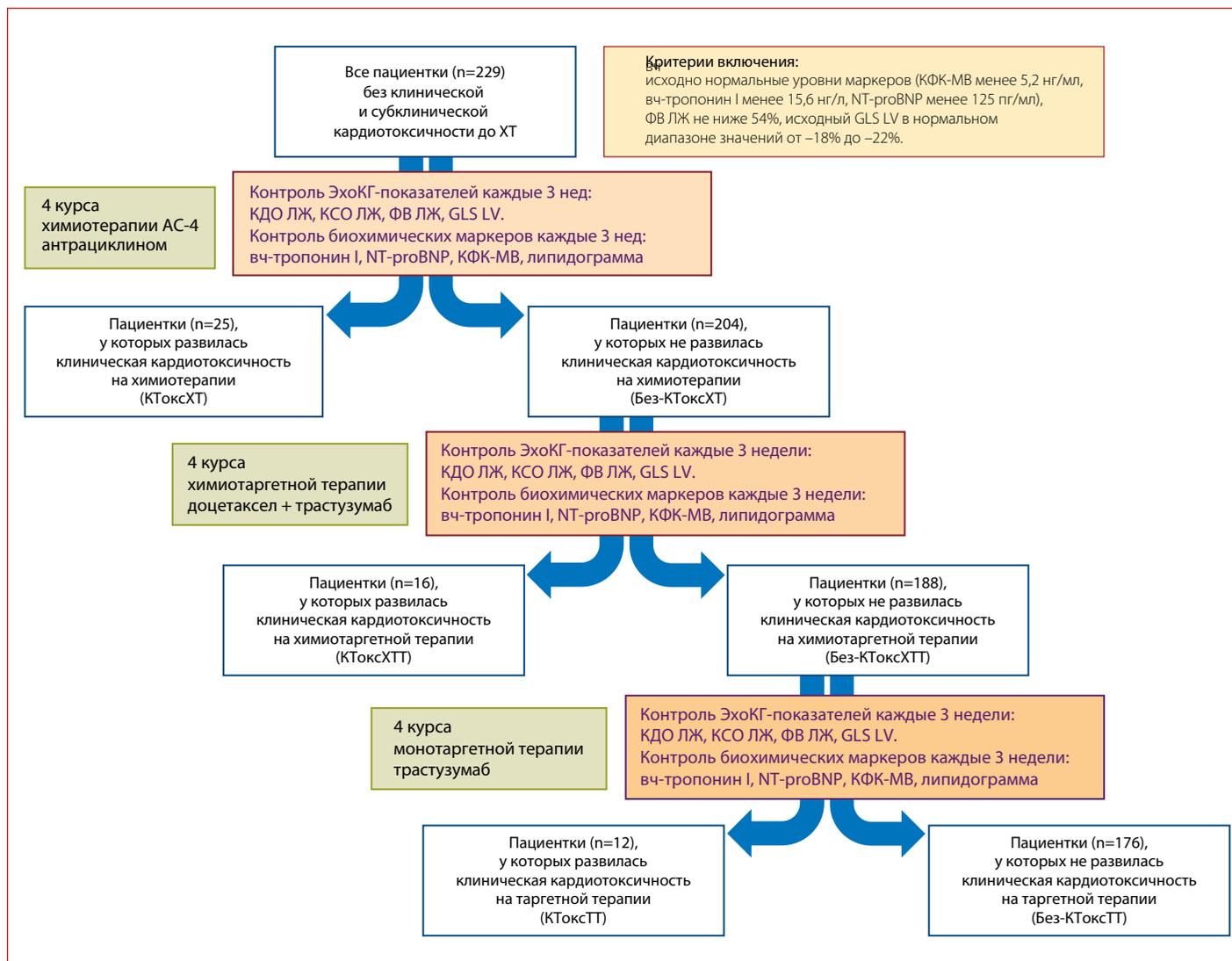
Дизайн исследования (Центральная иллюстрация) предполагал включение пациенток, которые не начали терапию РМЖ и не имели дисфункции сердца. Критериями включения были нормальные уровни маркеров: фракция МВ креатинфосфокиназы (КФК-МВ) менее 5,2 нг/мл, высокочувствительный (вч) тропонин I менее 15,6 нг/л, N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) менее 125 пг/мл; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 54% и выше; исходная глобальная продольная деформация ЛЖ (GLS LV) в нормальном диапазоне значений от –18% до –22%.

Критериями исключения были ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, острая сердечная недостаточность (СН) или ХСН с ФВ ЛЖ ниже 54%, исходно повышенные уровни маркеров СН, перегрузки или повреждения миокарда (КФК-МВ $\geq 5,2$ нг/мл, вч-тропонин I $\geq 15,6$ нг/л, NT-proBNP ≥ 125 пг/мл), любые формы фибрилляции предсердий, иные нарушения ритма и проводимости, требующие назначения антиаритмической терапии, любые известные ранее кардиомиопатии, выраженные пороки клапанов сердца, гипертоническая болезнь с недостижением целевых уровней артериального давления (АД), сахарный диабет 2-го типа с уровнем гликированного гемоглобина выше 7,5%, хроническая болезнь почек IIIб стадии и выше с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 45/мл/мин/м².

Пациентки, не завершившие протокол исследования, прекратившие химиотерапию досрочно из-за некардиологической токсичности, сменившие учреждение для последующего наблюдения, в данный анализ не включались.

Всем пациенткам перед каждым курсом терапии РМЖ в каждом блоке (химио-, химиотаргетная, таргетная) выполнялись лабораторные исследования, включавшие оценку содержания специфических маркеров: вч-тропонин I,

Центральная иллюстрация. Дизайн исследования



NT-proBNP, КФК-МВ, и дополнительно – клинический анализ крови, мочи, С-реактивный белок (СРБ), липидограмму (общий холестерин – ХС, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности – ХС ЛВП, холестерин липопротеидов низкой плотности – ХС ЛНП), креатинин, мочевину, трансаминазы, лактатдегидрогеназу и другие стандартные показатели. Кроме того, всем пациенткам перед каждым курсом терапии проводилась трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой спеклов и обязательным расчетом GLS LV.

Уровень сывороточного вч-тропонина I измеряли с помощью теста Elecsys. Нижний предел обнаружения составил 3 нг/л (определяется как неопределяемые уровни), а уровни >15,6 нг/л (99-й процентиль здоровых людей) считали повышенными. Уровни сывороточного NT-proBNP измеряли с помощью теста Elecsys и значения >125 пг/мл (99-й процентиль здоровых людей) считали повышенными.

Все эхокардиографические исследования были проведены с помощью ультразвуковой системы Philips

Affiniti 70 («Philips Health Care», США) кардиологом, квалифицированным в области методов визуализации, с функцией автоматической оценки локальной сократимости миокарда. Поскольку имеется различие между вендорами, мы старались избежать разницы в оценке GLS LV у разных вендоров. Измерения проводили в автономном режиме на рабочей станции Xcelera. Эхокардиографические параметры включали конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, конечный систолический объем (КСО) ЛЖ и ФВ ЛЖ по Симпсону в соответствии с рекомендациями по количественной оценке камер сердца. GLS LV количественно определяли с помощью QLAB 10.5 и программного обеспечения Automated Cardiac Motion Quantification (aCMQ).

Всем пациенткам была рекомендована последовательно адъювантная лекарственная терапия HER2-положительного РМЖ (табл. 1).

Соответственно этому протоколу терапии РМЖ мы сформировали три блока сравнения: химиотерапия (ХТ),

Таблица 1. Схема лечения больных HER2-положительным местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы

Блок	Циклы	Препараты	Схема лечения HER2+ РМЖ
1 – ХТ	1–4	АСx4 Доксорубин + циклофосфамид	Доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день
2 – ХТТ	5–8	Доцетаксел + трастузумаб	Доцетаксел 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед
3 – ТТ	9–12 и далее	Трастузумаб	Трастузумаб 6 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 нед до общей длительности 12 мес

РМЖ – рак молочной железы; ХТ – химиотерапия; ХТТ – химиотаргетная терапия; ТТ – таргетная (монотаргетная) терапия; HER2+ – HER2-положительный молекулярный подтип рака молочной железы.

химиотаргетная терапия (ХТТ) и таргетная терапия (ТТ). Для каждой пациентки было запланировано 12 биохимических и 12 эхокардиографических контрольных исследований перед каждым курсом терапии РМЖ. Пациентки, у которых к концу каждого блока терапии РМЖ развивалась клиническая САСТР, в дальнейших блоках исследования не участвовали (Центральная иллюстрация).

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программы Statistica 12.5 («Tulsa», США). Количественные переменные представлены как средние значения ± стандартные отклонения (M±SD), а катего-

риальные переменные – как абсолютные и относительные частоты – n (%). Различия показателей между пациентками с клинической кардиотоксичностью и без нее определяли с помощью критерия t Стьюдента для количественных переменных и хи-квадрат – для категориальных переменных. В случае, если применялись множественные тесты, значения p корректировали методом Бенджамин–Хохберга. Применяли анализ повторных измерений между блоками ХТ, ХТТ и ТТ с поправками на множественные сравнения. Категориальные переменные в анализе повторных измерений сравнивали с помощью критерия хи-квадрат, Z-критерия, точного критерия Фишера. Двусторонние значения p<0,05 считали статистически значимыми.

Таблица 2. Исходные данные больных перед началом терапии РМЖ (n=229)

Показатель	Значение
Средний возраст (диапазон), годы	57±11 (28–74)
Индекс массы тела, кг/м ²	31,9±4,9
САД, мм рт. ст.	134±10
ДАД, мм рт. ст.	79±8
Гемоглобин, г/л	126±13
Гематокрит, %	43±4
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,9±0,8
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,6±1,7
СОЭ, мм/ч	16±5
СРБ, мг/л	6,2±1,1
Общий ХС, ммоль/л	5,7±1,6
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,6
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,3
ХС ЛНП, ммоль/л	4,0±1,3
Глюкоза, ммоль/л	5,2±1,3
Калий, ммоль/л	4,6±0,6
Креатинин, мкмоль/л	77±17
Мочевина, ммоль/л	6,6±2,9
КФК-МВ, нг/мл	2,7±1,7
Высокочувствительный тропонин I, нг/л	6,4±4,9
NT-proBNP, пг/мл	68±35

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения – M±SD. РМЖ – рак молочной железы; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ХС – холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; КФК-МВ – фракция МВ креатинфосфокиназы; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Результаты

С января 2020 г. по январь 2024 г. в исследование были включены 229 пациенток. Их исходные данные приведены в таблице 2.

Исходная спекл-трекинг-ЭхоКГ согласно критериям включения в исследование показала нормальные результаты (табл. 3).

К концу блока ХТ клинически значимая сердечная дисфункция (клиническая САСТР) с уменьшением ФВ ЛЖ на 10% и более диагностирована у 25 (10,92%) из 229 пациенток.

При сравнении между сформированными таким образом по критерию клинической САСТР после ХТ под-

Таблица 3. Исходные данные эхокардиографии (n=229)

Показатель	Значение
ЧСС, уд./мин	80±16
КДО ЛЖ, мл	90,5±20,5
КСО ЛЖ, мл	37,9±11,9
ФВ ЛЖ, %	60±4
GLS LV, %	-20,4±1,5
в 4-камерной позиции	-20,5±1,6
в 3-камерной позиции	-19,9±1,7
в 2-камерной позиции	-20,7±1,4

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения – M±SD. ЧСС – частота сердечных сокращений; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; GLS LV – глобальная продольная деформация левого желудочка.

Таблица 4. Показатели липидного состава крови в подгруппах к концу блока ХТ

Показатель	КТоксХТ (n=25)	Без-КТоксХТ (n=204)	P
Общий ХС, ммоль/л	6,4±1,8	5,1±1,5	<0,01
Триглицериды, ммоль/л	1,9±0,6	1,6±0,6	>0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,4	1,1±0,3	>0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	4,2±1,2	3,7±1,1	<0,05

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения – M±SD. ХТ – химиотерапия; КТоксХТ – подгруппа, в которой развилась клиническая кардиотоксичность/СДСТР после ХТ; Без-КТоксХТ – подгруппа, в которой не развилась клиническая кардиотоксичность/СДСТР после ХТ; ХС – холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

группами КТоксХТ (в которой развилась клиническая СДСТР после ХТ; n=25) и Без-КТоксХТ (в которой не развилась клиническая СДСТР после ХТ; n=204) выявлены статистически значимые различия по возрасту – в подгруппе КТоксХТ пациентки были статистически значимо старше: 65±12 лет против 56±8 лет (p<0,01). Пациентки в подгруппе КТоксХТ имели значительно больший индекс массы тела: 34,5±5,5 кг/м² против

28,6±4,1 кг/м² (p<0,01) и исходно более высокие уровни систолического и диастолического АД: 139±12 мм рт. ст. против 131±9 мм рт. ст. (p<0,05) и 84±9 мм рт. ст. против 77±8 мм рт. ст. (p<0,05) соответственно.

Липидограмма (табл. 4) к концу блока ХТ различалась между подгруппами КТоксХТ и Без-КТоксХТ: у пациенток подгруппы КТоксХТ отмечались достоверно более высокие уровни ХС и ХС ЛНП, хотя статистически значимых исходных различий не выявлено.

Маркеры СН и некроза миокарда статистически значимо менялись уже с первого курса ХТ на протяжении всех 4 курсов ХТ, причем важно, что выраженная их динамика отмечена только в подгруппе КТоксХТ, в то время как колебания в подгруппе Без-КТоксХТ оставались незначимыми (рис. 1; табл. 5).

Кардиопротективную терапию получили 25 пациенток из подгруппы КТоксХТ с клинической СДСТР, и после восстановления функции сердца были возвращены к терапии (продолжили лечение по поводу РМЖ), но в настоящем исследовании в дальнейшем участие не принимали. Понимая, что после применения антрациклинов отсроченная СДСТР может развиваться позднее и наслиться на дальнейшее лечение по поводу РМЖ в последующих блоках, мы, тем не менее, следовали за онкологической схемой лечения и перед началом каждого курса ХТТ во втором блоке ХТТ (доцетаксел + трастузумаб) анало-

Рисунок 1. Динамика уровней КФК-МВ (А), вч-тропонина I (Б) и NT-proBNP (В) в 3 подгруппах КТокс

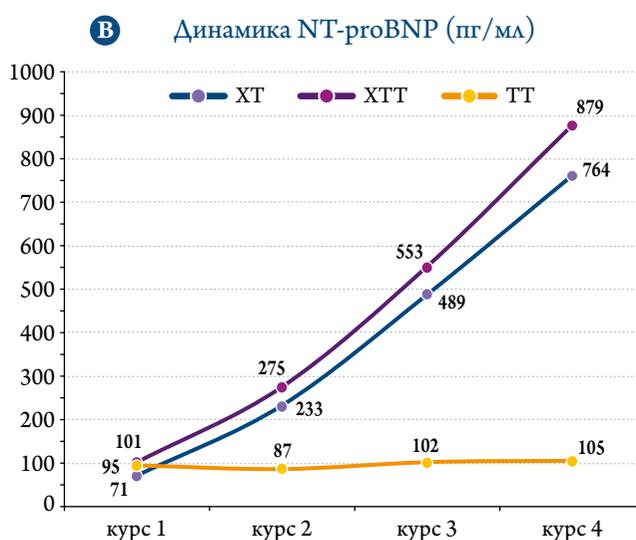
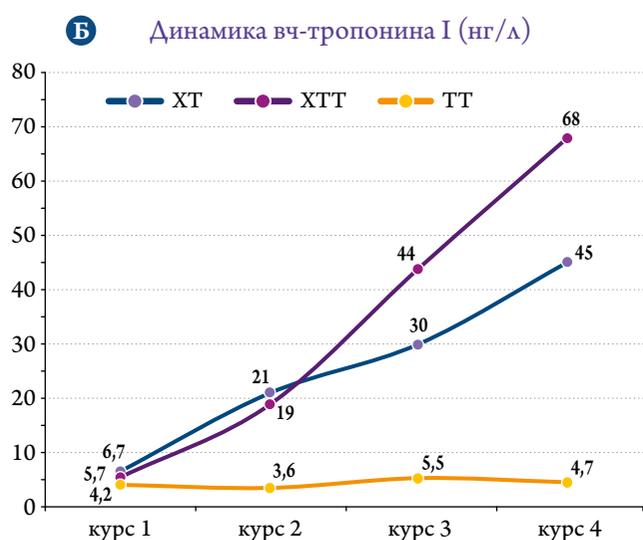
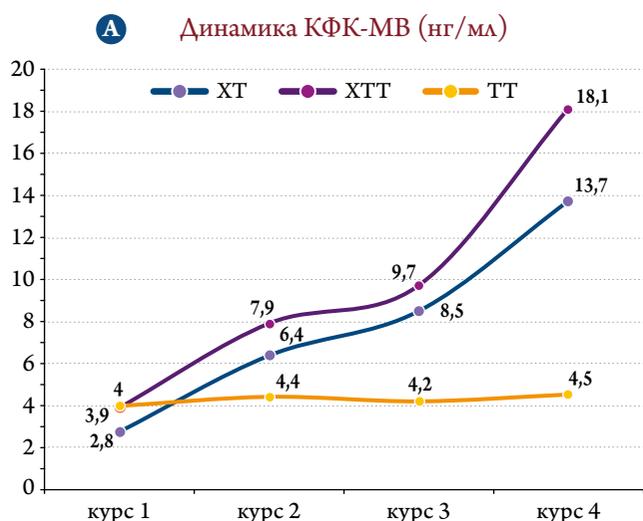


Таблица 5. Динамика лабораторных показателей в трех блоках терапии РМЖ по подгруппам КТокс (и ХТ, и ХТТ, и ТТ) и Без-КТокс (и ХТ, и ХТТ, и ТТ) – их три подгруппы КТокс и три подгруппы Без-КТокс

Показатель		ХТ1	ХТ2	ХТ3	ХТ4	ХТТ1	ХТТ2	ХТТ3	ХТТ4	ТТ1	ТТ2	ТТ3	ТТ4
КФК-МВ, мг/мл	КТокс	2,8±1,4	6,4±3,9	8,5±4,4	13,7±5,6	3,9±1,8	7,9±2,9	9,7±6,4	18,1±11,3	4,0±1,6	4,4±2,7	4,2±3,2	4,5±3,6
	Без-КТокс	2,7±1,6	3,3±1,9	3,9±2,2	4,6±2,4	3,3±1,2	3,9±1,7	4,5±2,4	5,1±2,9	4,1±2,7	4,7±3,9	4,4±3,7	3,8±3,1
Вч-тропонин I, мг/л	КТокс	6,7±2,9	21±11,2	30±14,2	45±16,7	5,7±2,8	19±6,6	44±23	68±35	4,2±2,2	3,6±2,5	5,5±3,6	4,7±3,2
	Без-КТокс	6,3±2,6	8,8±3,7	10,2±3,5	13,1±4,8	5,5±3,0	7,9±5,1	9,9±6,5	12,7±8,6	4,6±2,5	4,9±3,1	3,9±2,6	2,3±2,1
NT-proBNP, пг/мл	КТокс	71±19	233±74	489±132	764±285	101±43	275±89	553±137	879±355	95±57	87±59	102±67	105±72
	Без-КТокс	66±17	81±19	99±23	114±29	89±38	112±72	122±77	136±89	93±68	100±74	94±46	91±52

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения – $M \pm SD$. РМЖ – рак молочной железы; КТокс – любая подгруппа, в которой развилась клиническая кардиотоксичность; Без-КТокс – любая подгруппа, где не развилась клиническая кардиотоксичность; ХТ – химиотерапия; ХТТ – химиотаргетная терапия; ТТ – таргетная терапия; КФК-МВ – креатинфосфокиназа; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида. Цветом обозначена значимая динамика показателей в блоках ХТ и ХТТ

гично контролировали те же показатели. Надо отметить, что при старте ХТТ ФВ ЛЖ у пациенток была значимо ниже, чем на старте ХТ (59% перед ХТ против 54% перед ХТТ; $p < 0,05$).

К концу блока ХТТ клинически значимая СДСТР со снижением ФВ ЛЖ более чем на 10% возникла у 16 (7,84%) из 204 пациенток.

При сравнении между сформированными таким образом подгруппами КТоксХТТ (в которых развилась клиническая кардиотоксичность после ХТТ; $n=16$) и Без-КТоксХТТ (в которых не развилась клиническая кардиотоксичность после ХТТ; $n=188$), так же, как и ранее в первом блоке терапии РМЖ, выявлены статистически значимые различия по возрасту. В подгруппе КТоксХТТ пациентки были значительно старше, чем те, у которых кардиотоксичность при применении доцетаксела с трастузумабом не проявила себя к концу восьмого курса ХТТ (66±11 лет против 54±8 лет; $p < 0,01$). Пациентки в подгруппе КТоксХТТ имели достоверно больший индекс массы тела (33,2±5,1 кг/м² против 29,2±3,3 кг/м²; $p < 0,05$).

Аналогично показателям в блоке ХТ пациентки подгруппы КТоксХТТ до начала ХТТ имели более высокое систолическое АД: 142±11 мм рт. ст. против 127±8 мм рт. ст. ($p < 0,01$) и тенденцию к повышению диастолического АД: 82±9 мм рт. ст. против 79±9 мм рт. ст. ($p > 0,05$).

Интересно, что липидный состав крови к концу блока ХТТ был также различен между подгруппами КТоксХТТ и Без-КТоксХТТ, хотя исходные различия (до начала ХТТ) не выявлены (табл. 6).

Как и в блоке ХТ, отмечено, что серологические маркеры менялись на протяжении всех 4 курсов ХТТ, причем выраженная их динамика отмечена только в подгруппе КТоксХТТ, в то время как колебания в подгруппе Без-КТоксХТТ оставались статистически незначимыми (см. рис. 2 и табл. 5).

Все пациентки из подгруппы КТоксХТТ с клинической СДСТР ($n=16$) получили кардиопротективную терапию и после восстановления функции сердца продолжили терапию РМЖ, но в настоящем исследовании дальнейшее участие не принимали. В третий блок ТТ были включены только 188 пациенток. Вероятность наслоения токсичности после применения антрациклинов могла быть отмечена в блоке ХТТ и перенестись на блок ТТ, но мы не имели возможности ее вычленивать и учитывали только ее развитие или отсутствие.

К концу блока ТТ клинически значимая СДСТР со снижением ФВ ЛЖ более чем на 10% отмечалась у 12 (6,38%) из 188 пациенток.

При сравнении между сформированными таким образом подгруппами КТоксТТ (в которой развилась клиническая кардиотоксичность после ТТ; $n=12$)

Таблица 6. Показатели липидного состава крови между подгруппами к концу блока ХТТ

Показатель	КТоксХТТ (n=16)	Без-КТоксХТТ (n=188)	p
Общий ХС, ммоль/л	6,2±1,7	5,0±1,4	<0,01
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,5	1,5±0,5	>0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,1±0,3	>0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	3,9±1,1	3,4±1,0	<0,05

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения – $M \pm SD$. ХТТ – химиотаргетная терапия; КТоксХТТ – подгруппа, в которой развилась клиническая кардиотоксичность после ХТТ; Без-КТоксХТТ – подгруппа, в которой не развилась клиническая кардиотоксичность после ХТТ; ХС – холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 7. Показатели липидного состава крови между подгруппами к концу блока ТТ

Показатель	КТоксТТ (n=12)	Без-КТоксТТ (n=176)	p
Общий ХС, ммоль/л	5,3±1,6	5,2±1,4	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,4	1,5±0,4	>0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,2±0,3	>0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	3,8±1,0	3,7±1,1	>0,05

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения – М±SD. ТТ – таргетная терапия; КТоксТТ – подгруппа, в которой развилась клиническая кардиотоксичность после ТТ; Без-КТоксТТ – подгруппа, в которой не развилась клиническая кардиотоксичность после ТТ. ХС – холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

и Без-КТоксТТ (в которой клиническая кардиотоксичность после ТТ не развилась; n=176), как и ранее в блоках ХТ и ХТТ, была выявлена статистически значимая разница в возрасте. В подгруппе КТоксТТ пациентки были статистически значимо старше тех, у кого кардиотоксичность при применении трастузумаба не проявила себя к концу двенадцатого курса ТТ (63±10 лет против 57±8 лет; p<0,05). Однако в отличие от предыдущих двух блоков (ХТ и ХТТ) показатели массы тела отличались несущественно: 32,1±6,1 кг/м² против 30,5±5,3 кг/м² (p>0,05); оказалось, что пациентки в подгруппе КТоксТТ не имели статистически значимо большего индекса массы тела, этот тренд оказался в блоке ТТ незначимым: 32,1±6,1 кг/м² против 30,5±5,3 кг/м² (p>0,05).

Характер изменения систолического и диастолического АД в третьем блоке соответствовал таковому в первых двух блоках. Пациентки подгруппы КТоксТТ, у которых в последующем возникла СДСТР, до начала ТТ имели более высокие уровни систолического АД: 134±12 мм рт. ст. против 124±7 мм рт. ст. (p<0,05); диастолическое АД у пациенток с развитием клинической СДСТР оказалось до начала ТТ статистически значимо выше: 86±10 мм рт. ст. против 75±8 мм рт. ст. (p<0,05).

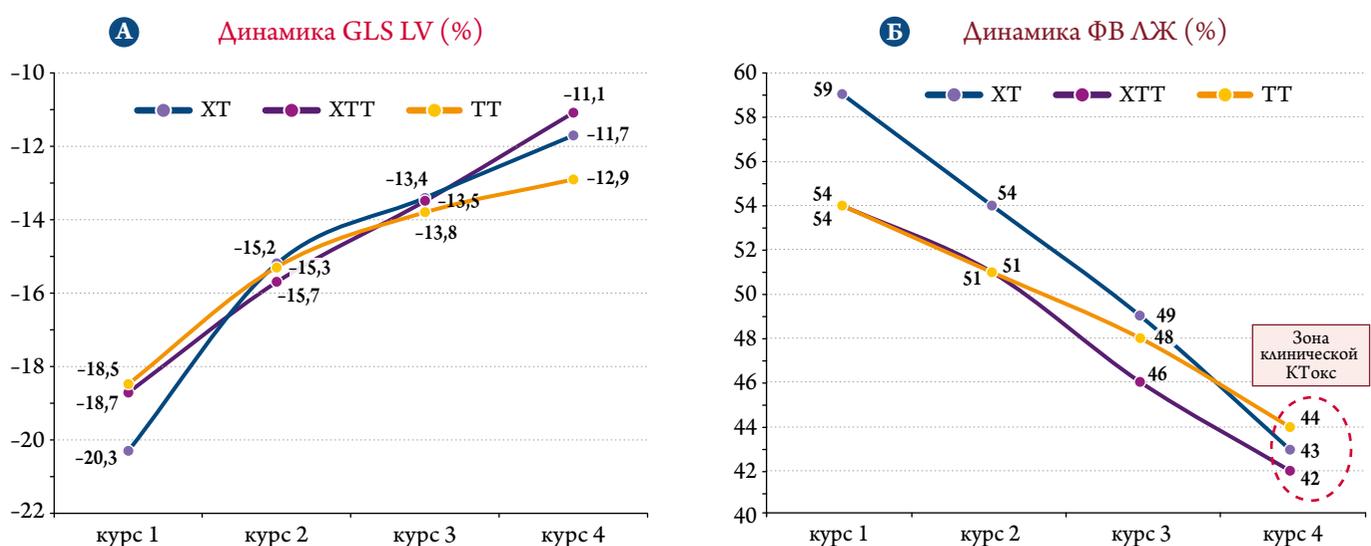
При изучении липидного состава крови к концу блока ТТ оказалось, что он не имел межгрупповых различий между сформированными подгруппами КТоксТТ и Без-КТоксТТ, так же как он не имел различий до начала ТТ (табл. 7).

В противоположность динамике в предыдущих блоках ХТ и ХТТ, в блоке ТТ было отмечено, что специфические маркеры значительно не менялись на протяжении всех 4 курсов терапии трастузумабом независимо от того, развилась к концу блока клиническая СДСТР (КТоксТТ) или нет (Без-КТоксТТ). Некие колебания маркеров в подгруппах КТоксТТ и Без-КТоксТТ оставались незначимыми (табл. 5 и рис. 1).

Во всех блоках критерием разделения на подгруппы было достижение клинической СДСТР, которая стала критерием разделения на подгруппы в каждом блоке терапии РМЖ настоящей работы, и рассматривалась при снижении ФВ ЛЖ на 10% или более от исходного значения до начала лечения.

Такой дизайн исследования позволил оценить частоту наступления клинической СДСТР, показав ее различия в зависимости от вида терапии РМЖ от 6,4% в блоке ТТ до 10,9% в блоке ХТ антрациклинами, в блоке ХТТ она была промежуточной, составив 7,8%.

Рисунок 2. Динамика GLS LV (А) и ФВ ЛЖ (Б) в 3 подгруппах КТокс



Отрицательная динамика GLS LV имела место уже после первого курса терапии РМЖ в каждом блоке лечения (рис. 2, А). Эта отрицательная динамика, по данным спекл-трекинг ЭхоКГ, к концу каждого блока терапии РМЖ во всех случаях привела к последующему снижению ФВ ЛЖ (с формированием подгрупп КТокс) и формированию клинической СДСТР (рис. 2, Б).

Обсуждение

Проведенные три блока терапии РМЖ, в каждом из которых пациентки с развившейся клинической СДСТР исключались из последующего наблюдения, показали, что такие специфические маркеры, как вч-тропонин I, NT-proBNP, КФК-МВ и GLS LV по данным спекл-трекинг-ЭхоКГ изменяются по-разному.

Раннее начало субклинической СДСТР было отмечено статистически значимой отрицательной динамикой уровня вч-тропонина I, NT-proBNP, КФК-МВ, так же, как и отрицательной динамикой на 15% и более GLS LV при спекл-трекинг-ЭхоКГ. Такая синхронная ранняя после первого курса ХТ и ХТТ (через 3 нед от начала терапии РМЖ перед следующим курсом) отрицательная динамика лабораторных маркеров некроза миокарда и показателей GLS LV привела к развитию клинической СДСТР в 7,8% случаев при ХТТ и в 10,9% случаев ХТ. Но эта отрицательная динамика маркеров некроза миокарда и гемодинамической перегрузки не проявилась клинически значимо после курсов монотаргетной терапии трастузумабом, оставив GLS LV единственным ранним показателем последующей клинической СДСТР в конце блока ТТ, с частотой развития клинической токсичности 6,4%.

Наше предыдущее исследование, изучавшее только расширенную динамику эхокардиографических показателей при такой же блоковой терапии РМЖ [7], показало, что от начала отрицательной динамики GLS LV до развития клинически значимой СДСТР проходит от 5 до 16 нед при использовании разных блок-схем терапии РМЖ. Более того, удалось вывести «эхопетлю кардиотоксичности» [8], которая показала, что во всех случаях проявления клинически значимой СДСТР ей предшествовала субклиническая СДСТР с отрицательной динамикой GLS LV уже после первого курса терапии РМЖ (т. е. после первых 3 нед лечения РМЖ) в каждом блоке. Это исследование подтвердило, что отрицательная динамика GLS LV – надежный и единственный инструментальный фактор, служащий прогностическим фактором клинической СДСТР. Лабораторные маркеры некроза миокарда и гемодинамической перегрузки валидны как прогностические показатели последующей клинической СДСТР толь-

ко при анализе терапии антрациклинами или терапии доцетакселом вместе с трастузумабом. При монотаргетной терапии трастузумабом полагаться на отрицательную динамику лабораторных показателей не представляется возможным.

В исследовании L. Sulaiman и соавт. [9] показано, что при терапии РМЖ у 74 женщин в Египте, не имевших исходно факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (возраст старше 65 лет, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, курение, ожирение с индексом массы тела выше 30 кг/м²), так же, как и сердечной дисфункции (ФВ ЛЖ выше 50%), уровень NT-proBNP на фоне терапии РМЖ увеличился с 34,4 до 73,5 пг/мл, однако разброс показателя исходно составлял 446 пг/мл и в последующем 956 пг/мл, что не позволяет провести корректный анализ результатов. У 20% женщин выявлена отрицательная динамика GLS LV. Тем не менее авторам с помощью ROC-анализа удалось выявить, что повышение уровня NT-proBNP более чем в 2,2 раза было в 100% чувствительным и в 81% избирательным к клинически значимой отрицательной динамике GLS LV. Впрочем, это не повлияло существенно на ФВ ЛЖ, которая исходно была 61,8% и снизилась при однократном контроле через 3 цикла химиотерапии до 59,9% (p=0,031), дельта 3D ФВ ЛЖ (%) составила $-2,0 \pm 7,4\%$. Эти авторы расценивали кардиотоксичность как симптомное снижение ФВ ЛЖ более чем на 5% или бессимптомное снижение ФВ ЛЖ более чем на 10%.

В исследовании, выполненном в Казахстане, Zh. Tlegetova и соавт. [10] оценивали кардиотоксичность у 120 пациенток с РМЖ и выявили бессимптомную (субклиническую) СДСТР в 28,3% случаев. Вероятно, что такая высокая частота СДСТР была обусловлена критерием включения пациенток с ФВ ЛЖ всего лишь выше 40% без симптомов ХСН. По протоколу лечения РМЖ большинство женщин получили ХТ антрациклинами, и 2 небольших подгруппы – комбинированную ХТТ или монотерапию трастузумабом. Терапию РМЖ прекращали или модифицировали при снижении ФВ ЛЖ до 41%. Авторы заметили статистически значимую отрицательную динамику ФВ ЛЖ и GLS LV уже после второго курса ХТ антрациклинами. Среди биохимических показателей отрицательная динамика была только у BNP, но его рост отмечен в обеих подгруппах, в которых зафиксировали кардиотоксичность и в которых ее не зафиксировали. Таким образом, говорить о чувствительности лабораторных показателей в выявлении СДСТР в этом исследовании нельзя. Однако авторы смогли обнаружить, что бóльший рост уровня BNP приводил к развитию СДСТР.

В исследовании кардиотоксичности на территории нескольких штатов США А. Bhagat и соавт. [11] установили, что сразу после окончания ХТ антрациклинами субклиническая СДСТР отмечается в 28%, а еще через 6 мес у тех же пациенток – в 38% случаев. Для выявления субклинической СДСТР авторам потребовалось найти снижение GLS LV на 10% или более, что отличает указанное исследование от других исследований, в которых GLS LV считалась клинически значимо сниженной при падении на относительных 15% или более. Более мягкий критерий существенно увеличил частоту субклинической СДСТР. Кроме того, авторы обнаружили, что разница в уровнях NT-proBNP служит предиктором последующей СДСТР, при этом динамика уровня NT-proBNP была маркером последующей СДСТР.

Исследование SUCCOUR выявило расширенные показатели при ЭхоКГ, которые имеют значение в диагностике СДСТР. Кроме глобального продольного стрейна, ими оказались продольный стрейн при анализе 4-камерной и продольный стрейн – при анализе 2-камерной проекции [12].

В наибольшей степени сопоставимой с настоящим исследованием оказалась работа В. Díaz-Antón и соавт. [13]. Авторам удалось установить, что на фоне терапии РМЖ уровни вч-тропонина Т постепенно повышались, достигая пика через 96 ± 13 дней после начала ХТ ($p < 0,001$), и у 62,5% пациентов наблюдались повышенные значения этого показателя во время лечения. Уровень NT-proBNP увеличивался после каждого цикла антрациклина (средние уровни до цикла 72 ± 68 пг/мл, после цикла – 260 ± 187 пг/мл; $p < 0,0001$). Клиническая кардиотоксичность обнаружена у 9,7% пациентов. Следует отметить, что время начала клинической СДСТР обнаруживалось в среднем через 5,2 мес. В группе с кардиотоксичностью снижение GLS LV было более выраженным, чем у пациентов без кардиотоксичности ($-17,6\%$ против $-21,4\%$; $p = 0,03$), через 1 мес после лечения антрациклином. Как и в нашем исследовании, трастузумаб не изменил сывороточные уровни биомаркеров. В то время как исходная ФВ ЛЖ была независимым предиктором поздней кардиотоксичности ($p = 0,039$), GLS LV оказалась ранним предиктором кардиотоксичности (отношение шансов 1,12; 95% доверительный интервал 1,02–1,24; $p < 0,05$) после лечения антрациклином. Уровни ни вч-тропонина Т, ни NT-proBNP не могут рассматриваться в качестве прогностических факторов кардиотоксичности после терапии трастузумабом.

Таким образом, в настоящем исследовании определены сроки выявления самых ранних изменений: 3 нед от начала терапии РМЖ, приводящих к последующей клинической СДСТР.

При терапии антрациклинами или ХТТ доцетакселом и трастузумабом уровни вч-тропонина I, NT-proBNP и GLS LV одинаково рано, уже после первого курса терапии, начинают меняться у тех пациенток, у кого позднее проявится (сформируется) клиническая СДСТР. В случае монотаргетной терапии трастузумабом при РМЖ единственным ранним маркером последующей клинической СДСТР остается GLS LV при повседневном контроле спектрекинг-ЭхоКГ. Показатель GLS LV также рано изменяется, уже через 3 нед после первого курса ТТ. GLS LV является важным, а при монотерапии трастузумабом единственным ранним маркером последующей клинической СДСТР.

Анализы и метаанализы по вопросам кардиотоксичности и кардиопротекции последних лет [14] не приводят более ранних сроков выявления субклинической ранней СДСТР, чем настоящее исследование. Исходные сдвиги в лабораторных маркерах и эхокардиографических показателях только усложняют анализ и не позволяют извлечь дополнительной практической выгоды для первичной профилактики клинической кардиотоксичности при терапии РМЖ.

Заключение

Глобальная продольная деформация левого желудочка является единственным ранним маркером последующей клинической кардиотоксичности при любых схемах онкологической фармакотерапии рака молочной железы, в то время как уровни высокочувствительного тропонина I и мозгового натрийуретического пропептида оказываются маркерами последующей клинической кардиотоксичности только при терапии рака молочной железы антрациклинами или в случае применения комбинации доцетаксела и трастузумаба. Все самые ранние проявления субклинической кардиотоксичности, как лабораторные, так и инструментальные, возникают уже после первого курса терапии рака молочной железы через 3 нед от начала лечения.

Авторы выражают искреннюю благодарность и уважение коллегам-онкологам, проводившим лечение всех пациенток согласно современным клиническим рекомендациям по терапии рака молочной железы.

Финансирование.

Внешнее финансирование отсутствует.

Конфликт интересов у всех авторов статьи отсутствует.

Статья поступила 01.04.2025

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
2. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomini G. Cardio-oncology: A new medical issue. *Ecancermedicalscience*. 2008;2:126. DOI: 10.3332/ecancer.2008.126
3. Belenkov Yu.N., Ilgisonis I.S., Kirichenko Yu.Yu., Murtuzaliev Sh.M. Cardio-oncology today: digest of the first European clinical guidelines (2022). *Kardiologiya*. 2023;63(7):3–15. [Russian: Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С., Кириченко Ю.Ю., Муртузалиев Ш.М. Кардионкология сегодня: анализ первых европейских клинических рекомендаций 2022 года. *Кардиология*. 2023;63(7):3-15]. DOI: 10.18087/cardio.2023.7.n2445
4. Vitsenya M.V., Ageev F.T., Orlova R.V., Poltavskaya M.G., Potievskaya V.I. Cardiovascular toxicity. RUSSCO practical recommendations, part 2. Malignant tumors. 2024;14(3s2):97–121. [Russian: Виценья М.В., Агеев Ф.Т., Орлова Р.В., Полтавская М.Г., Потиевская В.И. Кардиоваскулярная токсичность. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли. 2024;14(3s2):97-121]. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-06
5. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J 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). *European Heart Journal*. 2022;43(41):4229–361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244
6. Practical recommendations for the drug treatment of malignant tumors. Practical recommendations for supportive therapy in oncology. Edited by V.M. Moiseenko. - M.: All-Russian public organization 'Russian Society of Clinical Oncology'; 2015. - 456p. [Russian: Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей. Практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии. Под редакцией В.М. Моисеенко. - М.: Общероссийская общественная организация 'Российское общество клинической онкологии'; 2015. - 456с]. ISBN 978-5-9903154-5-7
7. Akbalaeva B.A., Shulzhenko L.V., Pershukov I.V., Raiimbek uulu N., Batyrallyev T.A., Gurovich O.V. et al. Speckle-Tracking Echocardiography in Assessment of Breast Cancer Therapy-Related Subclinical Cardiac Dysfunction. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(2):8–15. [Russian: Акбалаева Б.А., Шульженко Л.В., Першуков И.В., Райимбек уулу Н., Батыралиев Т.А., Гурович О.В. и др. Спекл-трекинг эхокардиография в оценке субклинической сердечной дисфункции, связанной с терапией рака молочной железы. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(2):8-15]. DOI: 10.35401/2541-9897-2024-9-2-8-15
8. Pershukov I.V., Akbalaeva B.A., Shulzhenko L.V., Batyrallyev T.A., Gurovich O.V., Vinogradskaya V.V. et al. Echo-loop of subclinical cardiovascular toxicity in women associated with HER2-positive breast cancer therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(6):57–65. [Russian: Першуков И.В., Акбалаева Б.А., Шульженко Л.В., Батыралиев Т.А., Гурович О.В., Виноградская В.В. и др. Эхо-петля субклинической сердечно-сосудистой токсичности у женщин, связанной с терапией HER2-позитивного рака молочной железы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(6):57-65]. DOI: 10.15829/1728-8800-2024-4038
9. Sulaiman L, Hesham D, Abdel Hamid M, Youssef G. The combined role of NT-proBNP and LV-GLS in the detection of early subtle chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer female patients. *The Egyptian Heart Journal*. 2021;73(1):20. DOI: 10.1186/s43044-021-00142-z
10. Tlegenova Zh, Balmagambetova S, Zholdin B, Kurmanalina G, Talipova I, Koysybaev A et al. Role of Clinical Risk Factors and B-Type Natriuretic Peptide in Assessing the Risk of Asymptomatic Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients in Kazakhstan. *Diagnostics*. 2023;13(23):3557. DOI: 10.3390/diagnostics13233557
11. Bhagat AA, Kalogeropoulos AP, Baer L, Lacey M, Kort S, Skopicki HA et al. Biomarkers and Strain Echocardiography for the Detection of Subclinical Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Receiving Anthracyclines. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(12):1710. DOI: 10.3390/jpm13121710
12. Thavendiranathan P, Negishi T, Coté M-A, Penicka M, Massey R, Cho G-Y et al. Single Versus Standard Multiview Assessment of Global Longitudinal Strain for the Diagnosis of Cardiotoxicity During Cancer Therapy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(8):1109–18. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.03.003
13. Díaz-Antón B, Madurga R, Zorita B, Wasniewski S, Moreno-Arciniegas A, López-Melgar B et al. Early detection of anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity: value and optimal timing of serum biomarkers and echocardiographic parameters. *ESC Heart Failure*. 2022;9(2):1127–37. DOI: 10.1002/ehf2.13782
14. Omland T, Heck SL, Gulati G. The Role of Cardioprotection in Cancer Therapy Cardiotoxicity. *JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review*. *JACC: CardioOncology*. 2022;4(1):19–37. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.01.101