

Высокочувствительный тропонин I как предиктор дисфункции левого желудочка при применении кардиотоксичных противоопухолевых препаратов для лечения рака молочной железы у больных с преимущественно низким и промежуточным риском кардиотоксичности

Лёвина В. Д.¹, Полтавская М. Г.¹, Чомахидзе П. Ш.¹, Мещеряков А. А.², Болотина Л. В.³, Дешкина Т. И.³, Валиулина Д. С.¹, Герасимов А. Н.¹, Андреева О. В.¹, Шмелева А. А.¹, Фашафша З. З. А.¹, Левшина А. Р.¹, Седов В. П.¹

Цель. Изучить значимость мониторинга высокочувствительного тропонина I (hs-cTnI) для прогнозирования антрациклин-индуцированной дисфункции левого желудочка (ЛЖ) при лечении рака молочной железы у пациенток с промежуточным и низким риском кардиотоксичности (Кт).

Материал и методы. В исследовании принимали участие 49 пациенток с раком молочной железы в возрасте 50±10 лет, которым проводилась неoadъювантная или адъювантная химиотерапия (ХТ), включавшая доксорубин в курсовой дозе 60 мг/м² и средней кумулятивной дозе 251±60 мг/м². Содержание hs-cTnI определяли ультрачувствительным методом до начала ХТ, сразу после каждого цикла антрациклинов (Ац) и у 18 больных также перед введением Ац. Уровень hs-TnI >0,017 нг/мл считали повышенным. Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась до начала ХТ, после окончания Ац и каждые 3 мес. в течение 12 мес. в последующем. Под Кт понимали снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ на ≥10% до <53%.

Результаты. Риск Кт до ХТ оценен как низкий и промежуточный у 96% пациенток. Хотя бы однократное повышение hs-cTnI выявлено у 56,8% больных: до ХТ — у 13,5%, после 1 и 2 курсов Ац — у 13,9%, после 3, 4, 5 и 6 курсов — у 44%, 62%, 71% и 66% пациентов, соответственно. Уровни hs-TnI перед и после введения Ац существенно не различались. Развитие дисфункции ЛЖ наблюдалось у 16,3% пациенток. Прогностическая значимость повышения hs-cTnI на любом сроке ХТ для снижения ФВ ЛЖ составляла: чувствительность — 87,5%, специфичность — 50%, значимость положительного результата — 28%, значимость отрицательного результата — 94,7%. Наиболее тесная связь отмечена между Кт и значением hs-cTnI до начала ХТ ($\beta=0,45$, $p=0,005$) и после 3 курсов Ац ($\beta=0,56$, $p=0,002$).

Заключение. Повышение уровня hs-cTnI до и на фоне терапии Ац у пациенток с невысоким риском Кт обладает прогностической значимостью в отношении развития дисфункции ЛЖ. Исследование hs-cTnI целесообразно проводить до начала терапии, и затем начиная с 3 цикла Ац у всех пациенток независимо от риска Кт.

Ключевые слова: кардиотоксичность, антрациклины, химиотерапия, дисфункция левого желудочка, тропонин, рак молочной железы.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России, Москва; ³МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Лёвина В. Д.* — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины, врач-кардиолог клинко-диагностического отделения Городская клиническая больница им. С. С. Юдина департамента здравоохранения города Москвы, ORCID: 0000-0002-5859-5583, Полтавская М. Г. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины, врач-кардиолог кардиологического отделения для больных инфарктом миокарда Университетской клинической больницы № 1 КЦ, ORCID:

0000-0003-4463-2897, Чомахидзе П. Ш. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины, врач-кардиолог отделения функциональной диагностики Университетской клинической больницы № 1 КЦ, ORCID: 0000-0003-1485-6072, Мещеряков А. А. — д.м.н., зам. генерального директора по лечебной работе, ORCID: 0000-0002-6009-653X, Болотина Л. В. — д.м.н., врач-онколог, зав. отделением химиотерапии, ORCID: 0000-0003-4879-2687, Дешкина Т. И. — к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии, ORCID: 0000-0002-3371-7548, Валиулина Д. С. — биолог, межклиническая биохимическая лаборатория Центральной лабораторно-диагностической службы КЦ, ORCID: 0000-0002-4250-9468, Герасимов А. Н. — д.ф.-м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской информатики и статистики, ORCID: нет, Андреева О. В. — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-3028-7124, Шмелева А. А. — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-5620-5852, Фашафша З. З. А. — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины, н.с. научно-исследовательского центра мирового уровня "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-5473-3101, Левшина А. Р. — студентка лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-9315-3801, Седов В. П. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, врач-функциональной диагностики отделения функциональной диагностики Университетской клинической больницы № 1 КЦ, ORCID: 0000-0003-2326-9347.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): viktory_p@mail.ru

Ац — антрациклины, БАБ — бета-адреноблокаторы, БРААС — блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, Кт — кардиотоксичность, ЛЖ — левый желудочек, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ХТ — химиотерапия, ЭхоКГ — эхокардиография, сТп — сердечный тропонин, hs-cTnI — высокочувствительный сердечный тропонин I.

Рукопись получена 06.09.2022

Рецензия получена 23.09.2022

Принята к публикации 26.09.2022



Для цитирования: Лёвина В. Д., Полтавская М. Г., Чомахидзе П. Ш., Мещеряков А. А., Болотина Л. В., Дешкина Т. И., Валиулина Д. С., Герасимов А. Н., Андреева О. В., Шмелева А. А., Фашафша З. З. А., Левшина А. Р., Седов В. П. Высокочувствительный тропонин I как предиктор дисфункции левого желудочка при применении кардиотоксичных противоопухолевых препаратов для лечения рака молочной железы у больных с преимущественно низким и промежуточным риском кардиотоксичности. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(11):5210. doi:10.15829/1560-4071-2022-5210. EDN FQWYGM

High-sensitivity troponin I as a predictor of left ventricular dysfunction in the use of cardiotoxic anticancer agents for breast cancer in patients with predominantly low and moderate risk of cardiotoxicity

Lyovina V. D.¹, Poltavskaya M. G.¹, Chomakhidze P. Sh.¹, Meshcheryakov A. A.², Bolotina L. V.³, Dshkina T. I.³, Valiulina D. S.¹, Gerasimov A. N.¹, Andreeva O. V.¹, Shmeleva A. A.¹, Fashafsha Z. Z. A.¹, Levshina A. R.¹, Sedov V. P.¹

Aim. To study the significance of monitoring high-sensitivity troponin I (hs-cTnI) for predicting anthracycline-induced left ventricular (LV) dysfunction in the treatment of breast cancer in patients with moderate and low risk of cardiotoxicity (CT).

Material and methods. The study involved 49 patients with breast cancer aged 50±10 years who underwent neoadjuvant or adjuvant chemotherapy, which included doxorubicin at a course dose of 60 mg/m² and an average cumulative dose of 251±60 mg/m². The level of hs-cTnI was determined by an ultrasensitive method before the start of chemotherapy, after each course of anthracyclines and in 18 patients before the administration of anthracyclines. The level of hs-cTnI >0,017 ng/ml was considered elevated. Echocardiography was performed before the start of chemotherapy, after the end of anthracycline therapy, and every 3 months for 12 months thereafter. CT was defined as a decrease in LV ejection fraction (EF) by ≥10% to <53%.

Results. CT risk before chemotherapy was considered low and moderate in 96% of patients. An increase in hs-cTnI was detected ≥1 times in 56,8% of patients: before chemotherapy — in 13,5%, after 1 and 2 courses of anthracycline therapy — in 13,9%, after 3, 4, 5 and 6 courses — in 44%, 62%, 71% and 66% of patients, respectively. The levels of hs-cTnI before and after administration of anthracyclines did not differ significantly. The development of LV dysfunction was observed in 16,3% of patients. There were following prognostic significance of an increase in hs-cTnI at any time of chemotherapy for a decrease in LV EF: sensitivity — 87,5%, specificity — 50%, the positive predictive value — 28%, the negative predictive value — 94,7%. The closest relationship was noted between CT and hs-cTnI value before the start of chemotherapy ($\beta=0,45$, $p=0,005$) and after the 3rd course of anthracycline therapy ($\beta=0,56$, $p=0,002$).

Conclusion. An increase in hs-cTnI level before and during anthracycline therapy in patients with a low risk of cardiotoxicity has a prognostic value in relation to the development of left ventricular dysfunction. Hs-cTnI assessment should be performed before the start of therapy, and then starting from the 3rd course of anthracycline therapy in all patients, regardless of the risk of cardiotoxicity.

Keywords: cardiotoxicity, anthracyclines, chemotherapy, left ventricular dysfunction, troponin, breast cancer.

Relationships and Activities: none.

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow; ³P. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia.

Lyovina V. D.* ORCID: 0000-0002-5859-5583, Poltavskaya M. G. ORCID: 0000-0003-4463-2897, Chomakhidze P. Sh. ORCID: 0000-0003-1485-6072, Meshcheryakov A. A. ORCID: 0000-0002-6009-653X, Bolotina L. V. ORCID: 0000-0003-4879-2687, Dshkina T. I. ORCID: 0000-0002-3371-7548, Valiulina D. S. ORCID: 0000-0002-4250-9468, Gerasimov A. N. ORCID: none, Andreeva O. V. ORCID: 0000-0002-3028-7124, Shmeleva A. A. ORCID: 0000-0002-5620-5852, Fashafsha Z. Z. A. ORCID: 0000-0001-5473-3101, Levshina A. R. ORCID: 0000-0002-9315-3801, Sedov V. P. ORCID: 0000-0003-2326-9347.

*Corresponding author: viktory_p@mail.ru

Received: 06.09.2022 **Revision Received:** 23.09.2022 **Accepted:** 26.09.2022

For citation: Lyovina V. D., Poltavskaya M. G., Chomakhidze P. Sh., Meshcheryakov A. A., Bolotina L. V., Dshkina T. I., Valiulina D. S., Gerasimov A. N., Andreeva O. V., Shmeleva A. A., Fashafsha Z. Z. A., Levshina A. R., Sedov V. P. High-sensitivity troponin I as a predictor of left ventricular dysfunction in the use of cardiotoxic anticancer agents for breast cancer in patients with predominantly low and moderate risk of cardiotoxicity. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5210. doi:10.15829/1560-4071-2022-5210. EDN FQWGM

Ключевые моменты

- Распространенность антрациклин-ассоциированной дисфункции левого желудочка при лечении рака молочной железы с исходно низким и промежуточным риском кардиотоксичности остается достаточно высокой.
- Мониторинг тропонина I с помощью высокочувствительных тестов на фоне терапии антрациклинами у пациентов с невысоким риском кардиотоксичности позволяет прогнозировать дисфункцию левого желудочка с высокой прогностической значимостью отрицательного результата.
- Определение высокочувствительного тропонина I целесообразно до начала и на фоне терапии антрациклинами после достижения кумулятивной дозы 120 мг/м².

При лечении рака молочной железы часто применяются кардиотоксичные препараты — в первую очередь антрациклины (Ац) и трастузумаб, которые мо-

Key messages

- The prevalence of anthracycline-induced left ventricular dysfunction in the treatment of breast cancer with initially low and moderate risk of cardiotoxicity remains quite high.
- Monitoring of troponin I using high-sensitivity tests during anthracycline therapy in patients at low risk of cardiotoxicity predicts left ventricular dysfunction with a high negative predictive value.
- Determination of high-sensitivity troponin I is advisable before and during anthracycline therapy after reaching a cumulative dose of 120 mg/m².

гут вызывать развитие дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и сердечной недостаточности [1, 2]. Несмотря на то, что в настоящее время обычно применяются невысокие кумулятивные дозы Ац, распространенность дисфункции ЛЖ по данным метаанализа 2020г составляет 17% [3]. Обычно фракция выброса (ФВ)

ЛЖ снижается уже после окончания терапии Ац, что определяет необходимость дополнительных визитов для мониторинга эхокардиографии (ЭхоКГ). Другим недостатком ФВ является ее высокая межисследовательская вариативность [1, 4, 5].

Наиболее ранним маркером кардиотоксичности (Кт) может быть сердечный тропонин (сTn) I или T, повышение содержания которого в крови свидетельствует о повреждении миокарда и может предсказывать развитие дисфункции ЛЖ с высокой прогностической значимостью отрицательного результата [3, 4, 6]. Согласно современным рекомендациям, повышение сTn не является основанием для прерывания химиотерапии (ХТ), но указывает на целесообразность более тщательного мониторинга и назначения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (БРААС) и/или бета-адреноблокаторов (БАБ) [1, 2, 6, 7]. Вместе с тем анализ на сTn пока не относится к обязательным методам мониторинга Кт. Его прогностическая значимость при применении низких и средних доз Ац не так очевидна, как при применении высоких доз [3, 8]. Внедрение высокочувствительных тест-систем значительно увеличивает число тропонин-положительных пациентов, что отрицательно сказывается на специфичности прогноза [6]. Продолжают обсуждаться показания, оптимальные сроки и кратность исследования. По мнению экспертов, оно полезно в первую очередь при высоком риске Кт [1, 6], однако высокий риск, как правило, обусловлен имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), либо применением Ац в анамнезе, что само по себе является основанием для назначения кардиопротективной терапии [1, 2, 9].

Целью исследования являлась оценка значимости мониторинга тропонина I, определяемого высокочувствительным методом (hs-cTnI), на фоне Ац-содержащей терапии рака молочной железы для прогнозирования дисфункции ЛЖ при преимущественно низком и промежуточном риске Кт.

Материал и методы

Проспективное наблюдательное неконтролируемое исследование выполнено на базе кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики и отделения функциональной диагностики Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, отделений химиотерапии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" и ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина" Минздрава России. В исследование включали пациенток старше 18 лет с первично операбельным раком молочной железы перед проведением неоадьювантной или адьювантной ХТ с применением Ац. Критериями исключения были ФВ ЛЖ <50%, несинусовый сердечный ритм, ХТ или лучевая терапия в анамнезе, плохая

акустическая доступность при ЭхоКГ. Исследование одобрено комитетом по этике Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Всеми пациентками было подписано информированное согласие.

Осмотр врача-кардиолога и ЭхоКГ выполнялись до начала ХТ, по окончании терапии Ац и затем через 3, 6, 9 и 12 мес. Электрокардиограмму регистрировали до начала и по окончании терапии Ац. Исследование крови на hs-cTnI осуществляли до ХТ, сразу после каждого курса Ац, а у 18 больных — также перед каждым курсом.

Риск Кт оценивали с применением балльной системы, предложенной экспертами Ассоциации специалистов по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (ЕОК) совместно с Международным обществом кардионкологов [9].

Кт определяли как снижение ФВ ЛЖ на $\geq 10\%$ до уровня <53% [1]. При выявлении Кт назначали БРААС и БАБ с титрацией до целевых или максимально переносимых доз, либо увеличивали дозы, если пациентки принимали их ранее.

ЭхоКГ проводилась на аппарате Vivid 7 (General Electric, США). ФВ ЛЖ определяли по методу Симпсона через апикальный доступ.

Для исследования на тропонин образцы крови центрифугировали со скоростью 3000 об./мин в течение 15 мин, сыворотка хранилась при температуре -20°C не >1 мес. Определение уровня hs-cTnI выполняли на анализаторе Advia Centaur XP (Siemens Healthcare Diagnostics) иммунохемилюминесцентным сэндвич-методом. Аналитическая чувствительность теста составляет 0,006 нг/мл. Функциональная чувствительность, которая соответствует минимальной концентрации, определяемой с коэффициентом вариации $\leq 20\%$, составляет 0,017 нг/мл, а с коэффициентом вариации $\leq 10\%$ — 0,003 нг/мл. Уровень hs-cTnI >0,017 нг/мл считали повышенным.

Статистический анализ выполняли при помощи программы IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) для Windows, версия 22. Значения количественных параметров представлены в виде среднего арифметического \pm среднее квадратичное отклонение (Mean \pm SD), а также медианы и квартилей. Отличие распределения от нормального определяли по коэффициентам асимметрии и эксцесса. При сравнении двух групп для частотных переменных использовали точный вариант теста "хи-квадрат" (χ^2), для количественных — критерий Манна-Уитни. Для оценки связи между двумя переменными применяли корреляционный анализ, для прогнозирования — метод линейной регрессии и ROC-анализ. Для всех критериев достоверными считали различия при $p \leq 0,05$. Учитывая некомпактность распределения hs-cTnI по величине, небольшой размер когорты, а также пропуски исследований у ряда пациенток, при анализе использовали также нормализованный показатель

Клинико-демографическая характеристика пациенток

Таблица 1

Показатель	
Возраст, лет	50,3±10
Кумулятивная доза доксорубина, мг/м ²	251,4±60,4
Кумулятивная доза доксорубина, п (%)	
• ≤180 мг/м ²	4 (8,1)
• 240 мг/м ²	37 (75,5)
• 360 мг/м ²	8 (16,3)
Трастузумаб, п (%)	13 (26,5)
Циклофосфамид, п (%)	38 (77,6)
Таксаны, п (%)	40 (81,6)
Левосторонняя лучевая терапия, п (%)	17 (34,7)
Кардиальная патология*, п (%)	6 (12,2)
Артериальная гипертензия, п (%)	23 (46,9)
Сахарный диабет, п (%)	1 (2)
Курение, п (%)	15 (30,6)
Индекс массы тела	26,6±4,4
Окружность талии, см	86,9±12
Прием БРААС до ХТ, п (%)	10 (20,4)
Прием БАБ до ХТ, п (%)	9 (18,4)
ЧСС (уд./мин)	70,2±10,2
Систолическое АД (мм рт.ст.)	125,4±21
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	81±12
ФВ ЛЖ ≤53% до ХТ, п (%)	8 (16,3)

Примечание: * — у 1 пациентки — гипертрофическая кардиомиопатия без обструкции выносящего тракта ЛЖ, у 3 пароксизмальная фибрилляция предсердий, у 1 блокада левой ножки пучка Гиса, у 1 ишемическая болезнь сердца.

Сокращения: АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокаторы, БРААС — блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ХТ — химиотерапия, ЧСС — частота сердечных сокращений.

hs-cTnI_{сум}, полученный с помощью метода нелинейного шкалирования.

Результаты

В исследование включено 49 пациенток в возрасте от 30 до 70 лет, характеристика которых приведена в таблице 1. Курсовая доза доксорубина составляла 60 мг/м², кумулятивная доза у 87,7% пациенток — ≤240 мг/м² и у 16,3% — 360 мг/м². Риск Кт до начала ХТ оценен как низкий у 33 (67,3%), промежуточный — у 14 (28,6%) и высокий — у 2 (4,1%) пациенток.

Средний срок наблюдения составил 10,9±4,0 мес. Кт выявлена у 8 (16,3%) пациенток в среднем через 4,7±4,5 мес. по окончании Ац. Им были назначены БРААС и БАБ до окончания наблюдения, в 1 случае приостановлена терапия трастузумабом на 3 нед. и продолжена после восстановления ФВ ЛЖ. У всех пациенток ФВ ЛЖ возросла до ≥53%, у 3 из них — до исходного уровня. Между больными, у которых развилась Кт и теми, у кого ее не было, не выявлено

существенных различий по возрасту, кумулятивной дозе доксорубина, применению циклофосфамида, таксанов и лучевой терапии на левую половину грудной клетки, сердечно-сосудистому анамнезу, традиционным факторам риска ССЗ, частоте фоновой терапии БРААС и БАБ, ФВ ЛЖ и другим показателям ЭхоКГ до начала ХТ, а также по степени риска Кт (табл. 2). Пациентки с Кт значимо отличались от остальных лишь большей частотой назначения трастузумаба (62,5% vs 19,5%, p=0,023) и частотой положительного теста на hs-cTnI до терапии (3 из 8 vs 2 из 41) (табл. 3).

Выполнено 215 исследований hs-cTnI, от 2 до 8 (в среднем — 4,9±2,0) анализов на пациентку. Большинство больных получили 4 курса Ац, поэтому анализы после 5 и 6 курсов выполнены лишь в 8 случаях. Повышение hs-cTnI выявлено ≥1 раза у 25 (56,8%) пациенток: до ХТ — у 5 (13,5%), после первого и второго курсов Ац — у 13,9%, после третьего, четвертого, пятого и шестого курсов — у 44%, 62%, 71% и 66% больных, соответственно. Уровни hs-cTnI перед и после введения доксорубина тесно коррелировали между собой.

Пациентки с Кт и без Кт существенно различались по распространенности повышенного hs-cTnI до начала ХТ, уровню hs-cTnI после 3 курса Ац и по числу проб с повышенным hs-cTnI (табл. 3). Выявлена умеренная корреляционная связь между максимальным повышением hs-cTnI и максимальным снижением ФВ за весь период наблюдения (r=0,413, p=0,005), а также между концентрацией hs-cTnI после третьего и четвертого курсов Ац и величиной снижения ФВ ЛЖ (r≈0,6, p≈0,01).

Значимость повышения hs-cTnI в любой момент времени как предиктора Кт составляла: чувствительность — 87,5%, специфичность — 50%, прогностическая значимость положительного результата — 28%, прогностическая значимость отрицательного результата — 94,7%. По данным ROC-анализа существенная умеренная прогностическая значимость показана для значения hs-cTnI до начала ХТ и начиная с пробы перед 3 курсом Ац на фоне терапии (табл. 4).

При регрессионном анализе наиболее тесная связь отмечена между Кт и значением hs-cTnI до начала ХТ (β=0,45, p=0,005) и после 3 курса Ац (β=0,56, p=0,002). Аналогичные показатели получены для нормализованной величины hs-cTnI_{сум}: β=0,43, p=0,002. При ROC-анализе прогностическое значение hs-cTnI_{сум} также соответствовало результатам анализа реальных показателей (рис. 1), что дало основания полагать, что при увеличении объема выборки мы получили бы схожие результаты.

Обсуждение

В целом ряде работ показано, что повышение cTn на фоне ХТ, включающей высокие дозы Ац, может

Таблица 2

Риск Кт до ХТ

Риск Кт	Больные с Кт, n=8	Больные без Кт, n=41	p
Низкий, n (%)	5 (62,5)	28 (68,3)	н/с
Промежуточный, n (%)	2 (25,0)	12 (29,3)	н/с
Высокий, n (%)	1 (12,5)	1 (2,4)	н/с

Сокращения: Кт — кардиотоксичность, н/с — несущественно.

Таблица 3

Сравнение групп пациенток с Кт и без Кт по уровню и частоте повышения hs-сТnI

Показатель	Кардиотоксичность		p
	Да (n=8)	Нет (n=38)	
Повышение hs-сТnI хотя бы однократно, n (%)	6 (75)	19 (50)	0,051
Повышение hs-сТnI до начала ХТ, n (%)	3 (37,5)	2 (5,3)	0,001
Уровень hs-сТnI после 3 курса Ац	0,03 [0,02;0,04]	0,00 [0,00;0,02]	0,014
Число положительных тестов у 1 больного	2,5 [1,0;6,5]	0,5 [0,00;2,00]	0,033
Максимальный уровень hs-сТnI за весь период, нг/мл	0,04 [0,02;0,06]	0,01[0,00;0,04]	0,052

Сокращения: Ац — антрациклины, ХТ — химиотерапия, hs-сТnI — высокочувствительный сердечный тропонин I.

Таблица 4

ROC-анализ для прогноза Кт в зависимости от значения hs-сТnI

	Площадь под ROC-кривой
hs-сТnI исходно	0,728
hs-сТnI после 1 курса Ац	0,502
hs-сТnI до 2 курса Ац	0,692
hs-сТnI после 2 курса Ац	0,611
hs-сТnI до 3 курса Ац	0,764
hs-сТnI после 3 курса Ац	0,880
hs-сТnI до 4 курса Ац	0,854
hs-сТnI после 4 курса Ац	0,736
hs-сТnI после 5 курса Ац	0,750
hs-сТnI после 6 курса Ац	0,800
hs-сТnIсум	0,765

Сокращения: Ац — антрациклины, hs-сТnI — высокочувствительный сердечный тропонин I.

служить предиктором левожелудочковой дисфункции, сердечной недостаточности и других серьезных сердечно-сосудистых осложнений [3, 4]. По данным Cardinale D, et al. наиболее значимым было раннее и неоднократное обнаружение повышенного сТn, а наихудший прогноз определялся у пациентов с его персистирующим повышением через месяц после окончания терапии Ац [4]. Назначение таким больным ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и/или БАБ позволяло предупреждать развитие дисфункции ЛЖ [4, 7]. Тест демонстрировал высокую прогностическую значимость отрицательного результата, что позволяло рекомендовать его для скрининга [4, 6].

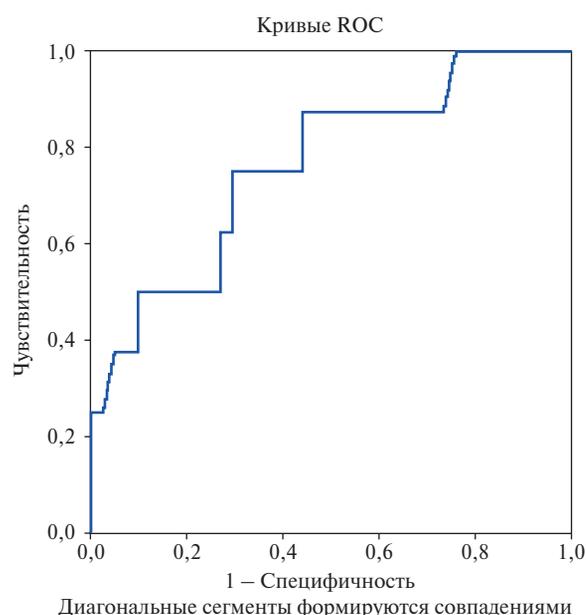


Рис. 1. ROC-кривая для прогноза Кт в зависимости от hs-сТnIсум.

Примечание: площадь под кривой =0,765.

При лечении низкими и средними дозами Ац, которые применяются в настоящее время у большинства пациентов, связь повышения сТn с развитием дисфункции ЛЖ оказалась менее значимой. В 33% исследований при использовании обычных тест-систем повышение тропонина не было зарегистрировано [3]. Сейчас широко применяются высокочувствительные тесты (hs-сТn) с крайне низким порогом чувствительности (0,003-0,019 нг/мл), об-

ладающие, в частности, прогностическим значением в отношении риска ССЗ у неонкологических пациентов [10]. По данным различных исследований на фоне терапии Ац число пациентов с повышенным уровнем hs-cTn возрастает по мере увеличения кумулятивной дозы [11] и варьирует от 25% до 73% [12-14], однако повышение чувствительности теста сопровождается снижением его специфичности [6, 8].

В метаанализе 2020г обобщены результаты исследований cTn у онкологических пациентов с применением тест-систем с различной чувствительностью. Показано, что cTn часто повышается на фоне терапии Ац в кумулятивных дозах как ≥ 240 , так и < 240 мг/м² в пересчете на доксорубин, без существенных различий между TnT и TnI. В целом доля пациентов с повышенным cTn на фоне/после ХТ составила 22,4%. Тропонин-позитивность связана с развитием дисфункции ЛЖ (отношение рисков = 11,9; 95% доверительный интервал 4,4-32,1), и эта связь при применении доз ≥ 240 мг/м² значительно сильнее, чем при меньших дозах. Средний уровень cTn при снижении ФВ ЛЖ выше, чем при сохраненной ФВ, но разница эта не очень большая, что является одним из аргументов в пользу высокочувствительных тестов. В целом чувствительность, специфичность и прогностическая значимость отрицательного результата cTn как предиктора дисфункции ЛЖ составила 69%, 83% и 93%, соответственно. Высокочувствительные тесты не продемонстрировали большей прогностической значимости, чем обычные, что могло быть связано с меньшим числом и более молодым возрастом пациентов, а также высокой частотой положительных тестов в исследованиях hs-cTn [3].

Многие аспекты мониторинга cTn остаются неясными, в частности, нет единого мнения по поводу показаний, оптимальных сроков и кратности анализов [6]. Так, продемонстрирована прогностическая значимость hs-cTnT, исследованного до и через 3 нед. после первого цикла Ац [12]. Наибольшим прогностическим потенциалом обладает анализ после последнего курса Ац [13]. В работах с серийным измерением cTn наблюдалось его повышение в течение 72 ч после введения Ац [4], однако у гематологических пациентов, получавших небольшие кумулятивные дозы Ац, максимальный уровень отмечался на 21 сут. после введения Ац и был наиболее тесно ассоциирован с развитием дисфункции ЛЖ [15]. Выполнение анализа перед очередным циклом одновременно с необходимыми рутинными тестами наиболее удобно с точки зрения логистики, позволяет избегать дополнительных визитов и венепункций.

Экспертные документы последних лет рекомендуют при возможности исследовать cTn для стратификации риска Кт перед началом терапии кардиотоксичными препаратами, в первую очередь Ац

и трастузумабом [1, 2, 6, 7]. Вместе с тем исходно повышенный уровень cTn относят к факторам промежуточной значимости, поэтому он радикально не меняет степень риска Кт, рассчитанную без учета биомаркеров [7].

Большинство рекомендаций также считают полезным мониторинг cTn на фоне и после ХТ. ESMO в 2020г рекомендует рассмотреть возможность исследования cTnT каждые 3-6 нед. или перед каждым циклом ХТ [2]. Эксперты Европейских кардиоонкологических сообществ при низком риске Кт считают исследование во время ХТ необязательным (возможно перед 5 циклом), при промежуточном риске — рекомендуют перед 5, а при высоком — после каждого 2 цикла или более часто при возможности [6]. "Согласованное мнение российских экспертов" 2021г рекомендует при возможности у пациентов с низким риском Кт исследовать cTn в конце последнего цикла Ац, а при более высоких степенях риска — во время ХТ без конкретного указания сроков и кратности [1].

Нами изучалось значение hs-cTnI, измеренного до и на фоне ХТ, включавшей доксорубин, в качестве предиктора Кт (дисфункции ЛЖ в последующие 12 мес.) у 49 пациенток с раком молочной железы. У 81,6% пациенток кумулятивная доза доксорубина не превышала 240 мг/м², а риск Кт был низким у 67%, промежуточным у 28% и высоким лишь у 2 (5%) пациенток (уровень натрийуретического пептида не исследовали, однако при допущении, что он повышен, степень риска Кт не изменялась).

Кт после лечения Ац выявлена у 8 (16,3%) пациенток: 5 — с низким, 2 — с промежуточным и лишь 1 — с высоким риском. Единственное, что их закономерно отличало от пациенток без Кт, было более частое применение трастузумаба.

Повышение hs-cTnI до ХТ определялось у 5 (13,5%) пациенток, трое из которых страдали АГ. На фоне терапии как минимум однократно повышение hs-cTnI выявлено у 56,8% пациенток, в основном начиная с исследования перед 3 циклом, и в дальнейшем доля тропонин-позитивных пациенток увеличивалась с каждым циклом ХТ. Наибольшей прогностической значимостью обладало повышение hs-cTnI до ХТ, а также после 3 введения Ац (уровень непосредственно после введения тесно коррелировал с уровнем до введения доксорубина и может рассматриваться как остаточный после предыдущего курса). Меньшая значимость hs-cTnI, измеренного при последующих курсах ХТ, может, в частности, объясняться значительным увеличением частоты тропонин-позитивности (>60%), а также малым количеством пациентов, получивших >4 курсов Ац. В целом чувствительность однократного повышения hs-cTnI в любой момент времени как предиктора Кт составила 87,5%, специфичность — 50%, прогностическая значимость положительного результата —

28%, прогностическая значимость отрицательного результата — 94,7%.

Основными ограничениями исследования являлись небольшой объем изученной выборки и пропуск контрольных визитов у ряда пациенток.

Заключение

Частота развития дисфункции ЛЖ в течение 12 мес. после ХТ, включавшей Ац, у пациенток с первично-операбельным раком молочной железы и преимущественно низким и промежуточным риском Кт составила 16,3%. Исследование тропонина высоко-

чувствительным методом до и на фоне терапии Ац позволяло предсказывать дисфункцию ЛЖ с высокой чувствительностью, низкой специфичностью и высокой значимостью отрицательного результата.

Полученные результаты указывают на целесообразность исследования тропонина до начала и в течение терапии Ац, начиная с 3 цикла, у всех пациентов независимо от предполагаемой степени риска Кт.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703.
- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-90. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023.
- Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22:350-61. doi:10.1002/ejhf.1631.
- Cardinale D, Biasillo G, Salvatici M, et al. Using biomarkers to predict and to prevent cardiotoxicity of cancer therapy. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2017. doi:10.1080/14737159.2017.1283219.
- Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández V, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020;(22):1504-24. doi:10.1002/ejhf.1957.
- Pudil R, Mueller C, Celutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1966-83. doi:10.1002/ejhf.2017.
- Avila MS, Ayub-Ferreira SM, Wanderley MR de B, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2281-90. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.049.
- Tan LL, Lyon AR. Role of biomarkers in prediction of cardiotoxicity during cancer treatment. *Curr treat options cardiovasc med*. 2018;20:55. doi:10.1007/s11936-018-0641-z.
- Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1945-60. doi:10.1002/ejhf.1920.
- Everett BM. Cardiac troponin as a novel tool for cardiovascular risk prediction in ambulatory populations. *Trends in cardiovascular medicine*. 2017;27:41-7. doi:10.1016/j.tcm.2016.06.002.
- Jones M, O'Gorman P, Kelly C, et al. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2017; 54(1):149-157. doi:10.1177/0004563216650464.
- Mahjoob MP, Sheikholeslami SA, Dadras M, et al. Prognostic value of cardiac biomarkers assessment in combination with myocardial 2D strain echocardiography for early detection of anthracycline-related cardiac toxicity. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets*. 2019;19:1-10. doi:10.2174/1871529X19666190912150942.
- Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L, et al. Changes in cardiovascular biomarkers with breast cancer therapy and associations with cardiac dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e014708. doi:10.1161/JAHA.119.014708.
- Bisoc A, Ciurescu D, Radoi M, et al. Elevations in high-sensitive cardiac Troponin T and N-terminal prohormone Brain Natriuretic Peptide levels in the serum can predict the development of anthracycline-induced cardiomyopathy. *American Journal of Therapeutics*. 2020;27:e142-e150. doi:10.1097/MJT.0000000000000930.
- Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, et al. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann Hematol*. 2003;82:218-22. doi:10.1007/s00277-003-0615-3.