

# Прогностическое значение биомаркеров предшественника мозгового натрийуретического пептида и растворимого Fas-лиганда в оценке риска кардиотоксичности антрациклиновой химиотерапии

Тепляков А. Т.<sup>1</sup>, Шилов С. Н.<sup>2</sup>, Попова А. А.<sup>2</sup>, Березикова Е. Н.<sup>2</sup>, Неупокоева М. Н.<sup>2</sup>, Гракова Е. В.<sup>1</sup>, Копьева К. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ НИИ кардиологии. Томск; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России. Новосибирск, Россия

**Цель.** Изучить механизмы, особенности клинических проявлений и возможности прогнозирования развития кардиотоксичности, возникающей в результате химиотерапии антрациклинами.

**Материал и методы.** Обследованы 176 женщин с раком молочной железы, получавших антрациклиновые антибиотики в составе схем полихимиотерапевтического (ПХТ) лечения. Пациентки были разделены на 2 группы: с развитием кардиотоксического ремоделирования — группа 1 (n=52) и с сохраненной функцией сердца — группа 2 (n=124). До начала курса химиотерапии, в динамике лечения антрациклинами и после терапии таковыми проводилось эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование. В сыворотке крови после окончания ПХТ определяли концентрации предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и растворимого Fas-лиганда (sFas-L).

**Результаты.** Анализ ЭхоКГ-параметров у пациенток через 12 мес. после завершения ПХТ в сравнении с таковыми до начала лечения показал достоверное значимое различие конечного систолического и конечного диастолического размеров, а также достоверное снижение фракции выброса левого желудочка в 1 группе. Выявлена прямая корреляционная зависимость конечного систолического и конечного диастолического размеров и обратная взаимосвязь показателей фракции выброса левого желудочка с полученной суммарной дозой доксорубицина. У женщин 1 группы после первого курса ПХТ изменения ЭхоКГ-показателей через 12 мес. лечения регистрировались в 49% случаев, тогда как у больных 2 группы значимые изменения

показателей сердца выявлены в 11% случаев. Концентрации sFas-L и NT-proBNP после завершения ПХТ в 1 группе были значимо выше по сравнению с аналогичным показателем во 2 группе. Пациентки, у которых уровень NT-proBNP был значительно повышен после окончания ПХТ, имели высокий риск развития сердечной патологии в течение 12 мес. наблюдения. Высокая концентрация NT-proBNP является предиктором сердечно-сосудистых осложнений, и данный метод диагностики является более чувствительным, чем ЭхоКГ для прогнозирования изменений со стороны сердца.

**Заключение.** Fas-зависимый апоптоз играет важное значение в патогенезе антрациклиновой кардиотоксичности. NT-proBNP может являться важным биомаркером развития кардиотоксичности при терапии антрациклинами до появления ЭхоКГ или клинических признаков патологии.

**Ключевые слова:** кардиомиопатия, кардиотоксичность, антрациклины, химиотерапия, биомаркеры, натрийуретические пептиды, Fas-лиганд, прогноз.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):127–133  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-127-133>

Поступила 26/11-2017

Принята к публикации 16/03-2018



## The prognostic value of the NT-proBNP biomarkers and Fas ligand in assessing the risk of cardiotoxicity of anthracycline chemotherapy

Tepliyakov A. T.<sup>1</sup>, Shilov S. N.<sup>2</sup>, Popova A. A.<sup>2</sup>, Berezhikova E. N.<sup>2</sup>, Neupokoeva M. N.<sup>2</sup>, Grakova E. V.<sup>1</sup>, Kopeva K. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Cardiology. Tomsk; <sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk, Russia

**Aim.** To study the mechanisms, features of clinical manifestations and predicting of cardiotoxicity resulting from anthracycline chemotherapy.

**Material and methods.** We examined 176 women with breast cancer who received anthracycline antibiotics as part of polychemotherapeutic (PCT) treatment. Patients were divided into 2 groups: with the development of cardiotoxic remodeling — group 1 (n=52) and with preserved heart function — group 2 (n=124). We conducted echocardiographic (EchoCG) tests before the start, during and after

anthracycline chemotherapy. In the serum after the termination of PCT treatment, the concentrations of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and soluble Fas ligand (sFas-L) were determined.

**Results.** Analysis of EchoCG parameters in patients after 12 months of PCT finish, showed a significant difference in the final systolic and end diastolic sizes, as well as a significant decrease in the left ventricular ejection fraction in group 1 compared with those before

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (913) 986-69-82

e-mail: newsib54@gmail.com

[Тепляков А. Т. — д. м. н., профессор, руководитель отделения сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-0721-0038, Шилов С. Н.\* — д. м. н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, ORCID: 0000-0002-7777-6419, Попова А. А. — д. м. н., зав. кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0003-2645-162X, Березикова Е. Н. — д. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-9630-0213, Неупокоева М. Н. — ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0003-3102-8156, Гракова Е. В. — д. м. н., с. н. с. отделения сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Копьева К. В. — очный аспирант отделения сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-2285-6438].

the start of treatment. A direct correlation was found between the end-systolic and end-diastolic volumes and inverse correlation between left ventricular ejection fraction and the resulting summary dose of doxorubicin. EchoCG changes in women of group 1 after the first course of PCT treatment were recorded in 49% of cases and 11% of cases — in group 2. The concentrations of sFas-L and NT-proBNP after PCT therapy finish in group 1 were significantly higher compared with group 2. Patients with significantly elevated NT-proBNP levels were had a high risk of heart disease developing during 12 months follow-up. A high concentration of NT-proBNP is a predictor of cardiovascular complications, which is more sensitive than EchoCG.

**Conclusion.** Fas-associated apoptosis plays an important role in the pathogenesis of anthracycline cardiotoxicity. NT-proBNP may be an important biomarker for cardiotoxicity development, which already effective when EchoCG or clinical signs is absent.

**Key words:** cardiomyopathy, cardiotoxicity, anthracyclines, chemotherapy, biomarkers, natriuretic peptides, Fas-ligand, prognosis.

**Conflicts of interest:** nothing to declare.

Cardiovascular therapy and prevention. 2019;18(1):127–133  
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-127-133

Tepliyakov A. T. ORCID: 0000-0003-0721-0038, Shilov S. N. ORCID: 0000-0002-7777-6419, Popova A. A. ORCID: 0000-0003-2645-162X, Berezhikova E. N. ORCID: 0000-0002-9630-0213, Neupokoeva M. N. ORCID: 0000-0003-3102-8156, Grakova E. V. ORCID: 0000-0003-4019-3735, Kopeva K. V. ORCID: 0000-0002-2285-6438.

**Received:** 26/11-2017 **Accepted:** 16/03-2018

КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ПХТ — полихимиотерапия, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида, sFas-L — растворимый Fas-лиганд.

За последние несколько десятилетий углубленное изучение клеточной и молекулярной биологии, лежащей в основе различных типов опухолевых заболеваний, привело к быстрому прогрессу в разработке лекарств и эффективности лечения. С 1991 по 2012гг общий показатель смертности от онкологических заболеваний снизился на 23%. В 2014г только в США насчитывалось 14,5 млн выживших с этими заболеваниями с прогнозом до 19 млн выживших в 2024г. Пятилетняя выживаемость при раке молочной железы ранней стадии увеличилась с 79% в 1990г до 88% в 2012г [1]. Кардиоонкология стала новой медицинской дисциплиной по нескольким причинам. Во-первых, выжившие с опухолевыми заболеваниями имеют риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), т.к. заболевания сердечно-сосудистой системы широко распространены среди населения в целом. Во-вторых, как традиционные, так и новые методы лечения рака связаны с кардиотоксичностью. Эти неблагоприятные последствия включают в себя различные осложнения, такие как кардиомиопатия, коронарные и периферические сосудистые поражения, нарушения сердечной проводимости, тромбоз, артериальная гипертензия. Появление новых классов химиотерапевтических препаратов часто не снижает, а порой даже повышает риск развития кардиотоксичности.

Сердечная дисфункция, связанная с полихимиотерапией (ПХТ) при раке молочной железы может быть острой, подострой или хронической [2]. Острая или подострая кардиотоксичность развивается в любое время от начала химиотерапии до 2 нед. после завершения лечения. Ее можно охарактеризовать появлением различных типов аритмий, нарушением желудочковой реполяризации и изменением интервала QT, появлением острого коронарного синдрома, реакции со сто-

роны перикарда и изменением функции миокарда. Обычно такие изменения обратимы. Ранняя хроническая сердечная дисфункция диагностируется в течение 1 года после введения последней дозы цитостатика. Поздняя хроническая проявляется в виде дилатационной кардиомиопатии в период от 1 года после окончания лечения. Кардиомиопатия проявляется существенным снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и появлением симптомов застойной сердечной недостаточности (СН).

Кардиотоксичность является особенно важной проблемой, учитывая большое количество женщин с раком молочной железы, получавших терапию антрациклинами при адъювантной терапии. На основании литературы, сердечно-сосудистые осложнения у женщин, получавших терапию антрациклинами, возникает в 4-36% случаев. В среднем 17% пациентов, получающих такое лечение для наиболее агрессивных форм рака молочной железы вынуждены прекратить лечение из-за ССЗ [3]. Однако кардиотоксичность обратима у многих пациентов, если химиотерапия немедленно прекращена при появлении первых ее признаков на фоне “агрессивного” лечения ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и β-адреноблокаторами.

ССЗ у онкологических больных не всегда вызваны токсическим действием противоопухолевой терапии; это могут быть процессы, развившиеся у пожилых людей. Влияние противоопухолевой терапии на ССЗ взрослого населения, перенесшего онкологические заболевания, в значительной степени неизвестно. Можно получить об этом некоторое представление из исследований, проведенных в детской популяции. Childhood Cancer Survivor Study показало, что выжившие в период 15-25 лет

после успешного лечения опухолевого заболевания с применением ПХТ в детском возрасте имели в 8,2 раза более высокий уровень сердечно-сосудистой смертности по сравнению с соответствующей возрастной и половой группой, в которой не было перенесенного ранее онкологического заболевания. По сравнению с контрольной группой выжившие после перенесенного в детстве опухолевого заболевания имели 15-кратное увеличение риска развития застойной СН [4]. Признание важности сохранения нормального состояния сердечно-сосудистой системы у больных с опухолевыми заболеваниями имеет первостепенное значение, если мы хотим сохранить успехи, достигнутые в результате повышения выживаемости при онкологических заболеваниях на фоне их современной терапии.

В связи с трудностями ранней диагностики кардиотоксичности применяются и изучаются различные методы оценки состояния сердца. В настоящее время диагностика антрациклиновой кардиомиопатии, как и любой другой дисфункции сердца, связанной с приемом противоопухолевых препаратов, основана на серийном определении ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) [5]. При этом не до конца изучена прогностическая значимость вариабельности ФВ ЛЖ во время химиотерапии и после завершения таковой для долгосрочного прогноза.

В качестве возможного патогенетического механизма кардиотоксичности химиотерапии была предложена достаточно привлекательная гипотеза, обосновывающая повышенный выброс  $\text{Ca}^{2+}$  из эндоплазматического ретикулума кардиомиоцитов с избыточной продукцией свободных радикалов и локальным высвобождением провоспалительных цитокинов из макрофагов, индуцирующих апоптоз кардиомиоцитов [6]. Доксорубицин, возможно, вызывает дозозависимую кардиотоксичность через активацию окислительного стресса и образование активных форм кислорода. Однако гипотеза окислительного стресса, как основного механизма повреждения миокарда при терапии антрациклинами, была подвергнута сомнению серией исследований, в которых лечение антиоксидантом не предотвращало сердечную токсичность, вызванную доксорубицином [7]. Анализ современной литературы свидетельствует о том, что в настоящее время выполняется явно недостаточное количество исследований, касающихся фундаментальных аспектов структурно-функциональных нарушений миокарда в процессе развития кардиотоксичности и антрациклиновой кардиомиопатии в результате целевого воздействия сочетанной терапии доксорубицином и лучевой терапии.

В настоящее время проводятся многочисленные исследования по раннему выявлению кардиотоксичных повреждений химиотерапией, разра-

ботке и внедрению в клиническую практику новых более эффективных алгоритмов, программ эффективной и безопасной химиотерапии, способных защитить от возможного повреждающего действия сердце и другие внутренние органы человека. Обращают на себя внимание впечатляющие достижения в отношении онкологической диагностики, успехи, связанные с широким применением современных химиотерапевтических препаратов в онкологической практике, достижения в лечении злокачественных новообразований и неуклонно увеличивающееся число пациентов с хорошей отдаленной выживаемостью. С другой стороны, статистика возрастающей смертности от сердечно-сосудистой патологии у женщин с раком молочной железы, у которых в предшествующем периоде жизни не было поражения сердечно-сосудистой системы, диктует необходимость дальнейших углубленных исследований в этом направлении, обеспечение комплексного междисциплинарного подхода, направленного на оптимальную коррекцию и профилактику всех модифицируемых факторов риска. Все это делает проблему кардиотоксичности химиотерапии весьма актуальной и социально значимой. Механизмы, в результате которых антрациклины вызывают кардиотоксичность остаются неизвестными, и на сегодняшний день не существует надежных методов прогнозирования риска развития антрациклиновой кардиомиопатии.

Целью представленного исследования являлось изучение механизмов, особенностей клинических проявлений и возможности прогнозирования развития кардиотоксичности, возникающей в результате химиотерапии препаратами антрациклинового ряда.

## Материал и методы

Обследованы 176 женщин с раком молочной железы, получавших антрациклиновые антибиотики в составе схем ПХТ. По итогам обследования через 12 мес. после окончания ПХТ пациентки, находящиеся в состоянии ремиссии основного заболевания, были разделены на 2 группы: больные с развитием кардиотоксического ремоделирования — группа 1 ( $n=52$ ), средний возраст —  $46,1 \pm 5,1$  лет, и женщины с сохраненной функцией сердца — группа 2 ( $n=124$ ), средний возраст —  $45,2 \pm 3,8$  лет. Всем больным до начала курса химиотерапии, в динамике лечения антрациклинами и после терапии таковыми проводилось исследование ЭхоКГ-показателей. В сыворотке крови исходно и после окончания противоопухолевой ПХТ определяли концентрации предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и индуктора апоптоза — растворимого Fas-лиганда (sFas-L).

Пациентки, участвующие в исследовании, не имели доказанной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, выраженной сопутствующей патологии, сахарного диабета до начала противоопухолевого лечения. Отсутствие кардиологической патологии было подтверждено данными анамнеза, электрокардиографии, ЭхоКГ. В исследование не включали женщин с прогрессирующими

Таблица 1

Динамика ЭхоКГ-показателей, ШОКС и ТШХ в исследованных группах ( $M \pm m$ )

Показатель	Исходно		После завершения ПХТ		Через 12 мес. после завершения ПХТ	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
КДР (мм)	42,9 $\pm$ 1,2	42,6 $\pm$ 1,0	44,5 $\pm$ 1,5	42,39 $\pm$ 1,3	49,8 $\pm$ 1,5*	42,9 $\pm$ 1,2
КСР (мм)	29,9 $\pm$ 0,7	29,7 $\pm$ 1,4	29,8 $\pm$ 1,1	30,1 $\pm$ 1,6	36,1 $\pm$ 1,4*	30,2 $\pm$ 1,6
ЛП (мм)	30,5 $\pm$ 1,2	29,9 $\pm$ 1,4	31,0 $\pm$ 1,2	30,2 $\pm$ 1,6	31,8 $\pm$ 1,3	29,7 $\pm$ 1,2
МЖП (мм)	9,1 $\pm$ 0,3	9,0 $\pm$ 0,4	9,2 $\pm$ 0,4	9,0 $\pm$ 0,2	9,4 $\pm$ 0,3	9,2 $\pm$ 0,5
ЗСЛЖ (мм)	9,2 $\pm$ 0,2	9,2 $\pm$ 0,4	9,4 $\pm$ 0,3	9,4 $\pm$ 0,3	9,6 $\pm$ 0,2	9,3 $\pm$ 0,3
ФВ ЛЖ (%)	68,9 $\pm$ 3,4	68,6 $\pm$ 4,1	66,4 $\pm$ 2,5	67,7 $\pm$ 3,9	56,2 $\pm$ 2,9*	68,3 $\pm$ 3,5
Е/А	1,36 $\pm$ 0,13	1,31 $\pm$ 0,08	1,29 $\pm$ 0,13	1,28 $\pm$ 0,06	1,15 $\pm$ 0,16	1,28 $\pm$ 0,12
ШОКС (баллы)	0,4 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,3	0,4 $\pm$ 0,2	2,5 $\pm$ 0,4*	0,5 $\pm$ 0,3
ТШХ (м)	567 $\pm$ 15,7	575 $\pm$ 17,2	562 $\pm$ 11,2	565 $\pm$ 14,3	489 $\pm$ 14,2*	571 $\pm$ 16,9

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — достоверность по сравнению с исходным показателем, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка.

Таблица 2

Корреляционная взаимосвязь ЭхоКГ-показателей с суммарной дозой доксорубина

Показатель	Суммарная доза доксорубина	
	Spearman R	p
КДР	0,31	0,03
КСР	0,28	0,03
ФВ ЛЖ	-0,47	0,01
ЛП	0,08	0,11
МЖП	0,9	0,12
ЗСЛЖ	0,11	0,07

Примечание: ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка.

ем основного заболевания на фоне проводимого противоопухолевого лечения. Все исследования были выполнены с информированного согласия пациентов, и соответствовали этическим нормам Хельсинской декларации (2000г). На каждого больного заполнялась соответствующая клиническая карта.

Наличие любого из ниже перечисленных заболеваний служило критерием исключения из исследования: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, пороки сердца и кардиомиопатии любой этиологии, предшествующие онкологическому заболеванию.

Всем больным до начала курса химиотерапии, в динамике лечения антрациклинами и через 12 мес. терапии таковыми проводили исследование ЭхоКГ-показателей, тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ), и вычислялось количество баллов по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации Мареева В. Ю., 2001г. После первого курса ПХТ оценивались возможные проявления острой кардиотоксичности (развитие транзиторной дисфункции ЛЖ, наджелудочковой аритмии, неспецифических изменений на электрокардиограмме, симптомов СН).

При статистической обработке результатов использовали пакет статистических программ STATISTICA (StatSoft, Inc.). Определяли медиану ( $Me$ ), среднее значение и стандартную ошибку среднего значения исследуемых количественных переменных ( $M \pm m$ ). Для корреляционного анализа был применен коэффициент ранго-

вой корреляции Spearman R. Для оценки прогностического влияния факторов выполнили анализ соответствующих ROC (receiver operating characteristic)-кривых.

## Результаты

В группах 1 и 2 не было различий в ЭхоКГ-показателях, в количестве баллов по ШОКС и в результатах ТШХ после завершения курса ПХТ по сравнению с исходными данными (таблица 1). Анализ ЭхоКГ-параметров у пациенток через 12 мес. после завершения ПХТ в сравнении с таковыми до начала химиотерапевтического лечения показал достоверное различие конечного систолического (КСР) и конечного диастолического размеров (КДР), а также достоверное снижение ФВ ЛЖ в 1 группе женщин. При этом количество баллов по ШОКС у больных 1 группы через 12 мес. после завершения ПХТ составило  $2,5 \pm 0,4$ , а ТШХ —  $489 \pm 14,2$  м, что соответствовало 1 функциональному классу хронической СН.

При этом выявлена прямая корреляционная зависимость КДР и КСР и обратная взаимосвязь показателей ФВ ЛЖ с полученной суммарной дозой доксорубина (таблица 2).

У женщин с проявлениями острой кардиотоксичности после первого курса ПХТ изменения ЭхоКГ-показателей через 12 мес. после окончания лечения антрациклинами регистрировались в 49% случаев, тогда как у больных 2 группы значимые изменения структурно-функциональных показателей сердца выявлены только в 11% случаев.

Концентрации sFas-L и NT-proBNP после окончания противоопухолевой ПХТ у больных 1 группы была значимо выше по сравнению с аналогичным показателем во 2 группе, а также по сравнению с исходными показателями (таблица 3).

У пациенток, получавших антрациклины, у которых уровни NT-proBNP и sFas-L были значительно повышены после окончания ПХТ, имели



Таблица 3

Результаты сравнительного анализа уровней sFas-L и NT-proBNP в исследованных группах после завершения ПХТ ( $M \pm m$ )

Показатель	Исходно		После завершения ПХТ	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
sFas-L (пг/мл)	72,6 $\pm$ 3,9	68,2 $\pm$ 5,4	122,2 $\pm$ 3,5* <sup>†</sup>	71,3 $\pm$ 4,1
NT-proBNP (пг/мл)	48,4 $\pm$ 4,5	52,6 $\pm$ 7,2	114,6 $\pm$ 5,8* <sup>†</sup>	51,2 $\pm$ 3,7

Примечание: \* —  $p < 0,0001$  — достоверность по сравнению с исходным показателем, <sup>†</sup> —  $p < 0,0001$  — достоверность по сравнению с группой 2.

Таблица 4

Характеристики ROC-кривых чувствительности и специфичности значений NT-proBNP, sFas-L и ФВ ЛЖ в прогнозе развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности

Показатели	ROC-Area $\pm$ S.E.	95% ДИ	p
NT-proBNP	0,86 $\pm$ 0,6	0,74–0,96	<0,0001
sFas-L	0,77 $\pm$ 0,5	0,67–0,86	0,0005
ФВ ЛЖ	0,62 $\pm$ 0,7	0,51–0,74	0,0223

Примечание: ДИ — доверительный интервал.

высокий риск развития сердечной патологии в течение 12 мес. наблюдения после введения антрациклинов.

При применении ROC-анализа показателей чувствительности и специфичности прогнозирования развития кардиотоксичности по значениям NT-proBNP, sFas-L и ФВ ЛЖ выявлена преимущественная прогностическая значимость биохимических маркеров (таблица 4). Уровень NT-proBNP >101,3 пг/мл после окончания курса ПХТ позволил с наибольшей вероятностью (чувствительность — 78%, специфичность — 83%) прогнозировать развитие сердечно-сосудистых осложнений у женщин, получавших терапию антрациклинами. Тогда как при уровне sFas-L >95,8 пг/мл показатель чувствительности составлял 76%, специфичности — 69%, при ФВ ЛЖ <66,9% чувствительность прогнозирования кардиотоксичности составила 65%, специфичность — 54%. Таким образом, анализ данных диагностического значения биохимических маркеров и ЭхоКГ убедительно продемонстрировал явные преимущества NT-proBNP перед ультразвуковой диагностикой в отношении предсказательной ценности прогноза появления клинико-инструментальных признаков СН при ПХТ рака молочной железы с использованием антрациклинов.

## Обсуждение

Повышение продукции sFas-L у пациентов с антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью указывает на Fas-индуцированный путь апоптоза, который в свою очередь потенцируется экспрессией провоспалительных цитокинов, активность которых повышена при лечении антрациклинами [8]. Взаимосвязь между фактором некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и sFas/АРО-1 показана в работе [9]. Авторы отмечают, что незначительное повышение уровня этого комплекса можно обнару-

жить даже на самых ранних стадиях развития дисфункции ЛЖ. Доказано, что изменяющийся при дисфункции ЛЖ уровень ФНО- $\alpha$  может быть потенциальным индуктором апоптотической гибели кардиомиоцитов [9]. Действительно, повышение концентрации ФНО- $\alpha$  в плазме у больных с дисфункцией ЛЖ ведет к увеличению содержания его клеточного рецептора и готовности к запуску апоптотического стимула. Вместе с тем, ФНО- $\alpha$  через повышение активных форм кислорода индуцирует ядерные факторы гибели клетки, а также показано, что синтез растворимой формы sFas-L запускается при участии металлопротеиназ, активность которых повышена у больных с СН [10].

Несколько стратегий было предложено для уменьшения риска антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, хотя ни одна из них не имеет надежного подтверждений, полученных в контролируемых клинических исследованиях или стандартизированной клинической практике. Обычные стратегии включают в себя оценку ФВ в начале химиотерапии, после введения половины общего объема накопленной дозы антрациклинов, и перед каждой последующей дозой. Во время наблюдения оценка ФВ ЛЖ рекомендуется 3, 6 и 12 мес. после окончания лечения. И снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% от показателей до лечения либо снижение абсолютного значения ФВ <50% предлагается в качестве критериев для приостановления химиотерапии. Такой подход снижает риск развития СН на <5% [11]. При этом в исследовании после завершения ПХТ не было существенных изменений в динамике ЭхоКГ и клинико-функциональных показателей по сравнению с исходными данными, тогда как через 12 мес. после завершения ПХТ у 29,5% женщин развились признаки хронической СН, соответствующие 1 функциональному классу по данным ШОКС и ТШХ.

Проблемы, связанные с использованием вышеупомянутого подхода, включают высокие затраты, т.к. не каждый пациент требует частых повторных ЭхоКГ-исследований. ЭхоКГ не является чувствительной и специфичной для прогнозирования раннего развития сердечной дисфункции. Другими словами, она позволяет только идентифицировать повреждения сердца после того, как уже возникла дисфункция, что не является идеальным скрининговым инструментом для предотвращения развития кардиотоксичности, т.к. это не позволит осуществить раннее вмешательство.

Альтернативным подходом к ранней диагностике кардиотоксичности является использование сывороточных биомаркеров, которые могут обнаружить повреждение миокарда прежде, чем дисфункция миокарда проявится на ЭхоКГ, и до того, как появятся клинические симптомы СН. Эта диагностическая модель может быть предпочтительнее из-за простоты проведения (взятие крови), снижения затрат, а самое главное, из-за более ранних сроков выявления дисфункции миокарда. Тенденция к малоинвазивной медицине ведет к исследованию роли биомаркеров для раннего прогнозирования развития кардиотоксичности. Существует необходимость в создании панели биомаркеров для разработки инновационного способа обнаружения сердечно-сосудистых осложнений у больных раком молочной железы, получающих химиотерапию. В качестве возможных биомаркеров целесообразно определение NT-proBNP в плазме крови.

Увеличение концентрации в NT-proBNP в плазме крови, выявленные в течение первых 90 сут. после начала лечения антрациклином (доксорубицин), ассоциировались со структурно-функциональными изменениями миокарда через 4 года после окончания ПХТ, в то время как повышенные уровни маркера, обнаруженные во время последних 90 сут. лечения доксорубицином не были значимо взаимосвязаны с какими-либо ЭхоКГ изменениями через 4 года [12]. Было показано, что уровень NT-proBNP >900 пг/мл является предиктором высокого риска смерти от любых причин у пациентов, получавших терапию по поводу неходжкинской лимфомы, и предположили, что измерение уровней NT-proBNP следует учитывать при оценке риска у пациентов с неходжкинской лимфомой до начала химиотерапии [13]. В 2016г показано, что у пациентов, принимавших антрациклины, у которых уровень NT-proBNP был значительно повышен через 3 мес., 6 мес. и 1 год, имели высокий риск развития сердечной патологии в течение 12 мес. наблюдения после введения антрациклинов [14].

В настоящем исследовании определение высокой концентрации NT-proBNP после окончания курса ПХТ является диагностическим предиктором сердечно-сосудистых осложнений даже при отсут-

ствии снижения ФВ, этот метод диагностики является более чувствительным, чем ЭхоКГ для выявления ранних изменений со стороны сердца. Соответственно, NT-proBNP может являться важным биомаркером развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности до появления ЭхоКГ или клинических признаков СН.

Определение натрийуретических пептидов облегчает диагностику кардиотоксичности на ранних стадиях, что особенно актуально, поскольку одышка, отеки, утомляемость часто являются неспецифическими симптомами, сопутствующих других заболеваний. В ходе исследования удалось установить важную роль NT-proBNP в качестве независимого прогностического маркера развития антрациклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы. В такой ситуации повторное динамическое определение уровня NT-proBNP в плазме крови позволяет выделить пациентов повышенного риска для более интенсивного наблюдения и оптимизации терапии.

Панель биомаркеров с использованием NT-proBNP может быть предпочтительнее, чем последовательная ЭхоКГ, потому что информация, полученная на панели биомаркеров, позволит онкологам корректировать химиотерапевтические режимы и/или позволяет кардиологам профилировать развитие СН [15]. Другими словами, соответствующее вмешательство может быть осуществлено до того, как произошло серьезное повреждение миокарда. В целом, эффективная панель биомаркеров необходима для снижения заболеваемости и смертности в результате сердечно-сосудистых осложнений при химиотерапии.

Выявленные закономерности являются исключительно важными для клинической кардиологии, поскольку намечают новые перспективные пути эффективной профилактики, используя в качестве мишеней лекарственных воздействий новые, сравнительно мало изученные факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений при лечении опухолевых заболеваний антрациклинами.

## Заключение

Риск развития поздней антрациклин-индуцированной кардиотоксичности выше у лиц с развившейся ранней кардиотоксичностью после первого курса ПХТ. Fas-зависимый апоптоз играет важное значение в патогенезе антрациклиновой кардиотоксичности. NT-proBNP может являться важным биомаркером развития кардиотоксичности при терапии антрациклинами до появления ЭхоКГ или клинических признаков патологии.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:252-71. doi:10.3322/caac.21235.
- Albini A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Nation Cancer Instit.* 2010;102:14-25. doi:10.1093/jnci/djp440.
- Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010;21:277-82. doi:10.1093/annonc/mdq200.
- Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, et al. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2014;32:1218-27. doi:10.1200/JCO.2013.511055.
- Ovchinnikov AG, Vitsenya MV, Ageev FT. Role of a cardiologist in management of patients receiving anthracyclines. Early detection and prevention of anthracycline-induced cardiomyopathy. *Russian Heart Failure J.* 2015;16(6):396-404. (In Russ.) Овчинников А.Г., Виценья М.В., Агеев Ф.Т. Роль кардиолога в ведении больных, получающих антрациклины. Раннее выявление и профилактика антрациклиновой кардиомиопатии. *Журнал Сердечная недостаточность.* 2015;16(6):396-404. doi:10.18087/rhfj.2015.6.2159.
- Sawyer DB, Peng X, Chen B, et al. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2010;53:105-13. doi:10.1016/j.pcad.2010.06.007.
- Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013;49:2900-09. doi:10.1016/j.ejca.2013.04.030.
- Teplyakov AT, Shilov SN, Popova AA, et al. The cardiovascular system in patients with anthracycline cardiomyopathy. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017;16(3):127-36. (In Russ.) Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А. и др. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с антрациклиновой кардиомиопатией. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017;16(3):127-36. doi:10.20538/1682-0363-2017-3-127-136.
- Economou E, Farmakis D, Stefanadis C. Elevated circulating levels of the soluble form Fas/APO-1, an important cofactor to the activation of apoptosis, in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1998;19:A468.
- Matute-Bello G, Wurfel MM, Lee JS, et al. Essential Role of MMP-12 in Fas-induced Lung Fibrosis. *Cell Mol Biol.* 2007;37:210-21. doi:10.1165/rcmb.2006-0471OC.
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. 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 — Cardiovascular Imaging.* 2014;15:1063-93. doi:10.1093/ehjci/jeu192.
- Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol.* 2012;30:1042-9. doi:10.1200/JCO.2010.30.3404.
- Gimeno E, Gómez M, González JR, et al. NT-proBNP: a cardiac biomarker to assess prognosis in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Res.* 2011;35:715-20. doi:10.1016/j.leukres.2011.01.018.
- De Iulius F, Salerno G, Taglieri L, et al. Serum biomarkers evaluation to predict chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Tumour Biol.* 2016;37:3379-87. doi:10.1007/s13277-015-4183-7.
- Stevens PL, Lenihan DJ. Cardiotoxicity due to Chemotherapy: the Role of Biomarkers. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17:603. doi:10.1007/s11886-015-0603-y.