

Получена: 08 июля 2021 / Принята: 12 сентября 2021 / Опубликовано online: 31 октября 2021

DOI 10.34689/SH.2021.23.5.016

УДК 616.127:615.28:618.19-006-07

ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ТРОПОНИНА В ДИАГНОСТИКЕ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ АНТРАЦИКЛИНАМИ И МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Женисгуль Ш. Тлегенова¹, <http://orcid.org/0000-0002-3707-7365>

Бекболат К. Жолдин¹, <http://orcid.org/0000-0002-4245-9501>

Геннадий Е. Гендлин², <http://orcid.org/0000-0002-7846-1611>

Сауле К. Балмагамбетова¹, <http://orcid.org/0000-0003-4080-5383>

Гульнара Л. Курманалина¹, <http://orcid.org/0000-0002-0937-2949>

Илиада Ж. Талипова¹, <http://orcid.org/0000-0002-5450-7056>

¹ НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан;

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», г. Москва, Российская Федерация.

Резюме

Введение. Рак молочной железы является чувствительным к определенным схемам химиотерапии, которые оказывают агрессивное действие на сердце и сосуды. Выделяют антрациклин - опосредованную необратимую кардиотоксичность первого типа и трастузумаб - опосредованную обратимую кардиотоксичность второго типа. Определение сыровоточных биомаркеров является альтернативным подходом для ранней оценки дисфункции миокарда.

Цель: анализ прогностической значимости тропонина для раннего выявления кардиотоксических осложнений антрациклина и/или трастузумаба у больных раком молочной железы.

Стратегия поиска. Поиск осуществлялся в базах данных Pubmed, Web of Science, Scopus, eLIBRARY. Критериями для включения исследований в обзор были: рандомизированные клинические и проспективные исследования, датированные 2010 - 2020 гг. Использовались ключевые слова по следующим разделам: патология: «breast cancer», «breast»; лечение: «anthracycline» «trastuzumab», «chemotherapy»; биомаркеры: «troponin», «troponin I», «troponin T», «high sensitive troponin»; осложнения химиотерапии: «cardiotoxicity», исследования: «controlled trial», «randomized controlled trial», «controlled clinical trial», «clinical trial». Отбор исследований производился методом триангуляции. Всего в обзор вошли 27 полнотекстовых исследований, полностью соответствующих критериям поиска. В списке литературы указаны также работы, не соответствовавшие критериям поиска, но иллюстрирующие актуальность темы.

Результаты. Повышение уровня тропонина является признаком развития сердечной дисфункции с неблагоприятным прогнозом, особенно при продолжающемся росте уровня тропонина. Прирост уровня тропонина и интеграл прироста от базового уровня являются более надежными предикторами, чем абсолютное значение тропонина.

Выводы. Пациенты с РМЖ, получающие терапию антрациклинами и последующую терапию таргетными препаратами имеют наибольший риск развития кардиотоксических осложнений. Мониторирование уровня тропонина имеет прогностический потенциал и должно проводиться всем пациентам. Панель биомаркеров с включением тропонина может быть более полезной для раннего обнаружения дисфункции миокарда.

Ключевые слова: рак молочной железы, тропонин, кардиотоксичность, химиотерапия, антрациклины, Трастузумаб.

Abstract

THE TROPONIN PROGNOSTIC CAPABILITY IN DIAGNOSING CARDIOTOXICITY DURING CHEMOTHERAPY WITH ANTHRACYCLINES AND MONOCLONAL ANTIBODIES IN BREAST CANCER PATIENTS

Zhenisgul Sh. Tlegenova¹, <http://orcid.org/0000-0002-3707-7365>

Bekolat K. Zholdin¹, <http://orcid.org/0000-0002-4245-9501>

Gennadij E. Gendlin², <http://orcid.org/0000-0002-7846-1611>

Saule K. Balmagambetova¹, <http://orcid.org/0000-0003-4080-5383>

Gulnara L. Kurmanalina¹, <http://orcid.org/0000-0002-0937-2949>

Iliada Zh. Talipova¹, <http://orcid.org/0000-0002-5450-7056>

¹ West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan;

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation.

Introduction. Breast cancer is sensitive to some schemes of chemotherapy known to be aggressive towards the cardiovascular system. There is anthracycline-mediated irreversible cardiotoxicity of the first type and trastuzumab-mediated reversible cardiotoxicity of the second type. The use of serum biomarkers capable of detecting myocardial injury before symptoms appear is an alternative approach to early diagnosis of the chemotherapy cardiotoxic complications.

Aim: analyze the prognostic value of troponin for the early detection of cardiotoxic complications caused by anthracycline and/or trastuzumab in breast cancer patients.

Search strategy: The search was carried out across the databases Pubmed, Web of Science, Scopus, e-LIBRARY. Criteria for inclusion in the review were: randomized controlled trials and prospective studies dated 2010–2020. The keywords were used according to the following sections: pathology: "breast cancer", "breast"; treatment: «anthracyclines», «trastuzumab», «chemotherapy»; biomarkers: «troponin», «troponin I», «troponin T», «high sensitive troponin»; complications of chemotherapy: "cardiotoxicity", studies: "controlled trial", "randomized controlled trial", "controlled clinical trial", "clinical trial". The selection of studies was carried out by the triangulation method. In total, the review included full-text 27 studies that completely met the search criteria. The list of references also contains researches that did not meet the search criteria, but illustrating the relevance of the topic.

Results. An increase in troponin levels may signify the development of cardiac dysfunction with a poor prognosis, especially if troponin levels continue to rise. The increase in the hs-troponin and the integral of the increase are more reliable predictors than the absolute value of troponin.

Conclusions. Breast cancer patients receiving anthracyclines and subsequent targeted chemotherapy have the highest risk of cardiotoxic complications. Troponin level monitoring has predictive potential and should be considered to all patients receiving chemotherapy. Troponin and the combination of several markers may turn out to be more sensitive in predicting cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines and trastuzumab.

Key words: breast cancer, troponin, cardiotoxicity, chemotherapy, anthracyclines, trastuzumab.

Түйіндеме

СҮТ БЕЗІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА АНТРАЦИКЛИНДЕР ЖӘНЕ МОНОКЛОНАЛДЫ АНТИДЕНЕЛЕРМЕН ХИМИОТЕРАПИЯ КЕЗІНДЕГІ КАРДИОУЫТТЫЛЫҚ ДИАГНОСТИКАСЫНДА ТРОПОНИННІҢ БОЛЖАМДЫ ПОТЕНЦИАЛЫ

Женисгуль Ш. Тлегенова¹, <http://orcid.org/0000-0002-3707-7365>

Бекболат К. Жолдин¹, <http://orcid.org/0000-0002-4245-9501>

Геннадий Е. Гендлин², <http://orcid.org/0000-0002-7846-1611>

Сауле К. Балмагамбетова¹, <http://orcid.org/0000-0003-4080-5383>

Гульнара Л. Курманалина¹, <http://orcid.org/0000-0002-0937-2949>

Илиада Ж. Талипова¹, <http://orcid.org/0000-0002-5450-7056>

¹ «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы;

² Н.И. Пирогов атындағы Ресей ұлттық ғылыми медициналық университеті, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы.

Кіріспе. Сүт безінің қатерлі ісігі жүрек пен қан тамырларына агрессивті әсерімен танымал химиотерапияның белгілі бір схемаларына сезімтал. Олар антрациклиндер – бірінші типтегі қайтымсыз кардиоуыттылық және трастузумаб – екінші типтегі қайтымды кардиоуыттылық болып бөлінеді. Симптомдар пайда болғанға дейін миокардтың зақымдануын анықтай алатын сарысу биомаркерлерін қолдану химиотерапияның кардиотоксикалық асқынуларын ерте диагностикалаудың балама әдісі болып табылады.

Мақсаты: сүт безінің қатерлі ісігімен ауыратын науқастарда антрациклиннің және/немесе трастузумабтың кардиоуыттылық асқынуларын ерте анықтау үшін тропониннің болжамды маңыздылығын талдау болып табылады.

Іздеу стратегиясы. Іздеу Pubmed, Web of Science, Scopus, eLIBRARY дерекқорларында жүргізілді. Шолуға қосу критерийлері: 2010 - 2020 жж. даталанған рандомизирленген бақылау зерттеулер және проспективті зерттеулер. Мынадай бөлімдер бойынша түйінді сөздер қолданылды: патология: "breast cancer", "breast"; емі: "anthracycline" "trastuzumab", "chemotherapy"; биомаркерлер: "troponin", "troponin I", "troponin T", "high sensitive troponin"; химиотерапияның асқынулары: "cardiotoxicity", зерттеулер: "controlled trial", «randomized controlled trial», «controlled clinical trial», «clinical trial». Зерттеулерді іріктеу триангуляция әдісімен жүргізілді. Шолуға іріктеу критерийлері

бойынша барлығы 27 толық мәтінді зерттеу енді. Сілтемелерге іздеу критерийлеріне сәйкес келмейтін, бірақ тақырыптың өзектілігін көрсететін зерттеулер да кірді.

Нәтижелер. Жалпы қорытынды - тропонин деңгейінің жоғарылауы, әсіресе тропонин деңгейінің тұрақты өсуі, қолайсыз болжаммен жүретін жүрек дисфункциясының дамуының белгісі болуы мүмкін. Тропонин деңгейінің өсуі және базальқ деңгейдің өсу интегралы тропониннің абсолютті мәнінен гөрі сенімді предиктор болып табылады.

Қорытындар. Антрациклиндермен және одан кейінгі таргетті химиотерапия алған сүт безінің қатерлі ісігімен ауыратын науқастарда кардиоуыттылық асқынулардың даму қаупі жоғары. Кардиоуыттылықты болжау ерте анықтау үшін тропонин деңгейін бақылау қажет. Тропонин қосылған биомаркерлер комбинациясы кардиоуыттылықты болжау ерте анықтау үшін пайдалы болуы мүмкін.

Негізгі сөздер: Сүт безі қатерлі ісігі, тропонин, кардиоуыттылық, химиотерапия, антрациклиндер, трастузумаб.

Библиографическая ссылка:

Тлегенова Ж.Ш., Жолдин Б.К., Гендлин Г.Е., Балмагамбетова С.К., Курманалина Г.Л., Талипова И.Ж. Прогностический потенциал тропонина в диагностике кардиотоксичности при химиотерапии антрациклинами и моноклональными антителами у больных раком молочной железы // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 132-148. doi 10.34689/SH.2021.23.5.016

Tlegenova Zh.Sh., Zholdin B.K., Gendlin G.E., Balmagambetova S.K., Kurmanalina G.L., Talipova I.Zh. The Troponin prognostic capability in diagnosing cardiotoxicity during chemotherapy with anthracyclines and monoclonal antibodies in breast cancer patients // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 132-148. doi 10.34689/SH.2021.23.5.016

Тлегенова Ж.Ш., Жолдин Б.К., Гендлин Г.Е., Балмагамбетова С.К., Курманалина Г.Л., Талипова И.Ж. Сүт безінің қатерлі ісігімен ауыратын науқастарда антрациклиндер және моноклоналды антиденелермен химиотерапия кезіндегі кардиоуыттылық диагностикасында тропониннің болжамды потенциалы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 132-148. doi 10.34689/SH.2021.23.5.016

Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием. По оценке международного агентства по изучению рака (МАИР) в 2020 г во всем мире было зарегистрировано 19,3 (95%ДИ: 19,0-19,6) миллиона новых случаев злокачественных новообразований. Первые три позиции в данном регистре занимают РМЖ - 2,26 миллиона случаев, рак легких - 2,21 миллиона и рак простаты - 1,41 миллиона [27]. Благодаря внедрению в онкологическую практику ранних методов диагностики и современных схем лечения, пятилетняя выживаемость пациентов с ранней стадией РМЖ в странах с высоким уровнем дохода стала достигать 90% и более [13]. Основные проблемы со здоровьем у пациентов, завершивших лечение РМЖ, связаны с сердечно-сосудистыми (СС) заболеваниями, а не опухолевым процессом [2].

Химиотерапия (ХТ), проводимая в составе комбинированных или последовательных схем, является одним из эффективных компонентов противоопухолевого лечения РМЖ. ХТ улучшает прогноз больных с РМЖ, но её клиническая эффективность часто оказывается ограниченной из-за кардиотоксического (КТ) влияния на сердце и сосуды с ускорением развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемии миокарда, миокардита, перикардита, легочной гипертензии, нарушений ритма и проводимости, склонности к тромбозам [29].

Наибольшего внимания в плане развития КТ осложнений требуют пациенты с исходно высоким риском СС осложнений или уже имеющие в анамнезе предшествующие заболевания системы

кровообращения. Риск развития РМЖ, как и риск развития СС событий увеличиваются с возрастом, следовательно, можно ожидать, что большая часть пациентов с РМЖ будет нуждаться в пристальном внимании кардиологов и онкологов для соблюдения баланса между эффективностью противоопухолевой ХТ и риском кардиотоксических осложнений [45].

ХТ у больных РМЖ проводится с использованием следующих фармакологических групп препаратов: антрациклины, алкилирующие агенты, антимиетоболиты, антимиотубулярные агенты, моноклональные антитела, низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ, ингибиторы протеасом. КТ осложнения могут возникать как во время ХТ, так и в ближайшем или отдаленном периоде после ХТ. Выделяют антрациклин - опосредованную необратимую кардиотоксичность 1 типа за счет гибели кардиомиоцитов, степень повреждения миокарда в этом случае зависит от кумулятивной дозы, и трастузумаб - опосредованную обратимую кардиотоксичность 2 типа за счет митохондриальных и протеиновых повреждений, эффект не зависит от дозы [3].

После манифестации симптомов сердечной недостаточности прогноз пациентов ухудшается, выживаемости в течение 2-х лет составляет менее 50% [59].

Антрациклины, которые представлены доксорубицином, эпирубицином, идарубицином относятся к группе наиболее часто применяемых ХТ препаратов в силу их высокой противоопухолевой активности. Анкетирование, в котором участвовало 100 онкологов из Испании, показало, что 80% пациентов с ранней стадией РМЖ получают антрациклины [28]. Пациенты, получающие лечение антрациклинами при

наиболее агрессивных формах РМЖ, прекращают лечение из-за развития КТ в 17% случаев [17]. Симптомную или асимптомную ХСН могут развить до 50% пациентов, получающих терапию антрациклинами [60].

В зависимости от времени развития выделяют острую (после первой дозы), раннюю (в течение первого года), позднюю (через 1 год и более после окончания лечения) и отсроченную КТ (возникает через несколько лет после ХТ). У большинства пациентов, получавших антрациклины, осложнение развивается в течение первого года после прекращения ХТ и протекает как хроническая прогрессирующая сердечная недостаточность, вплоть до развития дилатационной кардиомиопатии [32]. Развитие осложнения может быть предотвращено при тщательном мониторинге и раннем лечении субклинической дисфункции миокарда.

Трастузумаб является основой терапии HER2 позитивного РМЖ. Смертность от РМЖ снизилась на треть после внедрения в практику таргетных препаратов, но надежды на отсутствие тяжелых кардиологических осложнений не оправдлись. Таргетная противоопухолевая терапия приводит к венозным и артериальным тромбозам и тромбозам, артериальной гипертензии, симптомной и бессимптомной ХСН. В течение 3 лет после лечения Трастузумабом тяжелую степень кардиотоксических осложнений наблюдают у 3% (95%ДИ: 2,41;3,64) пациенток с РМЖ [37]. Необратимые КТ изменения наступают, если пациент получает длительное лечение (один год и более), имеет сопутствующую кардиальную патологию или получил курс ХТ сочетанием противоопухолевыми препаратами. Лечение сочетанием атрациклина и трастузумаба приводит к 7-кратному увеличению риска развития ХСН [11].

Поражение сердца может возникать при назначении ингибиторов фактора роста (VEGF) и ингибиторов тирозинкиназ, которые имеют более широкий спектр токсических эффектов на систему кровообращения, включая развитие дисфункции ЛЖ, сосудистую токсичность, удлинение QT, развитие аритмий, развитие легочной гипертензии [42].

Отбор и мониторинг пациентов с высоким риском КТ осложнений позволяет своевременно начать кардиопротективное лечение для снижения риска развития ранней и поздней СС заболеваемости и смертности и предотвращения прерывания или прекращения спасительного противоопухолевого лечения [4].

В настоящее время широко применяемым методом для скрининга КТ является 2-D трансторакальный эхокардиографический мониторинг фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до, во время и после ХТ. Снижение ФВ ЛЖ может быть классифицировано как обратимая, частично обратимая и необратимая. Наиболее часто используемым критерием КТ является снижение ФВ ЛЖ $\leq 50\%$ или значительное снижение $> 10\%$ от исходного уровня с ФВ ЛЖ ниже 55% [23]. Снижение ФВ ЛЖ должно быть подтверждено проведением повторной эхокардиографии через 2-3 недели после базового исследования, при этом

измерения необходимо выполнять одному и тому же специалисту на том же оборудовании, чтобы свести к минимуму вариабельность результатов измерений [65]. Ограничением эхокардиографии является зависимость от качества изображения, опыта оператора и низкая чувствительность для прогнозирования ранней дисфункции миокарда. Снижение ФВ ЛЖ происходит на этапе значительного повреждения миокарда с истощением компенсаторных возможностей сердечной мышцы, когда улучшить прогноз пациента становится труднее, кроме того, нормальная ФВ ЛЖ в момент осмотра не исключает ухудшения её в будущем [33, 46]. Современные методы визуализации, такие как оценка глобальной продольной деформации сердца, магнитно-резонансная томография демонстрируют более высокую чувствительность для выявления ранней дисфункции миокарда, но высокая стоимость методик не позволяет рекомендовать их для мониторинга функционального состояния сердца в период ХТ [54].

Альтернативным подходом к ранней диагностике КТ осложнений ХТ является использование сывороточных биомаркеров, которые способны обнаруживать повреждение миокарда прежде, чем появится клиника ХСН, или бессимптомная дисфункция миокарда будет обнаружена на ЭХОКГ. Кардиоспецифические тропонины Т, I и высокочувствительный тропонин (hs-cTn) рутинно используются в кардиологии для оценки повреждения миокарда. Выявление инфаркта миокарда без подъема сегмента ST с введением hs-cTn в ежедневную клиническую практику увеличилось на 47% [22]. Более высокий уровень hs-cTn ассоциируется с высоким риском смерти не только в когорте больных острым инфарктом миокарда, но и в общей популяции [25]. В данном контексте раннее обнаружение развития кардиотоксических осложнений ХТ с помощью тропонина представляет большой интерес, особенно у пациентов, имеющих СС заболевания или факторы риска. Установлено, что у пациентов без повышения уровня тропонина частота нежелательных сердечных явлений в течение первого года после ХТ очень низка. Однако пациенты с положительной реакцией на тропонин, особенно пациенты с постоянным повышением уровня тропонина, имеют высокий риск левожелудочковой недостаточности и серьезных прогностически неблагоприятных событий. Возможность определить пациентов с высоким риском КТ осложнений на основе определения уровня сердечных тропонинов позволит начать профилактические мероприятия, направленные на улучшение исходов [43]. Изменение дозировки и скорости введения противоопухолевого препарата, использование сопоставимого по эффективности, но менее КТ препарата, использование липосамальной формы доксорубина, введение дексразоксана, применение кардиологических препаратов с доказанной кардиопротекцией, а также регулярные аэробные физические нагрузки относят к таким мероприятиям [56]. Проведение регулярной эхокардиографии позволяет обнаружить значимую дисфункцию миокарда левого желудочка у 98% пациентов в первый год ХТ, лечение с использованием ингибиторов АПФ и бетаблокаторов нормализует ФВ ЛЖ у 82% пациентов,

при этом 71% все, же не достигают исходной ФВ ЛЖ. Данное обстоятельство указывает на необходимость диагностики кардиотоксических осложнений ХТ до наступления снижения ФВ ЛЖ, но с другой стороны изменение лечения РМЖ на основе уровня тропонина требует высокой прогностической ценности этого биомаркера для ранней выявления дисфункции миокарда [17].

Цель исследования: анализ прогностической значимости тропонина для раннего выявления кардиотоксических осложнений антрациклина и/или трастузумаба у больных раком молочной железы.

Стратегия поиска. Систематический обзор.

При планировании и проведении исследования мы придерживались требований PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews) для систематических обзоров. Критериями для включения в обзор были: рандомизированные клинические исследования и проспективные когортные исследования, опубликованные в период с 2010 по 2020 гг. на английском или русском языке; пациенты с РМЖ в возрасте 18 лет и старше, которые получали неоадьювантную или адьювантную химиотерапию антрациклином и/или таргетными препаратами; у пациентов проводили мониторинг уровня тропонина и выполняли эхокардиографию, в т. ч. оценивали глобальную продольную деформацию миокарда; количество пациентов с РМЖ не менее 30.

Поиск осуществлялся в базах данных Pubmed, Web of Science, SCOPUS, eLIBRARY. Использовались

ключевые слова по следующим разделам: патология: «breast cancer», «breast»; химио-терапевтическое лечение: «anthracycline» «trastuzumab», «chemotherapy»; биомаркеры: «troponin», «troponin I», «troponin T», «high sensitive troponin»; осложнения химиотерапии: «cardiac toxicity», «cardio toxicity», исследования: «controlled trial», «randomized controlled trial», «controlled clinical trial», «clinical trial».

Результаты поиска были внесены в EndNote, дубликаты были удалены.

Два независимых исследователя (Т.Ж.Ш., Б.С.К.) осуществили отбор исследований, согласно критериям включения. Любые разногласия обсуждались с третьим исследователем (Ж.Б.К.) с принятием консенсусного решения.

Для каждого исследования была получена следующая информация: автор, год публикации, количество и возраст пациентов, проводимая химиотерапия, критерии кардиотоксичности, частота случаев кардиотоксичности, длительность наблюдения, тип тропонина и основные результаты. Стратегия поиска представлена в рисунке 1. Всего в анализ было включено 27 полнотекстовых исследований.

Исследование одобрено этическим комитетом Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова (заседание № 7 от 09 сентября 2020 г), проведено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации.

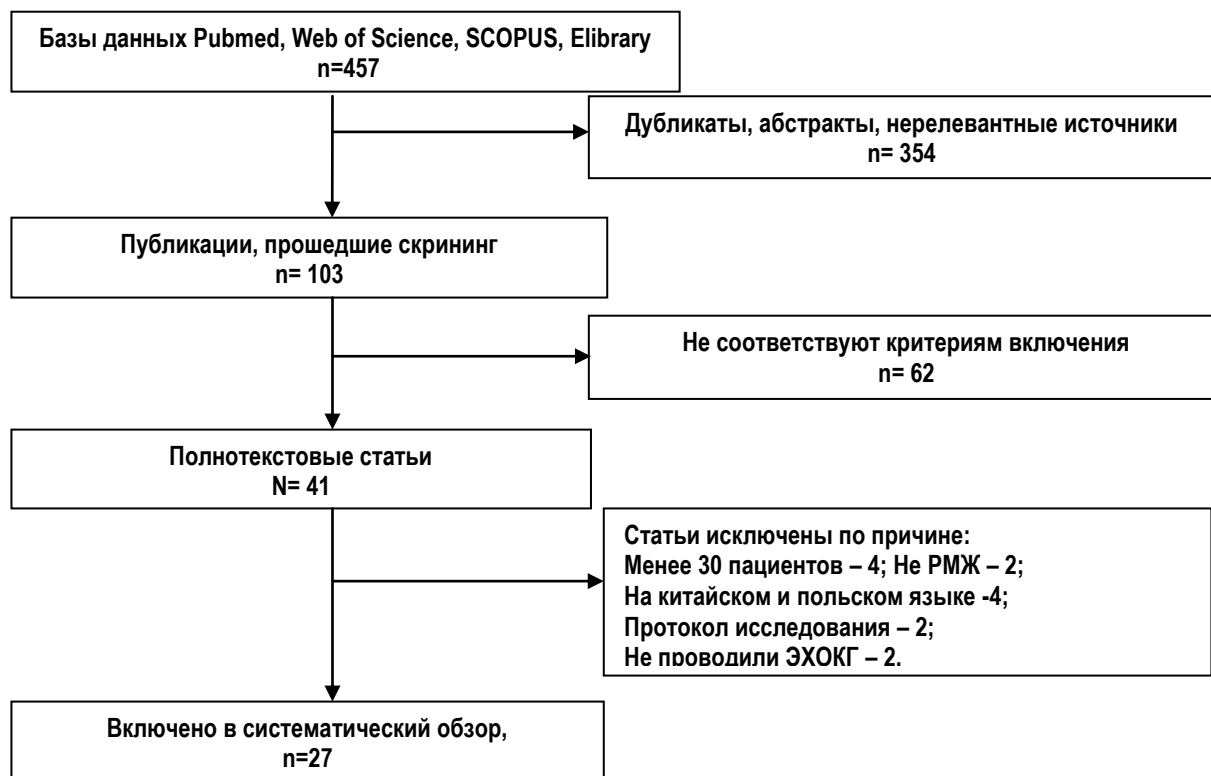


Рисунок 1. Стратегия поиска и отбора источников.

Результаты исследования.

Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Клинические исследования тропонина в качестве маркера дисфункции миокарда у больных раком молочной железы.

№	Автор, год	Описание популяции	Схема лечения	Тип тропонина	Кардиотоксичность	Комментарий (основной результат и вывод)
1	2	3	4	5	6	7
1	Cardinale D., et al, 2010 [16]	N=251; 50 (10) лет Длительность наблюдения 14 (1;79) месяцев после отмены Трастузумаба..	Трастузумаб;	TnI>0,08 ng/ml Уровень тропонина оценивали исходно, после каждого цикла и после завершения ХТ каждые 3 мес в первый год и далее каждые 6 мес.	Снижение ФВ ≥10% от исходного, либо снижение абсолютного значения ФВ< 50%. У 42 (17%) пациентов документировали КТ.	TnI + являлся предиктором развития кардиомиопатии ОР 17,6 (95% ДИ: 8,89;35,0), которая была обратима только в 60% случаев. Предшествующее лечение антрациклинами почти значимый предиктор КТ: ОР 3,25 (95% ДИ: 0,93;11,4).
2	Morris P.G., et al, 2011 [41]	N=95; 46 (28;73) лет; Ме наблюдения - 22 мес.	Доксорубин и Лаплатиниб.	cTnI ≥0,04 ng/ml и CRP измеряли каждые 2 недели во время ХТ, затем через 6, 9 и 18 мес. Повышение уровня TnI наблюдали исходно – у 4%; через 2 мес – 11%; через 3 мес у 50% пациентов. Повышение CRP наблюдали у 74(78%).	ФВ ЛЖ оценивали на 0,2,6,9,18 месяцах У 3 (3%) пациентов наблюдали симптомную, у 9 (9%) - бессимптомную дисфункцию ЛЖ.	Повышение уровня cTnI и CRP часто обнаруживалось и могло предшествовать изменениям ФВ ЛЖ, но не коррелировали с развитием сердечной недостаточности.
3	Feola M., et al, 2011 [26]	n=53 55,3 (28;73) лет.	Адьювантная ХТ: Циклофосфамид 600mg/m2; Эпирубицин 90 mg/m2; Флуороурацил 600 mg/m2.	TnI и BNP исходно, через 1 месяц (Т1), 1 год (Т2) и 2 года (Т3) после ХТ.	К точке Т3 снижение ФВ≥10% от базового наблюдали у 13 (32,1%) пациентов, из них у 2 (15,3%) симптомное, у 11 бессимптомное. ФВ ЛЖ не вернулась к исходному уровню через 2 года после ХТ.	Возраст, базовая ФВ ЛЖ, АГ, уровень Hb, исходный уровень TnI, ЧСС не были предикторами развития дисфункции ЛЖ через 2 года после ХТ. Тенденцию продемонстрировал только исходный уровень BNP (p=0,07).
4	Sawaya H., et al, 2011 [52]	N=43 HER-2 позитивный РМЖ 49 (10) лет.	Антрациклины и Трастузумаб.	hs-cTnI>0,015 мкг/л, NT-proBNP >125 pg/ml. Уровень биомаркеров измеряли исходно и на 3 и 6 мес ХТ.	Трансторакальная ЭХОКГ, продольный, радиальный и циркулярный стрейн. У 9 (21%) пациентов развилась дисфункция ЛЖ.	Увеличение тропонина через 3 месяца ХТ: Se 67%, Sp 82% и комбинация переменных, как 10% снижение GLS и повышение hs-cTnI предсказывали развитие КТ через 6 месяцев ХТ: Se 89%, Sp 65%.
5	Fallah-Rad N., et al, 2011 [24]	N=42 с HER2 позитивным РМЖ 47 (9) лет.	Антрациклин, Трастузумаб.	cTnT, CRP и BNP.	Снижение ФВ ≥10% ниже 55% от исходного, У 10 (25%) развилась дисфункция ЛЖ.	Не было динамики уровня cTnT, CRP, и BNP за весь период наблюдения. Тканевой доплер, продольный и радиальный стрейн выявляли КТ до снижения ФВ ЛЖ.

1	2	3	4	5	6	7
6	McArthur H.L., et al, 2011 [38]	N=80 48 (от 27 до 75) лет. Медиана наблюдения 39 (5-45) месяцев.	Доксорубин, Бевацизумаб.	сTnI исходно, через 2,4,6,8,10,12,14 недель и через 6,9 и 18 месяцев	ФВ ЛЖ оценивали на 0,2,6,9 и 18 мес ХТ. У 7 [9%; 95% ДИ: (4%;18%)] развилась симптомная ХСН, либо снижение ФВ, потребовавшие пересмотра или отмены ХТ.	сTnI и PRA не были предикторами развития ХСН или АГ.
7	Sawaya H., et al, 2012 [53]	N=81 HER-2 позитивный РМЖ 50 (10) лет. Follow up 15 мес.	Доксорубин кумулятивная доза 240 мг/м ² или Эпирубин 300 мг/м ² , затем Паклитаксел 80 мг/м ² и Трастузумаб 2 мг/м ² .	hs-cTnI≥30pg/ml, NT-proBNP, ST2.	ЭХОКГ, продольный, радиальный и циркулярный стрейн; КТ документирована у 32% (n=26) пациентов, из них 5% имели симптомную ХСН.	hs-cTnI и продольный стрейн (<19%), измеренные по окончании ХТ антрациклинами могут быть полезными при принятии решения о начале лечения для профилактики КТ осложнений.
8	Ky B., et al, 2014 [35] Мультицентр. исследование.	N=78 с HER2 позитивным РМЖ 50,0 (42,0;56,8) лет. 15 месяцев наблюдение	Доксорубин и Трастузумаб.	TnI, hsCRP, NT-proBNP, GDF-15, MPO, PIGF, sFit-1, gal-3. Исходно и каждые 3 месяца.	Каждые 3 мес. оценивали снижение ФВ ЛЖ≥5% с абсолютным значением <55% при симптомной или ≥10% и ФВ< 55% при бессимптомной дисфункции ЛЖ. Среднее время до события 7,9 месяцев. В случае увеличения TnI >121,8 мг/л и MPO >422,6 пмол/л КТ наблюдалась в 46,5% случаев.	Раннее повышение TnI ОР 1,38 (95% ДИ 1,05;1,81) и MPO - ОР 1,34 (95% ДИ 1,00;1,80) на каждое SD ассоциировались с развитием КТ. Комбинация маркеров, как MPO и TnI, лучше предсказывает КТ, чем отдельно взятый маркер.
9	van Boxtel W., et al, 2015 [62]	N=55 пациентов РМЖ, через год после ХТ Возраст 52,8 (8,5) лет	Доксорубин 50 мг/м ² , Доцетаксел 75 мг/м ² , циклофосфамид 500мг/м ²	Панель из 7 биомаркеров: NT-proBNP, TNF-α, Gal-3, TnI, IL-6, ST2 и sFit-1.	NT-proBNP у 18,2%, TNF-α и Gal-3 у 7,3% были выше нормы. TnI, IL-6, ST2 и sFit-1 были в норме. Значимо более низкая ФВ ЛЖ (57,8% и 63,1%, p=0,032) наблюдалась у пациентов с повышением NT-proBNP.	Обнаружена корреляция между ФВ ЛЖ и уровнем и NT-proBNP (r=0,564, p≤0,01).
10	Putt M., et al, 2015 [48] Мультицентр. исследование.	n=78 HER-2 позитивный РМЖ Средний возраст 49 (10) лет.	Доксорубин и Трастузумаб.	Оценивались 8 биомаркеров: hs-cTnI, hsCRP, NT-proBNP, GDF-15, MPO, PIGF, sFit-1, gal-3 исходно и каждые 3 мес до 15 месяцев.	Критерий КТ: снижение ФВ ЛЖ≥5% до<55% при симптомной ХСН; снижение ФВ ЛЖ ≥10% до <55% при бессимптомной. Альтернативное определение – снижение ≥10% до <50%.	Уровень всех биомаркеров, за исключением, NT-proBNP, и gal-3 был увеличен к 3 мес ХТ. К 15 мес увеличение было устойчивым лишь для hs-cTnI, GDF-15 и PIGF. MPO - ОР 1,38 (95% ДИ1,10;1,71); GDF-15 - ОР

1	2	3	4	5	6	7
					КТ события наблюдали <5% через 3 мес. и от 9,3% до 19,1% к концу исследования.	1,71 (95% ДИ: 1,15;2,55) и PIGF - ОР 3,78 (95% ДИ: 1,30;11,00) были связаны с КТ.
11	Yu A.F., et al, 2016 [63]	N=69 HER-2 позитивный РМЖ 53 (26–84) лет. Ме 21 (3-38) месяцев.	Паклитаксел Трастузумаб Пертузумаб	Tnl>0,06нг/мл и BNP>0,100 пг/мл; Определяли каждые 6 недель в 6 временных точках.	ФВ ЛЖ и GLS оценивали исходно и каждые 3 мес. Бессимптомная дисфункция ЛЖ наблюдалась у 2(3%) пациентов.	Tnl повысился у 3(4,3%), BNP у 2(3,0%) пациентов, ни у кого из них не наблюдали снижения ФВ ЛЖ.
12	Boekhout A.H., et al, 2016 [10] Многоцентровое РКИ.	HER-2 позитивный РМЖ N= 206 49 (25-69) лет. Рандомизация: Кандесартана 32мг/с и плацебо. Follow up 92 недели.	Трастузумаб после курса Антрациклина.	hs-cTnT, NTproBNP Исходно (до Трастузумаба), на 12,24,36,52,78 и 92 недели лечения	Снижение ФВ ЛЖ ≥15% или < 45% в период терапии Трастузумабом и 40 недель после завершения терапии. 2-х летний кумулятивный инцидент СС событий 0,28 (95% ДИ: 0,13; 0,40) в группе Кандесартана и 0,16 (95% ДИ: 0,08;0,22) в группе плацебо (P = 0,56).	hs-TnT и NTproBNP не были ассоциированы с изменением ФВ ЛЖ. Лечение Кандесартаном не оказывало влияния на уровень hs-cTnT и NTproBNP.
13	Zardavas D., et al, 2017 [66]	N=452 HER-2 позитивный РМЖ; 50 (24;75) лет.	Антрациклин и Трастузумаб.	Tnl>40ng/L TnT>14ng/L наблюдали у 13,6% и у 24,8% до лечения Трастузумабом	Первичная точка: ХСН ФК III-IV; снижение ФВ ЛЖ на 10% от исходной с ФВ ЛЖ<50%; смерть наблюдали у 2 пациентов; Вторичная точка: бессимптомная или симптомная ФК I-II дисфункция ЛЖ документирована у 31 больного (нормализовалась у 74%).	Уровни Tnl и TnT до начала лечения Трастузумабом предсказывали снижение ФВ ЛЖ ОР 4,52, p<0,001 и ОР 3,57 p<0,001.
14	Gulati G., et al, 2017 [31] РКИ (PRADA).	N=121 с РМЖ Изучали влияние Метопролола и Кандесартана на профиль биомаркеров и развитие дисфункции ЛЖ. Медиана наблюдения 21 месяц.	Эпирубицин: кумулятивная доза 240-400мг/м2.	Уровни сTnl, сTnT, BNP, NTproBNP, CRP, gal-3 увеличивались в период ХТ. Для сTnl, сTnT и CRP повышение было дозозависимым; В группе Метопролола показатели сTnl и сTnT был меньше.	ЭХОКГ, GLS; Изменение уровня биомаркеров не ассоциировалось с изменением функции ЛЖ.	Повышение уровня тропонина исходно и в ранние сроки от начала лечения не было предиктором поражения миокарда. Метопролол может ослабить раннее повреждение миокарда, но как это связано с развитием дисфункции ЛЖ в долгосрочной перспективе, пока неясно.

1	2	3	4	5	6	7
15	Kitayama H., et al, 2017 [34]	N=40 Средний возраст 55 (2,0) и 57 (4,3) лет.	Антрациклин и Трастузумаб.	hs-сTnTi BNP оценивали исходно и каждые 3 месяца в период ХТ;	Снижение ФВ ЛЖ > 10% от исходного оценивали каждые 3 мес. в период ХТ и каждые 6 мес в течение 1 года после ХТ; КТ наблюдали у 10% (n=4), получавших оба препарата.	Максимальный прирост уровня hs-сTnT и интеграл прироста от базового уровня были более надежными предикторами, чем абсолютное значение. Интеграл прироста hs-сTnT имел 100% чувствительность и специфичность для точки 0,070 нг/мес/мл.
16	Shafi A., et al, 2017 [55]	N=82 47(30-64 лет)	Антрациклин; Наблюдали 6 месяцев после завершения ХТ	Уровень сTnI оценивали сразу после ХТ и через 24 часа. ФВ ЛЖ измеряли исходно и каждые 3 месяца.	Уровень сTnI был повышен у 18(33%) пациентов. Всего у 6 (7%) пациентов наблюдали КТ осложнения, более часто в группе с повышенным уровнем сTnI (p<0,001).	В многомерном анализе с поправкой на все конфаундеры уровень сTnI был единственным предиктором КТ (95%ДИ 0,003546; 0,2535).
17	Cardinale D., et al, 2018 [14] Многоцентровое РКИ ICOS-One.	N=273 (PMЖ 76%) 51 (12) лет, Рандомизация в группы: Эналаприл всем и Эналаприл при повышении уровня Tn.	Эпирубицин 360 (270;360) мг/м ² ; Доксорубицин 240(240;240) мг/м ² .	TnT; hs-сTnT; TnI; hs-сTnI. Превышение диапазона нормальных значений для каждой лаборатории.	Снижение ФВ ЛЖ≥10% от исходной до <50%; Низкая однолетняя частота КТ событий 1,1%.	Пик повышения Tn наблюдался через 1 месяц, различий между группами не было - 23% и 26%, p=0,500. Рекомендуются стратегия назначения эналаприла в случае повышения уровня тропонина.
18	Ponde N., et al, 2018 [47] РКИ.	N=455 с HER2 позитивным PMЖ 50 (25-75) лет, follow up 60 месяцев.	Трастузумаб, Лапатиниб или их комбинация.	TnT и NT-proBNP измеряли исходно и на 18 неделе ХТ (перед операцией).	ХСН ФК III, IV NYHA, СС смерть; динамика ФВ ЛЖ>10% со снижением < 50% , подтвержденная через 3 недели, ХСН ФК I,II. Наблюдали 13 КТ событий у 11 пациентов.	TnT и proBNP не были ранними предикторами развития КТ у пациентов ранее не получавших антрациклины
19	Avila M.S., et al, 2018 [8] РКИ	N=200 с HER2 негативным PMЖ. Рандомизация в группы Карведилол и плацебо.	Антрациклин 240мг/м ² .	TnI < 0,04 ng/mL. Вторичная точка: динамика уровня TnI, BNP.	Первичная точка: снижение ФВ ЛЖ ≥10% за 6 мес лечения.	Как по первичной (14,5% и 13,5%, p=1,0), так и по вторичной конечной точке исследований разницы между группами не было. В группе Карведилола был более низкий уровень TnI (p=0,003), и реже развивалась ДДЛЖ (p=0,039).

1	2	3	4	5	6	7
20	Авалян А.А. и др., 2018 [1]	N=119 с тройным негативным фенотипом РМЖ Средний возраст 48,8 (10,9) лет.	1 группа, n=54, кумулят. доза доксирубина 200 мг/м ² ; 2 группа, n=65, кумулят. 320 мг/м ²	hs-cTnT и NT-proBNP. Во 2 группе уровень hs-cTnT был значимо выше, чем в первой после ХТ.	Снижение ФВ >10% от исходного уровня наблюдали в первой группе 16,9% и 31,4% во 2 группе; Снижение GLS >15% наблюдали в 18,5% и 33,3%, соответственно. Клинически значимой ХСН не было.	Пациенты с РМЖ и АГ составили группу повышенного риска развития субклинической КТ, особенно при применении высоких доз антрациклинов.
21	Dhir V., et al, 2019 [21]	РМЖ HER2 позитивный N=41. 51,7 (10,8) лет.	Трастузумаб, терапия антрациклином предшествовала у 56,1% пациентов	hsTnI<0,40 мг/л NT-BNP исходно, через 6,12,18 мес. от начала терапии.	КТ определяли как снижение ФВЛЖ≥15% от исходной или <50; симптомы ХСН ФК III и IV NYHA	Уровень hs-cTnI не был связан с изменениями функции или объема ЛЖ в любой период ХТ. Динамика уровня NT-BNP коррелировала с изменением объема ЛЖ.
22	Mahjoob M.P., et al, 2019 [36]	N=52, из них с РМЖ - 31. 44,3 (18-69) лет.	Адриамицин - кумулятивная доза 240-360 мг/м ² ; Идарубицин - кумулятивная доза 36 мг/м ² .	hs-cTnI>19 нг/л; NT-proBNP>300 пг/мл оценивали исходно и через 3 мес после завершения 1 курса ХТ.	ЭХОКГ исходно, 4 и 12 неделя после завершения 1 курса ХТ. Оценивали снижение ФВ ЛЖ >10% или <53%, глобальный продольный и сегментарный стрейн; 5 (9,6%) развили КТ.	Исходный уровень hs-cTnI для предсказания КТ (cut off 17 ng/L) AUC 0,940; Se 100%, Sp78,7%. Уровень hs-cTnI через 4 недели (cut off 29 ng/L) AUC 0,979; Se 100%, Sp 91,5%.
23	Goel S. et al, 2019 [30]	HER2 позитивный РМЖ n=217. Возраст Me 52 (28-77) лет.	Антрациклин и Трастузумаб.	TnT и NT pro-BNP, измеренные исходно, после ХТ Антрациклином и каждые 3 мес. в период терапии Трастузумабом.	Клинические и ЭХОКГ критерии КТ документированы у 18 (8,3%) пациентов.	В многомерном анализе риск развития КТ был выше ОР 3,9 (95% ДИ 2,0-7,8) у лиц с более низкой базовой ФВ ЛЖ, а также с увеличением разницы между базовой и ФВ ЛЖ после терапии Антрациклином ОР 7,9 (95% ДИ 3,2;19,7).
24	Demissei B.G., et al, 2019 [20]	N=323. 48 (41;57) лет. Максимум наблюдения 3,7 лет.	Доксорубин и/или Трастузумаб.	hs-cTnT>14нг/л, NT-proBNP, МРО, PIGF, GDF-15.	Снижение ФВ ЛЖ ≥10% при абсолютном снижении ФВ ЛЖ<50%.	hs-cTnT ОР2,01 (95% ДИ 1,00;4,06); NT-proBNP ОР1,56 (95% ДИ 1,32;1,84); МРО ОР1,28 (95% ДИ 1,04;1,57) были связаны с КТ у пациентов, которые получали Трастузумаб после антрациклина. Cut off hs-cTnT >14ng/l Se 60,3%; Sp 62,5%.
25	Ben Kridis W., et al, 2020 [9]	N=50. HER2 позитивный РМЖ. 49,64 (8,52) лет.	Трастузумаб; У 76% предшествовало лечение Антрациклином в дозе 310mg/м ² .	cTnI и NT pro-BNP исходно и каждые 3 месяца в течение 15 месяцев.	Асимптомное снижение ФВ ЛЖ <15% от базового или <10% с ФВ ЛЖ < 50% или снижение > 15% GLS.	Предикторы КТ (измерения, выполнены после лечения Антрациклином): снижение ФВ ЛЖ ≤8,5% Se 100%, Sp 88%, PPV 58%, NPV 100%;

1	2	3	4	5	6	7
					КТ наблюдалась у 7 (14%) пациентов, из них в 2 (4%) случаях симптомная ХСН в среднем через 9 (3;15) месяцев.	GLS ЛЖ <-19,4% Se 71%, Sp 74%, PPV 36%, NPV 94,4%; Log Tnl<-4,76 ng/ml - Se 86%, Sp 80%, PPV 67%, NPV 98%; NT pro-BNP>28,5 пг/мл Se 100%, Sp 81%, PPV 47%, NPV 100%.
26	Slowik A., et al, 2020 [57] РКИ.	N=96, Me возраста 47 лет. Рандомизация Рамиприл и плацебо. Follow up 1 год.	Адьювантная ХТ Антрациклином	Уровень сТnl>0,01нг/л встречался в группах в 6,3% и 6,9% случаев, p=0,920. Уровень NT-проBNP был выше в группе плацебо и оставался неизменным в группе Рамиприла (p=0,003).	Снижение ФВ 10% наблюдали в 6,3% в группе Рамиприла и 18,5% в группе плацебо (p=0,15). Случаев ХСН, СС смерти, снижения ФВ ЛЖ<50% не было.	Повышение уровня сТnl не было связано с результатами ЭХОКГ через 1 год наблюдения. Изменение уровня NT-проBNP лучше оценивало протективное действие Рамиприла.
27	Ruger A.M., et al, 2020 [50] Gepar Octo-GBG 84.	N=853 с РМЖ. 47,9 (10,4) лет.	Эпирубицин или липосомальный Доксорубицин, при HER2 позитивном РМЖ дополнительно Трастузумаб.	hs-сТnТ>14 нг/л NT-проBNP.	Снижение ФВ ЛЖ > 10% наблюдали у 119 (12,9%); ФВ ЛЖ снизилась <50% у 15 (1,8%).	Уровень hs-сТnТ повышался с самого начала и был выше в группе с КТ (p=0,02), особенно в группе Эпирубицина (p=0,001). В многовариантном анализе hs-сТnТ, измеренный через 6, недель от начала ХТ не был предиктором КТ в отличие от гемоглобина (ОР 1,31 (95% ДИ:1,05;1,63) и NTproBNP ОР 1,03 (95% ДИ:1,01;1,06).
<p><i>Примечание:</i> gal-3 - galectin-3; GDF-15 - growth differentiation factor 15; hs-cTnl - high-sensitivity troponin I; hsCRP - high-sensitivity C-reactive protein; miRNAs - circulating microRNAs; MPO – myeloperoxidase; NT-proBNP - N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NPV – negative prognostic value; PIGF - placental growth factor; PPV – positive prognostic value; PRA – plasma rennin activity; sFlt-1 - soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1; sST2 - soluble ST2; ST2 - interleukin family member; Se – Sensitivity; Sp – Specificity; сТnl – cardiac troponin I; сТnТ – cardiac troponin.T</p>						

Дискуссия.

Нами было проанализировано 27 исследований, в которых одновременно мониторировали уровень тропонина и показатели эхокардиографии у пациентов с РМЖ с целью ранней диагностики кардиотоксических осложнений ХТ антрациклинами и/или Трастузумабом. Исследования выполнены в период с 2010г. по 2020 г.

Тропонин является надежным и специфичным маркером повреждения кардиомиоцитов [49], а эхокардиография признается приемлемым методом для ранней диагностики дисфункции миокарда [65].

В представленных исследованиях изучалось прогностическое значение тропонина по отношению к суррогатной конечной точке – снижение ФВ ЛЖ >10% от исходного уровня, либо снижение абсолютного значения <55% для бессимптомной и снижение ФВ ЛЖ >5%, менее чем 55% для симптомной ХСН [18,65]. Более строгие исходы, такие как СС смерть, развитие ХСН, были доступны в ограниченном количестве исследований, что было связано как с небольшим количеством участников в исследовании, так и небольшой длительностью наблюдения.

Частота бессимптомной и симптомной дисфункции левого желудочка в приведенных исследованиях варьировала от 1,1 до 32%. Самая высокая частота событий и снижение ФВ ЛЖ наблюдалась у пациентов со стойким повышением уровня тропонина.

Антрациклины оказывают КТ действие через окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию, которые в свою очередь вызывают повреждение миокарда и гибель кардиомиоцитов [39]. Известно, что повышенный уровень тропонина I напрямую связан с дозой антрациклина [61]. В исследовании с включением 2625 пациентов (из них 51% с РМЖ), на каждые 50 мг/м² антрациклина риск КТ осложнений увеличивался на 9%, медиана развития осложнений составила 3,5 месяца [15].

В исследовании *Sawaya H. et al.*, 2011г., предсказательная ценность тропонина I через 3 месяца ХТ антрациклинами имела чувствительность 67%, специфичность 82% [52]. Связь между динамикой уровня тропонина I и развитием КТ осложнений - ОР 1,38 (95%ДИ:1,05;1,81) показали в своей работе *Ky B. et al.*, 2014 г [35]. В целом у лиц со стойким повышением уровня тропонина I наблюдалась более выраженная дисфункция левого желудочка и более высокая частота СС событий по сравнению с теми, чей уровень тропонина был преходящим. У пациентов с РМЖ, получающих ХТ антрациклинами, назначение эналаприла, основанное на повышении уровня тропонина, может оказаться полезным для профилактики дисфункции левого желудочка [14].

Трастузумаб (Герцептин) оказывает КТ действие через HER2-рецепторы, которые находятся не только на опухолевых клетках, но и в трубчатых кардиомиоцитах. Трубочки меняют свою функциональную активность, что стимулирует выделение кальция из саркоплазматического ретикулума и приводит к апоптозу кардиомиоцитов.

В исследовании *Cardinale D., et al.*, 2010 г., тропонина I > 0,08 нг/мл был предиктором развития

трастузумаб-индуцированной кардиомиопатии - ОР 17,6 (95%ДИ: 8,89;35,0). У пациентов с предшествующей терапией антрациклином Трастузумаб усугублял повреждение кардиомиоцитов, вызывая их гибель с развитием токсической кардиомиопатии ОР 3,25(95%ДИ:0,93;11,4) [16].

В более поздней публикации от 2012 г., *Sawaya H., et al.* уточнили, что повышение уровня hs-cTnI (≥ 30 пг / мл) по завершению лечения антрациклинами предсказывало развитие дисфункции левого желудочка ($p=0,04$). Вместе с тем, ни повышенный уровень NT-proBNP, ни стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST2) не прогнозировали развитие поздней кардиотоксичности ($P = 0,39$ и $P = 0,78$ соответственно) [53]. В исследовании *Kitayama H., et al.*, 2017г. лечение Трастузумабом после антрациклина приводило к развитию КТ осложнений у 10% пациентов с РМЖ. В отношении тропонина, исследователи выяснили, что прирост концентрации тропонина и интеграл прироста тропонина от базового уровня были более надежными предикторами развития кардиотоксичности, по сравнению с абсолютным значением тропонина [34].

В работе *Zardavas D., et al.*, 2017, изучалось действие двух биомаркеров, тропонина и NT-proBNP. Исследователи показали, что повышенный уровень cTnI или cTnT перед началом лечения трастузумабом связаны с повышенным риском трастузумаб-индуцированной КТ. Подобный вывод для NT-proBNP не мог быть сделан из-за отсутствия четко установленного порога подъема уровня этого биомаркера, но у лиц с трастузумаб-индуцированной КТ наблюдали более высокий прирост NT-proBNP от исходного уровня, по сравнению с пациентами без КТ [66].

В исследовании HERA наблюдали 533 женщин, получавших трастузумаб при HER2 положительном РМЖ, после исключения из анализа пациентов с отсутствием показателей биомаркеров, данные 452 пациентов (самое крупное исследование с Трастузумабом) были обработаны статистическими методами. Повышение TnI >40 нг/л и TnT >14 нг/л до начала лечения Трастузумабом были связаны со значительным снижением ФВ ЛЖ ОР 4,52 для TnI и ОР 3,57 для TnT, тогда как наблюдение за уровнем тропонина в период лечения трастузумабом не было информативным [66].

cTnI считается более полезным маркером повреждения миокарда, в сравнении с cTnT, который не связан напрямую с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но тесно связан с риском смерти [64]. С появлением и внедрением в клиническую практику hs-cTn стало возможным выявление тропонина вначале у 50–75% (I поколение), затем у 75–95% (II поколение), и, наконец, у 95% населения (III поколение) [6]. Несмотря на очевидное преимущество введения во врачебную практику hs-cTn, платой за высокую чувствительность метода стало снижение его специфичности, а следовательно, трудности в интерпретации полученных результатов. Важно отметить, что 2% популяции имеет уровень hs-cTn, превышающий 99-й перцентиль. При

наблюдении за этой группой населения исследователи обнаружили у них поражения коронарных артерий, гипертрофию левого желудочка, сердечную и почечная недостаточность, сахарный диабет, а также их комбинации и пришли к выводу о том, что независимо от причины, повышенный уровень hs-сТп является прогностически неблагоприятным фактором [51].

Существуют исследования, в которых тропонин не был предиктором развития бессимптомной или симптомной ХСН. *Ruger A.M., et al.* оценили данные обследования 853 пациентов с ранней стадией РМЖ. Пациенты получали в течение 18 недель неоадьювантную терапию усиленной дозы эписрубицина, паклитаксела и циклофосфамида ($n = 424$), или паклитаксел, непегилированный доксорубин, а при тройном негативном РМЖ назначали паклитаксел, непегилированный доксорубин, карбоплатин ($n = 429$). Пациенты с положительным результатом на HER2 ($n = 354$) получали дополнительно таргетную терапию (моноклональные антитела). Методы исследования включали эхокардиографию, электрокардиографию, параметры гемодинамики, определение уровня NT-проBNP и hs-сТп. У 119 (12,9%) пациентов наблюдались кардиотоксические осложнения во время терапии, причем независимо от схемы лечения ($P = 0,31$). Небольшое, но значительное увеличение NT-проBNP на ранних этапах лечения наблюдали у пациентов, с развитием дисфункции миокарда по сравнению с пациентами без таковых, у которых NT-проBNP повышался только к концу терапии ($P = 0,04$), hs-сТп рано повышался в обеих группах. В многовариантном логистическом регрессионном анализе NT-проBNP OR 1,03(95% ДИ:1,01–1,06) и гемоглобин OR 1,31(95% ДИ:1,05–1,63), измеренные через 6 недель от начала лечения, были значительно связаны с КТ осложнениями, тогда как hs-сТп не проявил себя в качестве предиктора КТ [50].

Michel L., et al провели метаанализ, включавший 61 исследование и 5691 пациентов. Противоопухолевая терапия ассоциировалась с увеличением уровня тропонина ОР 14,3 (95%ДИ: 6,0;34,1; $n=3049$). Пациенты с повышенным уровнем тропонина после ХТ антрациклинами или ингибиторами HER-2 имели высокий риск развития дисфункции ЛЖ ОР 11,9 (95% ДИ: 4,4;32,1; $n= 2163$). Отрицательная прогностическая ценность тропонина для обнаружения дисфункции ЛЖ в этом метаанализе была 93% [40].

Механизмы повышения уровня тропонина при антрациклин–опосредованной и трастузумаб–опосредованной КТ продолжают изучаться, но ясно, что повреждение миокарда после ХТ не связано с ишемией миокарда [19]. В отличие от больных с острым инфарктом миокарда, пациенты, получающие ХТ, нуждаются в длительном мониторинге уровня тропонина. Мониторинг уровня тропонина увеличивает расходы на лечение, но позволяет выделить пациентов, которым необходимо будет проводить более строгий контроль состояния СС системы с помощью визуализирующих методик, в том числе с оценкой глобальной продольной деформации ЛЖ [44,58].

Данный подход признается исследователями наиболее перспективным, так как позволит выявить КТ на субклиническом этапе и назначить профилактическую терапию, направленную на замедление прогрессирования дисфункции ЛЖ и предотвратить прерывание жизненно важной противоопухолевой терапии [7]. С другой стороны, большинство пациентов с отрицательным тропонином не будут требовать длительного наблюдения кардиолога и проведения дорогостоящих визуализирующих методов исследования [18]. Мониторинг уровня тропонина для оценки КТ антрациклинов или комбинации антрациклина в сочетании с Трастузумабом является минимально инвазивным, менее дорогим, интерпретация данных не зависит от опыта оператора, что позволяет избежать вариабельности результатов по сравнению с мониторингом ФВ ЛЖ при эхокардиографическом исследовании [12].

Сердечные биомаркеры могут быть информативными на разных стадиях лечения РМЖ: до начала лечения РМЖ для оценки исходного риска и планирования первичной профилактики; во время лечения для мониторинга ранней КТ и для скрининга поздней КТ у пациентов, завершивших ХТ. На сегодняшний день алгоритмы ведения пациентов на основе уровня тропонина не являются стандартизированными. Учитывая многофакторные процессы, приводящие к гибели кардиомиоцитов, исследователи выдвигают идею о необходимости создания панели биомаркеров.

Широкий спектр кардиотоксичности требует комплексной оценки, скорее всего мониторинг только уровня тропонина будет недостаточным. Воспаление является общим патофизиологическим механизмом, лежащим в основе, как СС заболеваний, так и злокачественных новообразований, поэтому определение уровня маркеров воспаления признается важным для выявления КТ. В качестве прогностических биомаркеров, наряду с тропонином и NT-проBNP, исследуются миелопероксидаза (MPO), фактор дифференцировки роста -15 (GDF-15), плацентарный фактор роста (PlGF), топоизомераза 2 β , miR-208b, miR-34a и miR-150[5]. Все больше исследователей приходит к мнению, что создание панели биомаркеров приведет к повышению чувствительности и специфичности моделей для раннего обнаружения КТ осложнений ХТ антрациклинами и / или Трастузумабом, что позволит онкологам своевременно изменять схемы ХТ, а кардиологам назначать кардиопротективное лечение.

Заключение

Пациенты с РМЖ, получающие терапию антрациклинами и последующую терапию Трастузумабом, составляют почти треть всех больных РМЖ. Они имеют наибольший риск развития кардиотоксических осложнений. Мониторинг уровня тропонина у данной категории пациентов обосновано, имеет прогностический потенциал и должно проводиться всем пациентам.

Ряд биомаркеров, как NT-проBNP, BNP, MPO, GDF-15, PlGF и другие могут быть полезными для раннего обнаружения дисфункции миокарда. В целом, идея

создания панели биомаркеров для раннего обнаружения кардиотоксических эффектов химиотерапии РМЖ признается большинством исследователей.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках научного проекта с грантовым финансированием Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан «Разработка Программы ранней диагностики и лечения кардиотоксических осложнений, вызванных химиотерапией рака молочной железы» (ИРН AP09259524).

Вклад авторов:

Тлегенова Ж.Ш. – разработка концепции и дизайна исследования, обзор литературы, написание 1 варианта статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Жолдин Б.К., Гендлин Г.Е. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Балмагамбетова С.К. – обзор литературы, написание 1 варианта статьи, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Курманалина Г.Л., Талипова И.Ж. – обзор литературы, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Литература:

1. Аваян А.А., Ощелкова Е.В., Саидова М.А., Шитов В.Н., Глазкова Е.В., Стенина М.Б., Чазова И.Е. Оценка субклинической кардиотоксичности антрациклинсодержащей химиотерапии рака молочной железы в зависимости от кумулятивной дозы доксорубина и исходного уровня артериального давления // Системные гипертензии. 2018. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-subklinicheskoy-kardiotoksichnosti-antratsiklinsoderzhashey-himioterapii-raka-molochnoy-zhelezy-v-zavisimosti-ot> (дата обращения: 30.05.2021).
2. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В., Школьник Л.Д., Селезнева М.Г. Кардионкология: современные аспекты диагностики сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии // Сердечная недостаточность. 2016. 17(6). С. 383-387. doi: 10.18087/rhfj.2016.6.2327.
3. Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики // РКЖ. 2017. №3 (143). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-vzglyad-na-kardiotoksichnost-himioterapii-onkologicheskikh-zabolevaniy-vklyuchayushey-antratsiklinovyye-antibiotiki> (дата обращения: 21.05.2021).
4. Altena R., Perik P.J., van Velthuisen D.J., de Vries E.G., Gietema J.A. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection // *Lancet Oncol.* 2009; 10(4). P. 391-399. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70042-7.
5. Ananthan K., Lyon A.R. The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology // *J Cardiovasc Transl Res.* 2020. 13(3). P. 431-450. doi: 10.1007/s12265-020-10042-3.
6. Apple F.S. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard // *Clin Chem.* 2009. 55(7). P. 1303-1306. doi: 10.1373/clinchem.2009.128363.
7. Armenian S.H., Lacchetti C., Barac A., Carver J., Constine L.S., Denduluri N., Dent S., Douglas P.S., et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline // *J Clin Oncol.* 2017. 35(8). P. 893-911. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400.
8. Avila M.S., Ayub-Ferreira S.M., de Barros Wanderley M.R. Jr., das Dores Cruz F., Gonçalves Brandão S.M., Rigaud V.O.C., Higuchi-Dos-Santos M.H., et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial // *J Am Coll Cardiol.* 2018. 71(20). P. 2281-2290. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.049.
9. Ben Kridis W., Sghaier S., Charfeddine S., Toumi N., Daoud J., Kammoun S., Khanfir A. A Prospective Study About Trastuzumab-induced Cardiotoxicity in HER2-positive Breast Cancer // *Am J Clin Oncol.* 2020. 43(7). P. 510-516. doi: 10.1097/COC.0000000000000699.
10. Boekhout A.H., Gietema J.A., Milojkovic Kerklaan B., van Werkhoven E.D., Altena R., Honkoop A., Los M., Smit W.M., Nieboer P., Smorenburg C.H., et al. Angiotensin II-Receptor Inhibition With Candesartan to Prevent Trastuzumab-Related Cardiotoxic Effects in Patients With Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncol.* 2016. 2(8). P.1030-1037. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1726.
11. Bowles E.J., Wellman R., Feigelson H.S., Onitilo A.A., Freedman A.N., Delate T., Allen L.A., Nekhlyudov L., Goddard K.A., Davis R.L., et al. Pharmacovigilance Study Team. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study // *J Natl Cancer Inst.* 2012. 104(17). P. 1293-1305. doi: 10.1093/jnci/djs317.
12. Bracun V., Aboumsallem J.P., van der Meer P., de Boer R.A. Cardiac Biomarkers in Patients with Cancer: Considerations, Clinical Implications, and Future Avenues // *Curr Oncol Rep.* 2020. 22(7). 67. doi: 10.1007/s11912-020-00930-x.
13. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* 2018. 68(6). P. 394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
14. Cardinale D., Ciceri F., Latini R., Franzosi M.G., Sandri M.T., Civelli M., Cucchi G., Menatti E., Mangiavacchi M., Cavina R., et al. ICOS-ONE Study Investigators. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial // *Eur J Cancer.* 2018. 94. P. 126-137. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.005.
15. Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G., Tedeschi I., Meroni C.A., Veglia F., Civelli M., Lamantia G., Colombo N., Curigliano G., Fiorentini C., Cipolla C.M. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy // *Circulation.* 2015. 131(22). P. 1981-1988. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
16. Cardinale D., Colombo A., Torrisi R., Sandri M.T., Civelli M., Salvatici M., Lamantia G., Colombo N., Cortinovis

- S., Dessanai M.A., Nolè F., Veglia F., Cipolla C.M. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation // *J Clin Oncol*. 2010. 28(25). P. 3910-3916. doi: 10.1200/JCO.2009.27.3615.
17. Colombo A, Cipolla C, Beggiato M, Cardinale D. Cardiac toxicity of anticancer agents // *Curr Cardiol Rep*. 2013. 15(5). 362. doi: 10.1007/s11886-013-0362-6.
18. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., Ganatra S., Barac A., Blaes A., Herrmann J., Porter C., Lyon A.R., Lancellotti P. et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations // *Ann Oncol*. 2020. 31(2). P. 171-190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
19. de Lemos J.A., Drazner M.H., Omland T., Ayers C.R., Khera A., Rohatgi A., Hashim I., Berry J.D., Das S.R., Morrow D.A., McGuire D.K. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population // *JAMA*. 2010. 304(22). P. 2503-12. doi: 10.1001/jama.2010.1768.
20. Demissei B.G., Hubbard R.A., Zhang L., Smith A.M., Sheline K., McDonald C., Narayan V., Domchek S.M., DeMichele A., Shah P., et al. Changes in Cardiovascular Biomarkers With Breast Cancer Therapy and Associations With Cardiac Dysfunction // *J Am Heart Assoc*. 2020. 9(2). e014708. doi: 10.1161/JAHA.119.014708.
21. Dhir V., Yan A.T., Nisenbaum R., Sloninko J., Connelly K.A., Barfett J., Haq R., Kirpalani A., Chan K.K.W., Petrella T.M., Brezden-Masley C. Assessment of left ventricular function by CMR versus MUGA scans in breast cancer patients receiving trastuzumab: a prospective observational study // *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019. 35(11). P. 2085-2093. doi: 10.1007/s10554-019-01648-z.
22. Eggers K.M., Lindahl B., Melki D., Jernberg T. Consequences of implementing a cardiac troponin assay with improved sensitivity at Swedish coronary care units: an analysis from the SWEDHEART registry // *Eur Heart J*. 2016. 37(30). P. 2417-24. doi: 10.1093/eurheartj/ehw029.
23. Ewer M.S., Ewer S.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments // *Nat Rev Cardiol*. 2015. 12(9). P. 547-558. doi: 10.1038/nrcardio.2015.65.
24. Fallah-Rad N., Walker J.R., Wassef A., Lytwyn M., Bohonis S., Fang T., Tian G., Kirkpatrick I.D., Singal P.K., Krahn M., Grenier D., Jassal D.S. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy // *J Am Coll Cardiol*. 2011. 57(22). P. 2263-70. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.063.
25. Farmakis D., Mueller C., Apple F.S. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population // *Eur Heart J*. 2020. 41(41). P. 4050-4056. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa083.
26. Feola M., Garrone O., Ocelli M., Francini A., Biggi A., Visconti G., Albrile F., Bobbio M., Merlano M. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide // *Int J Cardiol*. 2011. 148(2). P. 194-198. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.09.564.
27. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview // *Int J Cancer*. 2021. Apr 5. doi: 10.1002/ijc.33588.
28. Gavila J., Seguí M.Á., Calvo L., López T., Alonso J.J., Farto M., Sánchez-de la Rosa R. Evaluation and management of chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer: a Delphi study // *Clin Transl Oncol*. 2017. 19(1). P. 91-104. doi: 10.1007/s12094-016-1508-y.
29. Germaat S.A.M., Ho P.J., Rijnberg N., Emaus M.J., Baak L.M., Hartman M., Grobbee D.E., Verkooyen H.M. Risk of death from cardiovascular disease following breast cancer: a systematic review // *Breast Cancer Res Treat*. 2017. 164(3). P. 537-555. doi: 10.1007/s10549-017-4282-9.
30. Goel S., Liu J., Guo H., Barry W., Bell R., Murray B., Lynch J., Bastick P., Chantrill L., Kiely B.E., Abdi E., et al. Decline in Left Ventricular Ejection Fraction Following Anthracyclines Predicts Trastuzumab Cardiotoxicity // *JACC Heart Fail*. 2019. 7(9). P. 795-804. doi: 10.1016/j.jchf.2019.04.014.
31. Gulati G., Heck S.L., Røsjø H., Ree A.H., Hoffmann P., Hagve T.A., Norseth J., Gravdehaug B., Steine K., Geisler J., Omland T. Neurohormonal Blockade and Circulating Cardiovascular Biomarkers During Anthracycline Therapy in Breast Cancer Patients: Results From the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) Study // *J Am Heart Assoc*. 2017. 6(11). e006513. doi: 10.1161/JAHA.117.006513.
32. Hamo C.E., Bloom M.W., Cardinale D., Ky B., Nohria A., Baer L., Skopicki H., Lenihan D.J., Gheorghide M., Lyon A.R., Butler J. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 2: Prevention, Treatment, Guidelines, and Future Directions // *Circ Heart Fail*. 2016. 9(2). e002843. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002843.
33. Jensen B.V., Skovsgaard T., Nielsen S.L. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients // *Ann Oncol*. 2002. 13(5). P. 699-709. doi: 10.1093/annonc/mdf132.
34. Kitayama H., Kondo T., Sugiyama J., Kurimoto K., Nishino Y., Kawada M., Hirayama M., Tsuji Y. High-sensitive troponin T assay can predict anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients // *Breast Cancer*. 2017. 4(6). P. 774-782. doi: 10.1007/s12282-017-0778-8.
35. Ky B., Putt M., Sawaya H., French B., Januzzi J.L., Sebag I.A., Plana J.C., Cohen V., Banchs J., Carver J.R., et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab // *J Am Coll Cardiol*. 2014. 63(8). P. 809-816. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.061.
36. Mahjoob M.P., Sheikholeslami S.A., Dadras M., Mansouri H., Haghi M., Naderian M., Sadeghi L., Tabary M., Khaheshi I. Prognostic Value of Cardiac Biomarkers Assessment in Combination with Myocardial 2D Strain Echocardiography for Early Detection of Anthracycline-Related Cardiac Toxicity // *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2020. 20(1). P. 74-83. doi: 10.2174/1871529X19666190912150942.
37. Mantarro S., Rossi M., Bonifazi M., D'Amico R., Blandizzi C., La Vecchia C., Negri E., Moja L. Risk of

- severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer // *Intern Emerg Med*. 2016. 11(1). P. 123-40. doi: 10.1007/s11739-015-1362-x.
38. McArthur H.L., Rugo H., Nulsen B., Hawks L., Grothusen J., Melisko M., Moasser M., Paulson M., Traina T., Patil S., Zhou Q., Steingart R., et al. A feasibility study of bevacizumab plus dose-dense doxorubicin-cyclophosphamide (AC) followed by nanoparticle albumin-bound paclitaxel in early-stage breast cancer // *Clin Cancer Res*. 201. 17(10). P. 3398-3407. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1969.
39. McGowan J.V., Chung R., Maulik A., Piotrowska I., Walker J.M., Yellon D.M. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2017. 31(1). P. 63–75. doi: 10.1007/s10557-016-6711-0.
40. Michel L., Mincu R.I., Mahabadi A.A., Settlemier S., Al-Rashid F., Rassaf T., Totzeck M. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis // *Eur J Heart Fail*. 2020. 22(2). P. 350-361. doi: 10.1002/ehf.1631.
41. Morris P.G., Chen C., Steingart R., Fleisher M., Lin N., Moy B., Come S., Sugarman S., Abbruzzi A., Lehman R., et al. Troponin I and C-reactive protein are commonly detected in patients with breast cancer treated with dose-dense chemotherapy incorporating trastuzumab and lapatinib // *Clin Cancer Res*. 2011. 17(10). P. 3490-3499. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1359.
42. Moslehi J.J. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies // *The New England Journal of Medicine*. 2016. 375(15). P. 1457–1467. doi: 10.1056/NEJMra1100265.
43. O'Brien P.J. Cardiac troponin is the most effective translational safety biomarker for myocardial injury in cardiotoxicity // *Toxicology*. 2008. 245(3). P. 206-18. doi: 10.1016/j.tox.2007.12.006.
44. Oikonomou E.K., Kokkinidis D.G., Kampaktis P.N., Amir E.A., Marwick T.H., Gupta D., Thavendiranathan P. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Cardiol*. 2019. 4(10). P. 1007-1018. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2952.
45. Patnaik J.L., Byers T., DiGiuseppi C., Dabelea D., Denberg T.D. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study // *Breast Cancer Res*. 2011. 13(3). R64. doi: 10.1186/bcr2901.
46. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., 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 Cardiovasc Imaging*. 2014. 15(10). P. 1063-1093. doi: 10.1093/ehjci/jeu192.
47. Ponde N., Bradbury I., Lambertini M., Ewer M., Campbell C., Ameels H., Zardavas D., Di Cosimo S., Baselga J., Huober J., et al. Cardiac biomarkers for early detection and prediction of trastuzumab and/or lapatinib-induced cardiotoxicity in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: a NeoALTT0 sub-study (BIG 1-06) // *Breast Cancer Res Treat*. 2018. 168(3). P. 631-638. doi: 10.1007/s10549-017-4628-3.
48. Putt M., Hahn V.S., Januzzi J.L., Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., Picard M.H., Carver J.R., Halpern E.F., Kuter I., et al. Longitudinal Changes in Multiple Biomarkers Are Associated with Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Treated with Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab // *Clin Chem*. 2015. 61(9). P. 1164-1172. doi: 10.1373/clinchem.2015.241232.
49. Reagan W.J. Troponin as a biomarker of cardiac toxicity: past, present, and future // *Toxicol Pathol*. 2010. 38(7). P. 1134-1137. doi: 10.1177/0192623310382438.
50. Ruger A.M., Schneeweiss A., Seiler S., Tesch H., van Mackelenbergh M., Marme F., Lubbe K., Sinn B., Karn T., Stickeler E., et al. Cardiotoxicity and Cardiovascular Biomarkers in Patients With Breast Cancer: Data From the Gepar Octo-GBG 84 Trial // *J Am Heart Assoc*. 2020. 9(23). e018143. doi: 10.1161/JAHA.120.018143.
51. Saunders J.T., Nambi V., de Lemos J.A., Chambless L.E., Virani S.S., Boerwinkle E., Hoogeveen R.C., Liu X., Astor B.C., Mosley T.H., et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Circulation*. 2011. 123(13). P. 1367-1376. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.005264.
52. Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., Januzzi J.L., Ky B., Cohen V., Gosavi S., Carver J.R., Wieggers S.E., Martin R.P., Picard M.H., et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients // *Am J Cardiol*. 2011. 107(9). P. 1375-1380. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.01.006.
53. Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., Januzzi J.L., Ky B., Tan T.C., Cohen V., Banchs J., Carver J.R., Wieggers S.E., et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab // *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012. 5(5). P. 596-603. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
54. Schwartz R.G., Jain D., Storozyński E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively // *J Nucl Cardiol*. 2013. 20(3). P. 443–464. doi: 10.1007/s12350-013-9707-1.
55. Shafi A., Siddiqui N., Imtiaz S., Din Sajid M.U. Left Ventricular Systolic Dysfunction Predicted By Early Troponin I Release After Anthracycline Based Chemotherapy In Breast Cancer Patients // *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2017. 29(2). P. 266-269.
56. Slamon D., Eiermann W., Robert N., Pienkowski T., Martin M., Press M., Mackey J., Glaspy J., Chan A., Pawlicki M., et al. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer // *N Engl J Med*. 2011. 365(14). P. 1273-83. doi: 10.1056/NEJMoa0910383.
57. Słowik A., Jagielski P., Potocki P., Streb J., Ochendusko S., Wysocki P., Gajos G., Konduracka E. Anthracycline-induced cardiotoxicity prevention with angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in women with low-risk breast cancer: results of a prospective

randomized study // *Kardiol Pol.* 2020. 78(2). P. 131-137. doi: 10.33963/KP.15163.

58. *Steingart R.M., Chandrashekar Y., Marwick T.H.* Imaging in Cardio-Oncology: Where Are We and Where Should We Be Going? // *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018. 11(8). P. 1209-1211. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.07.001.

59. *Suter T.M., Ewer M.S.* Cancer drugs and the heart: importance and management // *Eur Heart J.* 2013. 34(15). P. 1102-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehs181.

60. *Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S.* Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials // *Cancer.* 2003. 97(11). P. 2869-2879. doi: 10.1002/cncr.11407.

61. *Tzolos E., Adamson P.D., Hall P.S., Macpherson I.R., Oikonomidou O., MacLean M., Lewis S.C., McVicars H., Newby D.E., Mills N.L., Lang N.N., Henriksen P.A.* Dynamic Changes in High-Sensitivity Cardiac Troponin I in Response to Anthracycline-Based Chemotherapy // *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2020. 32(5). P. 292-297. doi: 10.1016/j.clon.2019.11.008.

62. *van Boxtel W., Bulten B.F., Mavinkurve-Groothuis A.M., Bellersen L., Mandigers C.M., Joosten L.A., Kapusta L., de Geus-Oei L.F., van Laarhoven H.W.* New biomarkers for early detection of cardiotoxicity after treatment with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide // *Biomarkers.* 2015. 20(2). P. 143-148. doi: 10.3109/1354750X.2015.1040839.

63. *Yu A.F., Manrique C., Pun S., Liu J.E., Mara E., Fleisher M., Patil S., Jones L.W., Steingart R.M., Hudis C.A., Dang C.T.* Cardiac Safety of Paclitaxel Plus Trastuzumab and Pertuzumab in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer // *Oncologist.* 2016. 21(4). P. 418-424. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0321.

64. *Welsh P., Preiss D., Hayward C., Shah A.S.V., McAllister D., Briggs A., Boachie C., McConnachie A., Padmanabhan S., Welsh C., Woodward M., Campbell A., Porteous D., Mills N.L., Sattar N.* Cardiac Troponin T and Troponin I in the General Population // *Circulation.* 2019. 139(24). P. 2754-2764. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038529.

65. *Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., Aboyans V., Asteggiano R, et al.* Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. 2016. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines:

The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur J Heart Fail.* 2017. 19(1). P. 9-42. doi: 10.1002/ejhf.654.

66. *Zardavas D., Suter T.M., Van Veldhuisen D.J., Steinseifer J., Noe J., Lauer S., Al-Sakaff N., Piccart-Gebhart M.J., de Azambuja E.* Role of Troponins I and T and N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide in Monitoring Cardiac Safety of Patients With Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Receiving Trastuzumab: A Herceptin Adjuvant Study Cardiac Marker Substudy // *J Clin Oncol.* 2017. 35(8). P. 878-884. doi: 10.1200/JCO.2015.65.7916.

References [1-3]:

1. *Avalyan A. A., Oshchepkova E. V., Saidova M. A., Shitov V. N., Glazkova E. V., Stenina M. B., Chazova I. E.* Otsenka subklinicheskoy kardiotoksichnosti antratsiklin sodержashchey khimioterapii raka molochnoy zhelezy v zavisimosti ot kumulyativnoy dozy doksorubitsina i iskhodnogo urovnya arterial'nogo davleniya [Evaluation of subclinical cardiotoxicity in patients with breast cancer and arterial hypertension in two regimens of anthracycline-containing chemotherapy]. *Sistemnye gipertenzii [Systemic Hypertension].* 2018. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-subklinicheskoy-kardiotoksichnosti-antratsiklinsoderzhaschey-himioterapii-raka-molochnoy-zhelezy-v-zavisimosti-ot> (data obrashcheniya: 30.05.2021). [in Russian]

2. *Vasyuk Yu.A., Shkol'nik E.L., Nesvetov V.V., Shkol'nik L.D., Selezneva M.G.* Kardionkologiya: sovremennyye aspekty diagnostiki serdechno-sosudistykh oslozhneniy pri protivopukholevoy terapii [Cardio-oncology: current aspects in diagnosis for cardiovascular complications of antitumor therapy]. *Serdechnaya nedostatochnost' [Heart Failure].* 2016. 17(6). pp. 383-387. doi: 10.18087/rhfj.2016.6.2327. [in Russian]

3. *Gendlin G.E., Emelina E.I., Nikitin I.G., Vasyuk Yu.A.* Sovremennyy vzglyad na kardiotoksichnost' khimioterapii onkologicheskikh zabolovaniy, vkluchayushchey antratsiklinovyye antibiotiki [Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines]. *RKZh [Russ J Cardiol].* 2017. №3.(143). pp. 145-154. doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154. [in Russian]

Контактная информация:

Тлегенова Женисгуль Шимбулатовна. – PhD, доцент кафедры внутренних болезней №2, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан;

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г. Актобе, 030019, ул. Маресьева, 68.

E-mail: zhenisgultlegenova@yandex.kz

Телефон: моб.: +7(707)499-85-65.