

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Кит О.И., Гвалдин Д.Ю., Омельчук Е.П., Тимошкина Н.Н.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРЕДИКТОРАХ И БИОМАРКЕРАХ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ АНТРАЦИКЛИН-ОПОСРЕДОВАННОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, 344037, Ростов-на-Дону, Россия

Антрациклиновые препараты эффективно применяются во многих терапевтических схемах, в том числе при раке молочной железы (РМЖ). Однако дозозависимый кардиотоксический эффект обуславливает определенные ограничения на их использование. Лабораторные тесты для прогнозирования риска и ранней диагностики антрациклин-опосредованной кардиотоксичности (АОК), основанные на измерении активности и концентрации топоизомеразы 2β (Top2β), уровня тропонинов T и I (TnT и TnI), N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), сохраняют свою актуальность, но осложняют стратификацию рисков низкой специфичностью. В последнее время растет число работ, посвященных исследованию новых биомаркеров АОК: галектин-3, растворимая форма ST-2 (soluble suppression of tumorigenicity-2, sST-2) и миелопероксидаза (МПО). В настоящем обзоре рассмотрены современные представления о классических маркерах АОК и результаты недавних исследований, посвященных новым предикторам. Проанализированы перспективы персонализированного подхода на основе комбинированного применения клинических, инструментальных методов и молекулярных предикторов/биомаркеров ранней диагностики АОК на примере пациенток с РМЖ.

Ключевые слова: антрациклин-опосредованная кардиотоксичность; тропонины T и I; N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; галектин-3; растворимая форма ST-2; миелопероксидаза, рак молочной железы.

Для цитирования: Кит О.И., Гвалдин Д.Ю., Омельчук Е.П., Тимошкина Н.Н. Современные представления о предикторах и биомаркерах ранней диагностики антрациклин-опосредованной кардиотоксичности. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (3): 141-148. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-141-148>

Kit O.I., Gvaldin D.Yu., Omelchuk E.P., Timoshkina N.N.

CURRENT VIEWS ON PREDICTORS AND BIOMARKERS OF EARLY DIAGNOSIS OF ANTHRACYCLINE-MEDIATED CARDIOTOXICITY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER (REVIEW OF LITERATURE)

Rostov Research Institute of Oncology (RRIO), 344037, Rostov-on-Don, Russia

Anthracyclines are effectively used in many therapeutic regimens for breast cancer (BC). However, the dose-dependent cardiotoxic effect causes certain limitations on their use. Laboratory tests for risk prediction and early diagnosis of anthracycline-induced cardiotoxicity (ACIC) based on measuring the activity and concentration of topoisomerase 2β, the levels of troponins T and I (TnT and TnI), N-terminal fragment of brain natriuretic peptide progenitor, remain relevant, but complicate the risk stratification with low specificity. Recently, the number of works devoted to the study of new biomarkers ACIC has been growing: galectin-3, soluble ST-2 (sST-2), and myeloperoxidase (MPO). In this review we analyzed current understanding of the classical markers ACIC and the results of recent studies dedicated to new predictors.

Key words: anthracycline-induced cardiotoxicity; troponins T and I; N-terminal fragment of brain natriuretic peptide progenitor; galectin-3; soluble ST-2; myeloperoxidase, breast cancer.

For citation: Kit O.I., Gvaldin D.Yu., Omelchuk E.P., Timoshkina N.N. Current views on predictors and biomarkers of early diagnosis of anthracycline-mediated cardiotoxicity in patients with breast cancer (review of literature). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020; 65 (3): 141-148 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-141-148>

For correspondence: Gvaldin Dmitry Yuryevich, Cand. Sc. Biology, scientific researcher at the molecular oncology laboratory of RRIO; email: 89dmitry@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Acknowledgments. Funding was provided as part of the state assignment «Molecular genetic predispositions for cardiovascular complications in patients with breast cancer subjected to drug therapy».

Information about authors:

Kit O.I. – orcid.org/0000-0003-3061-6108
Gvaldin D.Yu. – orcid.org/0000-0001-8633-2660
Omelchuk E.P. – orcid.org/0000-0003-0786-9684
Timoshkina N.N. – orcid.org/0000-0001-6358-7361

Received 19.11.2019
Accepted 20.12.2019

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время занимают второе место по эпидемиологии и смертности среди пациентов, перенесших рак, и первое среди перенесших рак молочной железы [1]. Кроме того, одним из важных факторов риска развития АОК является женский пол. Современные методы ранней диагностики, новые стратегии системной неоадьювантной и адьювантной терапии позволили снизить уровень смертности от рака молочной железы, который, тем не менее, остается ведущей онкологической патологией женского населения России (21,2% согласно статистическим данным по заболеваемости за 2017 г.) [2]. В то же время, высокая выживаемость позволила обнаружить кардиотоксические эффекты противоопухолевой терапии и повышение уровня смертности по причине сердечно-сосудистых осложнений [3].

Кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов обладает широким спектром клинических проявлений: диастолическая дисфункция (ДД) левого желудочка, сердечная недостаточность, гипертония, вазоспастическая и тромбоэмболическая ишемия, а также аритмия [4,5]. Несмотря на разнообразие химиотерапевтических агентов, наиболее часто применяемыми в терапии РМЖ и широко изученными остаются антрациклиновые препараты и трастузумаб. Их применение сопряжено с различными механизмами развития кардиотоксичности, в связи с чем выделяют кардиотоксичность 1 типа или АОК и кардиотоксичность 2 типа или трастузумаб-опосредованную кардиотоксичность (см. таблицу) [6].

АОК может быть острой, подострой и хронической. В свою очередь хроническую кардиотоксичность подразделяют на раннюю и позднюю [7]. Острая АОК является редкой и обратимой. Она возникает в ходе антрациклиновой терапии или в течение недели после завершения последнего курса и проявляется в виде временной аритмии, наджелудочковой тахикардии, перикардального миокардита и острой недостаточности левого желудочка. Для острой формы АОК характерны неспецифический ST-сегмент или аномалия зубца Т на электрокардиограмме [8].

Подострая АОК развивается в течение нескольких дней или недель после завершения последнего курса

химиотерапии и протекает в виде острой сердечной недостаточности, миокардита и перикардита [9].

Ранняя хроническая АОК возникает в течение года после завершения антрациклиновой терапии. Для нее характерна систолическая или диастолическая желудочковая дисфункция с развитием дилатационной кардиомиопатии и уменьшением массы и стенки левого желудочка. Возможны также и другие проявления: нарушения ритма и проводимости сердца, повреждения сердечных клапанов и снижение сократимости [10].

Клинические симптомы поздней АОК обнаруживаются только спустя годы после завершения химиотерапии. Для данной формы свойственен скрытый бессимптомный характер протекания на протяжении длительного периода, после которого происходит манифестация дилатационной и рестриктивной кардиомиопатии и в конечном итоге развивается застойная сердечная недостаточность. Поздняя АОК отличается высокой смертностью пациентов – более 50% [10].

Известно, что после манифестации симптомов АОК очень трудно добиться положительного результата лечения, и прогноз у пациента ухудшается [11]. В связи с этим безусловна актуальность поиска биомаркеров, позволяющих выявить характерные патофизиологические изменения до появления первых симптомов. В настоящем обзоре рассмотрены классические маркеры АОК и результаты недавних исследований, посвященных новым предикторам, дана сравнительная характеристика их прогностической значимости.

Топоизомераза 2β. ДНК-топоизомеразы являются необходимыми ферментами для жизнеспособности клеток. Они регулируют топологическое состояние ДНК при транскрипции, репликации и рекомбинации. Топоизомеразы можно разделить на 2 типа: топоизомеразы 1 (Top1) и топоизомеразы 2 (Top2). Top2 или гиразы с одной стороны, контролирует целостность ДНК, не осуществляя суперскручивание при наличии хотя бы одного разрыва цепи, и наоборот, создает двухцепочечные разрывы для раскручивания петель ДНК. Top2 в клетках млекопитающих представлена в виде двух изоформ – Top2α и Top2β. Top2α экспрессируется только в пролиферирующих и опухолевых клетках и играет важную роль в событиях клеточно-

Основные различия между антрациклин-опосредованной и трастузумаб-опосредованной кардиотоксичностью

Критерий	Антрациклин-опосредованная кардиотоксичность (1 тип)	Трастузумаб-опосредованная кардиотоксичность (2 тип)
Факторы риска	Высокая однократная доза; применение лучевой терапии; комбинированное лечение; время инфузии препарата менее 30 мин; женский пол; молодой (<30 лет) или пожилой возраст (>60); наличие ССЗ	Предшествующие курсы антрациклиновой химиотерапии; комбинированное лечение; возраст более 50 лет; наличие ССЗ
Механизм	Ингибирование топоизомеразы IIβ, в сочетании с двухцепочечными разрывами ДНК, ингибирование репарационной системы ДНК, некроз и апоптоз миоцитов в результате окислительного стресса	Ингибирование системы HER2-нерейгулина, нарушение эндогенной модуляции окислительного стресса, вызывающее дисфункцию миоцитов
Эффект дозы	Кумулятивный, дозозависимый	Независимый от дозы
Заболеваемость	3-48%	7-27%
Обратимость	Необратима (за исключением острой формы)	Обратима

го цикла, таких как репликация ДНК, конденсация/деконденсация хромосом и сегрегация сестринских хроматид [12]. Доксорубин, а также другие Top2-противоопухолевые препараты такие, как этопозид, амсакрин и митоксантрон, нацелены на обе изоформы. Противоопухолевая активность доксорубина обусловлена образованием тройного комплекса топоизомеразы 2-доксорубин-ДНК, а высокая эффективность доксорубина сопряжена с повышенной экспрессией Top2 α в опухолевых клетках. Известно, что Top2 β присутствует во всех типах клеток и в отличие от Top2 α экспрессируется в сердце [13].

Top2 β является наиболее физиологически релевантной мишенью антрациклиновых препаратов в ткани сердца. Кардиомиоцит-специфическая делеция Top2 β защищает кардиомиоциты от доксорубин-индуцированных двухпочечных разрывов ДНК и транскриптомных изменений, которые ответственны за дефектный митохондриальный биогенез и формирование активных форм кислорода [14]. На клеточных линиях кардиомиоцитов Y.L. Lu и соавт. [15] продемонстрировали, что разрывы ДНК, вызванные антрациклиновыми препаратами, и гибель клеток зависят от наличия Top2 β . В дальнейших исследованиях было показано, что дексразоксан, обладающий кардиопротекторными свойствами, снижает концентрацию Top2 β в сердце [16].

Согласно G. Kersting и соавт. [17] активность Top2 β коррелирует с апоптотическим ответом в периферических лейкоцитах при воздействии доксорубина, в связи с чем можно предположить, что его высокая активность сопряжена с высокой частотой двухпочечных разрывов ДНК и высокой вероятностью p53-опосредованного апоптоза. Исследователи также предположили, что изменения экспрессии Top2 β в нормальных тканях могут определять тяжесть побочных эффектов [17]. В итоге, уровень экспрессии Top2 β не отличается высокой специфичностью, но может использоваться в сочетании с другими показателями для прогнозирования риска развития АОК.

Тропонины T и I. Тропоновый комплекс является компонентом тонких филаментов скелетных и сердечных мышц. Он состоит из трех субъединиц – тропонина I, T и C и играет важную роль в мышечной деятельности. TnI – гибкий белок, который может изменять свою конформацию для взаимодействия с тропонином C, тропонином T, а также актином. У человека TnI экспрессируется в трех изоформах: быстрая и медленная скелетные изоформы, а также сердечная изоформа. Медленная скелетная изоформа экспрессируется в сердечной ткани во время эмбрионального развития, но с возрастом замещается сердечной изоформой. Последняя является единственной изоформой, которая экспрессируется во взрослом сердце в физиологических условиях. TnI функционирует как ингибитор АТФазной активности актомиозинового комплекса и препятствует сокращению сердечной мышцы при нарушении связывания ионов кальция с TnC [18].

TnT является специфичным для поперечнополосатой мускулатуры белком с молекулярной массой 31-36 кДа, который служит структурным «клеем»

для тропонового комплекса, тропомиозина и филаментов актина. Подобно TnI, он также имеет три изоформы: быструю и медленную скелетную изоформу и сердечную изоформу. Экспрессия трех изоформ в поперечнополосатой мускулатуре взрослого регулируется строго в соответствии с типами мышечных волокон [19].

Являясь одним из ключевых регуляторов сердечного сокращения, тропоновый комплекс играет важную роль в патогенезе сердечной недостаточности. Одной из причин последней является снижение чувствительности сердечной мышцы к Ca²⁺, что приводит к снижению силы сокращения и систолической функции сердца [20]. Уровень TnT и TnI в плазме крови считается высокочувствительным показателем для ранней диагностики острой АОК. Концентрация TnT и TnI в плазме крови возрастает через 3-6 ч после повреждения миокарда и сохраняет высокий уровень на протяжении 7-10 дней [21].

Результаты большинства исследований свидетельствуют, что повышение уровней тропонов в плазме крови предшествуют изменениям фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). D. Cardinale и соавт. [22] оценивали изменение уровня TnI у 703 пациентов, у которых преобладающими нозологиями были РМЖ или лимфома. Они установили, что стойкое повышение данного показателя в плазме крови, измеренное в течение 72 ч после применения химиотерапевтических препаратов и через 1 мес после завершения последнего курса, коррелировало с высоким риском (84%) развития АОК по сравнению с пациентами с временным повышением или отсутствием повышения концентрации TnI. Авторы диагностировали кардиотоксичность в случае внезапной смерти от остановки сердца, острого отека легких, сердечной недостаточности, бессимптомного снижения ФВЛЖ ($\geq 25\%$) или опасной для жизни аритмии [22]. Ранее M.T. Sandri и соавт. [23] обнаружили, что после применения высокодозной антрациклиновой химиотерапии у пациентов с высоким содержанием TnI наблюдалось снижение ФВЛЖ после первого месяца лечения и затем более выраженное в течение следующих месяцев (от -6,8% после 1 мес до -18,2% после 12 месяцев). В. Ку и соавт. [24] в своей работе отметили следующую закономерность: пациенты с повышением уровня TnI на величину SD имели наибольший прогнозируемый риск кардиотоксичности (34,2% через 15 мес) с небольшой разницей прогнозируемого риска при увеличении уровня в диапазоне 10 – 50 процентилей (23,6% через 15 мес после лечения).

Известно, что уровень TnT в плазме крови повышается через 4-6 ч от начала инфаркта миокарда и достигает пика через 24 часа. В исследовании пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, принимавших антрациклиновые препараты, было обнаружено, что у 34,1% больных концентрация TnT в плазме крови значительно возрастала после завершения терапии по сравнению с исходным уровнем и уровнем после первого курса терапии. После завершения терапии результаты электрокардиографии свидетельствовали о снижении отношения E/A и увеличение времени изоволюметрического расслабления

у пациентов с высоким содержанием TnT в плазме крови [25].

Позднее в работе А. Bisoc и М. Radoi [26] было показано, что повышение TnT через 3 мес после антрациклиновой терапии связано с высоким риском развития кардиомиопатии в течение 6 мес и депрессией сегмента ST.

Анализируя результаты исследований, посвященных определению концентрации тропонинов в плазме крови, можно заключить следующее: данный показатель позволяет, по крайней мере, за три месяца предсказать дисфункцию левого желудочка, оценить степень и тяжесть ДД. Положительные тропониновые тесты через месяц после завершения терапии сопряжены с 85% вероятностью развития сердечно-сосудистых осложнений в течение первого года наблюдения; при отрицательных тропониновых тестах 99% больных имеют наименьший риск развития АОК (по крайней мере, в течение года после лечения) [27].

Тем не менее, тропониновые тесты имеют некоторые недостатки: пиковые значения обнаруживаются через различные интервалы времени после высокодозной химиотерапии, поэтому возникает необходимость в повторных исследованиях. Также невозможно определить момент времени, когда при отрицательном результате специфичность достигнет 100% без дальнейшей секреции тропонина [6].

N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида. Мозговой натрийуретический пептид или натрийуретический пептид В типа (BNP) синтезируется в миоцитах сердца в виде прогормона, состоящего из 134 аминокислот, который впоследствии подвергается протеолизу с образованием пропептида из 108 аминокислот. В ответ на соответствующий стимул про-BNP протеолитически расщепляется до биологически активного зрелого BNP и неактивного NT-proBNP, который секретируется в кровоток. Хотя BNP экспрессируется как в ткани предсердия, так и в миокарде правого желудочка, самые высокие его концентрации обнаружены в миокарде левого желудочка [28]. BNP обладает паракринным свойством и способен регулировать кровяное давление за счет подавления вазопрессин/антидиуретического ответа, расслабления гладкомышечных клеток сосудов, увеличения клубочковой фильтрации, ингибирования реабсорбции натрия [29]. Он минимизирует влияние симпатической нервной системы на сердце путем инактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [30]. BNP подавляет воспалительные процессы и препятствует ремоделированию сосудов за счет: снижения активности матриксных металлопротеиназ, факторов роста; ингибирования сигнальных путей NF-κB и MAPK и уменьшения экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α). BNP и NT-proBNP секретируются в ответ на растяжение стенки желудочка [31] и поэтому используются в качестве маркеров желудочковой дисфункции [32]. Уровень NT-proBNP повышается при симптомных и бессимптомных случаях дисфункции левого желудочка. Кроме того, высокая концентрация данного маркера связана с ранним проявлением кардиомиопатии [33].

Согласно данным S.E. Lipshultz и соавт. [34], увеличение уровня NT-proBNP, обнаруженное в первые 90 дней лечения антрациклинами (доксорубицином), было достоверно связано с изменениями в толщине стенки левого желудочка. В работе E. Gimeno и соавт. [35] было показано, что при повышении концентрации NT-proBNP до 900 пг/мл и выше увеличивается риск внезапной смерти от остановки сердца у пациентов с неходжкинской лимфомой, проходивших терапию по схеме СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, онковин, преднизалон). Авторы предположили, что определение уровня NT-proBNP следует проводить до начала химиотерапии [35].

М.Т. Sandri и соавт. [36] сообщали, что у пациентов с высоким уровнем NT-proBNP через 72 ч после окончания приема высокодозной химиотерапии наблюдалось развитие сердечной недостаточности в течение 12 мес наблюдения после начала приема. В своем исследовании F. De Iuliis и соавт. [37] также отмечали, что концентрация NT-proBNP у пациентов, получавших антрациклиновую терапию (с трастузумабом или без него), была значительно повышена через 3 мес, 6 мес и 1 год после лечения и до того, как стали очевидными эхокардиографические признаки снижения ФВЛЖ. Авторы заключили, что данный показатель может использоваться в ранней диагностике АОК и обладать большей чувствительностью по сравнению эхокардиограммой [37].

Галектин-3. Галектины представляют собой группу эволюционно консервативных белков, способных связывать β-галактозиды. Они участвуют в регуляции сплайсинга пре-mРНК, апоптоза, клеточного цикла, деления, а также реализуют антибактериальную функцию [38]. На данный момент известно о 16-ти галектинах млекопитающих. Наибольший интерес представляет галектин-3, структурно уникальный член семейства: в дополнение к домену распознавания углеводов он содержит N-концевой домен, посредством которого он способен образовывать олигомеры. В зависимости от локализации галектин-3 может оказывать как апоптотический, так и антиапоптотический эффект. Внеклеточный галектин-3 участвует в апоптозе Т-лимфоцитов через активацию каспазы-9 [39]. Внутриклеточный галектин-3 образует комплекс с фосфолипид-связывающим белком синексином, который транспортируется в митохондрии, где связывается с антиапоптотическим Bcl-2 и препятствует высвобождению цитохрома С [40]. Олигомеризация галектина-3 опосредует активацию/деактивацию клеток иммунного ответа, проникновение иммунных клеток в ткани, а также адгезию к сосудистой стенке тремя известными способами: кластеризация рецепторов, образование «решетки» и межклеточные взаимодействия [40,41].

Не так давно галектин-3 был рассмотрен в качестве потенциального биомаркера для прогнозирования ранней или поздней хронической кардиотоксичности [42]. Для оценки прогностической роли галектина-3 В. Ку и соавт. [24] исследовали образцы крови пациенток с РМЖ до и после химиотерапии с доксорубицином, таксанами и/или трастузумабом с пери-

одическим наблюдением через 3, 6, 9, 12, 15 мес с первого дня лечения. Показано, что увеличение уровня галектина-3 было незначительным и не коррелировало с развитием АОК, которую диагностировали при снижении ФВЛЖ [24].

Оценивали также возможность использования данного теста в качестве прогностического маркера поздней хронической АОК в перекрестном исследовании онкопатологий у детей, перенесших антрациклиновую терапию [43]. Несмотря на то, что у пациентов, получавших антрациклиновую дозу выше 300 мг/м², наблюдались изменения толщины стенки левого желудочка, повышенное напряжение его стенки и высокий индекс производительности миокарда, корреляции между уровнем галектина-3 и эхокардиографическими изменениями обнаружено не было [43].

На данный момент сравнительно небольшое число исследований посвящено оценке прогностической значимости уровня галектина-3. Так, до сих пор неизвестно влияние различных доз антрациклиновых препаратов на его концентрацию. Однако поскольку галектин-3 является биомаркером миокардиального фиброза, возможно, более чувствительные методы визуализации, которые используются в диагностике фиброза (в частности, магнитно-резонансная томография сердца), могут продемонстрировать корреляцию с данным показателем.

Растворимый ST-2. ST-2 (suppression of tumorigenicity-2) является рецептором интерлейкина-33 (ИЛ-33) и представлен двумя изоформами – растворимый ST-2 (sST-2) и трансмембранный рецептор ST2L. Растворимый ST-2 секретируется несколькими типами клеток, в том числе фибробластами, кардиомиоцитами, макрофагами, эндотелиальными клетками, в ответ на воспалительную реакцию, ишемию, некроз или апоптоз [44]. Недавние исследования показали, что ST2L способен повышать жизнеспособность клеток после ишемии за счет взаимодействия с ИЛ-33 и ингибирования NF-κB в фибробластах и иммунных клетках, что препятствует развитию митохондриальной дисфункции, окислительного стресса, воспаления и фиброза. sST-2 может связываться с комплексом ST2L/ИЛ-33 и нивелировать кардиопротекторный эффект, описанный выше [45]. Известно, что он участвует в регуляции активности тучных клеток, Т-хелперов (CD4+) 2 типа, а также продукции Th2-ассоциированных цитокинов [46]. В ряде исследований показаны противовоспалительные свойства sST-2 при астме, фиброзе легких, ревматоидном артрите, сепсисе и онкозаболеваниях [47-51].

В последнее время sST-2 рассматривается в качестве биомаркера острого инфаркта миокарда и сердечной недостаточности. Гипертрофия сердца, фиброз и желудочковая дисфункция связаны с изменением уровня sST-2 в плазме крови. В исследовании, включавшем 145 пациентов, при повышении концентрации sST-2 риск сердечной недостаточности возрастал в 4 раза [45]. Н. Sawaya [52] и S.H. Armenian [53] в своих работах оценивали прогностическую роль sST-2 для ранней и поздней хронической кардиотоксичности. В обоих исследованиях было показано, что концентрация sST-2 была выше в группах паци-

ентов, перенесших химиотерапию, по сравнению с контрольной группой.

В исследовании Н. Sawaya и соавт. [52] у пациентов с РМЖ, у которых впоследствии были диагностированы признаки развития АОК, исходные концентрации sST-2 (до применения антрациклиновой терапии) были в 1,6 раз выше по сравнению с референсными значениями в плазме крови контрольной группы [52]. Результаты свидетельствуют об эффективности данного теста для определения риска развития АОК, который может быть обнаружен до лечения антрациклинами [52].

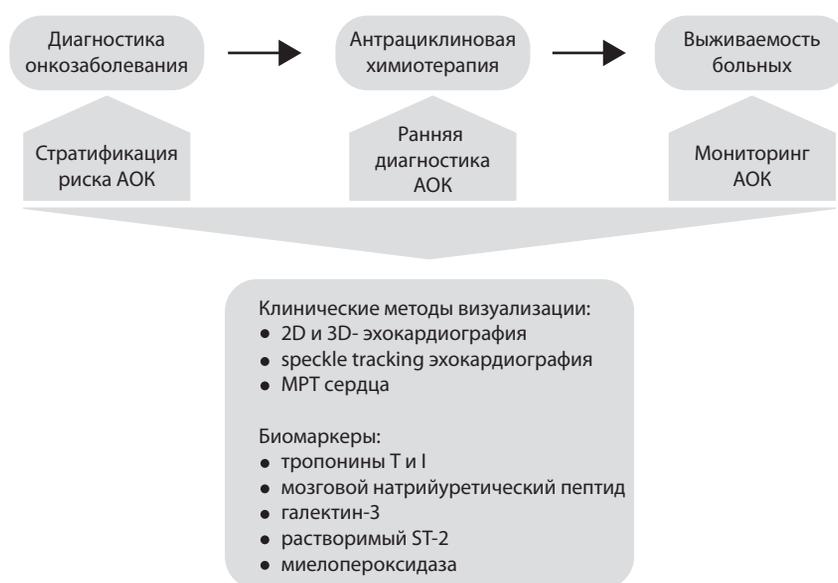
В настоящий момент аналогично тропонинам sST-2 рассматривается в качестве прогностического маркера, но для рутинного использования в лабораторной практике необходимы дальнейшие его исследования.

Миелопероксидаза. Миелопероксидаза – фермент, секретируемый во внеклеточное пространство полиморфноядерными лейкоцитами, который катализирует образование гипохлорита из хлорида и перекиси водорода. Гипохлориты, продуцируемые МПО, оказывают бактерицидное воздействие на микроорганизмы [54]. Однако при воспалительном процессе повышение активности МПО обуславливает атерогенное и прооксидантное воздействие на ткани сердца, вызывая перекисное окисление липидов, утилизацию оксида азота и ингибирование синтазы оксида азота [55].

Высокий уровень МПО в плазме крови пациентов с острым коронарным синдромом свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Также высокая концентрация данного фермента связана с риском развития тяжелой формы сердечной недостаточности [56]. Поскольку окислительный стресс является одним из ключевых механизмов АОК, вполне возможно, что повышение концентрации МПО сопряжено с приемом антрациклиновых препаратов и последующей сердечной дисфункцией, о чем свидетельствуют недавние исследования [57].

Согласно результатам В. Ку и соавт. [24], у пациентов с изменениями уровня МПО в диапазоне 10-50 перцентилей статистически значимых различий в вероятности развития АОК обнаружено не было с учетом разных периодов наблюдения. Однако изменение уровня МПО на величину 90-го перцентиле было связано с повышением риска развития АОК до 36,1% через 15 мес после лечения. Авторы также сообщали о корреляционной взаимосвязи между увеличением исследуемого показателя через 3 месяца и первыми признаками развития АОК [24]. М. Putt и соавт. [57] установили, что у больных с РМЖ, принимавших трастузумаб и доксорубин, в течение 15 мес на фоне повышения уровня МПО в диапазоне 75-90-го перцентиле относительный риск АОК составлял 1,1–1,6. На сегодняшний день сведения о прогностической ценности данного показателя ограничиваются вышеупомянутыми работами.

Заключение. Несмотря на значительный объем исследований в области онкокардиологии, остаются нерешенными вопросы, связанные с прогнозированием и диагностикой антрациклин-опосредованной кардиотоксичностью. Какие биомаркеры обладают



Интегральная схема, отражающая необходимость использования биомаркеров в сочетании с клиническими методами визуализации в стратификации рисков, ранней диагностике и мониторинге АОК.

наибольшей прогностической ценностью? Воспроизводимы ли исследования данных предикторов и могут ли быть реализованы в клинико-диагностических лабораториях? Каковы оптимальные сроки и частота применения прогностических тестов?

Выделение группы риска больных до применения терапии позволит химиотерапевтам подобрать оптимальную схему лечения. Результаты современных прогностических тестов способны дополнить инструментальные методы визуализации (2D и 3D-эхокардиография, speckle tracking эхокардиография и МРТ сердца) и быть эффективными на стадии диагностики и мониторинга сердечно-сосудистых изменений. Исходя из представленных результатов анализа литературы, мы предлагаем следующую концептуальную схему, определяющую роль и место определения рассмотренных биомаркеров в диагностике и предсказании возникновения АОК (см. рисунок).

Как клинические инструментальные методы, так и лабораторные прогностические тесты имеют свои ограничения, которые можно нивелировать оптимальным сочетанием подходов с учетом индивидуальных особенностей пациента. Так, в исследовании В. Ку и соавт. [24] установили, что сочетание тестов, основанных на определении уровня TnI и МПО, позволяет точнее оценить вероятность развития АОК по сравнению с анализом отдельных показателей. Необходимо помнить, что эффективность маркеров зависит от типа АОК и ее клинического проявления. Золотым стандартом для прогнозирования хронической сердечной недостаточности принято считать BNP и NT-proBNP. Однако для прогнозирования АОК, выраженной в форме острого коронарного синдрома, в качестве биомаркера лучше подходит уровень МПО в плазме крови. Определение данных показателей подразумевает использование общедоступных и методологически простых наборов для иммуноферментного анализа, что значительно повышает возможность вне-

дрения вышеупомянутых тестов в клинико-лабораторную практику. Альтернативным методом является мультиплексный анализ, основанный на технологии x-MAP. К его преимуществам следует отнести: одновременное определение широкого спектра аналитов в одном образце, снижение трудовых ресурсов и времени анализа, относительно низкая стоимость. Средняя рыночная стоимость определения 40 аналитов в расчете на одного пациента вполне сопоставима со стоимостью эхокардиографии сердца.

В интенсивно развивающейся области кардионкологии биомаркеры и клинические методы визуализации представляют собой основной инструмент для оценки риска диагностики и мониторинга АОК. Будущее персонализированной медицины определяют рандомизированные контролируемые исследования новых прогностических биомаркеров кардиотоксичности и неинвазивных методов визуализации.

Финансирование. Финансирование осуществлялось в рамках государственного задания «Молекулярно-генетические предикторы сердечно-сосудистых осложнений у больных раком молочной железы, подвергнутых лекарственной терапии».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1,3,4,6-10,12-17,19,21-28, 31-39, 41-58 см. REFERENCES)

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2018.
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Дженкова Е.А., Кательницкая О.В., Шихлярова А.И., Сагакянц А.Б. и др. Кардиотоксичность – проблема современной онкологии. *Cardiometry*. 2018;13: 8-14.
- Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016;15 (1): 50–7.
- Катруха И.А. Тропониновый комплекс сердца человека. Структура и функции. *Успехи биологической химии*. 2013;53:149–94.

20. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Тропонины в диагностике инфаркта миокарда. *Поликлиника*. 2015;1-2: 15-6.
29. Саперова Е.В., Вахлова И.В. Клиническое значение натрийуретических пептидов в педиатрической практике. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(1): 117-27.
30. Иванова С.В., Нестерова Е.А. Семейство натрийуретических пептидов. Возможности применения в поликлинической практике. *Медицинский совет*. 2014; 2:77-81.
40. Драпкина О.М., Деева Т.А. Галектин-3 — биомаркер фиброза у пациентов с метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(9): 96-102.

REFERENCES

1. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow:NMRRС P.A. Hertsen; 2018. (in Russian)
3. McGowan J.V., Chung R., Maulik A., Piotrowska I., Walker J.M., Yellon D.M. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2017;31(1): 63-75.
4. Nicolazzi M.A., Carnicelli A., Fuorlo M., Scaldaferrì A., Masetti R., Landolfi R., Favuzzi A.M.R. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018;22(7): 2175-85.
5. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Dzhenkova E.A., Katel'nickaya O.V., Shikhlyarova A.I., Sagakyants A.B. et al. Cardiotoxicity is a problem of modern oncology. *Cardiometry*. 2018;13: 8-14. (in Russian)
6. Srikanthan K., Klug R., Tirona M., Thompson E., Visweshwar H., Puri N., Shapiro J., Sodhi K. Creating a Biomarker Panel for Early Detection of Chemotherapy Related Cardiac Dysfunction in Breast Cancer Patients. *J. Clin. Exp. Cardiol.* 2017;8(3). pii: 507.
7. Cai F., Luis M.A.F., Lin X., Wang M., Cai L., Cen C., Biskup E. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment. *Mol. Clin. Oncol.* 2019;11(1):15-23.
8. Horacek J.M., Jakl M., Horackova J., Pudil R., Jebavy L., Maly J. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with electrocardiography. *Exp. Oncol.* 2009;31(2):115-7.
9. Manrique C.R., Park M., Tiwari N., Plana J.C., Garcia M.J. Diagnostic Strategies for Early Recognition of Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction. *Clin. Med. Insights Cardiol.* 2017;11:1179546817697983.
10. Santos D.S., Goldenberg R.C. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: From Mechanisms to Development of Efficient Therapy. *IntechOpen*: Tan W.; 2018:3-24.
11. Seliverstova D.V., Evsina O.V. Cardiotoxicity of chemotherapy. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachev*. 2016;15 (1): 50-7. (in Russian)
12. Hevener K., Verstak T.A., Lutat K.E., Riggsbee D.L., Mooney J.W. Recent developments in topoisomerase-targeted cancer chemotherapy. *Acta Pharm. Sin. B*. 2018;8(6): 844-61.
13. Marinello J., Delcuratolo M., Capranico G. Anthracyclines as Topoisomerase II Poisons: From Early Studies to New Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(11). pii: E3480.
14. Vejpongsa P., Yeh E.T. Topoisomerase 2 β : a promising molecular target for primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2014; 95(1): 45-52.
15. Lyu Y.L., Kerrigan J.E., Lin C.P., Azarova A.M., Tsai Y.C., Ban Y. et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer. Res.* 2007;67(18): 8839-46.
16. Deng S., Yan T., Jendry C., Nemecek A., Vincetic M., Gödtel-Armbrust U. et al. Dexrazoxane may prevent doxorubicin-induced DNA damage via depleting both topoisomerase II isoforms. *BMC Cancer*. 2014;14: 842.
17. Kersting G., Tzvetkov M.V., Huse K., Kulle B., Hafner V., Brockmüller J. et al. Topoisomerase II beta expression level correlates with doxorubicin-induced apoptosis in peripheral blood cells. *Nauyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2006;374(1):21-30.
18. Katrukha I.A. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2013;53:149-94. (in Russian)
19. Cheng Y., Regnier M. Cardiac troponin structure-function and the influence of hypertrophic cardiomyopathy associated mutations on modulation of contractility. *Arch. Biochem. Biophys.* 2016;601:11-21.
20. Skvorcov V.V., Tumarenko A.V. Troponins in the diagnosis of myocardial infarction. *Poliklinika*. 2015;1-2:15-6. (in Russian)
21. Cao L., Zhu W., Wagar E.A., Meng Q.H. Biomarkers for monitoring chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2017;54(2): 87-101.
22. Cardinale D., Sandri M.T., Colombo A., Colombo N., Boeri M., Lamantia G. et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749-54.
23. Sandri M.T., Cardinale D., Zorzino L., Passerini R., Lentati P., Martinoni A. et al. Minor increases in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy. *Clin. Chem.* 2003;49(2): 248-52.
24. Ky B., Putt M., Sawaya H., French B., Januzzi J.L. Jr., Sebag I.A. 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): 809-16.
25. Kilickap S., Barista I., Akgul E., Aytemir K., Aksoy S., Aksoy S. et al. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann. Oncol.* 2005;16(5):798-804.
26. Bisoc A., Radoi M. Hs-cTnT plasma level and depression of ST segment at exercise stress test in patients with anthracycline-induced cardiomyopathy. *Romanian Journal of Cardiology*. 2014; 24(3):157-62.
27. Kelley W.E., Januzzi J.L., Christenson R.H. Increases of cardiac troponin in conditions other than acute coronary syndrome and heart failure. *Clin. Chem.* 2009;55(12): 2098-112.
28. Potter L.R., Yoder A.R., Flora D.R., Antos L.K., Dickey D.M. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009;191: 341-66.
29. Saperova E.V., Vakhlova I.V. A clinical importance of natriuretic peptides in pediatric practice. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2017;21(1):117-27. (in Russian)
30. Ivanova S.V., Nesterova E.A. The family of natriuretic peptides: application possibilities in outpatient practice. *Meditsinskiy sovet*. 2014;2:77-81. (in Russian)
31. Li X., Peng H., Wu J., Xu Y. Brain Natriuretic Peptide-Regulated Expression of Inflammatory Cytokines in Lipopolysaccharide (LPS)-Activated Macrophages via NF- κ B and Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) Pathways. *Med. Sci. Monit.* 2018;24:3119-26.
32. Tan L.L., Lyon A.R. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2018;20(7): 55.
33. Wang Y., Bao L., Chu B., Gao S., Lu M., Shi L., Fu L., Fang L., Xiang Q. Progressive Elevation of NT-ProBNP During Chemotherapy Is Related to Asymptomatic Cardiovascular Events in Patients With Multiple Myeloma. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(3):167-76.
34. Lipshultz S.E., Miller T.L., Scully R.E., Lipsitz S.R., Rifai N., Silverman L.B. 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(10):1042-9.
35. Gimeno E., Gómez M., González J.R., Comín J., Alvarez-Larrán A., Sánchez-González B. et al. NT-proBNP: a cardiac biomarker to assess prognosis in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk. Res.* 2011;35(6):715-20.
36. Sandri M.T., Salvatici M., Cardinale D., Zorzino L., Passerini R., Lentati P. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin. Chem.* 2005;51(8):1405-10.
37. De Iulius F., Salerno G., Taglieri L., De Biase L., Lanza R., Cardelli P. et al. Serum biomarkers evaluation to predict chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Tumour Biol.* 2016;37(3):3379-87.

38. Brinchmann M.F., Patel D.M., Iversen M.H. The Role of Galectins as Modulators of Metabolism and Inflammation. *Mediators of Inflammation*. 2018;2018:11.
39. Johannes L., Jacob R., Leffler H. Galectins at a glance. *J. Cell. Sci.* 2018;131(9). pii: jcs208884.
40. Drapkina O.M., Deeva T.A. Galectin-3 – a biomarker of fibrosis in patients with metabolic syndrome. *Rossiiskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2015;(9): 96-102. (in Russian)
41. Dings R.P.M., Miller M.C., Griffin R.J., Mayo K.H. Galectins as Molecular Targets for Therapeutic Intervention. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(3). pii: E905.
42. Moazeni S., Cadeiras M., Yang E.H., Deng M.C., Nguyen K.L. Anthracycline induced cardiotoxicity: biomarkers and “Omics” technology in the era of patient specific care. *Clin. Transl. Med.* 2017;6(1):17.
43. Feola M., Garrone O., Occelli M., Francini A., Biggi A., Visconti G., Albrile F. et al. 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): 194-8.
44. Berezin A.E., Berezin A.A. Soluble Suppression of Tumorigenicity 2: A Role in Biomarker-Guided Therapy of Heart Failure. *Journal of Cardiology and Therapy* 2019; 6(1): 1-4.
45. Sobczak S., Wojtczak-Soska K., Ciurus T., Sakowicz A., Pietrucha T., Lelonek M. Single sST2 protein measurement predicts adverse outcomes at 1-year follow-up in patients with chronic heart failure. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2014;124(9): 452-8.
46. Villacorta H., Maisel A.S. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. *Arq. Bras. Cardiol.* 2016;106(2):145-52.
47. Li R., Yang G., Yang R., Peng X., Li J. Interleukin-33 and receptor ST2 as indicators in patients with asthma: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015;8(9):14935-43.
48. Fanny M., Nascimento M., Baron L., Schricke C., Maillet I., Akbal M. et al. The IL-33 Receptor ST2 Regulates Pulmonary Inflammation and Fibrosis to Bleomycin. *Front Immunol.* 2018; 9: 1476.
49. Shi L.J., Liu C., Li J.H., Zhu X.Y., Li Y.N., Li J.T. Elevated Levels of Soluble ST2 were Associated with Rheumatoid Arthritis Disease Activity and Ameliorated Inflammation in Synovial Fibroblasts. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2018;131(3): 316-22.
50. Xu H., Turnquist H.R., Hoffman R., Billiar T.R. Role of the IL-33-ST2 axis in sepsis. *Mil. Med. Res.* 2017;4: 3.
51. Larsen K.M., Minaya M.K., Vaish V., Peña M.M.O. The Role of IL-33/ST2 Pathway in Tumorigenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(9). pii: E2676.
52. Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., Januzzi J.L., Ky B., Tan T.C. 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): 596-603.
53. Armenian S.H., Mertens L., Slorach C., Venkataraman K., Mascarenhas K., Nathwani N. et al. Prevalence of anthracycline-related cardiac dysfunction in long-term survivors of adult-onset lymphoma. *Cancer*. 2018;124(4): 850-7.
54. Chan C.P., Rainer T.H. Pathophysiological Roles and Clinical Importance of Biomarkers in Acute Coronary Syndrome. *Advances in Clinical Chemistry*. 2013;59: 23–63.
55. Cheng D., Talib J., Stanley C.P., Rashid I., Michaëlsson E., Lindstedt E.L. et al. Inhibition of MPO (Myeloperoxidase) Attenuates Endothelial Dysfunction in Mouse Models of Vascular Inflammation and Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019;39(7):1448-57.
56. Ndrepepa G. Myeloperoxidase – A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. *Clin. Chim. Acta.* 2019;493: 36-51.
57. Putt M., Hahn V.S., Januzzi J.L., Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C. 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): 1164-72.
58. Xue K., Gu J.J., Zhang Q., Liu X., Wang J., Li X.Q. et al. Cardiotoxicity as indicated by LVEF and troponin T sensitivity following two anthracycline-based regimens in lymphoma: Results from a randomized prospective clinical trial. *Oncotarget*. 2016;7(22): 32519-31.

Поступила 19.11.19

Принята к печати 20.12.19