

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.1.008>



Карпуть И.А.¹✉, Снежицкий В.А.¹, Курбат М.Н.¹, Горустович О.А.¹, Карпович Ю.И.¹,
Шулика В.Р.¹, Рубинский А.Ю.², Смирнова Т.А.³, Бабенко А.С.⁴

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Гродненский областной клинический кардиологический центр, Гродно, Беларусь

³ Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

⁴ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Значимость оценки изменения уровня металлопротеиназ (ММР-2 и ММР-3) как потенциального критерия раннего проявления кардиотоксичности у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы после окончания химиотерапии препаратами антрациклинового ряда

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Карпуть И.А., Снежицкий В.А., Курбат М.Н.; сбор материала – Карпуть И.А., Смирнова Т.А., Рубинский А.Ю.; обработка материала и выполнение лабораторных тестов – Карпуть И.А., Шулика В.Р., Карпович Ю.И., Горустович О.А.; статистическая обработка данных – Бабенко А.С.; написание текста – Карпуть И.А.; редактирование – Снежицкий В.А., Курбат М.Н.

Финансирование: исследование выполнено в рамках задания программы 3.57 ГПНИ «Трансляционная медицина» подпрограммы 4.3 «Инновационные технологии клинической медицины» 2023–2025 гг.

Подана: 01.08.2023

Принята: 12.02.2024

Контакты: karputirina@gmail.com

Резюме

Введение. Поиск новых неинвазивных маркеров прогнозирования развития антрациклин-опосредованной кардиотоксичности (КТ) является одной из самых важных задач при лечении пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы.

Цель. Изучить уровень классических сердечных биомаркеров и металлопротеиназ (ММР-2, ММР-3) в плазме крови пациентов с первичным раком молочной железы (РМЖ), а также определить их взаимосвязь с показателями фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), глобальной продольной деформации миокарда (Global Longitudinal Strain, GLS) и кумулятивной дозой доксорубина.

Материалы и методы. В исследование включено 100 пациентов с подтвержденным диагнозом РМЖ, проходивших лечение на базе учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника» (Гродно, Беларусь).

Результаты. У пациентов после окончания химиотерапии (ХТ) отмечается статистически значимое повышение медиан сTnI и сTnT, NT-proBNP и ММР-3, а после разделения пациентов на подгруппы с наличием кардиотоксического эффекта (КТ+) и его

отсутствием (КТ-) зафиксирован статистически незначимый рост и ММР-2. В подгруппе КТ+ установлена взаимосвязь между показателями GLS и ММР-2 (p Спирмена 0,472, $p < 0,05$). В подгруппе с суммарной дозой доксорубицина 360 мг/м² выявлена тенденция к более высокой частоте развития КТ-эффекта – 27,7%, по сравнению с подгруппой, получавшей суммарную дозу доксорубицина 240 мг/м², – 18,3% соответственно. Полученные данные позволяют полагать, что в подгруппе КТ+ при суммарной дозе 240 мг/м² увеличение уровня сердечных биомаркеров и ММР-3 на 30% и более, ММР-2 на 7% и более может выступать в качестве раннего маркера развития КТ-эффекта. В то же время единственным показателем, обладающим высоким потенциалом в качестве раннего маркера КТ-эффекта при суммарной дозе 360 мг/м², является ММР-3 и его прирост после окончания химиотерапии на 30 и более процентов.

Заключение. Полученные данные служат основанием полагать, что отмеченная незначительная динамика уровня сТnI, сТnT, NT-proBNP и металлопротеиназ (ММР-2 и ММР-3) в плазме крови обладает потенциалом раннего маркера КТ на этапе отсутствия изменений при ЭхоКГ непосредственно после окончания ХТ антрациклинами. Выявлена слабая корреляция (0,3–0,5) между уровнем исследуемых биохимических показателей крови (сТnI, сТnT, NT-proBNP, ММР-2 и ММР-3) и показателями GLS, ФВЛЖ. Это может быть объяснено тем, что регистрируемые методом ЭхоКГ и лабораторными методами изменения относятся к разным этапам развития КТ. Выявлена связь между суммарной дозой доксорубицина и динамикой уровней сТnI, сТnT, NT-proBNP, ММР-2 и ММР-3 в группах КТ+ и КТ-.

Ключевые слова: рак молочной железы, кардиотоксичность, антрациклины, доксорубин, сердечные биомаркеры, ММР-2, ММР-3, ЭхоКГ

Irina A. Karputs¹✉, Victor A. Snezhitskiy¹, Mikhail N. Kurbat¹, Volga A. Harustovich¹, Yulia I. Karpovich¹, Valiantsina R. Shulika¹, Alexander Yu. Rubinskij², Tatiana A. Smirnova³, Andrei S. Babenka⁴

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Grodno Regional Clinical Cardiology Center, Grodno, Belarus

³ Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

⁴ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Significance of Assessing Changes in Metalloproteinases (MMP-2 and MMP-3) Levels as a Potential Criterion for Early Cardiotoxicity Manifestations in Patients with Breast Malignancies after the Completion of Anthracycline-Based Chemotherapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Irina A. Karputs, Victor A. Snezhitskiy, Mikhail N. Kurbat; material collection – Irina A. Karputs, Tatiana A. Smirnova, Alexander Yu. Rubinskij; material processing and laboratory testing – Irina A. Karputs, Valiantsina R. Shulika, Yulia I. Karpovich, Volga A. Harustovich; statistical data processing – Andrei S. Babenka; text writing – Irina A. Karputs; editing – Victor A. Snezhitskiy, Mikhail N. Kurbat.

Funding: the study was carried out within the framework of the program task 3.57 SPNI "Translational Medicine" subprogram 4.3 "Innovative technologies of clinical medicine" 2023–2025.

Submitted: 01.08.2023

Accepted: 12.02.2024

Contacts: karputirina@gmail.com

Abstract

Introduction. The search for new non-invasive markers for predicting the development of anthracycline-mediated cardiotoxicity (CT) is one of the most important tasks in the treatment of patients with malignant neoplasms of the breast.

Purpose. To study classical cardiac biomarkers and metalloproteinases (MMP-2, MMP-3) plasma levels in patients with primary breast cancer (BC) and to determine their correlation with left ventricular ejection fraction (LVEF) values, global myocardial longitudinal strain (Global Longitudinal Strain, GLS) and doxorubicin cumulative dose.

Materials and methods. The study included 100 patients with confirmed diagnosis of breast cancer who underwent treatment at the health care institution "Grodno University Clinic" (Grodno, Belarus).

Results. In patients after chemotherapy (CT) completion, a statistically significant increase in cTnI and cTnT, NT-proBNP and MMP-3 medians was observed; and after patients' distribution into subgroups with cardiotoxic effect (CT+) or without it (CT–), also a statistically insignificant increase in MMP-2 was registered. In CT+ subgroup, a correlation was established between GLS and MMP-2 indicators (Spearman's ρ 0.472, $p < 0.05$). In CT– subgroup with the total doxorubicin dose of 360 mg/m² a trend towards a higher incidence of CT effect was revealed in 27.7%, compared to the subgroup receiving the total doxorubicin dose of 240 mg/m² with 18.3%, respectively. The obtained data allow suggesting that in CT+ subgroup at the total dose of 240 mg/m² the increase in cardiac

biomarkers and MMP-3 levels by 30% or more, MMP-2 by 7% or more may be considered as an early marker of CT effect. At the same time, the only indicator with high potential as an early marker of CT effect at the total dose of 360 mg/m² is MMP-3 and its increase after chemotherapy completion by 30% or more.

Conclusion. The data obtained provide grounds for suggesting that the observed slight increase in cTnI, cTnT, NT-proBNP and metalloproteinases (MMP-2 and MMP-3) plasma level possesses the potential of an early CT marker at the stage of no changes in echocardiography immediately after chemotherapy with anthracyclines. A weak correlation (0.3–0.5) was revealed between the studied blood biochemical parameters (cTnI, cTnT, NT-proBNP, MMP-2 and MMP-3) levels and GLS and LVEF indicators. This can be explained by the fact that the changes registered by echocardiography and laboratory methods refer to different CT stages. A correlation between the total doxorubicin dose and cTnI, cTnT, NT-proBNP, MMP-2 and MMP-3 levels changes in CT+ and CT– groups was revealed.

Keywords: breast cancer, cardiotoxicity, anthracyclines, doxorubicin, cardiac biomarkers, MMP-2, MMP-3, echocardiography

■ ВВЕДЕНИЕ

Тактика использования препаратов антрациклинового ряда в качестве первой линии химиотерапии (ХТ) злокачественных новообразований молочной железы хорошо зарекомендовала себя за счет высоких показателей медицинского, социального и экономического эффектов. В то же время их применение связывают с риском развития ряда острых и хронических заболеваний. Со стороны сердечно-сосудистой системы одной из наиболее значимых проблем является кардиотоксичность (КТ). Это явление связано с дилатационной кардиомиопатией и, как следствие, сстойкой сердечной недостаточностью (СН). Антрациклин-индуцированная КТ может развиваться как во время, так и после окончания ХТ с определенной клинической картиной или без проявления клинических симптомов. Соответственно, раннее выявление дисфункции миокарда и своевременное лечение данной группы пациентов могут улучшить исходы КТ и замедлить прогрессирование СН [1].

«Золотым стандартом» диагностики антрациклиновой кардиомиопатии является гистологическое исследование сердечного биоптата. Обнаружение признаков некроза миокарда с высокой чувствительностью позволяет поставить правильный диагноз задолго до развития СН, однако анализ имеет низкую специфичность. К тому же развитие и широкое внедрение современных неинвазивных методов визуализации привели к тому, что биопсия миокарда с целью подтверждения диагноза антрациклиновой кардиомиопатии сейчас выполняется редко [2]. Одним из основных методов диагностики патологии сердца является эхокардиография (ЭхоКГ) [3]. Она отличается большей доступностью для населения и относительно низкой стоимостью по сравнению с магнитно-резонансной томографией миокарда. При этом безопасность проведения данного метода диагностики КТ выше, чем в случае проведения сцинтиграфии.

Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) и Европейского общества кардиологов (ESC) необходим обязательный мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы при проведении ХТ, включающий

в себя инструментальные и лабораторные методы исследования [4, 5]. На практике для диагностики КТ широко используется оценка динамики фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) при ЭхоКГ. Известно, что снижение ФВЛЖ более чем на 10% от исходного значения наряду с переходом через нижнюю границу нормы (<50%) рассматривают как позднее проявление КТ. К сожалению, на этом этапе эффективность лечения может быть очень низкой [6]. Также для оценки функции миокарда на фоне проведения ХТ рекомендовано применение speckle tracking эхокардиографии – двухмерного отслеживания пятен серой шкалы ультразвукового изображения миокарда. Данный метод позволяет рассчитать динамику GLS – одного из важнейших параметров, позволяющих диагностировать КТ на ранних этапах [6, 7].

По ряду причин, в число которых принято включать технические ограничения инструментальных методов и индивидуальные особенности организма/органа обследуемых, показатели специфичности и чувствительности ЭхоКГ до сих пор не являются достаточными. В некоторых случаях у пациентов, прошедших ХТ, показатели ФВЛЖ и GLS находятся в пределах нормы. Однако в перспективе 6, 12 и более месяцев после ее окончания ситуация меняется, что требует мониторинга показателей ЭхоКГ для начала своевременного лечения отдаленных последствий КТ-эффекта. Очевидно, что проведение оценки ФВЛЖ и GLS всем пациентам не всегда оправданно. В связи с этим актуальными задачами являются поиск и внедрение новых маркеров и факторов риска развития КТ в том числе при сохранении показателей ФВЛЖ и GLS в норме на этапе от окончания ХТ и вплоть до снятия пациента с диспансерного учета.

Одним из перспективных, неинвазивных, быстрых и широкодоступных подходов для оценки риска развития КТ является биохимическое исследование уровня классических биомаркеров и ряда новых белков, обладающих высоким потенциалом в качестве маркеров КТ, например, представителей семейства металлопротеиназ [8–10]. В настоящее время накопленных знаний недостаточно для того, чтобы сделать однозначные выводы в этом отношении, и получение новых экспериментальных данных об уровне металлопротеиназ в плазме крови остается важной и актуальной задачей [11]. Исследования показали, что белки MMP-2 и MMP-3, вовлекаемые в процессы фиброза в миокарде, обладают большим потенциалом как маркеры КТ-эффекта. Повышенный уровень этих белков в плазме сопряжен с желудочковой аритмией, фибрилляцией предсердий, гипертрофической кардиомиопатией и другими патологическими состояниями сердечной мышцы. При этом изменение уровня металлопротеиназ в плазме может указывать на начало развития патологических состояний задолго до того, как те могут быть диагностированы методом ЭхоКГ [12, 13].

В основу исследования положено представление о том, что рост уровня белков MMP-2 и MMP-3 (сравнение до и после проведения ХТ) может быть связан с развитием КТ-эффекта у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы непосредственно после окончания ХТ препаратами антрациклинового ряда.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить уровень классических сердечных биомаркеров и металлопротеиназ (MMP-2, MMP-3) в плазме крови пациентов с первичным раком молочной железы (РМЖ), а также определить их взаимосвязь с показателями ФВЛЖ, GLS и кумулятивной дозой доксорубина.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 100 пациентов, проходивших обследование и лечение на базе учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника» (Гродно, Беларусь) (табл. 1). Исследование одобрено комитетом по этике учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника», протокол № 26 от 09.10.2020.

Критерии включения разработаны в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения, утвержденными приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 59 от 06.06.2017, клиническим протоколом «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», утвержденным приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 60 от 06.07.2018. В исследование включены все пациенты с впервые диагностированным РМЖ старше 18 лет, которые получали ХТ антрациклинами и дали информированное согласие. Любой пациент, находящийся в критическом состоянии или с распространенной формой РМЖ и не способный дать информированное согласие, пациенты, получавшие ХТ, не принадлежащую к семейству антрациклинов, пациенты, у которых были диагностированы какие-либо структурные заболевания сердца или кардиомиопатии, и пациенты, у которых развились любые острые внесердечные осложнения, были исключены из исследования. Критерии для

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, n=100
Table 1
Clinical characteristics of patients included in the study, n=100

Показатель	Характер изменения показателя	%
Половая структура: – женщины – мужчины	100 0	100% –
Возрастная структура: – средний, лет – старше 65 лет (фактор риска), n	52,5 (±9,4) 11	 11%
Курение, n	15	15%
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м²)	35	35%
Артериальная гипертензия: – диагностировано наличие, n – диагностировано отсутствие, n	33 77	33% 77%
Перенесенные ССЗ, n	0	–
Сахарный диабет 1-го и 2-го типа, n	0	–
Хроническая болезнь почек, n	0	–
Исходный уровень ФВЛЖ <50%, n	0	–
Пограничный уровень ФВЛЖ = 50–54%, n	1	1%
Предыдущее лечение злокачественных новообразований с применением кардиотоксичных препаратов и/или неoadъювантная лучевая терапия опухолей левой молочной железы, средостения, n	0	–
Суммарная доза доксорубицина / количество курсов ХТ: – 240 мг/м² (4 курса), n – 360 мг/м² (6 курсов), n	82 18	82% 18%

включения пациентов в исследование в зависимости от характеристики злокачественного новообразования молочной железы: первичный верифицированный резектабельный РМЖ I–III стадии (T0–4N0–3M0); молекулярно-биологические подтипы опухоли – люминальный А; люминальный В, HER2-отрицательный; тройной негативный рак. В соответствии со стандартами лечения пациентов с РМЖ антрациклины назначают только в виде комбинированной терапии, и только эта комбинация с циклофосфамидом (схема АС) была выбрана для ограничения действия других кардиотоксических химиотерапевтических агентов. Поэтому в настоящем исследовании оценивали КТ у пациентов, получавших антрациклин и циклофосфамид по схеме 4 и 6 курсов (АСх4 и АСх6): антрациклин в дозе 60 мг/м² и циклофосфамид в дозе 600 мг/м². Часть пациентов после окончания ХТ по схеме АСх4 получали вторую часть адъювантной программы ХТ, включая таксаны. На рис. 1 показана общая схема (дизайн) проведения исследования.

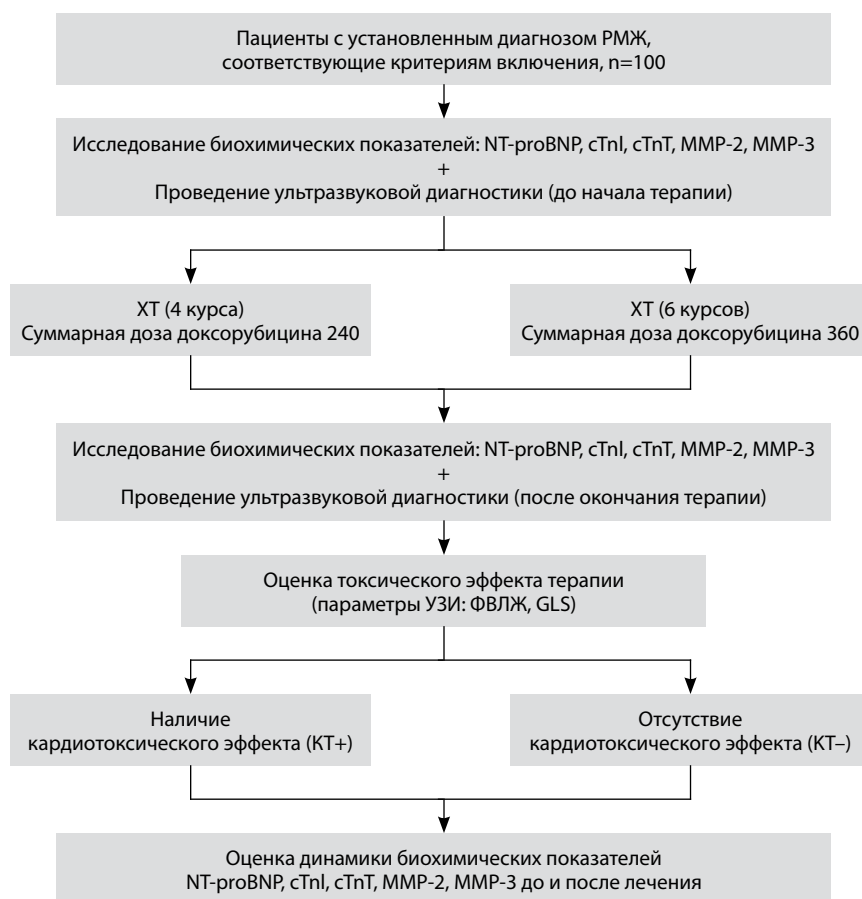


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

Таблица 2
Динамика показателей GLS и ФВЛЖ у пациентов в общей группе, подгруппах КТ+ и КТ-
Table 2
Trends in GLS and LVEF indicators in general group patients, and in CT+ and CT- subgroups patients

Показатель	До ХТ мед.	После ХТ мед.	P	КТ+		P	КТ-		P
				До ХТ мед.	После ХТ мед.		До ХТ мед.	После ХТ мед.	
GLS, %	20,4 (18,6; 21,7)	19,3 (17,7; 21,5)	<0,001	20,2 (18,1; 20,9)	15,8 (15; 17,6)	<0,001	20,35 (18,8; 22,0)	20,3 (18,8; 21,8)	0,060
ФВЛЖ, %	68 (65; 71)	65 (62; 70)	0,005	68 (62,5; 72)	66 (61,7; 69)	0,306	68 (65; 71)	65 (62; 70)	0,004

Ультразвуковое исследование проводили на аппарате GE Vivid E95 с измерением ФВЛЖ по методу Симпсона и оценку динамики GLS миокарда левого желудочка – методом speckle tracking эхокардиографии. Установление биохимических параметров плазмы крови осуществляли методом иммуноферментного анализа на оборудовании SUNRISE (TECAN, США) при длине волны 450 нм. Определяли уровень: NT-proBNP (Human NT-proBNP cat. № EH0350, FineTest, Китай), cTnI (Human cTnI cat. № EH0348, FineTest, Китай), cTnT (Human cTnRT/TNNT2 cat. № EH0459, FineTest, Китай), MMP-3 (Human MMP-3 cat. № EH0235, FineTest, Китай), MMP-2 (Human MMP-2 cat. № EH0017, FineTest, Китай).

Наличие кардиотоксического эффекта оценивали на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов 2021 года по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности, опубликованного консолидированного экспертного мнения специалистов Американского общества по эхокардиографии и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации, посвященного диагностике антрациклиновой кардиотоксичности, 2022 года, в которых определены критерии кардиотоксического действия, принятые как снижение ФВЛЖ более 10% от исходного значения и менее нижней границы нормы (<50%), снижение GLS >15% относительно исходных значений, а также на основании рекомендаций Европейского общества онкологов (снижение ФВЛЖ более 10% от исходного значения и менее нижней границы нормы (<50%), снижение GLS >12% относительно исходных значений). В соответствии с этим пациенты разделены на подгруппы КТ+ и КТ-, в табл. 2 приведены данные о динамике показателей ФВЛЖ и GLS в исследуемой выборке.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 27.0.1 IF026 (IBM, США). Различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза, равной или больше 95% (p<0,05) [14]. Различия между исследуемыми показателями оценивали с помощью: критерия Вилкоксона – для двух связанных выборок, критерия Манна – Уитни – для двух несвязанных выборок.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемой группе у 100 пациентов с РМЖ до и после проведения ХТ выявлены изменения уровня сердечных биомаркеров и металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-3) в плазме крови (рис. 2).

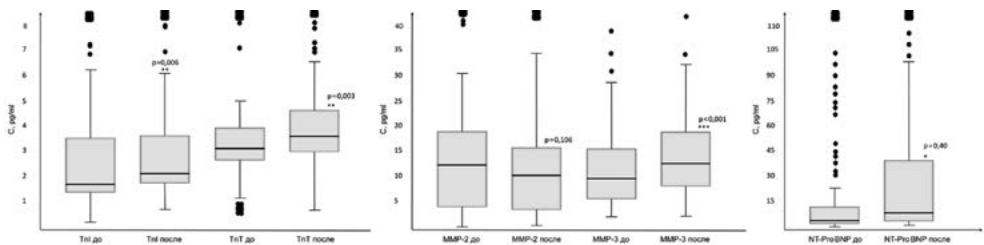


Рис. 2. Динамика исследуемых биохимических показателей крови пациентов с РМЖ до и после проведения ХТ
Fig. 2. Trends in the studied blood biochemical parameters in patients with breast cancer before and after chemotherapy

У пациентов после окончания ХТ отмечается статистически значимое повышение медиан cTnI и cTnT, NT-proBNP и MMP-3. При этом в общей выборке наблюдается снижение уровня MMP-2 по медиане на 8,3%. После разделения пациентов на подгруппы КТ+ и КТ– зафиксирован статистически незначимый рост этого показателя по медиане на фоне его снижения по среднему значению (распределение ненормальное) (табл. 3).

В отношении взаимосвязи сердечных биомаркеров, металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-3), а также показателей ЭхоКГ (ФВЛЖ и GLS) установлен ряд статистически значимых парных корреляций. В общей группе до разделения на подгруппы КТ+ и КТ– статистически значимые корреляционные связи отсутствовали. В подгруппе

Таблица 3
Различия между медианами значений уровня исследуемых биохимических показателей в общей группе, а также в подгруппах КТ+ и КТ– до и после проведения ХТ
Table 3
Differences between the medians of the studied biochemical parameters levels in general group, as well as in CT+ and CT– subgroups before and after chemotherapy

Показатель	До ХТ мед.	После ХТ мед.	p	КТ+		p	КТ–		p
				До ХТ мед.	После ХТ мед.		До ХТ мед.	После ХТ мед.	
MMP-2	13,3 (4,7; 19,0)	12,2 (4,0; 16,5)	0,106	13,9 (8,7; 16,2)	15,0 (4,9; 16,4)	0,433	14,1 (3,4; 20,4)	14,4 (3,7; 16,6)	0,191
MMP-3	10,1 (6,6; 16,3)	13,2 (8,7; 18,9)	<0,001	9,4 (6,3; 12,7)	15,3 (10,9; 21,0)	0,003	8,2 (6,7; 16,9)	11,3 (8,6; 18,0)	0,011
cTnI	1,7 (1,6; 3,6)	2,1 (1,8; 3,7)	0,006	1,6 (1,4; 2,1)	2,2 (2,0; 3,0)	0,191	1,7 (1,6; 3,7)	1,8 (1,7; 4,3)	0,018
cTnT	3,3 (2,8; 4,0)	3,7 (3,1; 4,8)	0,003	2,9 (2,7; 3,8)	4,3 (3,4; 7,8)	0,455	3,5 (2,9; 4,0)	3,7 (3,1; 4,7)	0,003
NT-proBNP	5,7 (4,1; 14,2)	8,8 (5,1; 42)	0,040	5,3 (4,0; 7,2)	9,0 (4,9; 13,1)	0,052	5,7 (4,2; 22,0)	5,7 (5,2; 45,5)	0,183

КТ+ установлена взаимосвязь между показателями GLS и ММР-2 (ρ Спирмена 0,472, $p < 0,05$).

В ходе дальнейшего анализа полученных данных обнаружены статистически значимые отличия между уровнем исследуемых биохимических показателей и КТ у пациентов в зависимости от суммарной дозы препарата (табл. 4).

Аналогично ситуации с анализом общей группы без разделения на КТ+ и КТ- при суммарной дозе доксорубицина 240 мг/м² отмечали статистически значимое повышение уровня тропонинов cTnI, cTnT и ММР-3, однако при суммарной дозе 360 мг/м² на фоне статистически значимого снижения уровня ММР-2 ($p = 0,013$) не было выявлено статистически значимых различий в динамике уровня остальных исследуемых биохимических показателей. Ситуация изменилась после разделения

Таблица 4
Результаты оценки изменения уровня сердечных биомаркеров и металлопротеиназ в общей группе, а также в подгруппах КТ+ и КТ- до и после проведения ХТ с учетом суммарной дозы доксорубицина 240 мг/м² и 360 мг/м²
Table 4
Results of changes assessment in cardiac biomarkers and metalloproteinases levels in general group, as well as in CT+ and CT- subgroups before and after chemotherapy considering total doxorubicin doses of 240 mg/m² and 360 mg/m²

Показатель	До ХТ 240 мед.	После ХТ 240 мед.	ρ	До ХТ КТ+ 240 мед.	После ХТ КТ+ 240 мед.	ρ	До ХТ КТ- 240 мед.	После ХТ КТ- 240 мед.	ρ
ММР-2	13,6 (4,4; 21,8)	13,7 (4,0; 16,6)	0,545	14,4 (12,5; 17,1)	15,6 (10,0; 16,5)	0,733	13,3 (3,3; 21,9)	13,1 (3,8; 16,6)	0,648
ММР-3	11,4 (6,8; 17,3)	13,8 (9,6; 19,1)	0,001	10,7 (6,3; 14,1)	15,5 (11,4; 21,1)	0,015	11,5 (6,9; 18,2)	13,5 (9,5; 18,8)	0,021
cTnI	1,7 (1,6; 3,6)	2,1 (1,7; 3,7)	0,005	1,5 (1,4; 1,8)	2,2 (2,1; 3,6)	0,041	1,7 (1,6; 4,1)	1,9 (1,7; 3,7)	0,058
cTnT	3,4 (2,8; 4,1)	3,7 (3,2; 4,8)	0,005	2,9 (2,6; 3,5)	4,3 (3,5; 6,8)	0,256	3,4 (2,9; 4,2)	3,7 (3,2; 4,6)	0,016
NT-proBNP	5,7 (3,9; 22,7)	8,8 (5,4; 41,1)	0,072	5,2 (3,6; 7,4)	9,0 (7,6; 13,4)	0,069	5,7 (4,3; 24,2)	7,9 (5,4; 42,0)	0,280
Показатель	До ХТ 360 мед.	После ХТ 360 мед.	ρ	До ХТ КТ+ 360 мед.	После ХТ КТ+ 360 мед.	ρ	До ХТ КТ- 360 мед.	После ХТ КТ- 360 мед.	ρ
ММР-2	7,7 (5,6; 14,0)	6,7 (4,0; 11,0)	0,013	6,8 (5,5; 14,0)	4,2 (4,1; 5,1)	0,225	8,1 (5,9; 13,9)	9,5 (3,6; 11,1)	0,043
ММР-3	8,1 (6,3; 9,4)	8,9 (7,9; 14,8)	0,078	7,9 (6,4; 8,6)	11,9 (8,3; 19,1)	0,080	8,3 (6,3; 9,6)	8,6 (7,8; 12,7)	0,311
cTnI	1,7 (1,6; 2,2)	2,1 (1,8; 3,7)	0,679	2,3 (1,6; 19,0)	2,0 (1,8; 2,2)	0,345	1,7 (1,6; 1,8)	2,8 (1,8; 4,3)	0,173
cTnT	3,2 (3,0; 3,8)	3,7 (2,5; 7,0)	0,338	3,3 (3,0; 38,0)	4,1 (3,4; 7,5)	0,686	3,2 (3,0; 3,5)	3,7 (2,4; 5,7)	0,075
NT-proBNP	5,7 (4,3; 8,1)	5,9 (4,0; 61,8)	0,446	5,8 (5,0; 6,4)	4,1 (3,9; 10,8)	0,686	5,6 (4,2; 8,5)	6,2 (4,3; 68,3)	0,552

обеих подгрупп – 240 мг/м² и 360 мг/м² – по критерию КТ (КТ+ и КТ–). В подгруппе «240 мг/м²» у пациентов с наличием КТ сохранились тенденции динамики уровня, однако статистическая значимость была отмечена лишь для MMP-3 ($p=0,015$) и сTnI ($p=0,041$). В подгруппе «360 мг/м²» у пациентов с наличием КТ статистически значимых различий выявлено не было. У пациентов без КТ ситуация отличалась. Во-первых, в подгруппе «360 мг/м²» статистически значимо увеличился уровень MMP-2 ($p=0,043$), что не наблюдалось в подгруппе с суммарной дозой 240 мг/м², а также в общей группе (без учета дозы) и обеих подгруппах в зависимости от дозы (240 мг/м² и 360 мг/м²) и при наличии КТ. Во-вторых, по сравнению с КТ+ в группе с КТ– у пациентов при дозе 240 мг/м² статистически значимо увеличился уровень сTnT ($p=0,016$). Важно отметить: именно при разделении общей выборки по критерию суммарной дозы доксорубина удалось выявить статистически значимую корреляцию между показателями ЭхоКГ и некоторыми исследуемыми биохимическими показателями крови. Интересно, что корреляции выявлены только в подгруппе «240 мг/м²» при отсутствии КТ: между показателем ФВЛЖ и уровнем MMP-2 (р Спирмена –0,441, $p<0,05$), между показателем ФВЛЖ и уровнем сTnI (р Спирмена –0,396, $p<0,05$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Повреждение миокарда в ходе ХТ препаратами антрациклинового ряда часто приводит к ухудшению качества жизни онкологических пациентов, развитию у них острых и хронических патологий сердечной мышцы, что в дальнейшем повышает риск неблагоприятного исхода. В работе Конончук Н.Б. и соавт. (2021) [15] показано, что одним из перспективных направлений поиска неинвазивных маркеров риска развития КТ на фоне ХТ является использование как уже известных сердечных биомаркеров, так и новых биохимических тестов, способствующих распознаванию субклинических процессов некроза и фиброза в миокарде на ранних этапах их формирования. В свою очередь коллектив Ковш Е.В. и соавт. (2020) [16] и далее Черняк С.В. (2023) [17] заостряют внимание на необходимости адекватной, обоснованной профилактики КТ у онкологических пациентов. При этом отмечается важность использования лабораторных показателей в силу низкой стоимости и высокой скорости проведения анализа.

В рамках настоящей работы исследована динамика уровня сердечных биомаркеров сTnI, сTnT, NT-proBNP, а также маркеров фиброза MMP-2 и MMP-3 у пациентов, получающих лечение препаратами антрациклинового ряда. Сделано предположение о том, что изменения этих показателей в небольшом диапазоне могут быть связаны с рядом патологических процессов, в том числе с повреждением миокарда и накоплением белков внеклеточного матрикса. Действительно, несмотря на отсутствие статистической значимости различий в некоторых подгруппах сравнения, в целом был зафиксирован рост уровня классических сердечных биомаркеров у пациентов после окончания ХТ. В подгруппах КТ+/КТ– уровень показателей сTnI, сTnT и NT-proBNP в процентном отношении составил +31,9%/+10,6%, +32,6%/+8,2%, +42,3%/+27,9% соответственно. Аналогично MMP-2 и MMP-3 – +7,4%/+2,1%, +38,6%/+27,5% соответственно. Из полученных данных видно, что в подгруппе КТ+ непосредственно после окончания ХТ уровень исследуемых биохимических показателей в процентном отношении вырос больше, чем в подгруппе КТ–.

Зарегистрированные изменения уровня cTnI, cTnT, NT-proBNP и металлопротеиназ до/после ХТ в абсолютных значениях нг/л не являлись достаточными для констатации факта гибели значительного количества кардиомиоцитов, характерного для ишемических процессов, включая инфаркт миокарда, также и для процессов, связанных с фиброзом миокарда. Однако, согласно данным ряда работ, именно такая динамика может быть использована для оценки риска развития кардиотоксичности.

В работе Canty J.M. (2022) [18] сообщается о том, что повышение уровня cTnI и cTnT в плазме крови говорит о гибели кардиомиоцитов при ишемии миокарда. При этом именно незначительные изменения уровня тропонинов характерны для субклинического проявления данного процесса. В свою очередь группа Liu C.-Y. et al. (2017) [19] отметила, что даже минимальное увеличение уровня показателя NT-proBNP может свидетельствовать о наличии фиброза в миокарде на доклиническом этапе. Shu J. et al. (2021) [13] и позднее Nezami Z. et al. (2022) [12] сообщают, что повышение уровня ММР-2 и ММР-3 связано с прогрессированием фиброза миокарда. Согласно данным Chan B.Y.H. et al. (2021) [20], рост уровня матриксных металлопротеиназ и в первую очередь ММР-2 на фоне использования препаратов антрациклинового ряда является фактором риска развития кардиотоксического эффекта. Это связано с тем, что ММР-2 разрушает белок титин – важный структурный компонент миокарда. В связи с этим использование ингибиторов металлопротеиназ считается перспективным способом снижения последствий кардиотоксического эффекта доксорубина, а повышение уровня ММР-2 при этом – фактором проявления ранней КТ.

В обзорной статье Sławiński G. et al. [21] авторы отмечают, что в ряде проанализированных ими исследований для выявления КТ на ранних стадиях рекомендуется использовать сочетание показателей сердечных биомаркеров и ЭхоКГ. Например, в работе Sulaiman L. et al. [22] показано, что комбинированное относительное снижение GLS и относительное повышение концентрации NT-proBNP позволяет определить едва уловимую субклиническую КТ, вызванную антрациклинами, уже через 6 недель после начала ХТ. На основании полученных нами данных не было выявлено взаимосвязи между сердечными биомаркерами и показателями ЭхоКГ. Однако в подгруппе КТ+ зарегистрирована статистически значимая корреляция (0,472, $p=0,01$) между изменениями GLS и уровня ММР-2. Ввиду высокой неоднородности подгруппы у части пациентов с КТ наблюдалось падение уровня ММР-2 после окончания ХТ, что и объясняет наличие слабой корреляции. Ответ на ХТ препаратами антрациклинового ряда связан со множеством молекулярных каскадов, динамика которых может быть зарегистрирована в том числе посредством изменения уровня биохимических показателей плазмы крови еще до уверенной регистрации их с помощью ЭхоКГ. Таким образом, поиск закономерных сдвигов уровня классических сердечных биомаркеров и ряда новых, обладающих потенциалом мишеней, таких как металлопротеиназы, является перспективным и требует дальнейшего тщательного изучения и вне контекста показателей ЭхоКГ [23].

Суммарная доза препаратов антрациклинового ряда является одним из главных факторов риска проявления эффекта как острой, так и хронической КТ [24]. В работе Larsen C.M. et al. [25] представлен аналитический обзор исследований, проведенных с 1985 по 2010 годы и затрагивающих вопрос риска развития КТ-эффекта в зависимости от дозы антрациклинов на примере сердечной недостаточности. Авторы выделяют суммарную дозу препарата до 240 мг/м² в некий порог значения, внутри которого

показатели риска развития КТ одинаковы для любой дозы. В случае более высоких доз, например 360–400 мг/м² и выше, риск развития КТ возрастает в 2 и более раза. Привлекает внимание то, что еще в 1978 году Bristow M.R. и соавт. [26] описали гистологические изменения миокарда даже при использовании минимальных доз антрациклинов и, соответственно, отсутствие безопасных доз препаратов этого ряда.

При выполнении настоящего исследования суммарная доза препаратов антрациклинового ряда составила 240 мг/м² (ДОЗА240, n=82) и 360 мг/м² (ДОЗА360, n=18). В подгруппе ДОЗА240 все биохимические показатели после ХТ имели тенденцию к росту. У пациентов ДОЗА240/КТ+ (n=15; 18,3% от общего числа пациентов в подгруппе) уровень показателей сTnI, сTnT и NT-proBNP в процентном отношении к ДОЗА240/КТ– составил +31,8%/10,6%, +32,6%/+8,2%, +42,3%/+27,9% – это практически полностью повторяет данные без разделения на подгруппы в зависимости от суммарной дозы. В отличие от этого для показателей MMP-2 (+7,7%/–1,6%) и MMP-3 (+31%/+14,9%) отличия более существенны. У пациентов ДОЗА360/КТ+ (n=5; 27,7% от общего числа пациентов в подгруппе) уровень показателей сTnI, NT-proBNP и MMP-2 в процентном отношении к ДОЗА360/КТ– составил –13,1%/+36,3%, –29,4%/+9,7%, –38,3%/+14,8%, а для сTnT и MMP-3 +19,6%/+13,6% и +33,7%/+3,5%.

Таким образом, отмечено, что в подгруппе с суммарной дозой 360 мг/м² имеется тенденция к более частому развитию КТ – 27,7% пациентов (при суммарной дозе 240 мг/м² КТ выявлена у 18,3% пациентов). Мы полагаем, что в подгруппе КТ+ при суммарной дозе 240 мг/м² увеличение уровня сTnI, сTnT, NT-proBNP и MMP-3 на 30% и более, MMP-2 на 7% и более может выступать в качестве показателя раннего развития КТ-эффекта. В то же время единственным показателем, обладающим высоким потенциалом в качестве раннего маркера КТ-эффекта при суммарной дозе 360 мг/м², является MMP-3 и его прирост после окончания химиотерапии на 30 и более процентов. Важно отметить, что при отсутствии разделения выборки в зависимости от суммарной дозы доксорубицина уровень исследуемых биохимических показателей в группе с КТ+ изменялся так же, как и в подгруппе с суммарной дозой 240 мг/м².

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленная в ходе выполнения исследования незначительная динамика уровней сTnI, сTnT, NT-proBNP и металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-3) в плазме крови обладает потенциалом раннего маркера КТ на этапе отсутствия изменений при ЭхоКГ непосредственно после окончания ХТ антрациклинами. Выявлена слабая корреляция (0,3–0,5) между уровнем исследуемых биохимических показателей крови (сTnI, сTnT, NT-proBNP, MMP-2 и MMP-3) и показателями GLS, ФВЛЖ. Это может быть объяснено тем, что регистрируемые методом ЭхоКГ и лабораторными методами изменения относятся к разным этапам развития КТ. Установлена связь между суммарной дозой доксорубицина и динамикой уровней сTnI, сTnT, NT-proBNP, MMP-2 и MMP-3 в группах КТ+ и КТ–.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Muckiene G., Vaitiekus D., Zaliaduonyte D. (2023) Prognostic Impact of Global Longitudinal Strain and NT-proBNP on Early Development of Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Treated with Anthracycline-Based Chemotherapy. *Medicina (Kaunas)*, vol. 59, no 5, p. 953. doi: 10.3390/medicina59050953

2. Ovchinnikov A.G., Vitsenya M.V., Ageev F.T. (2015) Role of a cardiologist in management of patients receiving anthracyclines. Early detection and prevention of anthracycline-induced cardiomyopathy. *Russian Heart Failure Journal*, vol. 16, no 6, pp. 396–404. doi: 10.18087/rhfj.2015.6.2159
3. McDonagh T., Metra M. (2023) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*, vol. 28, no 1, p. 5168. Available at: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5168>
4. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M. (2020) Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*, vol. 31, no 2, pp. 171–190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023
5. Vatutin N.T., Sklyannaya E.V., El-Khatib Mariam A., Taradin G.G. (2018) Cardiovascular complications of anticancer therapy: clinical features, diagnosis, treatment, prevention (part II). *Russian Cancer Journal*, vol. 23, no 1, pp. 43–49. doi: 10.18821/1028-9984-2018-23-1-43-49
6. Kozyavin N.A., Semiglazova T.Yu. (2018) Prevention and monitoring of cardiovascular complications in patients with luminal HER2-negative metastatic breast cancer. *Tumors of female reproductive system*, vol. 15, no 2, pp. 61–71. doi: 10.17650/1994-4098-2018-14-2-61-71
7. Vashchenko L.N., Ratieva A.S., Gvaldin D.Yu. (2019) Modern concepts of diagnostic and prevention methods of anthracycline-mediated cardiotoxicity in breast cancer patients. *Modern problems of science and education*, vol. 6, p. 193.
8. Kozhukhov S., Dovganych N., Yarynkina O. (2021) Cardio-Oncology: Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction in Cancer Patients – Diagnosis, Treatment and Prognosis. *Cardiology in Belarus*, vol. 13, no 5, pp. 793–814. Available at: <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.13.5.013>
9. Pareek N., Cevallos J., Moliner P. (2018) Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom—a five-year experience. *Eur J Heart Fail*, vol. 20, no 1, pp. 1721–1731. doi: 10.1002/ejhf.1292
10. Teplyakov A.T., Shilov S.N., Grakova E.V. (2022) Prognostic value of matrix metalloproteinases in patients with anthracycline-induced heart failure. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*, vol. 11, no 3, pp. 72–83. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-72-83
11. Podyacheva E., Shmakova T., Kushnareva E. (2022) Modeling Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy With Fibrotic Myocardial Damage in Wistar Rats. *Cardiol Res*, vol. 13, no 6, pp. 339–356. doi: 10.14740/cr1416
12. Nezami Z., Holm H., Ohlsson M. (2022) The impact of myocardial fibrosis biomarkers in a heart failure population with atrial fibrillation – The HARVEST-Malmö study. *Front Cardiovasc Med*, vol. 9, p. 982871. doi: 10.3389/fcvm.2022.982871
13. Shu J., Gu Y., Jin L., Wang H. (2021) Matrix metalloproteinase 3 regulates angiotensin II-induced myocardial fibrosis cell viability, migration and apoptosis. *Mol Med Rep*, vol. 23, no 2, p. 151. doi: 10.3892/mmr.2020.11790
14. Petrova E., Popel A., Shishko O. (2023) Dyslipidemia and atherosclerosis of precerebral arteries in asymptomatic patients with subclinical hypothyroidism. *Cardiology in Belarus*, vol. 15, no 3, pp. 333–343. doi: 10.34883/Pl.2023.15.3.004
15. Kananchuk N., Petrova E., Balysh E. (2021) Cardiotoxicity of anticancer treatment of breast cancer: association with brain natriuretic peptide and nitric oxide levels. *Cardiology in Belarus*, vol. 13, no 1, pp. 92–102. doi: 10.34883/Pl.2021.13.1.008
16. Koush E., Kladchenko I., Pavlova O. (2020) The problem of cardiotoxicity in the treatment of patients with breast cancer. *Cardiology in Belarus*, vol. 12, no 2, pp. 245–252. doi: 10.34883/Pl.2020.12.2.009
17. Chernyak S.V., Koush E.V., Sevruck T.V. (2023) Prevention of early cardiotoxicity in the systemic treatment of resectable breast cancer. *Cardiology in Belarus*, vol. 15, no 2, pp. 193–203. doi: 10.34883/Pl.2023.15.2.003
18. Cauty J.M. Jr. (2022) Myocardial injury, troponin release, and cardiomyocyte death in brief ischemia, failure, and ventricular remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 323, no 1, pp. H1–H15. doi: 10.1152/ajpheart.00093.2022
19. Liu C.Y., Heckbert S.R., Lai S. (2017) Association of Elevated NT-proBNP With Myocardial Fibrosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol*, vol. 70, no 25, pp. 3102–3109. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.044
20. Chan B.Y.H., Roczkowsky A., Cho W.J. (2021) MMP inhibitors attenuate doxorubicin cardiotoxicity by preventing intracellular and extracellular matrix remodelling. *Cardiovasc Res*, vol. 17, no 1, pp. 188–200. doi: 10.1093/cvr/cvaa017
21. Sławiński G., Hawryszko M., Liżewska-Springer A. (2023) Global Longitudinal Strain in Cardio-Oncology: A Review. *Cancers (Basel)*, vol. 15, no 3, p. 986. doi: 10.3390/cancers15030986
22. Sulaiman L., Hesham D., Abdel Hamid M., Youssef G. (2021) The combined role of NT-proBNP and LV-GLS in the detection of early subtle chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer female patients. *Egypt Heart J*, vol. 73, no 1, p. 20. doi: 10.1186/s43044-021-00142-z
23. Gai W., An J., Wang Z. (2021) Research progress of biomarkers in early detection of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Heart Fail Rev*, vol. 26, no 5, pp. 1195–1201. doi: 10.1007/s10741-020-09948-6
24. Dempke W.C.M., Zielinski R., Winkler C. (2023) Anthracycline-induced cardiotoxicity – are we about to clear this hurdle? *European J Cancer*, vol. 185, pp. 94–104. doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.019
25. Larsen C.M., Garcia Arango M., Dasari H. (2023) Association of Anthracycline With Heart Failure in Patients Treated for Breast Cancer or Lymphoma, 1985–2010. *JAMA Netw Open*, vol. 6, no 2, p. e2254669. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.54669
26. Bristow M.R., Mason J.W., Billingham M.E. (1978) Doxorubicin cardiomyopathy: evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization. *Ann Intern Med*, vol. 88, no 2, pp. 168–75. doi: 10.7326/0003-4819-88-2-168