

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1828>

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ПРИ СИСТЕМНОМ ЛЕЧЕНИИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.В. Черняк¹, Е.В. Ковш¹, М.В. Черневская¹, Т.В. Севрук¹, Т.В. Горбат¹, Л.В. Рачок², Н.Н. Ахмед³, О.С. Павлова¹

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Республика Беларусь, Минск¹

уо «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, Минск²

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Республика Беларусь, Минск³

olga.s_pavlova@yahoo.com

УДК 618.19-006.6-089.87:615.277.3-06:616.12

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, кардиотоксичность, рак молочной железы, глобальная продольная деформация, жесткость артерий, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, скорость распространения пульсовой волны, экстрацеллюлярный объем левого желудочка.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. С.В. Черняк, Е.В. Ковш, М.В. Черневская, Т.В. Севрук, Т.В. Горбат, Л.В. Рачок, Н.Н. Ахмед, О.С. Павлова. Доклиническая кардиотоксичность при системном лечении резектабельного рака молочной железы. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, т. 7, № 1, с. 1828–1834.

Исследование онкологических пациентов с оценкой риска кардиотоксичности химиопрепаратов осуществлялось с использованием диагностических методов: эхокардиографии с оценкой глобальной деформации миокарда, магнитно-резонансной томографии сердца,

анализа сердечных биомаркеров и жесткости артерий. Применение указанных методов позволило выявить субклиническое поражение сердца и сосудов у пациентов при системном лечении пациентов с резектабельным раком молочной железы.

PRECLINICAL CARDIOTOXICITY IN SYSTEMIC TREATMENT OF RESECTABLE BREAST CANCER

S.V. Chernyak¹, Ye.V. Kovsh¹, M.V. Chernevskaya¹, T.V. Sevruc¹, T.V. Gorbat¹, L.V. Rachok², N.N. Akhmed³, O.S. Pavlova¹

Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Republic of Belarus¹

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus²

Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Alexandrov, Minsk, Republic of Belarus³

Key words: myocardial infarction, heart failure, radiation diagnostic methods, index of microcirculatory resistance.

FOR REFERENCES. S.V. Chernyak, Ye.V. Kovsh, M.V. Chernevskaya, T.V. Sevruc, T.V. Gorbat, L.V. Rachok, N.N. Akhmed, O.S. Pavlova. Preclinical cardiotoxicity in systemic treatment of resectable breast cancer. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 1, pp. 1828–1834.

Study of cancer patients and assessment of the cardiotoxicity risk of chemotoxic drugs has been performed using the following diagnostic methods: echocardiography with assessment of global myocardial deformation, cardiac magnetic resonance imaging, analysis

of cardiac biomarkers and arterial stiffness. Application of the mentioned methods allowed to detect subclinical heart and vascular lesions before the appearance of clinical symptoms in patients resectable breast cancer and systemic treatment.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и онкологические заболевания являются одними из основных причин заболеваемости и смертности во всех индустриально развитых странах, на их долю приходится не менее 70% летальных исходов во всем мире [1]. В последнее десятилетие огромные успехи, достигнутые в области создания новых про-

тивоопухолевых препаратов и методов лечения, привели к значительному прогрессу в увеличении продолжительности жизни онкологических пациентов. Успешное внедрение новых и эффективных противоопухолевых лекарственных препаратов повышает выживаемость онкологических пациентов, но ассоциировано с появлением новых осложнений в виде кардиотоксичности [1, 2]. В долгосрочной перспективе многие пациенты

погибают не от основного заболевания, а от сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в первую очередь хронической сердечной недостаточности, индуцированной противоопухолевой терапией [3]. В большинстве случаев это связано с несвоевременной диагностикой кардиотоксичности у данных пациентов на фоне полихимиотерапии. Поэтому основополагающей стратегией профилактики ССО является разработка высокочувствительных критериев кардиотоксичности, которые основаны на современных инструментальных методах визуализации миокарда и лабораторных маркерах поражения миокарда. На сегодняшний день нет достаточно количества доказательных исследований по способам диагностики и критериям кардиотоксичности, индуцированной противоопухолевым лечением.

При системном лечении рака молочной железы (РМЖ) с назначением цитостатической полихимиотерапии, включающей антрациклины, HER2-таргетные препараты, таксаны, алкилирующие агенты и антиметаболиты, высока вероятность развития у пациентов кардиотоксичности с развитием дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и хронической сердечной недостаточности [4]. После окончания курсов полихимиотерапии сердечно-сосудистый риск остается угрозой на всю жизнь, особенно у молодых женщин с большей ожидаемой продолжительностью жизни [5].

В основе диагностики дисфункции левого желудочка (ЛЖ), связанной с противоопухолевой терапией, является использование методов, способных выявлять начальные отклонения от нормы, когда изменения в миокарде еще незначительны и, что самое важное, обратимы [6–8]. Применение электрокардиографии (ЭКГ) и традиционной эхокардиографии (ЭхоКГ) в настоящее время обладает недостаточной чувствительностью для ранней диагностики повреждения сердца. В настоящее время приоритетным направлением является оценка деформации миокарда левого желудочка по двумерному ЭхоКГ изображению (Speckle tracking), позволяющим оценить сократимость миокарда на самых ранних, доклинических стадиях кардиотоксичности. Для количественной оценки диффузного миокардиального фиброза метод T-1 и T-2 картирования при магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца продемонстрировал возможность определения экстрацеллюлярного объема (ECV) ЛЖ для мониторинга доклинической кардиотоксичности антрациклинов у пациентов с РМЖ [9]. Влияние полихимиотерапии на состояние сосудов изучено недостаточно и пока не обоснованы стратегии мониторинга сосудистой токсичности у этих пациентов [10, 11]. Важно отметить, что артериальная жесткость все чаще

признается суррогатной конечной точкой ССЗ заболеваний и показателем осложнений, который следует учитывать. Результаты мета-анализа Parr SK и соавт. (2020) доказали целесообразность использования артериальной жесткости как части целевой стратегии визуализации сосудов для выявления раннего сердечно-сосудистого повреждения во время лечения и в отдаленном периоде у онкологических пациентов [11].

Таким образом, приоритетным направлением в профилактике ССО у пациентов, страдающих РМЖ, в настоящее время является раннее обнаружение признаков поражения сердечно-сосудистой системы на основе применения визуализирующих технологий, инструментальных методов и биомаркеров поражения миокарда.

Цель данного исследования: выявить наиболее информативные лабораторно-инструментальные критерии, ассоциированные с развитием доклинических проявлений кардиотоксичности при системном лечении пациентов с резектабельным раком молочной железы.

Материал и методы исследования

Исследование зарегистрировано в международном регистре – clinicaltrials.gov (ID: NCT04588935).

Материал исследования

В исследование включены 85 женщин с первично-резектабельным РМЖ I-III стадий с проведением неоадъювантной и/или адъювантной полихимиотерапии с применением лекарственных средств антрациклинового и таксанового ряда, трастузумаба, алкилирующих агентов и антиметаболитов. Диагноз РМЖ был подтвержден гистологически.

Методы исследования

Каждому пациенту до начала и после окончания трех курсов полихимиотерапии с применением лекарственных средств антрациклинового и таксанового ряда, трастузумаба, алкилирующих агентов и антиметаболитов был проведен комплекс исследований, включающих электрокардиографию, эхокардиографию (ЭхоКГ) с оценкой глобальной продольной систолической деформации (GLS) левого желудочка (ЛЖ) по методике 2D Speckle tracking, МРТ сердца с гадолинием, измерение показателей сосудистой жесткости, биохимический анализ крови с определением высокочувствительного тропо-

нина I (hsTnI) и натрийуретического пептида N-концевого фрагмента (NT-proBNP).

ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковом аппарате экспертного класса «EPIC» с применением программы «AutoStrainLV» (Philips Ultrasound Inc., США) с М-модальным и двухмерным, цветным, доплеровским исследованиями и недопплеровской оценкой деформации миокарда методом 2D Speckle tracking. Глобальная продольная деформация миокарда ЛЖ осуществлялось в трех апикальных позициях (апикальной четырехкамерной, апикальной двухкамерной позициях и позиции длинной оси ЛЖ).

МРТ сердца проводилось на аппарате Magnetom Aera 1,5T в стандартных проекциях по длинной и короткой оси (HASTE, Cine, пре- и постконтрастное T1, T2-картирование (T1, T2-Mapping), отсроченное контрастное усиление. Определение ECV ЛЖ проводилось с учетом данных гематокрита на момент исследования.

Оценка артериальной жесткости магистральных и периферических сосудов прово-

дилась методами аппланационной и объемной тонометрии с помощью «Sphygmocor» (AtcorMedical, Inc., Австралия) и VaSera (VS-1500) (Fucuda Denshi, Япония). Определялись следующие показатели: скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) и сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), центральное аортальное давление (ЦАД), центральное пульсовое давление (ЦПД), давление и индекс аугментации, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) и биологический возраст магистральных артерий.

Лабораторное исследование (общий и биохимический анализы крови), содержание в крови высокочувствительного hsTnI, NTproBNP проводилось на анализаторе Architect i2000 (Abbott, США) по стандартным методикам с использованием наборов Abbott (США).

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы Statistica 10.0 for Windows. Данные статистического анализа клинической характеристики групп пациентов представлены в виде средних значений (M) ± стандартное отклонение (SD), при распределении количественных данных отличных от нормального результаты представлены в виде медианы (ME) и 25–75 перцентилей (25%; 75%). При сравнении групп использовались парный t-критерий Стьюдента, критерий Пирсона хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса. Анализ межгрупповых различий по количественным признакам с непараметрическим распределением проводился с использованием U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Таблица 1.
Клиническая характеристика исследуемых женщин с РМЖ

Показатель	Общая группа (n = 85)
Возраст, годы	54,2±8,51
Систолическое АД, мм рт.ст.	126,6±14,74
Диастолическое АД, мм рт.ст.	79,8±8,64
Частота сердечных сокращений, уд. мин	78,9±1,1
Индекс массы тела (кг/м ²)	28,6±7,14
Общий холестерин (ммоль/л)	5,2 (4,7; 6,3)
Глюкоза (ммоль/л)	5,5 (4,8; 6,1)
Креатинин (мкмоль/л)	76,3 (64,5; 83,5)
Сердечно-сосудистый риск	
Низкий (n, %)	63 (74,1)
Умеренный (n, %)	22 (25,9)
Артериальная гипертензия	
I степени (n, %)	19 (22,4)
II степени (n, %)	10 (11,8)

Table 1.
Clinical characteristics of the examined women with resectable breast cancer

Characteristics	General group (n = 85)
Age, years	54.2±8.51
Systolic blood pressure, mm Hg	126.6±14.74
Diastolic blood pressure, mm Hg	79.8±8.64
Heart rate, bpm	78.9±1.1
Body mass index (kg/m ²)	28.6±7.14
Total cholesterol (mmol/l)	5.2 (4.7; 6.3)
Glucose (mmol/l)	5.5 (4.8; 6.1)
Creatinine (μmol/l)	76.3 (64.5; 83.5)
Cardiovascular risk	
Low (n, %)	63 (74.1)
Moderate (n, %)	22 (25.9)
Arterial hypertension	
I degree (n, %)	19 (22.4)
II degree (n, %)	10 (11.8)

Результаты и обсуждение

Проведена сравнительная оценка исходных клинико-лабораторных и инструментальных показателей состояния сердечно-сосудистой системы и через 3–6 курсов полихимиотерапии у пациентов с первично-резектабельным РМЖ. Исходная клиническая характеристика исследуемых лиц представлена в таблице 1.

Пациенты относились к промежуточной или высокой группам риска возврата болезни, всем им на дооперационном этапе либо, после хирургического лечения проводилась цитостатическая системная терапия. Применялись лекарственные средства антрациклинового ряда (доксорубин, эпирубицин), таксанов (паклитаксел, доцетаксел), алкилирующих препаратов (циклофосфамид) и антиметаболитов (метотрексат, 5-фторурацил) и моноклональных антител (рецептор эпидермального фактора роста, тип 2). Подробные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика курсов полихимиотерапии, проводимых у пациентов с РМЖ

Химиотерапия	Количество курсов
CAF – циклофосамид+доксорубин+5-фторурацил	8
T – паклитаксел (доцетаксел)	17
TC – доцетаксел+циклофосфамид	5
CMF – циклофосфамид+метотрексат+5-фторурацил	7
T-маб – трастузумаб	15
EC – циклофосфамид+эпирубицин	20
AC – доксорубин+циклофосфамид	66

Table 2. Characteristics of polychemotherapy courses in patients with resectable breast cancer

Chemotherapy	Number of courses
CAF – cyclophosphamide+doxorubicin+5-fluorouracil	8
T – paclitaxel (docetaxel)	17
TC – docetaxel+cyclophosphamide	5
CMF – cyclophosphamide+methotrexate+5-fluorouracil	7
T-mab – trastuzumab	15
EC – cyclophosphamide+epirubicin	20
AC – doxorubicin+cyclophosphamide	66

Оценивая результаты данных апplanationционной и объемной тонометрии на фоне проведенных курсов ПХТ, было выявлено достоверное увеличение центрального систолического аортального давления (ЦПАД), возраста сосудистой стенки, скорости распространения пульсовой волны, сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (таблица 3).

При выполнении ЭхоКГ проанализированы показатели, отражающие параметры систолической и диастолической функции ЛЖ (таблица 4).

Таблица 3. Сравнительная характеристика показателей апplanationционной и объемной тонометрии у пациентов с РМЖ

Показатель	Значение показателя		
	Исходно	На фоне ПХТ	p
ЦПАД, мм рт.ст.	114,5±14,11	123,2±15,84	0,032
ЦПД, мм рт.ст.	39,9±8,34	46,3±10,48	0,057
Давление аугментации, мм рт.ст.	9,89±1,12	10,1±4,108	0,141
Индекс аугментации, %	20,3±5,92	21,3±7,22	0,368
СРПВ, м/с	8,8±1,04	10,1±1,72	0,012
Возраст сосудистой стенки, годы	44,7±12,41	59,8±15,96	0,001
СЛСИ (справа)	7,3±0,86	8,6±0,87	0,031
СЛСИ (слева)	7,5±0,78	9,1±0,75	0,019
ЛПИ (справа)	1,1±0,08	1,1±0,07	0,847
ЛПИ (слева)	1,1±0,06	1,1±0,05	0,773

Characteristics	Values		
	Baseline	During PCT	p
CAP, mm Hg	114.5±14.11	123.2±15.84	0.032
CPP, mm Hg	39.9±8.34	46.3±10.48	0.057
Augmentation pressure, mm Hg	9.89±1.12	10.1±4.18	0.141
Augmentation index, %	20.3±5.92	21.3±7.22	0.368
PWV, m/s	8.8±1.04	10.1±1.72	0.012
Vascular age, years	44.7±12.41	59.8±15.96	0.001
CAVI (right)	7.3±0.86	8.6±0.87	0.031
CAVI (left)	7.5±0.78	9.1±0.75	0.019
ABI (right)	1.1±0.08	1.1±0.07	0.847
ABI (left)	1.1±0.06	1.1±0.05	0.773

ABI, ankle-brachial index; CAP, central aortic pressure; CAVI, cardio-ankle vascular index; CPP, central pulse pressure; PCT, palliative chemotherapy; PWV, pulse wave velocity.

Table 3. Comparative characteristics of applanation and volumetric tonometry in patients with resectable breast cancer

Таблица 4. Сравнительная характеристика показателей ЭхоКГ у пациентов с РМЖ

Показатель	Значение показателя		
	Исходно	На фоне ПХТ	p
Толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, мм	9,1±1,08	10,1±1,08	0,172
Толщина МЖП в диастолу, мм	10,3±1,35	10,4±1,35	0,754
Конечный диастолический размер ЛЖ, мм	46,5±6,11	44,7±6,11	0,256
Конечный систолический размер ЛЖ, мм	29,8±5,41	28,4±5,41	0,138
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	85,1±14,48	88,3±14,48	0,217
Индекс объема ЛЖ, мл/м ²	57,6±7,36	58,1±7,86	0,351
Септальное e', см/с	9,7±3,21	9,9±2,79	0,762
Септальное a', см/с	10,0±2,36	9,8±2,72	0,623
Латеральное e', см/с	11,8±4,19	12,6±4,28	0,341
Латеральное a', см/с	10,33±3,79	11,02±3,66	0,171
E/e'	8,1±3,16	8,3±3,29	0,572
E, м/с	0,8±0,14	0,8±0,17	0,817
A, м/с	0,6±0,17	0,6±0,13	0,851
E/A	1,4±0,42	1,4±0,69	0,062
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	118,3±35,71	119,7±25,17	0,023
Конечный систолический объем ЛЖ, мл	36,3±19,33	37,1±16,33	0,841
Ударный объем, мл	83,1±27,52	81,6±21,42	0,571
Фракция выброса ЛЖ в В-режиме, %	66,1±8,11	62,3±7,14	0,037

Table 4. Comparative characteristics of Echo parameters in patients with resectable breast cancer

Parameters	Values		
	Baseline	During PCT	p
LV posterior diastolic wall thickness, mm	9.1±1.08	10.1±1.08	0.172
IVS diastolic thickness, mm	10.3±1.35	10.4±1.35	0.754
LV end-diastolic dimension, mm	46.5±6.11	44.7±6.11	0.256
LV end-systolic dimension, mm	29.8±5.41	28.4±5.41	0.138
LV myocardial mass index, g/m ²	85.1±14.48	88.3±14.48	0.217
LV volume index, ml/m ²	57.6±7.36	58.1±7.86	0.351
Septal e', cm/sec	9.7±3.21	9.9±2.79	0.762
Septal a', cm/sec	10.0±2.36	9.8±2.72	0.623
Lateral e', cm/sec	11.8±4.19	12.6±4.28	0.341
Lateral a', cm/sec	10.33±3.79	11.02±3.66	0.171
E/e'	8.1±3.16	8.3±3.29	0.572
E, m/sec	0.8±0.14	0.8±0.17	0.817
A, m/sec	0.6±0.17	0.6±0.13	0.851
E/A	1.4±0.42	1.4±0.69	0.062
LV end-diastolic volume, ml	118.3±35.71	119.7±25.17	0.023
LV end-systolic volume, ml	36.3±19.33	37.1±16.33	0.841
Stroke volume, ml	83.1±27.52	81.6±21.42	0.571
LV ejection fraction in B-mode, %	67.1±6.11	62.1±5.14	0.037

IVS, interventricular septum; LV, left ventricle; PCT, palliative chemotherapy.

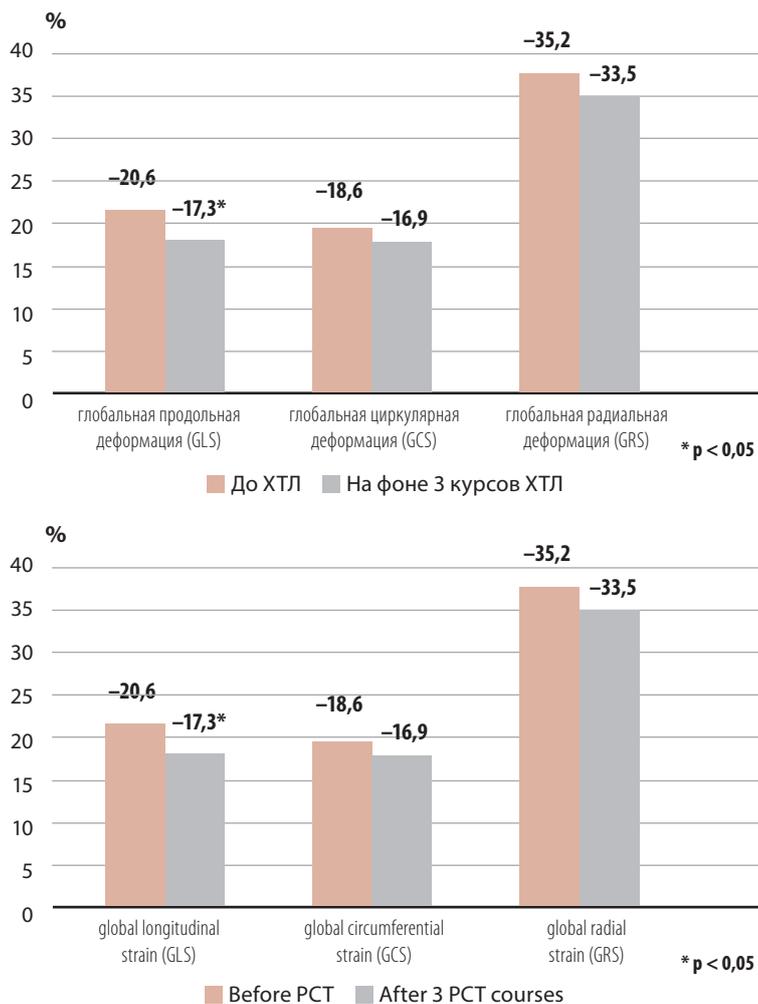


Рисунок 1. Динамика показателей глобальной деформации миокарда левого желудочка на фоне полихимиотерапии у пациентов с раком молочной железы

Figure 1. Dynamics of global myocardial strain of the left ventricle during polychemotherapy in patients with breast cancer

При сравнении результатов ЭхоКГ у обследуемых пациентов было выявлено, что показатели систолической и диастолической функции ЛЖ исходно и на фоне химиотерапии находились в пределах нормативных значений. Признаки ГЛЖ и ремоделирования ЛЖ отсутствовали. После химиотерапии у пациентов с РМЖ отмечалось статистически значимое снижение ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ, однако, эти изменения находились в пределах нормальных значений. Только у 5 (6,0%) пациентов было зарегистрировано снижение ФВ ЛЖ на более 10% от исходного уровня.

Среди показателей глобальной деформации миокарда ЛЖ на фоне 3-х курсов ПХТ, показатели GLS изменился с -20,6 [-23,4; -18,9] до -17,3% [-20,1; -14,9] ($p = 0,039$), GCS с -18,6 [-20,9; -17,1] до -16,9% [-18,7; -15,2] ($p = 0,133$) и GRS с 35,2 [-37,5; -32,9] до 33,5% [-33,9; -29,3] ($p = 0,076$) у пациентов с РМЖ.

Корреляционный анализ между показателем глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS) и ФВ ЛЖ у пациентов с РМЖ на фоне химиотерапии показал значимую умеренную отрицательную связь ($r = -0,64$; $p = 0,019$) (таблица 5).

Таблица 5. Корреляционная связь показателей деформации миокарда левого желудочка по данным спекл-трекинг эхокардиографии в двумерном режиме с ФВ ЛЖ у пациентов с РМЖ

Показатели	Пациенты с РМЖ	
	r	p
GLS, %	-0,64	0,019
GCS, %	-0,28	0,153
GRS, %	0,13	0,465

Table 5. Correlation between left ventricular myocardial deformation parameters according to two-dimensional speckle-tracking echocardiography and LVEF in patients with resectable breast cancer

Parameters	Patients with resectable breast cancer	
	r	p
GLS, %	-0.64	0.019
GCS, %	-0.28	0.153
GRS, %	0.13	0.465

GLS, global longitudinal strain; GCS, global circumferential strain; GRS, global radial strain.

Корреляционный анализ между показателем глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS) и СРПВ у пациентов с РМЖ после проведенной ХТЛ показал статистически значимую положительную связь ($r = 0,51$; $p = 0,041$).

Проведен ROC-анализ для установления порогового уровня GLS ЛЖ как признака развития субклинической кардиотоксичности, который составил $\geq -14,6\%$ с чувствительностью 79,6% и специфичностью 81,2% (площадь под кривой 0,82; 95% ДИ 0,733-0,951; $p < 0,05$) (рисунок 2).

Снижение GLS на 14,6 % и более от исходного уровня отмечалось у 6 (55,0%) пациентов с АГ и у 12 пациентов (31,0%) с нормотонзией.

Исходно показатель экстрацеллюлярного объема (ECV) ЛЖ находился в пределах пороговых значений ($< 28,0\%$) и составил $26,1 \pm 4,91\%$. Сравнивая результаты данных до и после проведенных курсов химиотерапии, при исследовании МРТ сердца было установлено: увеличение ECV у 27 пациентов (62,7%), появление участков интрамиокардиального фиброза миокарда ЛЖ у 5 (11,6 %) пациентов.

Сравнительная характеристика показателей ECV ЛЖ у пациентов с первично-резектабельным РМЖ представлены в таблице 6.

У пациентов с первично-резектабельным РМЖ исходно показатели общего и биохимического анализов крови, значения hsTnI и концентрация NT-proBNP находились в пределах референтных значений (таблица 7).

Таблица 6. Сравнительная характеристика показателей экстрацеллюлярного объема ЛЖ у пациентов с РМЖ

Показатель	Сегмент	Исходно	На фоне ПХТ	p
ECV, %	1	28,0±4,23	33,0±3,59	0,017
	2	26,0±2,54	35,0±2,92	0,014
	3	25,0±3,45	37,0±4,81	0,002
	4	27,0±4,26	31,0±4,28	0,058
	5	25,0±3,37	32,0±6,14	0,047
	6	26,0±4,75	34,0±3,85	0,023
	7	26,0±3,04	36,0±4,26	0,007
	8	25,0±3,48	34,0±4,97	0,028
	9	25,0±4,96	35,0±2,53	0,023
	10	25,0±5,64	36,0±6,22	0,011
	11	24,0±3,93	35,0±4,73	0,002
	12	27,0±4,32	37,0±4,56	0,058
	13	28,0±4,95	38,0±3,97	0,047
	14	26,0±4,52	37,0±5,05	0,023
	15	27,0±4,16	36,0±3,24	0,007
	16	28,0±5,33	36,0±8,09	0,028
общий	26,1±4,91	34,6±6,08	0,024	

Table 6. Comparative characteristics of LV extracellular volume (ECV) in patients with resectable breast cancer

Parameters	Segment	Baseline	During PCT	p
ECV, %	1	28.0±4.23	33.0±3.59	0.017
	2	26.0±2.54	35.0±2.92	0.014
	3	25.0±3.45	37.0±4.81	0.002
	4	27.0±4.26	31.0±4.28	0.058
	5	25.0±3.37	32.0±6.14	0.047
	6	26.0±4.75	34.0±3.85	0.023
	7	26.0±3.04	36.0±4.26	0.007
	8	25.0±3.48	34.0±4.97	0.028
	9	25.0±4.96	35.0±2.53	0.023
	10	25.0±5.64	36.0±6.22	0.011
	11	24.0±3.93	35.0±4.73	0.002
	12	27.0±4.32	37.0±4.56	0.058
	13	28.0±4.95	38.0±3.97	0.047
	14	26.0±4.52	37.0±5.05	0.023
	15	27.0±4.16	36.0±3.24	0.007
	16	28.0±5.33	36.0±8.09	0.028
total	26.1±4.91	34.6±6.08	0.024	

Таблица 7. Сравнительная характеристика показателей высокочувствительного тропонина I и NT-proBNP у пациентов с РМЖ

Показатели	Значение показателя		P
	Исходно (n = 62)	На фоне ПХТ (n = 62)	
вч Тропонин I, нг/мл	26,3 (11,7; 39,7)	38,5 (21,6; 58,4)	0,003
NT-proBNP, пг/мл	83,9 (61,7; 110,1)	129,4 (127,5; 151)	0,016

Table 7. Comparative characteristics of highly sensitive troponin I and NT-proBNP in patients with resectable breast cancer

Parameters	Values		P
	Baseline (n = 62)	During PCT (n = 62)	
hs-troponin I, ng/ml	26.3 (11.7; 39.7)	38.5 (21.6; 58.4)	0.003
NT-proBNP, pg/ml	83.9 (61.7; 110.1)	129.4 (127.5; 151)	0.016

PCT, palliative chemotherapy.

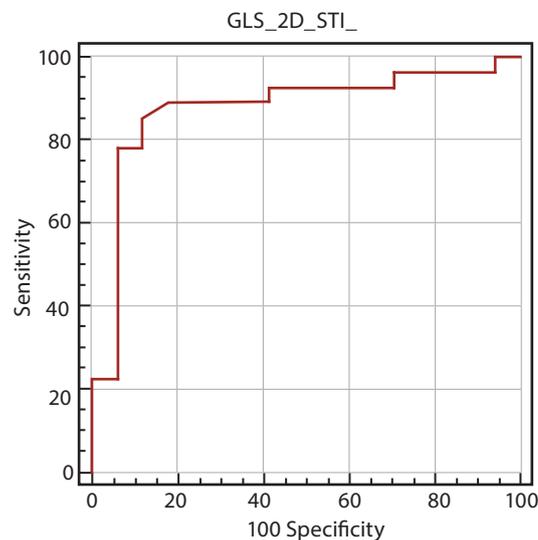
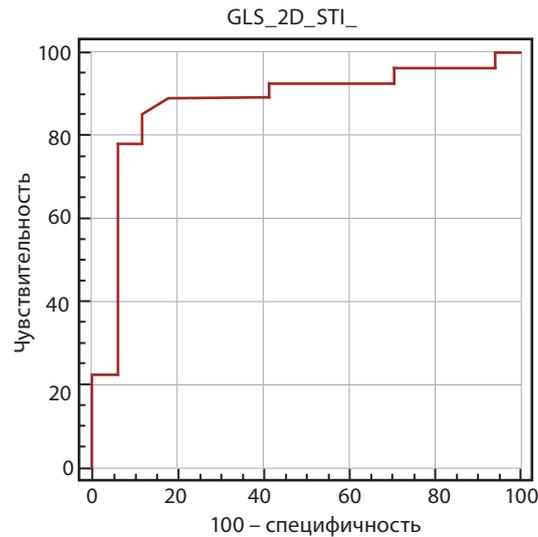


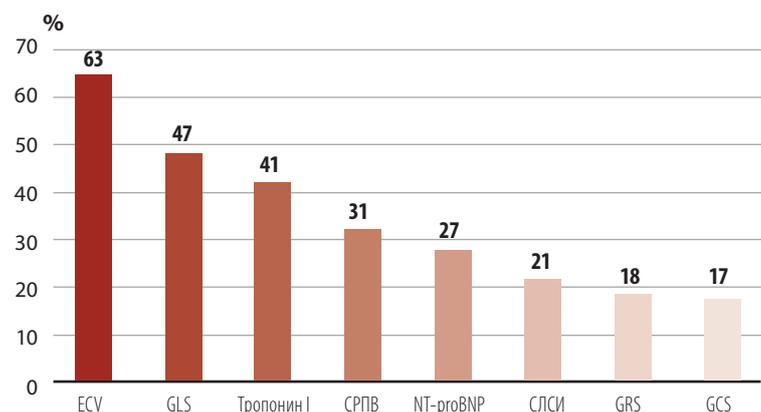
Рисунок 2. Диагностическая значимость показателя GLS ЛЖ как маркера кардиотоксичности у пациентов с РМЖ

Figure 2. Diagnostic significance of the GLS as a marker of cardiotoxicity in patients with resectable breast cancer

На фоне химиотерапии у пациентов с РМЖ отмечалось повышение вч. тропонина I в крови выше нормативных значений (> 29 нг/л), который составил 38,5 (21,6; 48,4) пг/мл.

Следует отметить, что после химиотерапии наблюдалось также повышение в крови концентрации NT-proBNP до 129,4 (127,5; 130) пг/мл.

Рисунок 3. Частота встречаемости ранних проявлений кардиотоксичности на фоне полихимиотерапии у пациентов с РМЖ



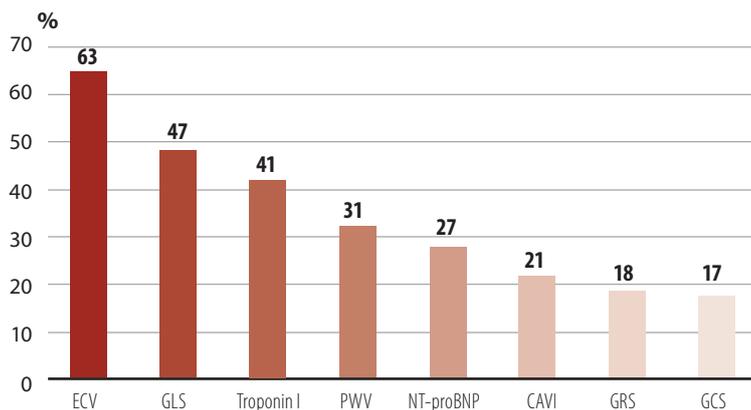


Figure 3.
The frequency of occurrence of cardiotoxicity early manifestations during polychemotherapy in patients with resectable breast cancer

Таким образом, анализ полученных результатов после 3 курсов полихимиотерапии позволил определить частоту встречаемости ранних проявлений кардиотоксичности у пациентов с первично-резектабельным РМЖ I–III ст. (рисунок 3).

У пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска с резектабельным РМЖ I–III стадии через 3–6 курсов поли-

химиотерапии наиболее частыми проявлениями ранней кардиотоксичности являлись увеличение среднего ECV ЛЖ, снижение GLS ЛЖ, повышение hsTnI в крови, а также увеличение СРПВ, NT-proBNP в крови и СЛСИ, снижение GRS и GCS ЛЖ.

Заключение

Выполнение настоящего исследования, основанного на применении визуализирующих технологий, современных методов определения жесткости артерий и высокочувствительных биомаркеров крови, позволило определить наиболее часто встречающиеся доклинические признаки кардиотоксичности у пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска при системном лечении резектабельного РМЖ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- Chazova I.E., Ageev F.T., Aksenova A.V., Vitsenja M.V., Giljarov M.Ju., Martynjuk T.V., Panchenko E.P., Poltavskaja M.G., Potievskaja V.I., Trofimova O.P., Fedotkina Ju.A. Evrazijskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, profilaktike i lecheniju serdечно-сосудистyh oslozhnenij pri protivopuholevoj terapii [Eurasian clinical guidelines for cardiovascular complications of cancer treatments: diagnosis, prevention and treatment]. *Eurasian heart journal*, 2022, vol. 37, no. 1. doi: 10.38109/2225-1685-2022-1-6-79 (in Russian).
- Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J., Boriani G., Cardinale D., Cordoba R., Cosyns B., Cutter D.J., de Azambuja E., de Boer R.A., Dent S.F., Farmakis D., Gevaert S.A., Gorog D.A., Herrmann J., Lenihan D., Moslehi J., Moura B., Salinger S.S., Stephens R., Suter T.M., Szmit S., Tamargo J., Thavendirathan P., Tocchetti C.G., van der Meer P., van der Pal H.J.H.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*, 2022, vol. 43(41), pp. 4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
- Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*, 2020, vol. 31, no. 2, pp. 171–190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
- Papageorgiou C., Andrikopoulou A., Dimopoulos M.A., Zagouri F. Cardiovascular toxicity of breast cancer treatment: an update. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021, vol. 88(1), pp. 15–24. doi: 10.1007/s00280-021-04254-w.
- Ram P., Tiu A., Lo K. B., Parikh K., Shah M. Trends in the prevalence of malignancy among patients admitted with acute heart failure and associated outcomes: a nationwide population-based study. *Heart Failure Reviews*, 2019, vol. 24, no. 6, pp. 989–995. doi: 10.1007/s10741-019-09808-y.
- Larsen C.M., Mulvagh S.L. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Res Prat*, 2017, vol. 4, no. 1, pp. 33–41. doi:10.1530/ERP-17-0013.
- Fei H.W., Ali M.T., Tan T.C., et al. Left Ventricular Global Longitudinal Strain in HER-2 + Breast Cancer Patients Treated with Anthracyclines and Trastuzumab Who Develop Cardiotoxicity Is Associated with Subsequent Recovery of Left Ventricular Ejection Fraction. *Echocardiography*, 2016, vol. 33, no. 4, pp. 519–26. doi:10.1111/echo.13168.
- Calle M.C., Sandhu N.P., Xia H., et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts early subclinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer. *BMC Cancer*, 2018, vol. 18. doi:10.1186/s12885-018-4935-z.
- Tu C., Shen H., Liu R., Wang X., Li X., Yuan X., Chen Q., Wang Y., Ran Z., Lan X., Zhang X., Lin M., Zhang J. Myocardial extracellular volume derived from contrast-enhanced chest computed tomography for longitudinal evaluation of cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with anthracyclines. *Insights Imaging*, 2022, vol. 13(1), pp. 85. doi: 10.1186/s13244-022-01224-5.
- Souza C.A., Simões R., Borges K.B.G., Oliveira A.N., Zogeib J.B., Alves B., Malachias MVB, Drummond-Lage A.P., Rezende B.A. Arterial Stiffness Use for Early Monitoring of Cardiovascular Adverse Events due to Anthracycline Chemotherapy in Breast Cancer Patients. A Pilot Study. *Arq Bras Cardiol*, 2018, vol. 111, no. 5, pp.721–728. doi: 10.5935/abc.20180168.
- Parr SK, Liang J, Schadler KL, Gilchrist SC, Steele CC, Ade CJ. Anticancer Therapy-Related Increases in Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*, 2020, vol. 9(14), e015598. doi: 10.1161/JAHA.119.015598.

Поступила: 30.01.2023