10.33667/2078-5631-2021-19-49-53

Сердечные биомаркеры у пациентов после химиотерапии

Ф. Р. Акилджонов, Ю. И. Бузиашвили, И. С. Стилиди, Э. У. Асымбекова, Е. В. Артамонова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Наряду с быстрым развитием молекулярно-генетического тестирования, иммунотерапии и таргетной противоопухолевой терапии в онкологии риск кардиотоксичности, связанный с химиотерапией, остается краеугольным камнем, который непосредственно влияет на выживаемость и качество жизни пациентов после терапии. Повышенные уровни тропонина, BNP/NT-proBNP, миелопероксидазы и D-димера были связаны с увеличением смертности от всех причин у пациентов с онкологическими заболеваниями и были показаны в многочисленных исследованиях их значимости для прогнозирования риска сердечной недостаточности и повреждения миокарда, связанного с химиотерапией. Специфические диагностические алгоритмы особенно важны для стратификации риска, мониторинга и долгосрочного наблюдения за онкологическими больными, получающие химиотерапию. Биомаркеры являются основой для диагностики острых и хронических заболеваний сердца. Однако их роль в своевременном выявлении и мониторинге кардиотоксичности недостаточно изучена. Таким образом, клиницисты должны выявлять нежелательные явления на ранней стадии, стремясь принять соответствующие профилактические меры до возникновения постоянной или необратимой дисфункции сердца. В динамично развивающейся кардиологии биомаркеры являются ключевым инструментом оценки риска, диагностики и мониторинга кардиотоксичности, ассоциированной химиотерапией. Комплексное взаимодействие таких отраслей медицины, как онкология, онкотерапия и кардиология, указывает на необходимость мультидисциплинарного кардио-онкологического подхода для обеспечения оптимального качества лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *биомаркеры, тропонины, натрийуретические пептиды, Д-димер.*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*
Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*

Biomarkers in patients after chemotherapy

F. R. Akildzhonov, J. I. Buziashvili, I. S. Stilidi, E. U. Asymbekova, E. V. Artamonova

National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery n.a. A. N. Bakulev, Moscow, Russia

SUMMARY

Along with the rapid development of molecular genetic testing, immunotherapy and targeted antitumor therapy in Oncology, the risk of cardiotoxicity associated with chemotherapy remains a keystone that directly affects the survival and quality of life of patients after therapy. Elevated levels of troponin, BNP/NT-proBNP, myeloperoxidase, and D-dimer have been associated with increased all-cause mortality in cancer patients and have been shown in numerous studies to predict the risk of heart failure and myocardial damage associated with chemotherapy. Specific diagnostic algorithms are particularly important for risk stratification, monitoring, and long-term follow-up of cancer patients receiving chemotherapy. Biomarkers are the basis for diagnosing acute and chronic heart diseases. However, their role in the timely detection and monitoring of cardiotoxicity is not well understood. Thus, clinicians should identify adverse effects at an early stage, seeking to take appropriate preventive measures before the occurrence of a permanent or irreversible dysfunction of the heart. In dynamic cardiology, biomarkers are a key tool for risk assessment, diagnosis, and monitoring of cancer-related cardiotoxicity and cancer therapy. The complex interaction of such branches of medicine as oncology, oncotherapy and cardiology indicates the need for a multi-disciplinary cardio-oncological approach to ensure optimal quality of treatment.

KEY WORDS: *biomarkers, troponins, natriuretic peptides, D-dimer.*

CONFLICT OF INTEREST. *The authors declare no conflict of interest.*
Acknowledgements. *The study had no sponsorship.*

Благодаря совершенствованию и усилению профилактических мероприятий с использованием популяционной стратегии, воздействию на группы высокого риска (первичная профилактика) и стратегии вторичной профилактики улучшились выживаемость и прогноз у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1].

В высокоразвитых странах год от года уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний имеет тенденцию к снижению, в то время как позиция смертности от онкологических заболеваний увеличивается наряду с ростом заболеваемости. По данным Всемирной организации здравоохранения, на Европу, которая составляет 9% мирового населения, приходится 23,4% глобальных случаев заболевания раком и 20,3% глобальных случаев смерти от рака. В Европе насчитывается около 8,7 миллиона выживших от рака и каждый год прогнозируется более 3 миллионов новых случаев заболевания [2]. Американцы занимают второе место с 21,0 и 14,4% глобальной заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний соответственно [3]. Прогресс в лечении рака за последние десятилетия улучшил долгосрочную выживаемость пациентов, но увеличил частоту развития ассоциированной с химиотерапией кардиотоксичности (АХК). «Кардиотоксичность» – термин, который включает в себя различные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой на фоне лекарственной терапии онкологических больных. Применение как традиционных, так и новых противоопухолевых средств ограничено их токсическими эффектами, часто приводящими к ассоциированной с химиотерапией кардиотоксичности. Консенсус Европейского общества кардиологов гласит, что использование сердечных биомаркеров во время химиотерапии может быть рассмотрено для раннего выявления

АХК, и тот же анализ должен использоваться для скрининга на протяжении всего лечения [4]. Поскольку функциональные нарушения становятся клинически выраженными только на более поздних стадиях, когда изменения уже необратимы, внимание должно быть сосредоточено на раннем выявлении ССЗ, когда лечение или профилактика все еще могут быть вариантом [5]. Отсутствие единых клинических рекомендаций ставит клиницистов в зависимость от собственных суждений и обобщенных экспертных заключений. В данном обзоре мы обобщаем имеющуюся литературу, рекомендации и будущие перспективы в отношении биомаркеров у пациентов, принимающих химиотерапию.

Онкологические заболевания – независимый фактор риска ССЗ

Хотя основное внимание уделяется АХК, существуют также прямые эффекты рака на сердечно-сосудистую систему. 80% всех больных раком демонстрируют значительную потерю мышечной силы и веса, в том числе мышечных клеток сердца [6]. Более 50 лет назад G. E. Burch с соавт. было замечено, что пациенты, умершие от рака, имели меньшие размеры сердца, уменьшенную общую массу и меньшую толщину стенки левого желудочка (ЛЖ). Раковые клетки изменяют метаболические пути, индуцируя катаболическое состояние в мышечных клетках, что приводит к сердечной кахексии [7]. В недавнем исследовании N. R. Pavo с соавт. (2015) сообщалось, что циркулирующие биомаркеры – натрийуретические пептиды (НП) и тропонины – увеличивались с прогрессированием стадии опухоли еще до начала противоопухолевого лечения [8]. Повышенные уровни биомаркеров были тесно связаны со смертностью от всех причин. Кроме того, сообщалось, что предсердный натрийуретический пептид (ПНП), помимо его известных мощных мочегонных, натрийуретических и сосудорасширяющих эффектов, также запускает иммунный каскад [9]. Он стимулирует иммунную систему, активируя клеточный иммунитет, противодействует воздействию активных форм кислорода и подавляет рост опухоли, вызывая апоптоз и некроз. В этом же исследовании сообщалось, что ПНП могут ингибировать несколько линий митогенных опухолевых клеток. W. C. Meijers с соавт. (2018) пошли еще дальше и показали, что наличие у пациента структурных заболеваний сердца стимулирует рост опухоли [10]. C. R. Shi с соавт. (2020) также сообщали о корреляции между несколькими опухолевыми биомаркерами и сердечной недостаточностью, показывая, что опухолевые биомаркеры имеют независимое прогностическое значение у пациентов с сердечной недостаточностью [11]. Патофизиологический механизм, связывающий ССЗ и рак, остается до конца не изученным.

В следующем разделе мы обсудим широко изученные биомаркеры – семейство тропонинов и натрийуретических пептидов. Эти семейства являются кардиоспецифичными. Однако фактические уровни в плазме крови могут быть смешаны рядом хорошо известных факторов, таких как возраст, пол, нарушение функции почек, ожирение и другие сопутствующие заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, тромбоэмболия легочной артерии и аритмия. Очевидно, что существует множество новых кардионеспецифичных биомаркеров, но ни один из них не был акцентирован в последних рекомендациях [12].

Тропонины

Сердечный тропонин (СТн) – это белковый комплекс, являющийся неотъемлемой частью сокращения миокарда. Обнаружение кардиоселективных тропонинов в крови всегда указывает на повреждение миокарда. По рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST от 2015 года, повышение уровня сердечного тропонина выше 99-го перцентиля здоровых лиц в условиях, указывающих на наличие ишемии миокарда, свидетельствует об инфаркте миокарда [13, 14]. Кроме того, было показано, что уровни СТн имеют прогностическую ценность для большинства ССЗ, включая артериальную гипертензию и хронический коронарный синдром [15]. Некоторые патофизиологические механизмы развития АХК, такие как окислительный стресс, воспаление, фиброз и разрыв бляшек или даже тромбоз, приводят к прямому повреждению миокарда, а также прямым микро- и макрососудистым нарушениям, что приводит к ишемии миокарда и активации иммунной системы. Традиционные и высокочувствительные СТн показали прогностическую ценность у хронических пациентов с ССЗ, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, анемией и инсультом [16, 17]. Следует отметить, что такие состояния часто наблюдаются в онкологической популяции, что делает еще более трудным отличить АХК от классического повышения СТн. Было показано, что СТн пациентов с первичным диагнозом рака предсказывает общую смертность со значением отсечения 0,005 нг/мл [18]. Кроме того, повышенный уровень СТн в сыворотке крови был связан с прогрессирующей стадией опухолевых заболеваний [19]. B. R. Ky с соавт. (2016) изучили взаимосвязь между циркулирующими биомаркерами и кардиотоксичностью у больных раком молочной железы, получающих полихимиотерапию. Известно, что данные биомаркеры участвуют в патофизиологических механизмах АХК, таких как повреждение миокарда, воспаление, нейрогормональная активация, окислительный стресс. Исследователи обнаружили, что повышение уровня СТн было связано с повышенным риском развития АХК [20]. Проспективное исследование у 703 онкологических больных, принимающих высокодозную химиотерапию, показало, что длительное повышение уровня СТн через месяц после терапии ассоциировалось с более выраженным снижением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и ассоциировалось с более высокими показателями неблагоприятной комбинированной конечной точки [21]. A. H. Blaes с соавт. (2015) в своих исследованиях основное внимание уделяли повышению СТн у пациентов, получавших антрациклины. Они продемонстрировали значимую корреляцию между повышенным исходным уровнем СТн и риском развития АХК. Их вывод состоял в том, что повышенные уровни СТн часто наблюдаются после лечения антрациклином не только у пациентов с повышенным риском ССЗ, но и у лиц с низким риском ССЗ. Их заключение имеет большое клиническое значение, показывая, что повреждение миокарда и, следовательно,

повышение СТн после противоопухолевого лечения могут наблюдаться чаще, чем первоначально предполагалось [22]. С другой стороны, H.T. Kitayama с соавт. (2017) сообщали о повышенном уровне СТн на протяжении всего лечения у пациентов с АХК, в то время как исходные значения СТн, по-видимому, не имели значительной прогностической ценности [23]. Еще более убедительным является отстаивание автором иного подхода к циркулирующим биомаркерам, когда речь заходит о прогнозировании АХК. Они предполагают, что интеграция данных биомаркеров может быть использована для прогнозирования АХК. Прогностическая ценность СТн согласуется и с другими различными новообразованиями. В исследовании C.J. Zhang с соавт. (2017) под наблюдением находились пациенты с В-клеточной лимфомой, получавшие антрациклины. Они сообщили о повышении СТн после лечения антрациклином. Эти значения были значительно повышены у пациентов с АХК [24]. Многие эксперты высказались за использование для прогнозирования АХК как показателей эхокардиографии, так и содержание циркулирующих кардиальных биомаркеров, поскольку такая комбинация значительно повышает чувствительность. Такое же мнение о полезности сочетания циркулирующих кардиальных биомаркеров с эхокардиографическими параметрами при обнаружении АХК было у другой группы исследователей во главе с M.P. Mahjoob. Авторы сделали несколько важных выводов и показали четкую корреляцию между повышенным исходным уровнем СТн и повышенным риском АХК, что делает еще более убедительными аргументы в пользу адекватной профилактики и терапии риска ССЗ [25]. Кроме того, незначительное повышение СТн после лечения антрациклинами также было предиктором повышенного риска АХК. L.L. Tan с соавт. (2018) сосредоточили свои исследования на пациентах с раком молочной железы. В исследовании была показана взаимосвязь различных патофизиологических механизмов, лежащих в основе поражения миокарда при лечении антрациклинами, трастузумабом и их комбинацией [26].

Оценка риска ССЗ и динамическое кардиологическое наблюдение могут быть благоприятными для ранней и быстрой диагностики нежелательных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы при других видах лечения рака, например у пациентов, получающих иммунотерапию. Она может вызывать широкий спектр иммунноопосредованных неблагоприятных реакций (ИНР), впоследствии вызывающих миокардит, перикардит и васкулит. ИНР в основном известны как ранние побочные эффекты, которые возникают в первые 90 дней от начала лечения. Все чаще описываются случаи фульминантного миокардита, частота встречаемости которого в последние годы увеличивается [27]. S.S. Mahmood с соавт. (2018) показали, что почти у всех пациентов (94%) с фульминантным миокардитом, связанным с ИНР, наблюдалось повышение СТн. В то же время только у 49% пациентов наблюдалось снижение ФВЛЖ [28]. Учитывая высокий уровень смертности, составляющий почти 50%, исходное значение и непрерывный мониторинг СТн на протяжении всего лечения рака становятся еще более актуальным [29]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы сделать вывод о пользе СТн в выявлении АХК. Полученные данные еще раз подтверждают важность ранней диагностики ИНР и, следовательно, важность частых и последовательных измерений циркулирующих биомаркеров в диагностике АХК.

В исследовании G.R. Gulati с соавт. (2016) основное внимание было сосредоточено на возможном благотворном влиянии блокатора рецепторов ангиотензина (БРА) кандесартана и β-блокатора метопролола сукцината на профилактику АХК у пациентов с раком молочной железы, получающих химиотерапию. Авторы сообщили, что кандесартан значительно уменьшил снижение ФВЛЖ по сравнению с контрольной группой. Кроме того, метопролол оказывал благотворное влияния на снижение ФВЛЖ [30]. Недавнее исследование D.E. Cardinale с соавт. (2018) показало, что, несмотря на профилактическое лечение ингибиторами АПФ, пациенты с более высокими дозами антрациклина имели повышенный уровень СТн на протяжении всего лечения [31]. Поэтому авторы поддержали вывод, сделанный G.T. Gulati с соавт. (2016), в котором говорится, что комбинация БРА и бета-блокаторов предотвращает прямое повреждение миокарда, вызванное химиотерапией, и оказывает благотворное влияние на обратное ремоделирование сердца. На данный момент отсутствие проспективных данных и значительное количество противоречивых результатов, представленных в клинических исследованиях, не позволяют сделать надежные выводы о благотворном влиянии комбинации β-блокаторов и БРА на пациентов, получающих химиотерапию. Однако целесообразность их применения не вызывает сомнений, так как эти средства продемонстрировали кардиопротекторные свойства [32, 33].

Натрийуретические пептиды

Актуальность этих биомаркеров за последние годы возросла значительно согласно рекомендациям ЕОК и Американской ассоциации сердца (ААС), измерение BNP 35 пг/мл и NT-proBNP 125 пг/мл в качестве порогового значения является важным критерием сердечной недостаточности [34]. Согласно Ассоциации сердечной недостаточности ЕОК низкие уровни BNP/NT-proBNP имеют отрицательную прогностическую корреляцию с развитием СН, в то время как повышенные уровни указывают на наличие сердечной недостаточности. Потенциальная привлекательность НП, как маркера кардиотоксичности, заключается в их способности демонстрировать лежащий в основе гемодинамический стресс, возможно, до клинического проявления [35]. В то время как для диагностики сердечной недостаточности известны пороговые значения данных маркеров, их точные значения при АХК все еще неизвестны. Недавний метаанализ восьми независимых исследований с участием 695 пациентов, получавших антрациклин, показал небольшую, но статистически значимую корреляцию между началом индуцированной антрациклином кардиотоксичности и посттерапевтическим уровнем NT-proBNP. Эта разница была более выражена в азиатских, а не европейских когортах [36]. В проспективном исследовании у пациентов с первичным диагнозом рака NT-proBNP был предиктором смертности от всех причин [37]. D.J. Lenihan с соавт. (2016) основное внимание в своих исследованиях уделили важности циркулирующих сердечных биомаркеров в диагностике кардио-

токсичности у пациентов, получающих антрациклины. Их результаты подтвердили достоверность серийных измерений BNP/NT-proBNP при прогнозировании АХК. Как исходные, так и посттерапевтические значения BNP у пациентов с развитием кардиальных побочных явлений были выше по сравнению с контрольной группой [38]. N.I. Bouwer с соавт. (2019) выявили статистически значимую корреляцию между уровнями BNP/NT-proBNP и трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности у пациенток с раком молочной железы. Все пациенты продемонстрировали повышение NT-proBNP во время лечения трастузумабом. Они также сообщили, что при каждом повышении NT-proBNP на 10 пмоль/л ФВ ЛЖ снижается примерно на 4% [39]. Аналогично B.G. Demissi с соавт. (2020) сообщали, что удвоение NT-proBNP у пациентов было связано со снижением ФВЛЖ на 1% при каждом последующем визите [40]. Таким образом, дальнейшее изучение данного маркера может быть потенциально перспективным для ранней диагностики АХК.

Миелопероксидаза

Миелопероксидаза (МПО) является биомаркером, помимо тропонина и натрийуретических пептидов, который показал некоторые перспективы, с точки зрения выявления кардиотоксичности. МПО – это пептид, секретируемый лейкоцитами и выполняющий функцию катализатора окислительных реакций. Он механически связан с атеросклерозом, являясь частью пути, провоцирующего перекисное окисление липидов и превращение липопротеинов низкой плотности в нагруженные липидами пенистые клетки. Многочисленные исследования продемонстрировали его прогностическую ценность у пациентов с острым коронарным синдромом и сердечной недостаточностью [41]. D.R. Florescu с соавт. (2019) в своем исследовании показали, что 78 пациенток с раком молочной железы, получавших терапию доксорубицином и трастузумабом, имели множественные биомаркеры, измеренные на исходном уровне и через 3 месяца терапии. Авторы определили, что каждое увеличение стандартного отклонения МПО было связано с 40%-ным повышением риска кардиотоксичности. Аналогичные результаты были получены при измерении тропонина, и поэтому раннее повышение СТн и МПО дает дополнительную информацию о риске кардиотоксичности у пациентов, получающих терапию доксорубицином и трастузумабом [42].

Потенциальные биомаркеры

Несколько других циркулирующих биомаркеров также оцениваются на предмет их потенциального использования в диагностике раннего повреждения миокарда. В недавнем исследовании было изучено несколько новых потенциальных биомаркеров, таких как метаболиты оксида азота (NO). Повышенный окислительный стресс способствует кардиотоксичности у онкологических больных, получающих химиотерапию. При нарушении превращения аргинина в NO синтезируются альтернативные метаболиты, такие как монометиларгинин и диметиларгинин, вызывающие дальнейшее ингибирование NO-синтазы [43]. В проспективном исследовании у 170 больных раком молочной железы, получавших доксорубицин + трастузумаб, была изучена ассоциация между кардиотоксичностью и отсутствием метаболитов в плазме крови. Повышенные уровни метаболитов NO ассоциировались с АХК [44]. Эти результаты подчеркивают потенциальную диагностическую и терапевтическую ценность NO-метаболитов в диагностике кардиотоксичности, связанной химиотерапией.

В дополнение к уже вышеперечисленным биомаркерам растяжения и повреждения миокарда, все чаще изучаются биомаркеры сердечного фиброза и окислительного стресса, такие как Gal-3, ST2 и GDF-15 [45, 46]. Однако эти биомаркеры не являются кардиоспецифичными, и совокупные данные исследований остаются противоречивыми.

Будущие направления и выводы

В динамично развивающейся области кардиоонкологии биомаркеры представляют собой ключевой инструмент для оценки риска, диагностики и мониторинга лечения связанной с раком и связанной с терапией рака кардиотоксичности. Комплексное взаимодействие онкологии, онкотерапии и кардиологии указывает на необходимость мультидисциплинарного кардиоонкологического подхода для обеспечения оптимального качества лечения. Кардиоспецифичные биомаркеры могут быть полезны в качестве диагностических и прогностических маркеров при оценке АХК. Имеются противоречивые данные относительно полезности циркулирующих биомаркеров до, во время и после противоопухолевого лечения. Несоответствия между опубликованными исследованиями в этой области можно было бы избежать в будущем, разработав проспективные исследования с адекватной статистической мощностью, долгосрочным наблюдением и системным измерением циркулирующих биомаркеров. Кроме того, было постулировано, что уровни биомаркеров зависят от возраста и пола, что подчеркивает важность и актуальность дальнейших исследований. Акцент должен быть сделан не только на выборе наиболее эффективных биомаркеров для различных видов лечения рака, но и на восполнении пробелов в знаниях, особенно когда речь заходит о патофизиологии повреждения миокарда. Это может быть сделано путем предварительного выбора стандартизированных проспективных наблюдений, а также путем выявления новых пороговых значений циркулирующих биомаркеров. На сегодняшний день большинство доступных данных получено из исследований, основанных на старых схемах лечения высокими дозами, и они описывают лечение, включающее только антрациклины или схемы, основанные на антрациклинах и трастузумабах. Новые методы лечения, такие как иммунотерапия, показали превосходные результаты выживания. Это расширит наши знания, создаст новые клинические подходы и, вероятно, улучшит выживаемость данных пациентов. В конечном итоге безопасное продолжение противоопухолевого лечения является общей целью для всех.

Список литературы / References

1. *Заридзе Д.Г., Максимович Д.М. Профилактика злокачественных новообразований. Успехи молекулярной онкологии. 2017; 4 (2): 8–25. https://doi.org/10.17650/2313–805X-2017–4–2–8–25*
   Zaridze D.G., Maksimovich D.M. Prevention of malignant neoplasms. Advances in Molecular Oncology. 2017; 4 (2): 8–25. (In Russ.) https://doi.org/10.17650/2313–805X-2017–4–2–8–25
2. *Moslehi J., Amgalan D., Kitsis R. Grounding Cardio-Oncology in Basic and Clinical Science. Circulation. 2017; 136 (1): 3–5. https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.025393*

3. *Ferrell B., Temel J., Temin S. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2017; 35 (1): 96–112. https://doi.org/:10.1200/JCO.2016.70.1474*
4. *Zamorano J., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016; 37 (36): 2768–2801. https://doi.org/:10.1093/eurheartj/ehw211*
5. *Семиглазова Т.Ю., Телетаева Г.М., Козявин Н.А., Загатина А.В. Диагностика и профилактика кардиотоксичности у больных раком молочной железы с позиций онколога и кардиолога. Опухоли женской репродуктивной системы. 2017; 13 (3): 17–27. https://doi.org/10.17650/1994–4098–2017–13–3–17–27*
Semiglazova T. Yu., Teletaeva G.M., Kozyavin N.A., Zagatina A.V. Diagnosis and prevention of cardiotoxicity in patients with breast cancer from the standpoint of an oncologist and a cardiologist. Tumors of female reproductive system. 2017; 13 (3): 17–27. (In Russ.) https://doi.org/10.17650/1994–4098–2017–13–3–17–27
6. *Sweeney M., Yiu A., Lyon A. Cardiac Atrophy and Heart Failure In Cancer. Card Fail Rev. 2017; 3 (1): 62–65. https://doi.org/:10.15420/cfr.2017:3:2*
7. *Burch G., Phillips J., Ansari A. The cachetic heart. A clinico-pathologic, electrocardiographic and roentgenographic entity. Dis Chest. 1968; 54 (5): 403–409. https://doi.org/10.1378/chest.54.5.403*
8. *Pavo N., Raderer M., Hülsmann M. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. Heart. 2015; 101 (23): 1874–1880. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015–307848*
9. *De Vito P. Atrial natriuretic peptide: an old hormone or a new cytokine? Peptides. 2014; 58: 108–116. https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.06.011*
10. *Meijers W., Maglione M., Bakker S. Heart Failure Stimulates Tumor Growth by Circulating Factors. Circulation. 2018; 138 (7): 678–691. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030816*
11. *Shi C., van der Wal H., Silljé H. Tumour biomarkers: association with heart failure outcomes. J Intern Med. 2020; 10.1111/joim.13053. https://doi.org/10.1111/joim.13053*
12. *Meijers W., de Boer R., van Veldhuisen D. Biomarkers and low risk in heart failure. Data from COACH and TRIUMPH. Eur J Heart Fail. 2015; 17 (12): 1271–1282. https://doi.org/10.1002/ejhf.407*
13. *Sharma S., Jackson P., Makan J. Cardiac troponins. Journal of Clinical Pathology. 2004; 57 (10): 1025–1026. https://doi.org/10.1136/jcp.2003.015420*
14. *2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal. 2015; 37 (3): 267–315. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320.*
15. *Thygesen K., Alpert J., Jaffe A. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction Circulation. 2018; 138 (20): 618–651. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000617*
16. *Tanindi A., Cemri M. Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes. Vasc Health Risk Manag. 2011; 7: 597–603. https://doi.org/10.2147/VHRM.S24509*
17. *Myhre P., O'Meara E., Claggett B. Cardiac Troponin I and Risk of Cardiac Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. Circulation Heart Fail. 2018; 11 (11): e005312. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005312*
18. *Eggers K., Jernberg T., Lindahl B. Cardiac Troponin Elevation in Patients Without a Specific Diagnosis. J Am Coll Cardiol. 2019; 73 (1): 1–9. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.082*
19. *Bracun V., Aboumsallem J., van der Meer P., de Boer R. Cardiac Biomarkers in Patients with Cancer: Considerations, Clinical Implications, and Future Avenues. Curr Oncol Rep. 2020; 22 (7): 67. https://doi.org/10.1007/s11912–020–00930-x*
20. *Ky B., Putt M, Sawaya H. 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): 809–816. https://doi.org/:10.1016/j.jacc.2013.10.061*
21. *Cardinale D., Sandri M., Colombo A. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. Circulation. 2004; 109 (22): 2749–2754. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC*
22. *Blaes A., Rehman A., Vock D. Utility of high-sensitivity cardiac troponin T in patients receiving anthracycline chemotherapy. Vasc Health Risk Manag. 2015; 11: 591–594. https://doi.org/10.2147/VHRM.S89842*
23. *Kitayama H., Kondo T., Sugiyama J. High-sensitive troponin T assay can predict anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. Breast Cancer. 2017; 24 (6): 774–782. https://doi.org/10.1007/s12282–017–0778–8*
24. *Zhang C., Pei X., Song F. Early anthracycline-induced cardiotoxicity monitored by echocardiographic Doppler parameters combined with serum hs-cTnT. Echocardiography. 2017; 34 (11): 1593–1600. https://doi.org/10.1111/echo.13704*
25. *Mahjoob M., Sheikholeslami S., Dadras M. Prognostic Value of Cardiac Biomarkers Assessment in Combination with Myocardial 2D Strain Echocardiography for Early Detection of Anthracycline-Related Cardiac Toxicity. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2020; 20 (1): 74–83. https://doi.org/10.2174/1871529X19666190912150942*
26. *Tan L., Lyon A. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2018; 20 (7): 55. https://doi.org/10.1007/s11936–018–0641-z*
27. *Moslehi J., Salem J., Sosman J., Lebrun-Vignes B., Johnson D. Reporting of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis – Authors' reply. Lancet. 2018; 392 (10145): 384–385. https://doi.org/10.1016/S0140–6736(18)31556–3*
28. *Mahmood S., Fradley M., Cohen J. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. J Am Coll Cardiol. 2018; 71 (16): 1755–1764. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.037*
29. *Dolladille C., Ederhy S., Allouche S. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. J Immunother Cancer. 2020; 8 (1): e000261. https://doi.org/10.1136/jitc-2019–000261*
30. *Gulati G., Heck S., Ree A. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. Eur Heart J. 2016; 37 (21): 1671–1680. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw022*
31. *Cardinale D., Ciceri F., Latini R. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. Eur J Cancer. 2018; 94: 126–137. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.02.005*
32. *Pareek N., Cevallos J., Moliner P. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom-a five-year experience. Eur J Heart Fail. 2018; 20 (12): 1721–1731. https://doi.org/10.1002/ejhf.1292*
33. *Kappel C., Rushton M., Johnson C. Clinical experience of patients referred to a multidisciplinary cardio-oncology clinic: an observational cohort study. Curr Oncol. 2019; 26 (3): e322–e327. https://doi.org/10.3747/co.26.4509*
34. *Ponikowski P., Voors A., Anker S. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 2016; 37 (27): 2129–2200. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128*
35. *Mueller C., McDonald K., de Boer R. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Eur J Heart Fail. 2019; 21 (6): 715–731. https://doi.org/10.1002/ejhf.1494*
36. *Wang Y., Chen S., Ren L. Serum B-type natriuretic peptide levels as a marker for anthracycline-induced cardiotoxicity. Oncol Lett. 2016; 11 (5): 3483–3492. https://doi.org/10.3892/ol.2016.4424*
37. *Pavo N., Raderer M., Hülsmann M. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. Heart. 2015; 101 (23): 1874–1880. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015–307848*
38. *Lenihan D., Stevens P., Massey M. The Utility of Point-of-Care Biomarkers to Detect Cardiotoxicity During Anthracycline Chemotherapy: A Feasibility Study. J Card Fail. 2016; 22 (6): 433–438. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.04.003*
39. *Bouwer N., Liesting C., Kofflard M. NT-proBNP correlates with LVEF decline in HER2-positive breast cancer patients treated with trastuzumab. Cardiooncology. 2019; 5:4. https://doi.org/10.1186/s40959–019–0039–4*
40. *Demissei B., Hubbard R., Zhang L. Changes in Cardiovascular Biomarkers With Breast Cancer Therapy and Associations With Cardiac Dysfunction. J Am Heart Assoc. 2020; 9 (2): e014708. https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014708*
41. *Anatoliotakis N., Deftereos S., Bouras G. Myeloperoxidase: expressing inflammation and oxidative stress in cardiovascular disease. Curr Top Med Chem. 2013; 13 (2): 115–138. https://doi.org/10.2174/1568026611313020004*
42. *Florescu D., Nistor D. Therapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients: a well-known yet unresolved problem. Discoveries (Craiova). 2019; 7 (1): e89. https://doi.org/10.15190/d.2019.2*
43. *Finkelman B., Putt M., Wang T. Arginine-Nitric Oxide Metabolites and Cardiac Dysfunction in Patients With Breast Cancer. J Am Coll Cardiol. 2017; 70 (2): 152–162. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.019*
44. *Minasian L., Dimond E., Davis M. The Evolving Design of NIH-Funded Cardio-Oncology Studies to Address Cancer Treatment-Related Cardiovascular Toxicity. JACC Cardio Oncol. 2019; 1 (1): 105–113. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2019.08.007*
45. *Kikuchi R., Shah N., Dent S. Strategies to Prevent Cardiovascular Toxicity in Breast Cancer: Is It Ready for Primetime? J Clin Med. 2020; 9 (4): 896. Published 2020 Mar 25. https://doi.org/10.3390/jcm9040896*
46. *Slivnick J., Vallakati A., Addison D., Wallner A. Personalized Approach to Cancer Treatment-Related Cardiomyopathy. Curr Heart Fail Rep. 2020; 17 (2): 43–55. https://doi.org/10.1007/s11897–020–00453–3*

Статья поступила / Received: 03.06.21
Получена после рецензирования / Revised: 11.06.21
Принята в печать / Accepted: 11.06.21

Сведения об авторах

Акилджонов Фирдавсджон Рустамджонович, *ординатор. E-mail: firdavs96_tths@mail.ru. ORCID: 0000–0002–1675–4216*

Бузиашвили Юрий Иосифович, *д.м.н., проф., акад. РАН, зав. клинико-диагностическим отделением. ORCID: 0000–001–7016–7541*

Стилиди Иван Сократович, *д.м.н. проф., акад. РАН, директор.*

Асымбекова Эльмира Уметовна, *д.м.н., в.н.с. клинико-диагностического отделения. ORCID: 0000–0002–5422–2069*

Артамонова Елена Владимировна, *д.м.н., в.н.с. отделения изучения новых противоопухолевых лекарств. ORCID: 0000–0001–7728–9533*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: *Фирдавсджон Рустамджонович Акилджонов. E-mail: firdavs96_tths@mail.ru*

About authors

Akildzhonov Firdavsdzhon R., *resident physician. E-mail: firdavs96_tths@mail.ru. ORCID: 0000–0002–1675–4216*

Buziashvili Juriy I., *DM Sci, professor, academician of RAS, head of Clinical and Diagnostic Dept. ORCID: 0000–001–7016–7541*

Stilidi Ivan S., *DM Sci, professor, academician of RAS, director.*

Asymbekova El'mira U., *DM Sci, freelance researcher at Clinical and Diagnostic Dept. ORCID: 0000–0002–5422–2069*

Artamonova Elena V., *DM Sci, freelance researcher at Dept of New Anticancer Drugs Studies. ORCID: 0000–0001–7728–9533*

National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery n.a. A.N. Bakulev, Moscow, Russia

Corresponding author: *Firdavsdzhon R. Akildzhonov. E-mail: firdavs96_tths@mail.ru*

Для цитирования: Акилджонов Ф.Р., Бузиашвили Ю.И., Стилиди И.С., Асымбекова Э.У., Артамонова Е.В. Сердечные биомаркеры у пациентов после химиотерапии. *Медицинский алфавит.* 2021; (19):49–53. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-49-53

For citation: Akildzhonov F.R., Buziashvili J.I., Stilidi I.S., Asymbekova E.U., Artamonova E.V. Biomarkers in patients after chemotherapy. *Medical alphabet.* 2021; (19):49–53. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-49-53