УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права
УДК 616.127-008.64-02:618.19-006.6-085-06

КАРПУТЬ
Ирина Александровна

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАННЕЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ГРУПП НИЗКОГО И СРЕДНЕГО РИСКА ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ДОКСОРУБИЦИНОМ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.05 – кардиология

Гродно 2025

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель:	**Снежицкий Виктор Александрович,** доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, профессор 1- й кафедры внутренних болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»
Официальные оппоненты:	**Суджаева Ольга Александровна,** доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией хронической ишемической болезни сердца государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
	Булгак Александр Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, профессор кафедры внутренних болезней, кардиологии и ревматологии с курсом повышения квалификации и переподготовки учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»
Оппонирующая организация:	учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита диссертации состоится 21 мая 2025 года в 12.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.17.03 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» по адресу: 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; телефон ученого секретаря: +375 152 44 81 89; e-mail: ped2grsmu@gmail.com.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан 18 апреля 2025 года.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций Д 03.17.03,
кандидат медицинских наук, доцент Т.В.Мацюк

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты, стратифицируемые в группы низкого и среднего риска развития сердечно-сосудистых событий на основании калькулятора HFA-ICOS (Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Cardio-Oncology Study Group – International Cardio-Oncology Society; Ассоциация сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов в сотрудничестве с Международным кардиоонкологическим обществом) составляют порядка 70-90% от общего числа пациентов, которым показана химиотерапия (ХТ) антрациклинами [Rivero-Santana B., 2022]. В ряде исследований через 5 лет после окончания ХТ сердечно-сосудистые события выявлены у 3,3% пациентов групп низкого и умеренного риска, у 4,4% пациентов группы высокого риска [Cronin M., 2023; Di Lisi D., 2024]. В среднем доля тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в группах высокого и очень высокого риска на поздних этапах составляет более 30%, тогда как среди тех, кто находится в группах низкого и среднего риска, данный показатель достигает 20% [Матяш М. Г., 2008]. При этом в группах низкого и среднего риска абсолютное число случаев развития признаков кардиотоксичности (КТ) с исходом в кардиомиопатию и сердечную недостаточность (СН) выше, чем в группах высокого и очень высокого риска.

Согласно ряду рекомендаций, кардиотропную терапию, а также дополнительные обследования для своевременного выявления изменений в миокарде и профилактики заболеваний сердца при ХТ доксорубицином показано применять именно в группах высокого и очень высокого риска. В настоящее время не существует достаточно обоснованных критериев мониторинга состояния здоровья сердечно-сосудистой системы в группах пациентов низкого и среднего риска. В связи с этим разработка новых алгоритмов, дополняющих имеющиеся, будет способствовать более подробному анализу риска внутри данных групп, выделению дополнительных подгрупп риска еще до начала специального лечения, а выявление высокочувствительных показателей ранних изменений в миокарде позволит разработать эффективную систему профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития кардиомиопатии и СН.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Тема диссертационной работы соответствует перечню приоритетных направлений научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 годы, утвержденному постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 № 190; на 2021–2025 годы, утвержденному Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156.

Исследование выполнено на базе 1-й кафедры внутренних болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» в рамках: договора с БРФФИ № М21-098 от 01.07.2021 по теме «Поиск и обоснование генетических маркеров, ассоциированных с риском развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности на фоне лечения рака молочной железы» (№ государственной регистрации 20212934, срок выполнения 01.07.2021–31.05.2023); гранта для аспирантов, докторантов и профессорско-преподавательского состава учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» «Антрациклиновая кардиомиопатия у пациенток с первичным раком молочной железы: клинико-функциональные и молекулярно-генетические предикторы» (срок выполнения 01.06.2022–31.05.2023); задания программы – 3.57 ГПНИ 4 «Трансляционная медицина» подпрограммы 4.3 «Инновационные технологии клинической медицины» 2023–2025 гг. по теме «Разработать метод прогнозирования риска развития кардиомиопатии при проведении химиотерапии рака молочной железы препаратами антрациклинового ряда» (№ государственной регистрации 20230326, срок выполнения: 01.01.2023–31.12.2025).

Цель, задачи, объект и предмет исследования

Цель исследования: разработать метод диагностики и прогнозирования ранней кардиотоксичности у пациентов с установленным диагнозом рак молочной железы групп низкого и среднего риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) при химиотерапии доксорубицином на основании электрокардиографических, эхокардиографических, лабораторных и молекулярно-генетических показателей.

Задачи исследования:

1. Изучить показатели сократимости, релаксации, деформации миокарда левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и электрокардиографии (ЭКГ) у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) при ХТ рака молочной железы (РМЖ) доксорубицином.
2. Определить диагностический потенциал абсолютных и относительных значений глобальной продольной деформации миокарда (global longitudinal strain,

GLS) для выявления ранней КТ у пациентов среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) после окончания ХТ РМЖ доксорубицином и через 12 месяцев с момента ее завершения.

3. Оценить уровни сердечных биомаркеров и матриксных металлопротеиназ (ММР-2, ММР-3, ММР-9) в плазме крови у пациентов с установленным диагнозом РМЖ групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) после окончания ХТ доксорубицином и через 12 месяцев с момента ее завершения.

4. Выявить связь полиморфизмов генов *HAS3, RARG, CBR3, CELF4, GSTP1, ABCC2, SLC28A3, MMP-2, MMP-3, MMP-9* с развитием ранней КТ у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы групп низкого и среднего риска согласно HFA-ICOS.

5. Разработать метод оценки вероятности развития ранней КТ у пациентов с установленным диагнозом РМЖ групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) на этапе после окончания ХТ доксорубицином и через 12 месяцев с момента ее завершения на основании данных молекулярно-генетического исследования.

Объект исследования: пациенты женского пола с установленным диагнозом РМЖ групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS), получающие ХТ доксорубицином.

Предмет исследования: эхокардиографические, электрокардиографические, биохимические и молекулярно-генетические показатели.

Научная новизна работы

Установлено, что у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) после окончания ХТ РМЖ доксорубицином и через 12 месяцев с момента ее завершения ранняя КТ выявляется в 19% и 26,6% случаев.

Выявлена связь между относительным снижением GLS более 12% и уровнями высокочувствительного тропонина I (hs-cTnI), ММР-3 в плазме крови через 12 месяцев с момента окончания ХТ РМЖ доксорубицином у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS).

Впервые определены пороговые величины абсолютных значений GLS для выявления ранней КТ у пациентов среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) после окончания ХТ РМЖ доксорубицином и через 12 месяцев с момента ее завершения.

Впервые в селективной выборке жителей Беларуси у пациентов с установленным диагнозом РМЖ групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS), получающих ХТ доксорубицином

изучено распределение генотипов и аллелей полиморфизмов генов rs2232228 (ген *HAS3*), rs2229774 (ген *RARG)*, rs1056892 (ген *CBR3*), rs1786814 (ген *CELF4*), rs1695 (ген *GSTP1*), rs8187710 (ген *ABCC2*), rs7853758 (ген *SLC28A3*), rs243865 (ген *MMP-2*), rs243866 (ген *MMP-2*), rs35068180 (ген *MMP-3*), rs522616 (ген *MMP-3*), rs679620 (ген *MMP-3*), rs17576 (ген *MMP-9*), rs3918242 (ген *MMP-9*).

Впервые в исследуемой когорте жителей Беларуси определена связь между аллелью А полиморфизма rs2232228 гена *HAS3*, аллелью G полиморфизма rs1056892 гена *CBR3*, генотипом GG полиморфизма rs1695 гена *GSTP1*, аллелью Т полиморфизма rs243865 гена *MMP-2* и ранней КТ у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) после окончания ХТ РМЖ доксорубицином; выявлена связь между аллелью А полиморфизма rs1695 гена *GSTP1*, генотипом ТТ полиморфизма rs679620 гена *MMP-3*, аллелью Т полиморфизма rs3918242 гена *MMP-9* и ранней КТ у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) через 12 месяцев с момента окончания ХТ РМЖ доксорубицином.

Впервые предложен метод оценки вероятности развития ранней КТ у пациентов с установленным диагнозом РМЖ групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) на этапе после окончания ХТ доксорубицином с чувствительностью 70%, специфичностью 78,1% и через 12 месяцев с момента ее завершения с чувствительностью 93,3%, специфичностью 69,1%.

Положения, выносимые на защиту

1. Относительное снижение GLS более 12% (признак ранней КТ) выявлено у 19% и 26,6% пациентов из исследуемой когорты жителей Беларуси групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) после окончания ХТ РМЖ доксорубицином и через 12 месяцев с момента ее завершения.

2. Диагностика ранней КТ может проводиться посредством измерения абсолютных значений GLS после окончания ХТ РМЖ доксорубицином и через 12 месяцев с момента ее завершения у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS).

3. У пациентов с установленным диагнозом РМЖ групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) и наличием ранней КТ через 12 месяцев с момента окончания ХТ доксорубицином определен достоверно более высокий уровень hs-cTnI и более низкий уровень ММР-3 в плазме крови по сравнению с пациентами без ранней КТ. У пациентов с наличием ранней КТ через 12 месяцев с момента завершения

ХТ доксорубицином относительное увеличение уровня hs-cTnI и относительное снижение уровня ММР-3 статистически значимо больше по сравнению с пациентами без ранней КТ.

4. Носительство аллели А полиморфизма rs2232228 гена *HAS3*, аллели G полиморфизма rs1056892 гена *CBR3*, генотипа GG полиморфизма rs1695 гена *GSTP1*, аллели Т полиморфизма rs243865 гена *MMP-2* у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) статистически значимо связано с наличием ранней КТ после окончания ХТ РМЖ доксорубицином. Носительство аллели А полиморфизма rs1695 гена *GSTP1*, генотипа ТТ полиморфизма rs679620 гена *MMP-3*, аллели Т полиморфизма rs3918242 гена *MMP-9* у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) статистически значимо связано с наличием ранней КТ через 12 месяцев с момента окончания ХТ РМЖ доксорубицином.

5. Прогнозирование вероятности развития ранней КТ после окончания ХТ РМЖ доксорубицином осуществляется с использованием разработанного уравнения, учитывающего совокупное влияние аллели G полиморфизма rs2232228 гена *HAS3*, аллели Т полиморфизма rs243865 гена *MMP-2,* аллели 6А полиморфизма rs35068180 гена *MMP-3*, аллели G полиморфизма rs1056892 гена *CBR3* и аллели А полиморфизма rs1695 гена *GSTP1*. Прогнозирование вероятности развития ранней КТ через 12 месяцев с момента окончания ХТ РМЖ доксорубицином осуществляется с использованием разработанного уравнения, учитывающего совокупное влияние аллели G полиморфизма rs2232228 гена *HAS3*, аллели 5А полиморфизма rs35068180 гена *MMP-3*, аллели А полиморфизма rs243866 гена *MMP-2,* аллели Т полиморфизма rs3918242 гена *MMP-9*.

Личный вклад соискателя ученой степени

Соискателем совместно с научным руководителем определена тема научной работы, поставлены цель и задачи, разработан дизайн исследования (вклад диссертанта – 85%). Автором самостоятельно проведен патентно-информационный поиск с анализом современных литературных данных по теме исследования, изучены отечественные и зарубежные публикации, собраны и проанализированы сведения о диагностике и профилактике КТ при ХТ доксорубицином (вклад соискателя – 95%). Диссертантом разработаны индивидуальная учетная карта пациента и форма информированного согласия для включения в исследование, отобраны и обследованы 100 пациентов в трех контрольных точках с последующим формированием подгрупп. Автором совместно со специалистами диагностического отделения учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр»

выполнены ЭхоКГ (врач ультразвуковой диагностики, высшей квалификационной категории Рубинский А.Ю.), ЭКГ и суточное холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) с интерпретацией полученных результатов. Соискатель принимал участие в проведении иммуноферментного анализа плазмы крови и молекулярно-генетического тестирования на базе научно-исследовательской лаборатории научно-исследовательской части УО «Гродненский государственный медицинский университет» под руководством старшего научного сотрудника Шулики В.Р.; канд. мед. наук, доц. Курбата М.Н., канд. мед. наук, доц. Горустович О.А., канд. хим. наук, доц. Бабенко А.С. (вклад соискателя – 80%). Автором сформирована компьютерная база данных, осуществлена обработка исследовательских данных с помощью методов статистического анализа, выполнено теоретическое обобщение результатов и литературное оформление работы (вклад диссертанта – 85%).

На основании полученных данных опубликованы статьи в рецензируемых научных журналах и сборниках материалов конференций, тезисы докладов, в которых приведены данные о частоте встречаемости ранней КТ после окончания ХТ доксорубицином и через 12 месяцев с момента ее завершения у пациентов с РМЖ групп среднего и низкого риска; структурно-функциональных показателях ЛЖ в диагностике ранней КТ [3–А, 6–А, 9–А, 10–А, 17–А, 19–А, 22–А, 23–А], динамике уровней сердечных биомаркеров и ММР в плазме как потенциальных показателей ранней КТ при ХТ доксорубицином [5–А, 12–А–15–А, 18–А, 25–А], молекулярно-генетических показателях в оценке вероятности развития ранней КТ [4–А, 8–А, 11–А, 16–А, 20–А, 21–А, 24–А].

Соискателем совместно с научным руководителем разработаны и утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции по применению [26–А, 27–А] (вклад соискателя – 85%).

Участие других лиц в разделах выполненной работы отражено в совместных публикациях.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на: Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Кислород и свободные радикалы» (Гродно, 2022); Республиканской научно-практической конференции «Инновационные достижения в работе университетской клиники» (Гродно, 2022); IX Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения молодых ученых в медицине-2022» (Гродно, 2022); итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2023); Республиканской научно-практической конференции

с международным участием «Медицинский университет: современные взгляды и новые подходы», посвященной 65-летию Гродненского государственного медицинского университета (Гродно, 2023); II Всероссийском конгрессе по перспективным направлениям развития медицины «Moderna et future medicina» с международным участием (Махачкала, 2023); X Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения молодых ученых в медицине-2023» (Гродно, 2023); итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2024); 26th International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (ICCCLM) «IFCC WorldLab Congress» (Dubai, 2024).

Результаты исследования внедрены в практику учреждений здравоохранения: «Гродненская университетская клиника», «Гродненский областной клинический кардиологический центр», «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»; в учебный процесс учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», что подтверждено 6 актами о внедрении.

Опубликованность результатов диссертации

Основные результаты диссертационного исследования изложены в 27 научных публикациях общим объемом 13,4 авторского листа: в том числе 12 статей объемом 11,5 авторского листа (единолично 1 статья – 0,55 авторского листа) в рецензируемых научных журналах, соответствующих требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь; 8 статей и 5 тезисов докладов объемом 1,6 авторского листа в сборниках научных трудов, материалах съездов и конференций; 2 инструкции по применению (0,3 авторского листа).

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на русском языке. Состоит из содержания, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, трех глав с изложением собственных результатов исследований, заключения, списка использованных источников и приложений. Список использованных источников включает: библиографический список – 176 источников (на русском языке – 29, на иностранном языке – 147) и список публикаций соискателя ученой степени – 27 работ (24 страницы). Диссертационная работа иллюстрирована 24 рисунками (8 страниц), содержит 41 таблицу (18 страниц) и 2 приложения (9 страниц). Полный объем диссертации составляет 150 страниц компьютерного текста.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование – одноцентровое открытое проспективное нерандомизированное.

Критерии включения: первичный подтвержденный резектабельный РМЖ I-III стадии без отдаленных метастазов; молекулярно-биологические подтипы опухоли: люминальный А; люминальный В, HER-2 отрицательный; тройной негативный рак; адьювантная ХТ по схеме антрациклин и циклофосфамид 4 и 6 курсов (АСх4 и АСх6): доксорубицин в дозе 60 мг/м^2 и циклофосфамид в дозе 600 мг/м^2 или АСх4 и 4 курса с таксанами (доцетаксел – 75 мг/м^2); пациенты из группы среднего и низкого риска развития КТ (согласно критериям HFA-ICOS); возраст пациентов от 25 до 70 лет.

Критерии невключения: СН любого функционального класса; кардиомиопатии; тяжелая болезнь клапанов сердца (I-III степень стеноза, II-III степень недостаточности); инфаркт миокарда или предшествующая коронарная реваскуляризация – чрескожные коронарные вмешательства, аортокоронарное шунтирование; стабильная стенокардия; исходный уровень фракции выброса ЛЖ (ФВЛЖ) <50%; артериальная гипертензия 2-3 степени; патология щитовидной железы (гипертиреоз, гипотиреоз); сахарный диабет 1 и 2 типа; хроническая болезнь почек (СКФ<60 мл/мин/м^2), активный воспалительный процесс любой локализации инфекционной, аутоиммунной или другой этиологии; тяжелая соматическая патология с прогнозируемой продолжительностью жизни менее 1 года; отказ пациента дать информированное согласие; распространенная форма РМЖ; HER2-позитивный подтип опухоли; предыдущее лечение злокачественных новообразований с применением кардиотоксичных препаратов; неоадьювантная ХТ; лучевая терапия опухолей левой молочной железы, средостения в анамнезе; ХТ, не принадлежащая к семейству антрациклинов.

В исследовании участвовали 100 пациентов женского пола с установленным диагнозом РМЖ, средний возраст которых составил 52,5±9,4 года. Пациенты до начала ХТ проходили анкетирование согласно HFA-ICOS для стратификации в группы сердечно-сосудистого риска (низкий, средний). До, после и через 12 месяцев с момента окончания ХТ доксорубицином пациентам выполняли трансторакальную ЭхоКГ, ЭКГ, суточное ХМ-ЭКГ, лабораторную диагностику с измерением уровней кардиомаркеров и ММР в плазме крови, однократно проводили молекулярно-генетическое исследование. В течение периода исследования на этапе через 12 месяцев с момента окончания ХТ доксорубицином 10 пациентов исключены (7 пациентов отказались от исследования, у троих не удалось измерить GLS из-за плохого акустического

окна). Наличие КТ оценивали на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов 2021 г. по диагностике и лечению острой и хронической СН, рекомендаций по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии Российского онкологического общества 2019 г. и рекомендаций Европейского общества медицинских онкологов 2020 г. , в которых определены критерии кардиотоксического действия, принятые как снижение ФВЛЖ более 10% от исходного значения и менее нижней границы нормы (<50%), снижение GLS >12% относительно исходных значений.

Обследование пациентов осуществляли по единой схеме согласно действующим клиническим протоколам диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения, утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 59 от 06.06.2017; клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», утвержденного приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь (МЗ РБ) № 60 от 06.07.2018; приложению № 5 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 03.03.2009 № 206 «Об утверждении форм протоколов функциональных и ультразвуковых исследований пациентов кардиологического профиля». Трансторакальную ЭхоКГ миокарда проводили на аппарате GE Vivid E95, Норвегия, с оценкой динамики GLS ЛЖ методом 2D-speckle tracking. При регистрации ЭКГ использовали 12-канальный цифровой компьютерный электрокардиограф «Интекард-3» («Кардиан», РБ). Суточное ХМ-ЭКГ выполняли с помощью системы «Кардиотехника-04-8» («Инкарт», РФ) и Кардиан КР-01 (Кардиан, РБ) для регистрации нарушений ритма и проводимости. Определение уровней кардиомаркеров (cTnT, cTnI, NT-pro-BNP) и ММР (ММР-2, ММР-3, ММР-9) осуществляли иммуноферментным плашечным методом с помощью анализатора SUNRISE (TECAN, Австрия) и наборов для иммуноферментного анализа согласно инструкции изготовителя тест-систем («FineTest», Китай). Высокочувствительный тропонин I (hs-cTnI) – с помощью иммунофлуоресцентного анализатора Pathfast (LSI Diagn, Япония) с использованием запатентованной технологии магнитной сепарации Magtration® и набора реагентов PATHFAST™ hs-cTnI кат№ PF1241-k. Молекулярно-генетический анализ проводили методом ПЦР-РВ на оборудовании Rotor-Gene Q (Qiagen, США), CFX Connect и CFX 96 touch (Bio-Rad, США) с использованием тест-систем производства ЗАО «Синтол» (РФ) и ОДО «Праймтех» (РБ) согласно инструкциям производителей.

Статистическую обработку данных осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel, 2013. Статистический анализ проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics 27.0.1 IF026 (IBM, США), «RStudio 1.1.183». Распределение значений всех переменных, включенных

в анализ, отличалось от нормального (критерий Колмогорова-Смирнова; оценка асимметрии и эксцесса), при сравнении использовали непараметрические методы статистического анализа. Количественные данные представляли в виде медианы (Me) с 1-м и 3-м квартилями (Q1 и Q3, соответственно); качественные показатели – с указанием абсолютной (n) и относительной частот встречаемости (проценты). Пороговое значение уровня статистической значимости было принято менее 0,05 ($p<0,05$).

Основные результаты исследования

Ранние признаки КТ после окончания ХТ доксорубицином выявлены у 19/100 (19,0%) пациентов (проявление КТ, подгруппа КТ+, таблица 1).

Таблица 1 – Результаты анализа изменения двух основных показателей ЭхоКГ при выявлении КТ на фоне ХТ антрациклинами, согласно клиническим рекомендациям

Группы /подгруппы	Параметры (абсолютные значения), n=100					
	GLS	%	p	ФВЛЖ	%	p
Общая группа до ХТ	20,4 (18,6; 21,7)	↓5,4	<0,001	68,0 (65,0; 71,0)	↓4,4	0,005
Общая группа после ХТ	19,3 (17,7; 21,5)			65,0 (62,0; 70,0)		
Подгруппа КТ+ до ХТ	20,2 (18,1; 20,9)	↓21,8	<0,001	68,0 (62,5; 72,0)	↓2,9	0,306
Подгруппа КТ+ после ХТ	15,8 (15,0; 17,6)			66,0 (61,7; 69,0)		
Подгруппа КТ- до ХТ	20,35 (18,8; 22,0)	↓0,24	0,060	68,0 (65,0; 71,0)	↓4,4	0,004
Подгруппа КТ- после ХТ	20,3 (18,8; 21,8)			65,0 (62,0; 70,0)		

Относительное снижение GLS (%) до/после окончания ХТ в общей группе составило 5%. В подгруппе КТ- медиана значений GLS практически не изменилась. В КТ+ медиана снижения составила 21,8%, при этом у 19 пациентов выявлено относительное снижение GLS более 12%.

Через 12 месяцев с момента окончания ХТ доксорубицином относительное снижение GLS более 12% диагностировано у 24 из 90 пациентов (26,6%), оставшихся в исследовании (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты анализа изменения GLS и ФВЛЖ через 12 месяцев с момента окончания ХТ доксорубицином

Группы/подгруппы	Параметры (абсолютные значения), n=90					
	GLS	%	p	ФВЛЖ	%	p
Общая группа до ХТ	20,4 (18,8; 21,8)	↓4,4	0,004	68,0 (65,0; 68,0)	<1%	0,699
Общая группа через 12 месяцев с момента окончания ХТ	19,5 (17,6; 21,7)			68,0(63,0; 68,0)		
Подгруппа КТ+ до ХТ	21,1 (19,0; 22,3)	↓21,3	<0,001	70,0 (68,0; 72,0)	↓4,3	0,258

Продолжение таблицы 2

Подгруппа КТ+ через 12 месяцев с момента окончания ХТ	16,6 (15,4; 17,6)			67,0 (61,0; 73,0)		
Подгруппа КТ- до ХТ	20,1 (18,8; 21,2)	↓2,48%	0,697	65,0 (63,0; 70,0)	↑5,8%	0,762
Подгруппа КТ- через 12 месяцев с момента окончания ХТ	19,6(18,3; 22,1)			69,0 (60,0; 70,0)		

В общей группе и подгруппе КТ+ отмечено статистически значимое снижение GLS через 12 месяцев с момента окончания ХТ доксорубицином. Изменения в подгруппе КТ- не были статистически значимыми.

Установлен факт статистически значимых различий (p<0,001) между абсолютными значениями GLS подгрупп КТ+ и КТ- в двух контрольных точках (рисунок 1 и 2).

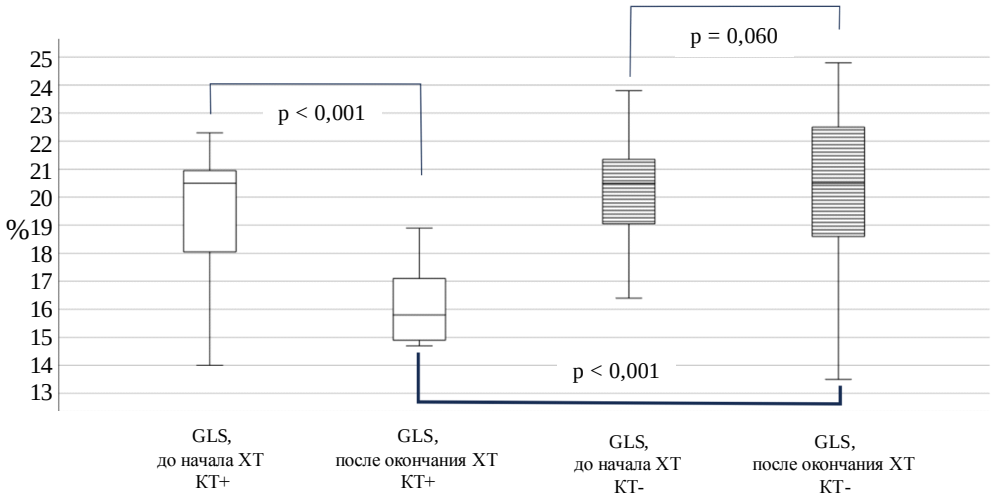

Рисунок 1 – Абсолютные значения GLS после окончания ХТ РМЖ доксорубицином

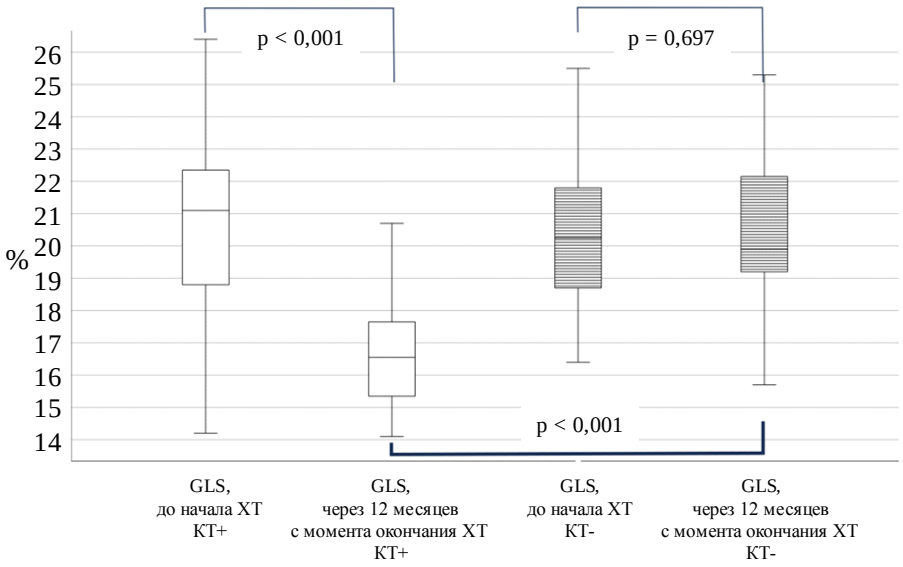

Рисунок 2 – Абсолютные значения GLS через 12 месяцев с момента завершения ХТ РМЖ доксорубицином

На основании ROC-анализа установлены пороговые значения (абсолютные) снижения GLS (%) после и через 12 месяцев с момента окончания ХТ. После окончания ХТ точка отсечения для GLS – 17,8%. Показатели чувствительности и специфичности составили 87,9 и 84,2% соответственно и AUC 0,903 (95% ДИ 0,832-0,973), p<0,001. Положительная прогностическая значимость – 83,3%, отрицательная прогностическая значимость – 97,9%, ОШ=36,25, 95% ДИ 15,0-87,3, p<0,001, точность 85,6%. Через 12 месяцев с момента окончания ХТ – 18,0% (точка отсечения), чувствительность – 87,9%, специфичность – 83,7%, AUC 0,897 (95% ДИ 0,819-0,975), p<0,001. Положительная прогностическая значимость – 89,5%, отрицательная прогностическая значимость – 86,4%, ОШ=54,1, 95% ДИ 10,95-267,15, p<0,001, точность 87%.

У пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) определено статистически значимое увеличение продолжительности зубца Р (0,10 [0,08; 0,10] сек и 0,10 [0,09; 0,11] сек, p<0,001), интервалов P-Q (0,14 [0,12; 0,16] сек и 0,15 [0,14; 0,16] сек, p<0,001), QRS (0,090 [0,083; 0,101] сек и 0,096 [0,087; 0,103] сек, p=0,005), Q-Tc (0,384 [0,373; 0,399] сек и 0,395 [0,381; 0,413] сек, p<0,001), J-Tc (0,295 [0,280; 0,310] сек и 0,301 [0,285; 0,315] сек, p=0,023), T_{peak}–T_{endc} (0,072 [0,065; 0,078] сек и 0,075 [0,070; 0,080] сек, p=0,009), Q-Tdc (0,022 [0,021; 0,032] сек и 0,022 [0,011; 0,023] сек, p=0,006), средней ЧСС (77,5 [73,0; 83,0] и 79,0 [74,3; 86,0], p=0,011), количества НЭС (16,5 [4,8; 39,3] и 27,0 [10,0; 65,5], p<0,001) до/после окончания ХТ доксорубицином и статистически значимое увеличение продолжительности зубца Р (0,09 [0,08; 0,10] сек и 0,10 [0,09; 0,11] сек, p=0,007), интервалов P-Q (0,14 [0,12; 0,16] сек и 0,16 [0,13; 0,17] сек, p<0,001), T_{peak}–T_{end} (0,07 [0,06; 0,07] сек и 0,08 [0,07; 0,08] сек, p=0,042), Q-Tc (0,38 [0,37; 0,40] сек и 0,40 [0,38; 0,41] сек, p<0,001), корригированного индекса КЭБ (4,6 [4,2; 5,1] и 4,9 [4,5; 5,3] сек, p=0,009), количества НЭС (16 [4; 37] и 20 [12; 79], p=0,002), эпизодов и времени синусовой тахикардии (0 [0; 4] и 1 [0; 9], p=0,026) и (0 [0; 158] сек и 10 [0; 358] сек p=0,029) соответственно до/через 12 месяцев с момента завершения ХТ, которые находились в пределах референсных значений.

На этапе до/после окончания ХТ доксорубицином уровни тропонина I (1,8 [1,6; 3,7] пг/мл и 2,1 [1,8; 3,9] пг/мл, p=0,006) и тропонина Т (3,3 [2,9; 4,0] пг/мл и 3,8 [3,2; 4,9] пг/мл, p=0,003), NT-proBNP (5,7 [4,2; 16,5] пг/мл и 8,9 [5,2; 43,9] пг/мл, p=0,040) в общей группе статистически значимо увеличились. Статистически значимые различия до/после окончания ХТ были зафиксированы в случае ММР-3 (10,1 [6,6; 16,3] нг/мл и 13,2 [8,7; 19,0] нг/мл, p<0,001); в отношении ММР-2 (13,3 [4,7; 19,0] нг/мл и 12,3 [4,0; 16,6] нг/мл,

p=0,106) и ММР-9 (642 [525; 821] нг/мл и 636 [368; 910] нг/мл, p=0,074) наблюдали статистически не значимое снижение медиан. После окончания ХТ различия между подгруппами КТ+ и КТ- для всех кардиомаркеров и ММР не были статистически значимыми. На этапе до/через 12 месяцев с момента завершения ХТ уровни hs-cTnI (1,8 [1,7; 3,7] пг/мл и 4,1 [1,4; 14,7] пг/мл, p<0,001) и cTnT (3,4 [2,9; 4,1] пг/мл и 10,0 [5,9; 15,0] пг/мл, p<0,001) в общей группе статистически значимо увеличились; уровень NT-proBNP (5,8 [4,5; 16,5] пг/мл и 3,6 [2,6; 4,5] пг/мл, p<0,001) статистически значимо снизился. В общей группе до/через 12 месяцев с момента окончания ХТ выявлен статистически значимый рост ММР-2 (13,5 [4,8; 16,7] нг/мл и 390 [349; 491] нг/мл, p<0,001) и снижение ММР-3 (10,5 [6,8; 16,7] нг/мл и 1,2 [0,9; 1,4] нг/мл, p<0,001) и ММР-9 (638 [524; 818] нг/мл и 501 [387; 726] нг/мл, p<0,001). При сравнении подгрупп КТ+ и КТ- через 12 месяцев с момента окончания ХТ статистически значимые различия выявлены в случае hs-cTnI (8,3 [2,8; 45,8] пг/мл и 3,01 [1,3; 12,2] пг/мл, p=0,011) и ММР-3 (1,0 [0,9; 1,3] нг/мл и 1,2 [0,9; 1,4] нг/мл, p=0,021). При этом в подгруппе КТ+ относительное увеличение уровня hs-cTnI и снижение уровня ММР-3 было статистически значимо больше по сравнению с подгруппой КТ- (p=0,021 и p=0,049 соответственно) На основании ROC-анализа определены точки отсечения для hs-cTnI – 5,35 пг/мл, чувствительность – 70,8%, специфичность – 63,6%, AUC 0,677 (95% ДИ 0,561-0,794), p=0,003, положительная прогностическая значимость – 42,3%, отрицательная прогностическая значимость – 79,7%, ОШ=2,87, 95% ДИ 1,07-7,72, p=0,036, точность 68,9%.

Частота встречаемости аллельных вариантов и генотипов включенных в исследование полиморфизмов отличалась при сравнении подгрупп КТ+ и КТ. В случае, когда ранняя КТ была диагностирована после окончания ХТ доксорубицином в подгруппе КТ+ статистически значимо чаще встречались: аллель А полиморфизма rs2232228 гена *HAS3* (p<0,01), аллель G полиморфизма rs1056892 гена *CBR3* (p<0,01), генотип GG полиморфизма rs1695 гена *GSTP1* (p<0,05) и статистически значимо реже аллель Т полиморфизма rs243865 гена *MMP-2* (p<0,05). Пациенты, у которых ранняя КТ была выявлена впервые через 12 месяцев с момента окончания ХТ статистически значимо чаще встречались: аллель А полиморфизма rs1695 гена *GSTP1* (p<0,01), генотип ТТ полиморфизма rs679620 гена *MMP-3* (p<0,05), аллель Т полиморфизма rs3918242 гена *MMP-9* (p<0,01).

Из 14 полиморфизмов генов, включенных в исследование на этапе после окончания ХТ, с помощью логистического регрессионного анализа для оценки вероятности развития ранней КТ (событие) были выбраны 5. В зависимости от вносимого вклада в предиктивную модель варианты разделяются на те, наличие

которых повышает вероятность развития события (rs35068180 гена *MMP-3* – аллель 6A; rs1056892 гена *CBR3* – аллель G), и те, наличие которых снижает вероятность развития события (rs2232228 гена *HAS3* – аллель G; rs243865 гена *MMP-2* – аллель T; rs1695 гена *GSTP1* – аллель A). Для пациентов, у которых КТ выявлена на этапе после окончания ХТ, линейный предиктор (z) находили согласно формуле (1):

$$z = -0{,}2323 - 2{,}2205 * x1 - 2{,}2779 * x2 + 1{,}5341 * x3 + 3{,}0256 * x4 - 2{,}2443 * x5 \quad (1)$$

где x1 –полиморфизм rs2232228 (ген *HAS3*) A – значение 0, G – значение 1;

x2 – полиморфизм rs243865 (ген *MMP-2*) T – значение 1, C – значение 0;

x3 – полиморфизм rs35068180 (ген *MMP-3*) 5A – значение 0, 6A – значение 1;

x4 – полиморфизм rs1056892 (ген *CBR3*) G – значение 1, A – значение 0;

x5 – полиморфизм rs1695 (ген *GSTP1*) A – значение 1, G – значение 0.

Для расчета значения обратного логит-преобразования z в вероятность P использовали формулу (2):

$$P = \frac{1}{[1 + EXP(-z)]} \quad (2)$$

В качестве порогового уровня принимали значение P_0=0,6261. Чувствительность – 70,0%, специфичность – 78,08%.

Через 12 месяцев с момента окончания ХТ доксорубицином линейный предиктор в большей степени зависел от вклада вариантов *MMP*. В качестве повышающих вероятность развития события в модель включили: аллель G rs2232228 (ген *HAS3*), аллель 5A rs35068180 (ген *MMP-3*), аллель T rs3918242 (ген *MMP-9*), а в качестве снижающего вероятность наступления события только аллель A rs243866 (ген *MMP-2*).

Для пациентов, у которых КТ выявлена через 12 месяцев с момента окончания ХТ, линейный предиктор (z) находили согласно формуле (3):

$$z = -2{,}6776 + 0{,}943 * x1 + 2{,}096 * x2 - 1{,}9597 * x3 + 3{,}0309 * x4 \quad (3)$$

где x1 – полиморфизм rs2232228 (ген *HAS3*) A – значение 0, G – значение 1;

x2 – полиморфизм rs35068180 (ген *MMP-3*) 5A – значение 1, 6A – значение 0;

x3 – полиморфизм rs243866 (ген *MMP-2*) G – значение 0, A – значение 1;

x4 – полиморфизм rs3918242 (ген *MMP*-9) C – значение 0, T – значение 1.

Расчет значения обратного логит-преобразования z в вероятность P проводили согласно формуле (2). В качестве порогового уровня принимали значение P_0=0,5874. Чувствительность – 93,3%, специфичность – 69,1%.

Редкие целевые варианты гена *TTN* укорачивающий (rs267607155) и неукорачивающие (rs267607157, rs281864927) выявили в четырех случаях. Частота встречаемости вариантов *TTN*, связанных с развитием дилатационной кардиомиопатии, составила 4% (в основной популяции 0,7%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. У пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) после окончания ХТ РМЖ доксорубицином и через 12 месяцев с момента ее завершения выявлено статистически значимое относительное снижение GLS ($p<0,001$ и $p=0,004$ соответственно). Ранняя КТ (относительное снижение GLS более 12%) выявлена после окончания ХТ РМЖ доксорубицином и через 12 месяцев с момента ее завершения у 19% и 26,6% пациентов исследуемой когорты жителей Беларуси групп среднего и низкого риска сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) [2–А, 3–А, 5–А, 9–А, 10–А, 12–А, 17–А, 20–А, 23–А].

2. Информативным эхокардиографическим маркером ранней КТ у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) является абсолютное значение GLS, измеренное после окончания ХТ доксорубицином (ОШ=54,1, 95% ДИ 10,95-267,15, $p<0,001$) и через 12 месяцев с момента завершения ХТ (ОШ=54,1, 95% ДИ 10,95-267,15, $p<0,001$). По результатам ROC-анализа абсолютные значения GLS – 17,8% и 18,0% после окончания ХТ и через 12 месяцев с момента ее завершения продемонстрировали высокие показатели чувствительности (87,9 и 87,9% соответственно) и специфичности (84,2 и 83,7% соответственно), а также высокую площадь под ROC-кривой (0,903, 95% ДИ 0,832-0,973 и 0,897, 95% ДИ 0,819-0,975) [10–А, 27–А].

3. У пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) определено статистически значимое увеличение продолжительности зубца P ($p<0,001$), интервалов P-Q ($p<0,001$), QRS ($p=0,005$), Q-Tc ($p<0,001$), J-Tc ($p=0,023$), $T_{peak}–T_{endc}$ ($p=0,009$), Q-Tdc ($p=0,006$), средней ЧСС ($p=0,011$), количества НЭС ($p<0,001$) после окончания ХТ доксорубицином и статистически значимое увеличение продолжительности зубца P ($p=0,007$), интервалов P-Q ($p<0,001$), $T_{peak}–T_{end}$ ($p=0,042$), Q-Tc ($p<0,001$), корригированного индекса КЭБ ($p=0,009$), количества НЭС ($p=0,002$), эпизодов ($p=0,026$) и времени

синусовой тахикардии (p=0,029) через 12 месяцев с момента завершения ХТ. Согласно результатам ЭКГ и суточного ХМ-ЭКГ после окончания ХТ доксорубицином и через 12 месяцев с момента ее завершения выявлены минимальные изменения показателей, которые находились в пределах нормальных значений [6–А, 7–А, 22–А].

4. Пациенты с РМЖ групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) имеют достоверно более высокие уровни тропонинов I и T, NT-proBNP, MMP-3 (p=0,006, p=0,003, p=0,040 и p<0,001 соответственно) после окончания ХТ доксорубицином; через 12 месяцев с момента окончания ХТ доксорубицином – достоверно более высокие уровни hs-cTnI, cTnT, MMP-2 (p<0,001) и более низкие уровни NT-proBNP, MMP-3, MMP-9 (p<0,001). У пациентов с наличием ранней КТ через 12 месяцев с момента окончания ХТ доксорубицином уровень hs-cTnI достоверно выше (p=0,011), чем в подгруппе пациентов без ранней КТ. В подгруппе КТ+ относительное увеличение уровня hs-cTnI статистически значимо больше по сравнению с подгрупой КТ- (p=0,021). Значение уровня hs-cTnI ≥5,35 пг/мл в плазме является показателем КТ через 12 месяцев с момента окончания ХТ доксорубицином у пациентов с РМЖ групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) (ОШ=2,87, 95% ДИ 1,07-7,72, p=0,036). Пациенты с РМЖ групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) имеют достоверно более высокие уровни MMP-3 (p<0,001) после окончания ХТ доксорубицином; достоверно более низкие уровни MMP-3, MMP-9 (p<0,001 и p<0,001, соответственно) и более высокий уровень MMP-2 (p<0,001) через 12 месяцев с момента окончания ХТ доксорубицином. У пациентов с наличием ранней КТ через 12 месяцев с момента окончания ХТ доксорубицином уровень MMP-3 достоверно ниже (p=0,021), чем в подгруппе пациентов без ранней КТ. В подгруппе КТ+ относительное снижение MMP-3 статистически значимо больше по сравнению с подгруппой КТ- (p=0,049) Уровень MMP-3 через 12 месяцев достоверно ниже исходого уровня в обеих подгруппах [5–А, 12–А–15–А,18–А, 19–А, 25–А].

5. Выявлена ассоциация между аллелью А полиморфизма rs2232228 гена *HAS3*, аллелью G полиморфизма rs1056892 гена *CBR3*, генотипом GG полиморфизма rs1695 гена *GSTP1*, аллелью Т полиморфизма rs243865 гена *MMP-2* с вероятностью развития КТ после окончания ХТ доксорубицином. Данные аллели и генотипы обладают потенциалом в качестве независимых факторов прогнозирования развития ранней КТ с акцентом на мишени, вовлекаемые в процессы метаболизма и детоксификации доксорубицина и его производных. Установлена ассоциация между аллелью А полиморфизма rs1695 гена *GSTP1*, генотипом ТТ полиморфизма rs679620 гена *MMP-3*, аллелью Т

и генотипом СТ полиморфизма rs3918242 гена *MMP-9* с вероятностью развития ранней КТ впервые через 12 месяцев с момента завершения ХТ доксорубицином. Наибольшие различия в частотах встречаемости аллелей и генотипов выявлены среди генов-мишеней, кодирующих ММР. С помощью калькуляторов, разработанных на основании полученных моделей до начала ХТ доксорубицином у пациентов с РМЖ групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) осуществляется оценка вероятности развития ранней КТ [1–А, 4–А, 8–А, 11–А, 16–А, 21–А, 24–А, 26–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Определение относительного снижения GLS после и через 12 месяцев с момента окончания ХТ РМЖ доксорубицином у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) рекомендуется с целью выявления ранней КТ. Диагностика ранней КТ может проводиться посредством измерения абсолютных значений GLS (%) после окончания ХТ доксорубицином (абсолютные значения GLS – 17,8%) и через 12 месяцев с момента ее завершения (абсолютные значения GLS – 18,0%) [3–А, 10–А, 27–А, акты о внедрении результатов научных исследований в практику здравоохранения (Приложение А)].

2. С целью прогнозирования вероятности развития ранней КТ после окончания ХТ доксорубицином у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) рекомендуется определение полиморфизмов генов *HAS3*, *CBR3*, *GSTP1*, *MMP-2*. С целью прогнозирования вероятности развития ранней КТ у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) на этапе через 12 месяцев с момента окончания ХТ доксорубицином рекомендуется определение полиморфизмов генов *GSTP1*, *MMP-3*, *MMP-9* [4–А, 8–А, 26–А, акты о внедрении результатов научных исследований в практику здравоохранения (Приложение А)].

3. Оценка вероятности развития ранней КТ доксорубицином у пациентов с РМЖ групп среднего и низкого риска сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) проводится до начала ХТ с помощью разработанных калькуляторов:
http://www.grsmu.by/ru/university/structure/chairs/kafedry_32/clinic/;
http://www.grsmu.by/ru/university/structure/chairs/cafedry_1/clinic/;
http://www.grsmu.by/ru/university/structure/chairs/kafedry_32/clinic/;
http://www.grsmu.by/ru/university/structure/chairs/cafedry_1/clinic/.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК Республики Беларусь

1–А. Роль полиморфизмов генов TTN, TTN-truncation, MMP-2, MMP-3 в развитии антрациклин-индуцированной кардиомиопатии / И. А. Карпуть, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 135–140.

2–А. Возможности ранней диагностики антрациклин-индуцированной кардиомиопатии при проведении химиотерапии рака молочной железы / В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат, И. А Карпуть [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 95–107.

3–А. Динамика показателей систолической и диастолической функции левого желудочка на фоне химиотерапии рака молочной железы доксорубицином / И. А. Карпуть, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2023. – Т. 22, № 6. – С. 64–73.

4–А. Аллельный вариант 6A (rs35068180) промоторной области гена MMP-3 как предиктор развития кардиотоксичности после окончания адъювантной химиотерапии доксорубицином у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы / И. А. Карпуть, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 103–110.

5–А. Значимость оценки изменения уровня металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-3) как потенциального критерия раннего проявления кардиотоксичности у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы после окончания химиотерапии препаратами антрациклинового ряда / И. А. Карпуть, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2024. – Т. 13, № 1. – С. 89–102.

6–А. Изменения электрокардиографических показателей деполяризации и реполяризации на фоне химиотерапии рака молочной железы доксорубицином / И. А. Карпуть, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2024. – Т. 22, № 4. – С. 304–311.

7–А. Карпуть, И. А. Предикторы ранней кардиотоксичности на фоне химиотерапии рака молочной железы доксорубицином у пациентов из группы среднего и низкого риска согласно оценке HFA-ICOS / И. А. Карпуть // Здравоохранение. – 2024. – № 7. – С. 44–50.

8–А. Молекулярно-генетические показатели вероятности развития ранних признаков нарушения систолической функции миокарда при химиотерапии доксорубицином у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы групп среднего и низкого риска (HFA-ICOS) / И. А. Карпуть, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 10. – С. 67–79.

9–А. Потенциал использования динамики электрокардиографических показателей при выявлении кардиотоксичности через 12 месяцев после окончания химиотерапии рака молочной железы доксорубицином / И. А. Карпуть, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2024. – Т. 22, № 2. – С. 127–135.

10–А. Применение показателей систолической и диастолической функции левого желудочка в диагностике ранней кардиотоксичности на фоне химиотерапии доксорубицином: открытое проспективное, нерандомизированное исследование / И. А. Карпуть, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат [и др.] // CardioСоматика. – 2024. – Т. 15, № 2. – С. 107–123.

11–А. Редкие варианты гена TTN у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы групп среднего и низкого риска (HFA-ICOS) при химиотерапии доксорубицином / И. А. Карпуть, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат [и др.] // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2024. – Т. 23, № 4. – С. 37–43.

12–А. Связь уровней лабораторных показателей сердечного поражения и металлопротеиназ с развитием антрациклин-индуцированной кардиотоксичности у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы через 12 месяцев после окончания химиотерапии / И. А. Карпуть, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат [и др.] // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2024. – Т. 8, № 1. – С. 2151–2162.

Статьи в сборниках научных трудов и материалах конференций

13–А. Биомаркеры антрациклин-индуцированной кардиотоксичности при первичном раке молочной железы / И. А. Карпуть, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат, Г. А. Зданчук // Современные достижения молодых ученых в медицине – 2022 : сб. материалов IX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 25 нояб. 2022 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2022. – С. 111–114. – 1 CD-ROM.

14–А. Карпуть, И. А. Многофункциональные металлопротеиназы внутриклеточного и внеклеточного матрикса: влияние на миокард при лечении злокачественных новообразований препаратами антрациклинового ряда / И. А. Карпуть, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат // Кислород и свободные

радикалы : сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 26–27 мая 2022 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; под ред. В. В. Зинчука ; редкол.: И. Г. Жук, С. Б. Вольф, В. В. Зинчук. – Гродно, 2022. – С. 70–72. – 1 CD-ROM.

15–А. Оценка динамики маркеров прямого повреждения и дисфункции миокарда, уровня матриксных металлопротеиназ у пациентов с первичным раком молочной железы при химиотерапии антрациклинами / И. А. Карпуть, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат, В. Р. Шулика // Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных новообразований : материалы Респ. науч.-практ. конф. посвящ. 75-летию онкол. службы Витеб. обл., Витебск, 2022 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; редкол.: Н. Г. Луд (отв. ред.) [и др.]. – Витебск, 2022. – С. 34–36. – 1 CD-ROM.

16–А. Карпуть, И. А. Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность при наличии аллеля C rs522616 гена MMP-3 у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы / И. А. Карпуть, О. А. Горустович, А. С. Бабенко // Медицинский университет: современные взгляды и новые подходы : сб. материалов респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 65-летию Гродн. гос. мед. ун-та, Гродно, 28–29 сент. 2023 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук [и др.]. – Гродно, 2023. – С. 197–198. – URL: http://elib.grsmu.by/bitstream/handle/files/30608/Sbornik.pdf (дата обращения: 20.01.2025).

17–А. Карпуть, И. А. Динамика показателей ЭхоКГ миокарда левого желудочка в зависимости от суммарной дозы доксорубицина / И. А. Карпуть // Современные достижения молодых ученых в медицине – 2023 : сб. материалов X Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 30 нояб. 2023 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2023. – С. 202–205. – 1 CD-ROM.

18–А. Карпуть, И. А. Предикторы ранней диагностики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности при первичном раке молочной железы / И. А. Карпуть // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 26 янв. 2023 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2023. – С. 166–168. – 1 CD-ROM.

19–А. Химиотерапия рака молочной железы антрациклинами и кардиотоксичность / И. А. Карпуть, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат, А. С. Бабенко // Медицинский университет: современные взгляды и новые подходы : сб. материалов респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 65-летию Гродн. гос. мед. ун-та, Гродно, 28–29 сент. 2023 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук [и др.]. – Гродно, 2023. – С. 199–200. – URL: http://elib.grsmu.by/bitstream/handle/files/30608/Sbornik.pdf (дата обращения: 20.01.2025).

20–А. Возможности использования полиморфного статуса rs35068180 гена MMP-3 в качестве предиктора развития ранней кардиотоксичности на фоне химиотерапии доксорубицином / И. А. Карпуть, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат, А. С. Бабенко // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 25–26 янв. 2024 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2024. – С. 213–215. – 1 CD-ROM.

Тезисы докладов

21–А. Связь наличия редких вариантов гена TTN с риском развития кардиотоксического эффекта у пациентов при первичном раке молочной железы / И. А. Карпуть, В. А. Снежицкий, А. С. Бабенко [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2023. – Т. 12, № 2 : электрон. прил. : Материалы IX Республиканского Конгресса специалистов клинической лабораторной диагностики Республики Беларусь, Минск, 18–19 мая 2023 г. – С. 86–87. – URL: https://recipe.by/wp-content/uploads/woocommerce_uploads/2023/05/YEL_Tezisy-LD_2023.pdf (дата обращения: 20.01.2025).

22–А. Интервалы J-Tc и Q-Tc как потенциальные показатели ранней кардиотоксичности на фоне химиотерапии рака молочной железы доксорубицином / И. А. Карпуть, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 7S : 25-й Конгресс Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 17-й Всероссийский конгресс «Клиническая электрокардиология», X-я Всероссийская конференция детских кардиологов ФМБА России : сб. тез, Санкт-Петербург, 26–27 апреля 2024 г. – С. 41.

23–А. Связь порогового уровня снижения глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка с ранней кардиотоксичностью на фоне химиотерапии рака молочной железы доксорубицином / И. А. Карпуть, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 6S, доп. вып. : Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы современной медицины : VII Междунар. конгр., посвящ. А. Ф. Самойлову : сб. тез., Казань, 5–6 апр. 2024 г. – С. 47–48.

24–А. Molecular-genetic predictors of cardiotoxicity 12 months after the end of chemotherapy with doxorubicin in patients with breast cancer / I. A. Karputs, V. A. Snezhitskiy, M. N. Kurbat, M. H. Kaliadka, N. N. Kolyadko, A. S. Babenka // Clinica Chimica Acta. – 2024. – Vol. 558, suppl. 1 : 26th International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Dubai, 26–30 May 2024. –

Art. 119269 – URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898124015109 (date of access: 20.01.2025).

25–A. Plasma levels of matrix metalloproteinases in patients with breast cancer as a potential marker of cardiotoxicity associated with doxorubicin therapy / I. A. Karputs, V. A. Snezhitskiy, M. N. Kurbat, M. H. Kaliadka, M. A. Perapechai, N. N. Kolyadko, A. S. Babenka // Clinica Chimica Acta. – 2024. – Vol. 558, suppl. 1 : 26th International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Dubai, 26–30 May 2024. – Art. 119000 – URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898124012415 (date of access: 20.01.2025).

Инструкции по применению

26–А. Метод прогнозирования развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 29 сент. 2023 г. № 037-0522 / И. А. Карпуть, В. А. Снежицкий, А. С. Бабенко [и др.]. – Гродно : Гродн. гос. мед. ун-т, 2023. – 11 с.

27–А. Метод прогнозирования развития дилатационной кардиомиопатии у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы при химиотерапии доксорубицином : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 24 июня 2024 г. № 026-0424 / И. А. Карпуть, В. А. Снежицкий, А. С. Бабенко [и др.]. – Гродно : Гродн. гос. мед. ун-т, 2024. – 4 с.

РЭЗЮМЭ

Карпуць Ірына Аляксандраўна

Дыягнастычныя і прагнастычныя паказчыкі ранняй кардыятаксічнасці ў пацыентаў з ракам малочнай залозы груп нізкай і сярэдняй рызыкі пры хіміятэрапіі доксарубіцынам

Ключавыя словы: глабальная падоўжная дэфармацыя, доксарубіцын, кардыятаксічнасць, левы жалудачак, рак малочнай залозы, хіміятэрапія

Мэта даследвання: распрацаваць метад дыягностыкі і прагназавання ранняй кардыятаксічнасці ў пацыентаў з усталяваным дыягназам рак малочнай залозы груп нізкай і сярэдняй рызыкі развіцця сардэчна-сасудзістых падзей (HFA-ICOS) пры хіміятэрапіі доксарубіцынам на аснове электракардыяграфічных, эхакардыяграфічных, лабараторных і малекулярна-генетычных паказчыкаў.

Метады даследавання: клінічныя, інструментальныя, лабараторныя, малекулярна-генетычныя, статыстычныя.

Выкарыстаная апаратура: GE Vivid E95, Sunrise (Tecan) і Pathfast (LSI Diagn), Rotor Gene-Q (Qiagen), CFX Connect і CFX 96 touch (Bio-Rad).

Атрыманыя вынікі і іх навізна: Устаноўлена, што ў пацыентаў груп сярэдняй і нізкай рызыкі развіцця сардэчна-сасудзістых падзей (HFA-ICOS) пасля і праз 12 месяцаў з моманту заканчэння хіміятэрапіі рака малочнай залозы доксарубіцынам можа быць выяўлена ранняя кардыятаксічнасць. Вызначаны парогавыя велічыні абсалютных значэнняў GLS для выяўлення ранняй кардыятаксічнасці пасля і праз 12 месяцаў з моманту заканчэння хіміятэрапіі. Выяўлена сувязь паміж адносным зніжэннем GLS больш чым на 12% і ўзроўнямі высокачуллівага тропаніну I і MMP-3 у плазме крыві праз 12 месяцаў пасля заканчэння хіміятэрапіі рака малочнай залозы доксарубіцынам у пацыентаў груп сярэдняга і нізкага рызыкі развіцця сардэчна-сасудзістых падзей (HFA-ICOS). Упершыню ў селектыўнай кагорце насельніцтва Беларусі вызначана сувязь паміж наяўнасцю паліморфных варыянтаў шэрагу генаў і ранняй кардыятаксічнасцю. Прапанаваны метад ацэнкі верагоднасці развіцця ранняй кардыятаксічнасці на этапе пасля і праз 12 месяцаў з моманту заканчэння ХТ доксарубіцынам на аснове дадзеных малекулярна-генетычнага даследавання і распрацаванага алгарытму аналізу яго вынікаў.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: вынікі могуць быць выкарыстаны кардыёлагамі, тэрапеўтамі стацыянараў і паліклінік, анколагамі, таксама прымяняцца ў навучальным працэсе медыцынскіх ВНУ.

Галіна прымянення: кардыялогія, анкалогія.

РЕЗЮМЕ

Карпуть Ирина Александровна

Диагностические и прогностические показатели ранней кардиотоксичности у пациентов с раком молочной железы групп низкого и среднего риска при химиотерапии доксорубицином

Ключевые слова: глобальная продольная деформация, доксорубицин, кардиотоксичность, левый желудочек, рак молочной железы, химиотерапия

Цель: разработать метод диагностики и прогнозирования ранней кардиотоксичности у пациентов с установленным диагнозом рак молочной железы групп низкого и среднего риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) при химиотерапии доксорубицином на основании электрокардиографических, эхокардиографических, лабораторных и молекулярно-генетических показателей.

Методы исследования: клинические, инструментальные, лабораторные, молекулярно-генетические, статистические.

Использованная аппаратура: GE Vivid E95, Sunrise (Tecan) и Pathfast (LSI Diagn), Rotor Gene-Q (Qiagen), CFX Connect и CFX 96 touch (Bio-Rad).

Результаты исследования и их новизна. Установлено, что у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS) после и через 12 месяцев с момента окончания химиотерапии рака молочной железы доксорубицином может быть выявлена ранняя кардиотоксичность. Определены пороговые величины абсолютных значений GLS для выявления ранней кардиотоксичности после и через 12 месяцев с момента окончания химиотерапии. Выявлена связь между относительным снижением GLS более 12% и уровнями высокочувствительного тропонина I и MMP-3 в плазме крови через 12 месяцев с момента окончания ХТ РМЖ доксорубицином у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (HFA-ICOS). Впервые в селективной когорте населения Беларуси определена связь между наличием полиморфных вариантов ряда генов и ранней кардиотоксичностью. Предложен метод оценки вероятности развития ранней кардиотоксичности на этапе после и через 12 месяцев с момента окончания ХТ доксорубицином на основании данных молекулярно-генетического исследования и разработанного алгоритма анализа его результатов.

Рекомендации по использованию: результаты могут быть использованы кардиологами, терапевтами стационаров и поликлиник, онкологами, также применены в учебном процессе медицинских вузов.

Область применения: кардиология, онкология.

SUMMARY

Karputs Irina Alexandrovna

Diagnostic and prognostic indicators of early cardiotoxicity in patients with breast cancer of low and medium risk groups during doxorubicin chemotherapy

Keywords: global longitudinal strain, doxorubicin, cardiotoxicity, left ventricle, breast cancer, chemotherapy

Aim of the study: to develop a method for diagnosing and predicting early cardiotoxicity in patients diagnosed with breast cancer who are at low and medium risk of cardiovascular events (HFA-ICOS) during doxorubicin chemotherapy, based on electrocardiographic, echocardiographic, laboratory and molecular genetic data.

Methods of the study: clinical, instrumental, laboratory, molecular genetics, statistical.

Equipment: GE Vivid E95, Sunrise (Tecan) and Pathfast (LSI Diagn), Rotor Gene-Q (Qiagen), CFX Connect and CFX 96 touch (Bio-Rad).

Research results and their novelty: It has been established that patients at medium and low risk of cardiovascular events (HFA-ICOS) may show early cardiotoxicity after and 12 months post-doxorubicin chemotherapy for breast cancer. Threshold values of absolute GLS for early cardiotoxicity after and 12 months post-chemotherapy have been determined. A correlation has been identified between a relative reduction in GLS by more than 12% and the levels of high-sensitivity troponin I and MMP-3 in plasma 12 months after the completion of doxorubicin chemotherapy for breast cancer in patients at medium and low risk of cardiovascular events (HFA-ICOS). For the first time in a selective cohort of the Belarusian population, a correlation between the presence of polymorphic variants of several genes and early cardiotoxicity has been identified. A method for assessing the likelihood of developing early cardiotoxicity after and 12 months post-doxorubicin chemotherapy based on molecular genetic data and a developed analysis algorithm has been proposed.

Recommendations for application: the results can be used by cardiologists, hospital and clinic therapists, oncologists, and also applied in the educational process of medical universities.

Area of application: cardiology, oncology.

Научное издание

КАРПУТЬ Ирина Александровна

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАННЕЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ГРУПП НИЗКОГО И СРЕДНЕГО РИСКА ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ДОКСОРУБИЦИНОМ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.05 – кардиология

Подписано в печать 18.04.2025
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Ризография.
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,51. Тираж 60 экз. Заказ 48.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.
Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно