

На правах рукописи

Буданова Дарья Александровна

Оценка кардиотоксического эффекта химиотерапии лимфом индолентного типа по динамике маркеров раннего повреждения миокарда и показателей эндотелиальной дисфункции

14.01.05 - Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Беленков Юрий Никитич

Официальные оппоненты:

Гендлин Геннадий Ефимович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии №2 лечебного факультета, профессор кафедры

Полтавская Мария Георгиевна - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, профессор кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 14 » декабря 2021 г. в «11.00» ч на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во всем мире (ВОЗ, 2021). Второе место среди причин летальных исходов занимает онкопатология, на долю которой приходится 16,4% от общей смертности россиян (Росстат, 2020). Применение методов ранней диагностики и современных комплексных подходов в лечении онкологических заболеваний, в ряде случаев, позволяет увеличивать продолжительность жизни этой категории больных, что в полной мере актуально для пациентов с индолентными лимфомами (ИнЛ). Однако на фоне достижения стойких, длительных ремиссий злокачественного заболевания у пациентов отмечается увеличение частоты развития сердечно-сосудистых событий (Said R., Myles N., Lenihan D., 2017), что связано не только с реализацией доказанных факторов риска ССЗ и усугублением течения исходной кардиоваскулярной патологии, но и побочным действием проводимой полихимиотерапии (ПХТ). На сегодняшний день доказано, что применение любого класса цитостатиков для лечения ИнЛ может оказывать неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему, что, в целом, определяется термином кардиотоксичность, хотя включает не только поражение сердца, но и сосудистого русла (Sekhon N., Kumbha R., Mita M., 2017). Частота и сроки возникновения кардиотоксичности, ее клинические проявления зависят от комплекса факторов, к которым относят индивидуальные характеристики пациента, его соматический статус перед началом ПХТ, а также характер и дозы применяемых химиопрепаратов (Lyon R., Dent S., Stanway S., et al., 2020). Стратификация факторов риска, разработка своевременных методов выявления, профилактики и лечения кардиотоксичности ПХТ являются приоритетными задачами отдельного направления – кардиоонкологии, появившегося как научное понятие в конце XX века (Cardinale D., 1996), а сформировавшегося в качестве самостоятельной клинической дисциплины лишь в последнее десятилетие. Разработанные к настоящему времени принципы стратификации кардиоонкологического риска и алгоритмы диагностики, указанные в согласительном документе ЕОК 2020 года (Pudil R., C. Mueller, J. Čelutkienė, et al., 2020), носят рекомендательный характер и основаны на оценке влияния отдельных групп препаратов. Несмотря на колоссальный прорыв в изучении кардиотоксичности ПХТ, многие вопросы остаются открытыми, особенно для пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), получающими комплексные, в том числе, не антрациклин-содержащие (АА-С) курсы ПХТ, поскольку проведенных исследований у этой группы пациентов крайне мало. Также актуальной задачей современной кардиоонкологии является определение ранних предикторов кардиотоксичности и выделение группы риска по развитию кардиальных осложнений при проведении ПХТ, что поможет в последующем сформулировать алгоритмы контроля, лечения и

профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Реализация данной задачи невозможна без понимания фундаментальных основ патогенеза кардиоваскулотоксичности и поиска ранних методов ее диагностики, выявления дополнительных факторов, способных потенцировать кардиотоксичность ПХТ. Учитывая значимую роль дисфункции эндотелия (ЭД) и нарушение липидного обмена в реализации пусковых механизмов атерогенеза и дальнейшего развития широкого спектра сердечно-сосудистых событий (Poppe K., Wells S., Jackson R., et al., 2020), можно предполагать, что данные процессы играют важную роль и в развитии кардиотоксичности ПХТ. Вышеизложенная информация свидетельствует о высокой научной значимости и актуальности проведенного исследования, аналогов которому в современной отечественной и зарубежной литературе не найдено.

Цель исследования

Оценить кардиотоксические эффекты полихимиотерапии лимфом индолентного типа по динамике маркеров раннего повреждения миокарда и показателей эндотелиальной дисфункции.

Задачи исследования

1. Исследовать динамику маркеров прямого повреждения миокарда (Тропонина I, высокочувствительного кардиального Тропонина I, сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты) и N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида у пациентов с индолентными лимфомами в процессе первого курса полихимиотерапии.

2. Определить наиболее значимые лабораторные маркеры раннего кардиотоксического действия полихимиотерапии при лечении индолентных лимфом.

3. Изучить исходное состояние функции эндотелия и структурные изменения сосудистого русла, в том числе на уровне микроциркуляции, посредством определения уровня молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, параметров пальцевой фотоплетизмографии, широкопольной компьютерной видеокапилляроскопии у пациентов с индолентными лимфомами.

4. Исследовать динамику изучаемых лабораторно-инструментальных параметров функции эндотелия и структурных изменений сосудистого русла, в том числе на уровне микроциркуляции, у пациентов с индолентными лимфомами в процессе первого курса полихимиотерапии.

5. Провести корреляционный и прогностический анализ между уровнями специфических биомаркеров повреждения миокарда, N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида и исследуемыми лабораторно-инструментальными параметрами дисфункции эндотелия и островоспалительными показателями у пациентов с индолентными лимфомами.

Научная новизна

В диссертационной работе впервые выполнена комплексная оценка влияния ПХТ ИнЛ на ССС посредством изучения лабораторной динамики маркеров повреждения миокарда и ЭД, а также неинвазивных инструментальных методов исследования состояния сосудистой стенки - лазерной фотоплетизмографии (ФПГ) и широкопольной компьютерной видеокапилляроскопии (КВК) околоногтевого ложа (ОНЛ). Проведен сравнительный анализ значимости показателей раннего повреждения миокарда, оценена их взаимосвязь с маркерами ЭД у пациентов с ИнЛ на фоне ПХТ. Также впервые проведен всесторонний корреляционный анализ между исследуемыми параметрами. Выявлено, что наиболее ранним предиктором, отражающим неблагоприятное влияние цитостатиков на миокард уже после первого курса ПХТ, является NT-proBNP, определена вероятная роль самого ЛПЗ в развитии кардиотоксических осложнений (КОс). В процессе работы создана шкала оценки рисков развития ранней кардиотоксичности, а также выявлены дополнительные факторы риска развития КОс ПХТ у пациентов с ИнЛ, а именно анемия и нарушение показателей липидного обмена. Необходимо отметить, что аналогов данной комплексной работе по оценке влияния ПХТ на показатели повреждения миокарда и состояние эндотелия у пациентов с ИнЛ в современной литературе не найдено.

Научно-практическая значимость

В ходе исследования показано, что наибольшей чувствительностью в оценке ранней кардиотоксичности ПХТ ИнЛ обладает маркер NT-proBNP, уровень которого важно определять не только до начала, но и в процессе проведения ПХТ ЛПЗ. На основании комплексного анализа полученных данных разработана шкала оценки риска развития ранней кардиотоксичности у данной когорты пациентов. Для решения вопроса о необходимости превентивной кардиальной терапии у пациентов с ИнЛ целесообразно определение исходного уровня и динамики маркера ЭД (VCAM-1), а также исследование структурно-функционального состояния крупных сосудов (SI) и сосудов микроциркуляторного русла (RI, IO, ППК, ПКСп, ПСКво, ПКСрг). В ходе работы определена вероятная роль анемии и нарушений липидного обмена в развитии КОс у пациентов с ИнЛ на фоне ПХТ. Полученные данные помогут выделению группы пациентов, требующих наблюдения кардиолога для своевременного выявления и лечения КОс, позволят стандартизировать алгоритмы мониторинга и коррекции данных осложнений ПХТ, что в последующем может способствовать увеличению продолжительности жизни пациентов с ИнЛ. Кроме того, результаты данной работы формируют предпосылки для дальнейших исследований по реализации и мониторингу КОс у других групп пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови.

Внедрение результатов диссертации в практику

Практические рекомендации, разработанные в диссертации, используются в клинической практике гематологического отделения Университетской клинической больницы №1, входящего в состав Института кластерной онкологии имени профессора Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациентам с индолентными лимфомами перед началом и после первого курса ПХТ целесообразно определение уровня NT-proBNP для стратификации риска развития ранней кардиотоксичности согласно разработанной шкале.

2. Пациентам с индолентными лимфомами, независимо от наличия показаний к ПХТ, для диагностики структурно-функциональных изменений сосудистого русла, включая микроциркуляцию, целесообразно выполнять лазерную пальцевую фотоплетизмографию и широкопольную компьютерную видеокапилляроскопию околоногтевого ложа.

3. Пациентам с индолентными лимфомами, независимо от наличия показаний к ПХТ, рекомендовано лабораторное определение уровня VCAM-1 для оценки степени выраженности эндотелиальной дисфункции.

4. Пациентам с индолентными лимфомами целесообразно определение показателей липидного профиля перед началом ПХТ и после первого курса для решения вопроса о необходимости начала гиполипидемической терапии.

Степень достоверности результатов

Основные положения диссертационной работы базируются на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Результаты, полученные автором при проведении лабораторно-инструментальных исследований и последующего статистического анализа, свидетельствуют о решении поставленных задач. Высокая степень достоверности и обоснованности выводов основных научных положений диссертации определяются достаточным объемом материала – 77 пациентов с ИнЛ. Для сравнительного анализа привлечено достаточное количество данных отечественной и зарубежной литературы (более 200 источников). Выводы объективно и полноценно отражают результаты проведенных исследований.

Личный вклад автора

Автор выполнил основные этапы исследования: планирование работы, определение цели и задач исследования, поиск, анализ и обобщение литературных данных по теме диссертации, набор и клиническое обследование участников исследования, составление базы данных и ее статистическая обработка, обобщение, анализ полученных результатов и формулировка

выводов. Подготовка основных публикаций и диссертации выполнены лично автором. Дополнительные методы обследования участников исследования (фотоплетизмография и капилляроскопия) освоены диссертантом и проведены им самостоятельно. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от определения цели и постановки задач до клинической реализации исследования, анализа результатов и формулировки предложенных практических рекомендаций.

Апробация работы

Апробация диссертации состоялась 25 мая 2021 г. на заседании кафедры Госпитальной терапии №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научно-практических конференциях «Кардио-2018» (Россия, Москва, 2018) и «Кардио-2019» (Россия, Москва, 2019), VIII Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Россия, Санкт-Петербург, 2021), GCOS 2021 Virtual Summit (США, 2021), «Кардио-Онко 2021» (Россия, Липецк, 2021).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения и результаты исследования соответствуют формуле специальности 14.01.05 Кардиология. Диссертационная работа соответствует области исследования специальности, в частности пунктам 4, 5, 6, 13 паспорта специальности Кардиология.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 7 печатных научных работ в отечественных журналах, в том числе 5 - статьи в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий Университета, из которых 5 индексируются международной базой цитирования Scopus.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 205 источников, из них 42 отечественных и 163 иностранных. Диссертационная работа изложена на 158 страницах машинописного текста, иллюстрирована 23 рисунками и 40 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Общая характеристика больных

Исследование проводилось на базе структурных подразделений ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет): отделение гематологии УКБ №1, входящего в состав Института кластерной онкологии имени профессора Л.Л. Левшина, и

кафедра Госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского. В исследование были отобраны 77 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет обоего пола с впервые выявленным диагнозом ИнЛ в период с июля 2017 по февраль 2019 гг., не получавшие ранее полихимио- или лучевой терапии по поводу опухолей других локализаций. Все включенные в исследование пациенты подписывали добровольное информированное согласие, одобренное Локальным Комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Основными критериями не включения являлись наличие у пациента в анамнезе острого сердечно-сосудистого события, развившегося менее трех месяцев до начала исследования, ХСН любого гемодинамического варианта, тяжелые поражения легких, печени и почек, вирусные и бактериальные инфекции, аутоиммунные заболевания, беременность. Морфологический вариант ИнЛ определялся в соответствии с классификацией ВОЗ «Опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, 2017 года» (Swerdlow S., Campo E., Harris N. et al., 2017). В исследование включены пациенты со следующими нозологическими формами: лимфома из мелких клеток/В-клеточный хронический лимфолейкоз - у 18 исследуемых (23%), фолликулярная лимфома 1-2 и 3 цитологического типов - у 13 (17%) и 22 (29%) исследуемых, соответственно, пациенты с лимфомой из клеток маргинальной зоны составили 14 человек (18%), макроглобулинемия Вальденстрема верифицирована у 10 пациентов (13%). После верификации морфологического варианта ИнЛ проводилась комплексная оценка характера течения и степени распространенности ЛПЗ - стадирование. На основании полученных результатов стадирования принималось решение о показаниях к проведению ПХТ, общими обязательными критериями которых, согласно «Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний» (под ред. Поддубной И., Савченко В., 2018) было наличие хотя бы одного из следующих признаков:

- изолированное нодальное/экстранодальное поражения более 5 см;
- поражение более 3-х лимфатических зон с размерами узлов более 3 см;
- III-IV стадия заболевания;
- снижение уровня тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$;
- снижение уровня гемоглобина менее 100 г/л (обусловленное основным заболеванием);
- уровень IgM выше 50 г/л (применялся только для пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема).

Дополнительными критериями, учитываемыми для определения показаний к началу ПХТ, согласно тому же источнику, являлись выраженность симптомов опухолевой интоксикации и наличие спленомегалии.

На основании вышеуказанного комплексного анализа исследуемые были разделены на Группу 1, пациентам которой было показано начало программной ПХТ (n=52), и Группу 2 – на момент включения в исследование данные пациенты не имели показаний к проведению ПХТ (n=25). Характеристики течения ЛПЗ отражены в таблице 1. Среди всех исследуемых пациентов экстранодальная локализация ИнЛ была выявлена у 17 пациентов (22,1%) и ее распределение было следующим: изолированное поражение селезенки встречалось у 12 исследуемых (15,6%), щитовидной железы – у 3 (3,9%), молочной железы – у 2 пациенток (2,6%).

Для специфического лечения в Группе 1 использовались стандартные рекомендованные курсы ПХТ (RCHOP, RCOP, RFC, RCD), при этом АА-С схемы ПХТ получили 18 пациентов (34,6%). Также, особенностью программ ПХТ для пациентов с ЛПЗ является частое применение глюкокортикостероидных препаратов (ГКС). Доля пациентов, в программу лечения которых были включены препараты этой группы составила 73,1%.

Распределение исследуемых по полу было следующим: в Группу 1 включено 15 мужчин (29,5%) и 37 женщин (70,5%), в Группе 2 эти параметры составили 8 (32%) и 17 (68%) пациентов соответственно ($p(F)>0,999$). Медиана возраста в Группе 1 составила $63,4\pm 2,59$ года (от 31 года до 79 лет), а в Группе 2 - $61,8\pm 3,28$ лет (от 35 до 78 лет) ($p(WW)=0,827$).

Таблица 1 - Характеристика течения основного заболевания в исследуемых группах

Признак заболевания	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=25)	Статистическая значимость
Стадия заболевания, n (%)	1 ст. – 0	1 ст. – 15 (59,9)	$p<0,001$
	2 ст. – 17 (31,8)	2 ст. – 10 (40,1)	$p=0,18$
	3 ст. – 8 (15,9)	3 ст. – 0	$p=0,004$
	4 ст. – 27 (52,3)	4 ст. – 0	$p<0,001$
Экстранодальное поражение, n (%)	12 (23,1)	5 (20)	$p>0,05$
Балл по шкале ECOG, n (%)	0 – 2 (3,8)	0 – 10 (40)	$p<0,05$
	1 – 10 (19,2)	1 – 15 (60)	
	2 – 37 (71,2)	2 – 0	
	3 – 3 (5,8)	3 – 0	

p – статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением теста χ^2
 ECOG - The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status - Восточная совместная группа по изучению онкологических заболеваний/Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии Всемирной Организации Здравоохранения

Анализ групп пациентов по сопутствующей патологии (рисунок 1) показал наличие коморбидного фона в виде компенсированного сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии у большей части исследуемых в обеих группах ($p(F)>0,05$).

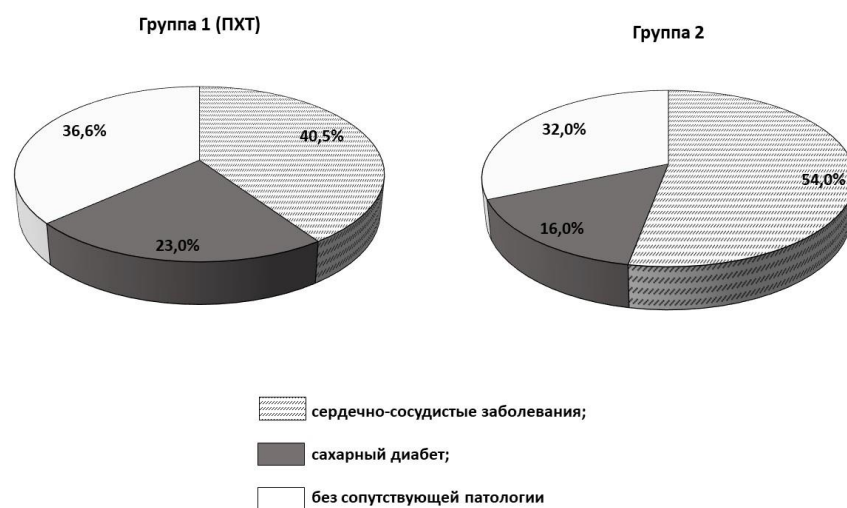


Рисунок 1 – Сопутствующая патология у пациентов исследуемых групп

Анализ кардиологического статуса у исследуемых групп пациентов (таблица 2) показал наличие артериальной гипертонии у большинства исследуемых. Пациентам, перенесшим ИМ, с целью реваскуляризации выполнялось чрескожное коронарное вмешательство в сроки от 2-х до 4-х лет на момент включения в исследование. Других форм ИБС не было. Наиболее значимым вариантом НРС была пароксизмальная форма фибрилляции предсердий.

Таблица 2 - Характеристика кардиологического статуса и факторов риска развития ССЗ у исследуемых групп пациентов

Исследуемая характеристика	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=25)	Статистическая значимость
Артериальная гипертония (АГ)*, n (%)	21 (40,5)	15 (54%)	p>0,05 ^a
ИМ в анамнезе, n (%)	12 (23,1%)	4 (16%)	p=0,296 ^b
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	5 (9,6%)	2 (8%)	p=0,132 ^b
Гиперхолестеринемия, n (%)	14 (26,9%)	6 (24%)	p>0,05 ^a
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	12 (23%)	4 (16%)	p>0,05 ^a
Курение, n (%)	14 (27,3%)	5 (20%)	p>0,05 ^a
ИМТ, n (%)	25,6±0,78	26,2±1,1	p=0,66 ^c

*Согласно «Клиническим рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии у взрослых» 2016 г; данные для АГ, СД, ИМ, ФП, гиперхолестеринемии, курения представлены как абсолютные и относительные значения; ИМТ – как среднее значение ± стандартное отклонение; а - статистическая значимость оценена с применением точного критерия Фишера; b - статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением критерия χ^2 ; c - статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок

Сравнительный анализ терапии сопутствующей патологии представлен в таблице 3.

Таблица 3 - Характеристика сопутствующей терапии у пациентов исследуемых групп

Класс препарата	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=25)	Статистический показатель
Антиагреганты, n (%)	6 (11,4)	2 (8)	p=0,55 ^b
Антикоагулянты, n (%)	17 (33,1)	6 (24)	p>0,05 ^a
β-блокаторы, n (%)	16 (30,6)	13 (52)	p>0,05 ^a
Антиаритмические препараты III класса, n (%)	5 (9,6%)	2 (8%)	p=0,132 ^a
и-АПФ, n (%)	6 (12)	6 (24)	p>0,05 ^a
АРА, n (%)	6 (12)	3 (12)	p =1,00 ^b
Тиазидные диуретики, n (%)	5 (8,8)	4 (16)	p =0,245 ^b
БМКК, n (%)	7 (13)	3 (12)	p =1,00 ^b
Статины, n (%)	12 (23)	4 (16)	p =0,29 ^b
Бигуаниды, n (%)	12 (23)	4 (16)	p =0,29 ^b

и-АПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АРА - антагонисты рецепторов к ангиотензину II, БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов; а - статистическая значимость оценена с применением точного критерия Фишера; b - статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением критерия χ^2 (для расчета значения χ^2 теста использовался метод «максимального правдоподобия»)

Таким образом, сравнительный анализ материалов, используемых в исследовании, показал наличие коморбидного фона у пациентов с ИнЛ. Группы были сопоставимы по возрасту, половому составу, сопутствующей патологии и характеру ее терапии. Однако стадия распространения ЛПЗ и снижение общей работоспособности пациентов были более значимы в Группе 1.

Протокол и методы обследования

Всей когорте исследуемых проведено лабораторное и инструментальное обследование исходно (точка T1): клинический анализ крови с определением уровня гемоглобина, подсчета лейкоцитарной формулы и уровня тромбоцитов, СОЭ; биохимический анализ плазмы крови с определением уровня креатинина, глюкозы, АЛТ, АСТ, Г-ГТ, ЩФ, данных липидного профиля, ЛДГ, уровня общего белка и электрофореза белков сыворотки, электролитов (K⁺, Na⁺); оценка показателей островоспалительных тестов (СРБ, фибриноген), ЭКГ, а так же специальное обследование - лабораторная оценка маркеров повреждения и дисфункции миокарда - h-FABP, сTnI и hs-cTnI, NT-proBNP, маркера ЭД (VCAM-1) и неинвазивное исследование состояния сосудистой стенки крупных сосудов и микроциркуляторного русла посредством ФПГ и КВК ОНЛ и кожи пальца. Пациентам Группы 1 вышеуказанные тесты исследованы в динамике: все параметры после завершения первого курса ПХТ (точка T3) – медиана наблюдения 10 дней, а также дополнительно (точка T2) через 6 часов после введения АА (если они входили в программу лечения) оценивались показатели прямого повреждения и дисфункции миокарда. В последующем, в среднем, через 2 года после завершения программной ПХТ пациентам Группы

1 проведен анализ отдаленных клинических исходов, включивший оценку следующих конечных точек: летальность, не связанная с ССЗ, и комбинированная точка. Критериями комбинированной конечной точки, помимо смерти от сердечно-сосудистого события, были частота госпитализации в кардиологический стационар, необходимость амбулаторной коррекции терапии ССЗ, а также возникновение одышки/стенокардии/НРС, в том числе без обращения за специализированной помощью.

Поскольку исследуемые группы различались по степени активности ИнЛ, проводилась оценка вклада течения заболевания в исходный уровень исследуемых параметров у пациентов Группы 1 и 2. В процессе дальнейшего анализа у пациентов Группы 1 проведено изучение влияния ПХТ на динамику исследуемых параметров с целью выявления ранних предикторов кардиотоксичности.

Специальные лабораторные исследования в сыворотке крови:

h-FABP – ИФА-метод с использованием тест-системы Human h-FABP НК402 (Hyculb Biotech, США) – норма менее 6 нг/мл;

cTnI - ИФА-метод с использованием тест-системы Troponin I, (Human cardiac-specific, Enzyme immunoassay test kit, BIOMERICA, Германия) – норма менее 50 нг/мл;

hs-cTnI – иммунохемилюминисцентный метод с использованием тест-системы cTnI-Ultra (ADVIA Centaur cTnI – Ultra, США) – 99-перцентиль 0,04 нг/мл;

NT-proBNP - ИФА-метод с использованием тест-системы NT-proBNP, BIOMEDICA (Австрия) - медиана концентрации у здоровых добровольцев 51,63 пг/мл;

VCAM-1 - ИФА-метод с использованием тест-системы Human VCAM-1 Platinum ELISA (Affymetrix eBioscience, США) - медиана концентрации у здоровых добровольцев 772,4 нг/мл.

Специальные инструментальные методы исследования: лазерная пальцевая фотоплетизмография (ФПГ) в покое и после пробы с артериальной окклюзией проводилась с помощью аппарата Ангиоскан-01 (АнгиоСкан, Россия); широкопольная компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа (КВК) проводилась с помощью аппарата «Капилляроскан-1» ТУ 9442-001-82402834-2008 производства ООО «Новые энергетические технологии», Россия.

Статистическая обработка проводилась с помощью программного пакета STATISTICA 23. Проверка нормальности распределения признаков проводилась по тесту Шапиро-Уилка, Лиллиефорса. При непараметрическом распределении результаты представлялись в виде медианы, значений 25- и 75-го перцентилей (межквартильный размах) (med; Lq; Uq). В случае близкого к нормальному распределению данные представлялись в виде средней величины ± стандартное отклонение ($M \pm SD$). Значимость различий количественных показателей двух несвязанных групп определялась путем сравнения средних значений по t-тесту Стьюдента, а

также сумм рангов наблюдений при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни, Вальда-Вольфовица. Для оценки межгрупповых различий количественных показателей связанных выборок использовался метод сравнения средних значений по парному t-тесту Стьюдента, а также сумм рангов наблюдений при помощи непараметрического критерия Вилкоксона. Значимость различий качественных показателей в сравниваемых группах для таблиц 2x2 оценивалась с применением точного критерия Фишера, для таблиц большей размерности – с применением критерия χ^2 (в модификациях Пирсона или максимального правдоподобия). Для определения взаимосвязи изучаемых признаков выполнялся корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена и точечно - бисериальной корреляции. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические и лабораторные параметры у пациентов с индолентными лимфомами в исследуемых группах исходно (точка Т1) и после первого курса терапии (точка Т3)

Анализ клинических данных в исследуемых группах показал, что выраженность симптомов опухолевой интоксикации, или так называемых В-симптомов, была большей у пациентов, имеющих показания к ПХТ (таблица 4). В-симптомами являлись лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления и/или ночные профузные поты и/или похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев (если пациент не предпринимал мер к похуданию). В исследуемых группах ведущим В-симптомом была выраженная ночная потливость. После завершения первого курса ПХТ у 10 пациентов (19,2%) отмечена нормализация температуры тела, уменьшилась потливость, общая слабость и повысилась работоспособность ($p < 0,05$).

При изучении лабораторных параметров в Точке Т1 определено, что средний уровень гемоглобина в Группе 1 был на 17% ниже, чем в Группе 2 ($p=0,34$). Среднее значение уровня тромбоцитов также значимо не различалось, хотя и было на 16,5% ниже ($p=0,075$) в группе пациентов, которым проведение ПХТ было показано. Анализ маркеров, отражающих активность воспалительных тестов, выявил повышение среднего значения СОЭ до $17,08 \pm 3,27$ мм/час и $15,06 \pm 5,50$ мм/час ($p=0,93$) (норма 2-16 мм/час по Панченкову), среднего значения СРБ до $1,66 \pm 0,74$ мг/дл и $1,14 \pm 0,26$ мг/дл ($p=0,93$) (норма 0-0,8 мг/дл) в Группе 1 и Группе 2, соответственно. Средние значения фибриногена, α_2 -глобулина и ЛДГ не выходили за пределы референтных норм.

После первого курса ПХТ было зафиксировано статистически достоверное снижение СОЭ на 23,9% и ЛДГ на 14,8% ($p=0,027$ и $p=0,026$, соответственно), тогда как динамика других вышеуказанных параметров значимой не была.

Таблица 4 – Клинико-лабораторные параметры у пациентов исследуемых групп исходно (точка Т1) и после первого курса терапии (точка Т3)

Исследуемый параметр	Группа 1 (n=52)		Группа 2 (n=25)	Статистическая значимость
	1	2	3	
	До ПХТ (точка Т1)	После ПХТ (точка Т3)		
Наличие В-симптомов	44 (84%)	34 (65%)	6 (24%)	p(1-2)<0,05 ^a p(1-3)<0,05 ^b
Гемоглобин (N 120-160 г/л)	119±18,0	124±15,0	126±16,0	p(1-2)=0,86 ^c p(1-3)=0,1 ^d
Тромбоциты (N 180-320*10 ⁹ клеток/л)	182±12,0	168±12,0	218±16,0	p(1-2)=0,075 ^c p(1-3)=0,86 ^d
Креатинин (N 53,0-97,0 мкмоль/л)	85,73±25,45	89,68±26,37	100,11±33,50	p(1-2)=0,357 ^c p(1-3)=0,069 ^d
СКФ (MDRD) (N 85-135/мл/мин/1,73 м2)	70,98 ± 2,21	69,31±1,56	59,18 ± 1,98	p(1-2)=0,357 ^c p(1-3)=0,06 ^d
Глюкоза (N 3,3-5,5 ммоль/л)	5,5±1,46	5,9±1,25	5,3±0,99	p(1-2)=0,23 ^c p(1-3)=0,84 ^d
Общий холестерин (N 3,2-5,6 ммоль/л)	5,07 ± 0,18	5,65 ± 0,248	4,9 ± 0,18	p(1-2)=0,001 ^c p(1-3)=0,41 ^d
Триглицериды (N 0,41-1,7 ммоль/л)	1,4±0,1	1,6±0,2	1,37±0,1	p(1-2)<0,001 ^c p(1-3)=0,933 ^d
ЛПОНП (N 0,41-1,7 ммоль/л)	0,62±0,047	0,81±0,058	0,57±0,047	p(1-2)<0,001 ^c p(1-3)=0,508 ^d
ЛПНП (N 2,0-4,2 ммоль/л)	3,1±0,15	3,2±0,2	3,0±0,2	p(1-2)=0,156 ^c p(1-3)=0,774 ^d

данные для В-симптомов представлены как число пациентов, имеющие клинические проявления в абсолютном и относительном выражении; для уровня гемоглобина, тромбоцитов, креатинина, СКФ, глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, ЛПОНП, ЛПНП - как среднее значение ± стандартное отклонение; а – статистическая значимость оценена с применением точного критерия Фишера; b – статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением теста χ^2 ; c - статистическая значимость оценена с применением t-критерия Стьюдента для связанных выборок; d - статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок

Интересной оказалась динамика проатерогенных липидов у пациентов с ИнЛ после курса ПХТ, определившая статистически значимый рост концентрации общего холестерина на 0,58±0,21 ммоль/л (p=0,001), триглицеридов на 0,2±0,072ммоль/л (p<0,001), ЛПОНП на 0,19±0,037 ммоль/л (p<0,001). Можно предполагать, что зафиксированная атерогенная дислипидемия явилась следствием ятрогенного гиперкортицизма на фоне применения ГКС, поскольку факт их приема коррелировал с уровнем холестерина после первого курса терапии (R=0,3, p=0,069). Также не было выявлено других факторов, воздействие которых объяснило бы

данную динамику: пациентам не отменялась гиполипидемическая терапия, не развивался холестатический или нефротический синдромы, следствием которых могло быть столь быстрое нарушение показателей липидного обмена. Учитывая среднюю полугодовую длительность системного применения ГКС при проведении программной терапии ИнЛ, данный механизм может быть значимым в реализации ССО.

Показатели эндотелиальной дисфункции у пациентов с индолентными лимфомами в исследуемых группах исходно (точка Т1) и после первого курса терапии (точка Т3)

Оценка параметров функции эндотелия у пациентов с ИнЛ показала наличие исходных лабораторно-инструментальных нарушений в обеих группах, что могло быть обусловлено имеющимся коморбидным фоном. Однако при анализе данных концентрации маркера VCAM-1 выявлено, что его средние и медианные значения у пациентов, имеющих показания к проведению ПХТ, выше (рисунок 2). Учитывая сопоставимость групп по сопутствующим заболеваниям и характеру сопроводительной терапии, вероятно более активный характер течения ИнЛ может вносить самостоятельный вклад в развитие ЭД. При инструментальных методах исследования в точке Т1 структурно-функциональные признаки ЭД определялись также в обеих группах. При проведении ФПГ выявлено снижение эластичности аорты ($SI > 8 \text{ м/с}$) у 26 пациентов (50%) в Группе 1 и у 11 исследуемых (44%) в Группе 2 ($p(F)=0,306$). Также определялось повышение среднего значения RI на 7,7% от нормы в Группе 1 ($p=0,09$) и на 10,5% в Группе 2 ($p=0,08$), т.е. имелась тенденция к структурным изменениям микроциркуляции в виде снижения эластичности артериол. Функциональное состояние эндотелия артериол также было нарушено, что подтверждалось снижением среднего значения ИО менее 1,8 в обеих группах, при этом статистически значимо в Группе 1 ($1,42 \pm 0,07$, $p < 0,01$) по сравнению с принятой нормой. При проведении КВК оценивались следующие показатели: плотность капиллярной сети в покое (ПКСп), а также после проб с реактивной гиперемией (ПКСрг) и венозной окклюзией (ПКСво). При сравнении полученных средних значений показателей ПКСп у исследуемых групп пациентов и этих же показателей в здоровой популяции (Tibirica E., Rodrigues E., Cobas R. et al., 2007) выявлялись выраженные исходные структурно-функциональные нарушения МЦР в обеих группах ($p < 0,001$), что, в целом, выражалось в снижении плотности капиллярной сети. При сравнении показателей средних значений между группами статистически значимых различий выявлено не было ($p(t) \text{ПКСп} = 0,939$, $p(t) \text{ПКСрг} = 0,853$, $p(t) \text{ПКСво} = 0,167$).

При изучении динамики показателей, характеризующих функцию эндотелия, после первого курса ПХТ выявлено достоверное снижение среднего значения концентрации VCAM-1 с 4951 ± 1297 нг/мл до 2617 ± 742 нг/мл ($p = 0,035$) (рисунок 2). Динамика инструментальных

структурно-функциональных параметров отражала тенденцию к улучшению некоторых показателей после первого курса ПХТ: индекс RI снижался на 16,7% ($p=0,142$), а ИО увеличивался на 11,9% ($p=0,24$), тогда как значимого изменения плотности капиллярной сети, в т.ч. при проведении функциональных проб методом КВК, не выявлено.

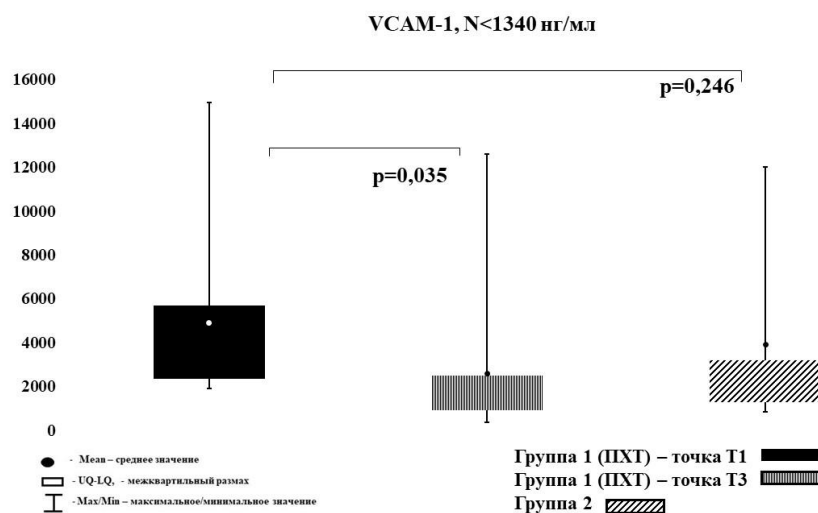


Рисунок 2 – Показатели уровней VCAM-1 у пациентов исследуемых групп исходно (точка T1) и после первого курса терапии (точка T3)

Анализируя полученные данные, можно полагать, что улучшение ряда параметров ЭД после первого курса ПХТ целесообразно связывать не с «благоприятным» действием цитостатиков на клетки эндотелия, а с уменьшением выработки повреждающих факторов из-за снижения активности опухолевого процесса в результате патогенетического лечения, что косвенно подтверждается значимым снижением СОЭ ($p=0,027$) и ЛДГ ($p=0,026$), и еще раз указывает на возможную самостоятельную роль ЛПЗ в развитии ЭД.

Показатели кардиальных маркеров у пациентов с индолентными лимфомами в исследуемых группах исходно (точка T1) и после первого курса терапии (точка T3)

Средние концентрации cTnI, hs-cTnI и h-FABP в точке T1 в обеих исследуемых группах находились в пределах референтных норм. При этом значимых статистических различий между концентрациями маркеров в Группе 1 и 2 не определялось (рисунок 3). После первого курса ПХТ значимого изменения концентрации маркеров прямого повреждения миокарда не выявлено ($p(\text{cTnI})=0,893$, $p(\text{hs-cTnI})=1,00$, $p(\text{h-FABP})=0,061$) (рисунок 3), в т.ч. среди пациентов, получивших АА в программах ПХТ, а также у пациентов с сопутствующими ССЗ.

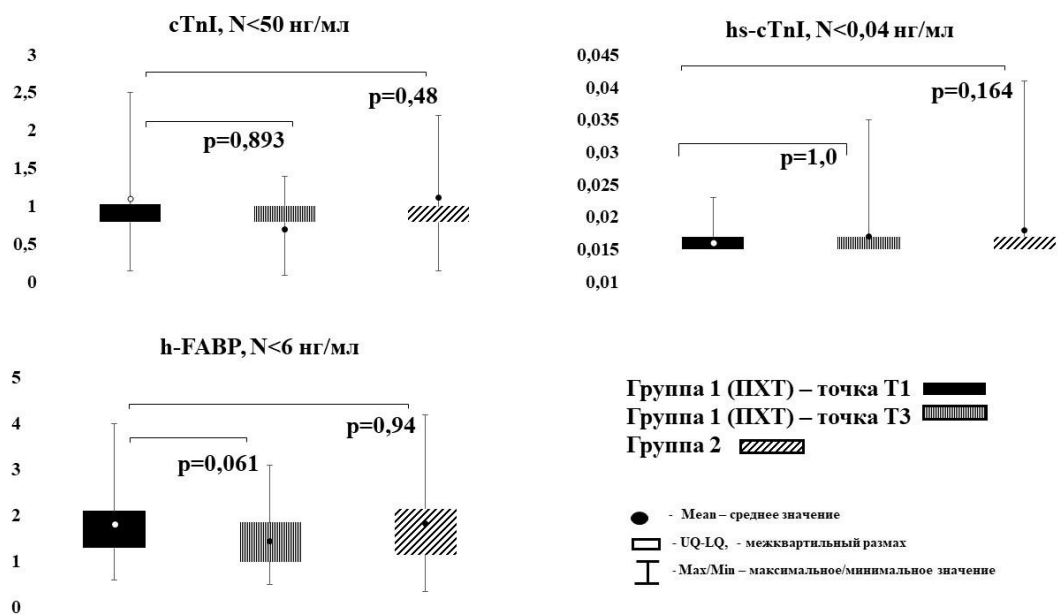


Рисунок 3 – Показатели уровней маркеров повреждения миокарда у пациентов исследуемых групп исходно (точка Т1) и после первого курса терапии (точка Т3)

Анализируя полученные данные можно полагать, что характер течения ИнЛ существенно не влияет на исходный уровень маркеров прямого повреждения миокарда, а проведение первого курса ПХТ не приводит к появлению значимых признаков некроза кардиомиоцитов. Также представленные данные свидетельствуют о тенденции к снижению средней концентрации h-FABP в ходе исследования. Необходимо отметить, что в доступной литературе не найдено работ, изучающих причины снижения концентрации данного маркера, поскольку принципиальное значение в неотложной кардиологии имеет факт повышения h-FABP. Можно предполагать, что в случае связывания данной молекулы с жирными кислотами происходит снижение его свободной детектируемой фракции, т.е. повышение концентрации жирных кислот в плазме может приводить к снижению уровня h-FABP. Как указывалось выше, после курса ПХТ значительно повысилась концентрация уровней общего холестерина и проатерогенных липопротеидов вследствие вероятного ятрогенного гиперкортицизма. По данным литературы (Бабарина М., Фадеева М., Савельева Л., 2013) под действием ГКС может отмечаться повышение концентрации и свободных жирных кислот. Вероятно, именно это и привело к снижению концентрации h-FABP в ходе работы, что требует дальнейшего изучения.

Анализ средних значений NT-proBNP в исследуемых группах показал, что в точке Т1 концентрация маркера статистически значимо ($p < 0,001$) превышала показатель значений здоровых добровольцев (согласно данным производителя тест-системы): в Группе 1 в 3,5 раза и в Группе 2 в 5,6 раз (рисунок 4). Учитывая полученные результаты, проведен анализ данных Эхо-КГ, выполненной пациентам перед включением в исследование с целью оценки морфофункциональных параметров сердца (таблица 5).

Таблица 5 – Показатели Эхо-КГ у пациентов исследуемых групп *

Исследуемый параметр	Группа 1, n=52	Группа 2, n=25	Статистическая значимость
КСО, N ≤ 61 мл/м.кв.	34,13±8,63	48,00±7,35	p=0,173
КДО, N ≤ 150 мл/м.кв	85,75±17,93	114,00±16,36	p=0,181
Объем ЛП N ≤ 58 мл/м.кв	37,61±11,78	46,71±36,16	p=0,160
Объем ПП N ≤ 55 мл/м.кв	33,92±9,236	39,92±34,98	p=0,163
КДР ЛЖ, N ≤ 58 мм	46,8±3,11	50,0±2,19	p=0,357
ЗС ЛЖ, N < 1,0 см	1,04±0,13	1,07±0,22	p=0,628
МЖП, N < 1,0 см	1,0±0,12	1,1±0,13	p=0,456
ФВ ЛЖ, N>55%	59,44±3,98	57,29±14,39	p=0,556
Е/А, N>1,0	0,81±0,41	0,80±0,21	p=0,959

*Данные Эхо-КГ получены перед включением пациентов в исследование, представлены как среднее значение ± стандартное отклонение; статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок; КСО - конечный систолический объем; КДО - конечный диастолический объем; ЛП - левое предсердие; ПП - правое предсердие; КДР - конечный диастолический размер; ЗС - толщина задней стенки; МЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ФВ - фракция выброса ЛЖ

Из представленных данных видно, что на момент включения в исследование у пациентов с ИнЛ определялись признаки диастолической дисфункции ЛЖ без значимого изменения других параметров ремоделирования миокарда и камер сердца. С учетом возможного влияния изменений гемодинамики сердца на значение NT-proBNP проведен анализ средних значений маркера в подгруппах пациентов с наличием или без ССЗ. Согласно полученным результатам, в Группе 1 среднее значение NT-proBNP у пациентов с ССЗ составило 333,74±56,86 пг/мл против 183,75±47,12 пг/мл у пациентов без кардиальной патологии, статистической достоверности межгрупповых различий не выявлено (p=0,683); в Группе 2 также не было определено статистически значимой разницы в средних значениях концентрации NT-proBNP по данному признаку (p=0,245). При изучении корреляции между исходным уровнем NT-proBNP с данными Эхо-КГ, значением СКФ, уровнем гемоглобина и другими лабораторными параметрами, полом и возрастом пациентов однофакторных статистически значимых ассоциаций не выявлено, в связи с чем, можно обсуждать влияние самого заболевания на исходные концентрации маркера.

В процессе первого курса ПХТ отмечена тенденция к увеличению среднего уровня NT-proBNP в точке Т2 (p=0,064) и его повышение в 2 раза от исходного значения в точке Т3 (p=0,05) (рисунок 4). При сравнении прироста концентрации NT-proBNP в подгруппах пациентов, получивших АА-С ПХТ и без их включения в программу лечения ИнЛ, значимых различий получено не было (p=0,497), как и в подгруппах пациентов с ССЗ и без них (p=0,176).

На основании полученных данных динамики среднего уровня NT-proBNP можно предполагать, что уже после проведения первого курса ПХТ ИнЛ происходит усугубление

исходной миокардиальной дисфункции.

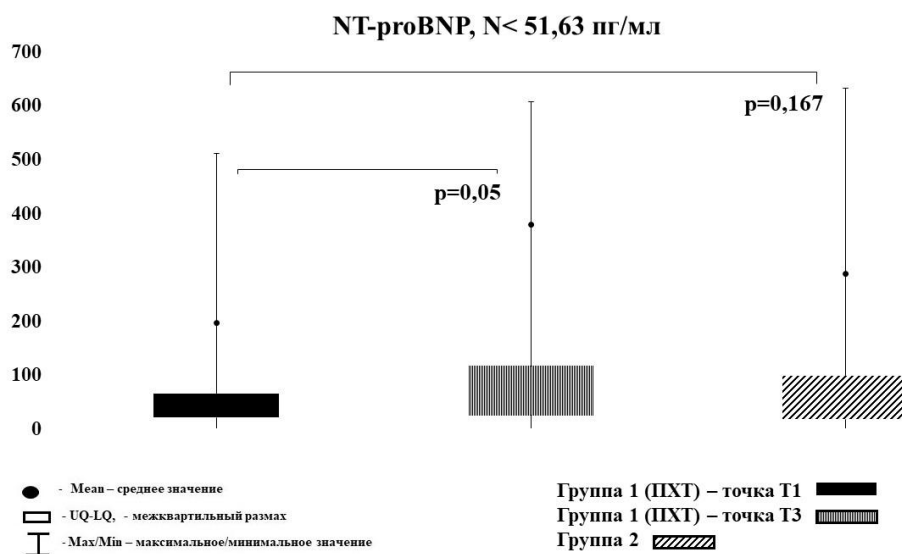


Рисунок 4 – Показатели уровня NT-proBNP у пациентов исследуемых групп исходно (точка T1) и после первого курса терапии (точка T3)

При изучении корреляции между исходным средним уровнем гемоглобина и концентрацией кардиальных маркеров значимых ассоциаций не получено, вероятно, из-за отсутствия анемии 2-3 степени тяжести у исследуемых пациентов. Однако направление корреляционной связи для всех маркеров носило обратный характер, т.е. низкие уровни гемоглобина ассоциируются с более высокими уровнями маркеров прямого повреждения миокарда и NT-proBNP.

Алгоритм оценки риска развития ранней кардиотоксичности у пациентов с индолентными лимфомами

Проведенный комплексный анализ показал, что наибольшей значимостью в оценке ранней кардиотоксичности обладает маркер NT-proBNP. В связи с этим, динамика прироста (дельта - Δ) данного показателя в начале программного лечения, вероятно, может способствовать прогнозированию развития осложнений со стороны ССС в последующем. Особое значение это может иметь у пациентов, не имеющих выраженных отклонений параметров Эхо-КГ до начала ПХТ. На основании данного предположения проведен корреляционный анализ факторов, влияющих на Δ NT-proBNP после первого курса ПХТ, и эти результаты положены в основу разработки шкалы оценки риска развития ранней кардиотоксичности у пациентов с ИнЛ.

В качестве факторов риска рассматривались гендерные и возрастные показатели пациентов, сопутствующая патология, курение, особенности течения и лечения основного заболевания, а также исходный уровень маркеров прямого повреждения миокарда, NT-proBNP

и параметры ЭД. В ходе данного анализа определено, что у пациентов с ИнЛ наибольший вклад в повышение уровня NT-proBNP достоверно вносят: возраст старше 65 лет ($R=0,44$, $p=0,0009$), наличие АГ ($r=0,42$, $p=0,002$), исходное повышение уровня NT-proBNP более 51,63 пг/мл ($R=0,29$, $p=0,03$) и значение ИМТ более 30 кг/м² ($R=0,29$, $p=0,033$). Необходимо отметить, что наличие ФП и ИМ (в анамнезе) значимо не коррелировало с уровнем прироста концентрации NT-proBNP после первого курса ПХТ ($R=0,15$, $p=0,27$ и $R=0,05$, $p=0,71$ соответственно). Также известно, что высокое значение ИМТ ассоциируется с более низкой концентрацией NT-proBNP (Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, et al., 2006) ввиду особенностей метаболизма пептида в жировой ткани. Однако полученный в ходе работы результат объясняется, вероятнее всего тем, что вес пациента используется для расчета площади поверхности тела, на которую рассчитываются вводимые дозы цитостатиков, а значит более высокое значение ИМТ влечет за собой применение больших доз цитостатиков, что может увеличивать риск развития кардиотоксического эффекта ПХТ.

В соответствии с полученной силой корреляционной связи вышеуказанным изученным параметрам эмпирически присвоено определенное значение в баллах (от 0 до 2) и произведен их индивидуальный подсчет согласно факторами риска у каждого пациента. При дальнейшем анализе выявлено, что пациенты, набравшие до начала ПХТ 0-3 балла – 36 человек (69,2%) – продемонстрировали средний прирост NT-proBNP после первого курса ПХТ на $133 \pm 1,56$ пг/мл, а набравшие 4-6 баллов - 16 пациентов (30,8%) - на $470,75 \pm 0,79$ пг/мл, что оказалось статистически значимым ($p < 0,05$). Применение данного алгоритма позволило создать шкалу оценки риска развития ранней кардиотоксичности у пациентов с ИнЛ при проведении стандартных, в том числе, не АА-С курсов ПХТ (таблица 6).

Таблица 6 - Шкала оценки риска развития ранней кардиотоксичности для пациентов с индолентными лимфомами

Фактор риска	Балл
Возраст > 65 лет	2
АГ в анамнезе	2
Исходный уровень NT-proBNP >51,63 пг/мл	1
ИМТ >30 кг/м ²	1
0-3 балла – низкий риск, 4-6 баллов – высокий риск	

Анализ отдаленных клинических исходов у пациентов Группы 1 в соответствии с разработанной шкалой оценки рисков ранней кардиотоксичности

При изучении отдаленных клинических исходов у пациентов Группы 1, в среднем, через

2 года после завершения ПХТ было определено, что общая летальность составила 32,69% (n=17), при этом от прогрессии ИнЛ и инфекционных осложнений умерло 26,9% (n=14). Комбинированная конечная точка достигнута для 23,08% пациентов (n=12), из которых от сердечно-сосудистого события умерло 5,77%(n=3). Сравнение данных параметров в Группе 1 между пациентами, имеющими высокий (4-6 баллов) и низкий (0-3 балла) риск развития ранней кардиотоксичности, отражено на рисунке 5.



Рисунок 5 – Отдаленные клинические исходы пациентов Группы 1 в соответствии с количеством баллов по шкале оценки рисков развития ранней кардиотоксичности

Представленные данные свидетельствуют о том, что у пациентов, набравших до начала ПХТ 0-3 балла, более чем в 5 раз выше общая выживаемость, в том числе без развития каких-либо сердечно-сосудистых событий в отдаленные сроки после окончания ПХТ (p<0,05). В этой же группе практически в 3 раза ниже был показатель летальности от прогрессии ИнЛ и инфекционных осложнений (p<0,05). Критериям комбинированной конечной точки соответствовало по 6 пациентов в обеих подгруппах, что составило 37,5% в подгруппе высокого риска и 16,7% в подгруппе низкого риска (p>0,05), при этом ССЗ явились причиной смерти у 2 пациентов (12,5%), набравших 4-6 баллов до начала ПХТ и у 1 больного (2,8%), набравшего до начала ПХТ 0-3 балла. Статистический анализ результатов оценки комбинированной конечной точки не выявил значимых различий (p>0,05) что может объясняться малым размером выборки и требует дальнейшего изучения.

Резюмируя результаты представленной работы можно констатировать, что у пациентов с ИнЛ при проведении стандартной ПХТ можно выделить универсальные клинические и лабораторные признаки, комплексный анализ которых позволит спрогнозировать вероятность развития КОс уже на первых этапах специфического лечения, а значит выделить группу

пациентов, требующих наблюдения кардиолога для своевременной профилактики и лечения ССЗ.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с индолентными лимфомами после первого курса ПХТ отмечается статистически значимое двукратное повышение уровня NT-proBNP ($p=0,05$), при этом существенного изменения концентрации маркеров прямого повреждения миокарда не выявляется ($p_{TnI}=0,893, p_{hs-cTnI}=1,00, p_{h-FABP}=0,061$).

2. Полученная динамика концентрации NT-proBNP свидетельствует о его наибольшей значимости в качестве предиктора ранней кардиотоксичности у исследуемых групп пациентов, независимо от факта включения антрациклиновых антибиотиков в программу ПХТ.

3. У пациентов с индолентными лимфомами в обеих исследуемых группах определяются статистически значимые лабораторно-инструментальные признаки дисфункции эндотелия: повышение уровня VCAM-1 при сравнении с верхней границей нормы ($p<0,001$) и структурно-функциональные изменения сосудов на уровне микроциркуляции ($p_{PKCsp}<0,01, p_{PKCrg}<0,05, p_{PKCvo}<0,01$).

4. После первого курса ПХТ отмечено статистически значимое снижение уровня VCAM-1 на 52,9% ($p=0,035$), тогда как значимой динамики структурно-функциональных показателей состояния сосудистого русла, включая микроциркуляцию, не определяется ($p_{RI}=0,142, p_{IO}=0,31, p_{SI}=0,43, p_{ППК}=0,68$).

5. После первого курса ПХТ значимых корреляций между показателями прямого повреждения миокарда, NT-proBNP, лабораторно-инструментальными параметрами дисфункции эндотелия и островоспалительными тестами не выявлено; при этом определена прогностическая корреляция средней силы между уровнем Δ NT-proBNP и исходной концентрацией данного маркера ($p=0,03$), возрастом пациента ($p=0,0009$), наличием артериальной гипертензии ($p=0,03$), индексом массы тела ($p=0,033$) в отношении риска развития кардиотоксичности, что также подтверждается анализом отдаленных клинических результатов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с индолентными лимфомами целесообразно проводить стратификацию риска развития сердечно-сосудистых осложнений на основании разработанной шкалы оценки рисков ранней кардиотоксичности при наличии показаний к ПХТ. В случае определения пациента в группу высокого риска (4-6 баллов) – консультация кардиолога перед началом ПХТ и контроль NT-proBNP до и после первого курса лечения.

2. С целью решения вопроса о необходимости превентивной кардиальной терапии у пациентов с индолентными лимфомами, независимо от показаний к началу ПХТ, необходима

комплексная лабораторно-инструментальная оценка состояния функции эндотелия с использованием методов лазерной пальцевой фотоплетизмографии, компьютерной видеокапилляроскопии, а также определение уровня VCAM-1 плазмы крови.

3. Пациентам с индолентными лимфомами рекомендована своевременная коррекция анемического синдрома как дополнительного фактора риска развития кардиотоксических осложнений.

4. Пациентам с индолентными лимфомами целесообразно исследование показателей общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП до и после первого курса ПХТ для своевременной коррекции нарушений липидного обмена и предотвращения в связи с этим усугубления дисфункции эндотелия, особенно в условиях проведения длительной специфической противоопухолевой терапии с включением ГКС.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Буданова Д.А., Беленков Ю.Н., Соколова И.Я., Антюфеева О.Н., Ершов В.И., Ильгисонис И.С., Гадаев И.Ю. /Оценка роли дисфункции эндотелия в развитии кардиотоксического действия цитостатиков у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. // **Кардиология.** –2019. –59(4). – С. 64-66. [**Web of Science, Scopus**]

2. Беленков Ю. Н., Ершов В. И., Антюфеева О.Н., Буданова Д.А., Кочкарева Ю.Б., Гадаев И.Ю., Бочкарникова О.В., Соколова И.Я., Кириченко Ю.Ю. Оценка роли показателей окислительного стресса и ранних маркеров повреждения и дисфункции миокарда у больных лимфопролиферативными заболеваниями. // **Кардиология.** – 2019.– №8. – С. 47-53. [**Web of Science, Scopus**]

3. Буданова Д.А., Антюфеева О.Н., Ильгисонис И.С., Соколова И.Я., Беленков Ю.Н., Ершов В.И., Бочкарникова О.В., Гадаев И.Ю. /Оценка динамики маркеров прямого повреждения и дисфункции миокарда, показателей дисфункции эндотелия у пациентов с индолентными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии. // **Кардиология.** – 2020. – 60(11) – С. 49-52. [**Web of Science, Scopus**]

4. Шакарьянц Г.А., Буданова Д.А., Кириченко Ю.Ю., Лобастов К.В., Хабарова Н.В., Беленков Ю.Н. /Лечение и вторичная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. // **Кардиология.** – 2020.– №3. –С. 71-79. [**Web of Science, Scopus**]

5. Антюфеева О.Н., Буданова Д.А., Ильгисонис И.С., Гадаев И.Ю., Бочкарникова О.В., Соколова И.Я., Беленков Ю.Н., Ершов В.И. /Оценка динамики показателей окислительного стресса, ранних маркеров повреждения и дисфункции миокарда у больных

лимфопролиферативными заболеваниями агрессивного типа на фоне противоопухолевой терапии. // **Кардиология**. - 2020. - 60(12). – С.76- 82. [Web of Science, Scopus]

6. **Буданова Д.А.**, Антюфеева О.Н., Ильгисонис И.С., Беленков Ю.Н., Ершов В.И. Тезисы «Лабораторные маркеры кардиоваскулотоксичности полихимиотерапии индолентных лимфом» Образовательный форум «Российские дни сердца», 22-24 апреля 2021 (Россия, Санкт-Петербург, 2021)

7. Safonova J., Ilgisonis I., Kozhevnikova M., **Budanova D.**, Naimann Y., Privalova E., Belenkov Yu. «Sacubitril/valsartan significant positive effect in a patient with chemotherapy associated heart failure», Global Cardio-Oncology Summit – Virtual, 30 сентября – 1 октября 2021 (США, 2021)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

h-FABP -	heart-type fatty acid binding protein - сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты
hs-cTnI -	high sensitivity cardiac troponin I – высокочувствительная методика определения тропонина I
NT-proBNP -	terminal prohormone of brain natriuretic peptide - N-концевой фрагмент молекулы предшественника натрийуретического пептида B
RI -	reflection index - индекс отражения
SI -	stiffness index - индекс жесткости
TI -	Тропонин I
VCAM-1 -	vascular cell adhesion molecule 1, CD106 – молекула адгезии сосудистого эндотелия I типа
АА -	антрациклиновые антибиотики
АА-С курсы -	антрациклин-содержащие курсы
АГ -	артериальная гипертензия
ГКС -	глюкокортикостероиды
ЕОК -	Европейское общество кардиологов
ИБС -	ишемическая болезнь сердца
ИМ -	инфаркт миокарда
ИО -	индекс окклюзии
ИМТ -	индекс массы тела
ИнЛ -	индолентные лимфомы
КВК -	широкопольная компьютерная видеокапилляроскопия
Кос -	кардиотоксические осложнения
ЛЖ -	левый желудочек
ЛПЗ -	лимфопролиферативное заболевание
ЛПНП -	липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП -	липопротеиды очень низкой плотности
НРС -	нарушения ритма сердца
ОНЛ -	околоногтевое ложе
ПКСво -	плотность капиллярной сети при пробе с венозной окклюзией
ПКСП -	плотность капиллярной сети в покое
ПКСрг -	плотность капиллярной сети при пробе с реактивной гиперемией
ППК -	процент перфузируемых капилляров
ПХТ -	полихимиотерапия
ССЗ -	сердечно-сосудистые заболевания
ССС -	сердечно-сосудистая система
СКФ -	скорость клубочковой фильтрации
ФП -	фибрилляция предсердий
ФПГ -	лазерная фотоплетизмография
ХСН -	хроническая сердечная недостаточность
ЭД -	дисфункция эндотелия