

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Салахеева Екатерина Юрьевна

**Оценка структуры и функции левого предсердия и маркеров системного
воспаления у больных с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне
проведения полихимиотерапии**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

профессор, академик РАН

Беленков Юрий Никитич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Распространенность кардиоваскулотоксических эффектов полихимиотерапии	16
1.2 Эпидемиология лимфопролиферативных заболеваний и применяемые программы полихимиотерапии.....	20
1.3 Механизмы реализации кардиотоксических эффектов противоопухолевых препаратов, применяемых в лечении лимфопролиферативных заболеваний	25
1.3.1 Механизмы кардиотоксичности антрациклиновых антибиотиков.....	25
1.3.2 Механизмы развития неантрациклиновой кардиотоксичности	29
1.4 Роль системного малоинтенсивного воспаления в развитии онкологической и кардиальной патологии	31
1.5 Современные представления о дисфункции левого предсердия	33
1.5.1 Строение и функции левого предсердия	33
1.5.2 Концепция миопатии левого предсердия	35
1.5.3 Миопатия левого предсердия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями	37
1.6 Современные методы оценки структурно-функциональных изменений левого предсердия, клиническое и прогностическое значение.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1 Общая характеристика групп пациентов, включенных в исследование	41
2.2 Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование.....	44
2.2.1 Характеристика группы пациентов с ЛПЗ до начала проведения полихимиотерапии и группы сравнения, сопоставимой с основной по факторам риска	44
2.2.2 Частная характеристика пациентов из группы ЛПЗ.....	46
2.3 Дизайн исследования	49

2.4 Методы обследования.....	50
2.4.1 Общеклиническое обследование	50
2.4.2 Лабораторная диагностика	51
2.4.3 Общие инструментальные методы диагностики	51
2.4.4 Специальные инструментальные методы исследования	52
2.5 Статистическая обработка данных.....	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	58
3.1 Сравнительный анализ основных исходных клинических, лабораторных и инструментальных параметров у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и группы сравнения, сопоставимой с основной по факторам риска	58
3.1.1 Общая и лабораторная характеристики пациентов исследуемых групп	58
3.1.2 Сравнение исходных стандартных эхокардиографических параметров изучаемых групп.....	61
3.1.3 Сравнение исходных параметров структуры и функции левого предсердия исследуемых групп.....	63
3.1.4 Сравнение параметров холтеровского мониторирования ЭКГ у пациентов исследуемых групп.....	65
3.2 Оценка динамики основных исследуемых клинических, лабораторных и инструментальных параметров после первого курса полихимиотерапии у пациентов группы ЛПЗ.....	66
3.2.1 Оценка динамики изменений факторов риска ССЗ и коррекции терапии у пациентов с ЛПЗ в процессе проведения ПХТ	66
3.2.2 Оценка динамики лабораторных характеристик у пациентов группы ЛПЗ до проведения ПХТ, после 3 и 6 курсов программного противоопухолевого лечения	69
3.2.3 Оценка динамики острофазовых маркеров исходно, после 3 и 6 курсов полихимиотерапии у пациентов группы ЛПЗ.....	71
3.2.4 Динамика стандартных эхокардиографических параметров левого желудочка у больных с ЛПЗ до проведения ПХТ и после 3 и 6 курсов	

противоопухолевого лечения.....	73
3.2.5 Динамика эхокардиографических параметров структуры и функции левого предсердия после 3 и 6 курсов полихимиотерапии у пациентов группы ЛПЗ	75
3.2.6 Динамика электрофизиологических показателей до проведения ПХТ, после 3 и 6 курсов противоопухолевого лечения у пациентов группы ЛПЗ	78
3.3 Корреляционный анализ исходных параметров у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями	80
3.3.1 Корреляционный анализ демографических показателей пациентов с ЛПЗ со структурно-функциональными параметрами левого предсердия.....	80
3.3.2 Корреляционный анализ уровней маркеров воспаления с эхокардиографическими параметрами структуры и функции ЛЖ	81
3.3.3 Корреляционный анализ уровней маркеров воспаления со структурно-функциональными параметрами левого предсердия	83
3.3.4 Корреляционный анализ эхокардиографических параметров левого желудочка и структурно-функциональных параметров левого предсердия.....	87
3.3.5 Корреляционный анализ уровней маркеров воспаления и электрофизиологических изменений миокарда левого предсердия.....	92
3.3.6 Корреляционный анализ структуры и функций левого предсердия и электрофизиологических изменений миокарда левого предсердия.....	93
3.3.7 Корреляционный анализ артериальной гипертензии с эхокардиографическими параметрами структуры и функции ЛП.....	93
3.4 Клинический пример	95
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	111
ВЫВОДЫ	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	125

ПРИЛОЖЕНИЕ А	144
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	145

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Благодаря современным протоколам комплексной программной химиотерапии (ПХТ) отмечено значимое сокращение смертности и увеличение продолжительности жизни пациентов с онкологическими заболеваниями, в частности, с опухолями кроветворной системы (гемобластозами) [1]. Однако, помимо очевидных преимуществ, отмечено и проявление побочных эффектов, вызываемых противоопухолевыми препаратами. Одной из самых актуальных проблем является развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов, излечившихся от онкопатологии. Спектр кардиоваскулотоксических осложнений весьма разнообразен, могут быть как бессимптомные явления, так и развитие клинически значимых нарушений ритма/проводимости, ишемических событий, дисфункции миокарда предсердий и желудочков – так называемая, сердечная дисфункция, связанная с терапией рака [2]. Согласно данным статистики, на долю сердечно-сосудистой патологии у больных, излечившихся от рака, приходится около трети всех осложнений, что послужило причиной развития такой отрасли кардиологии, как кардиоонкология [3]. Задачами кардиоонкологии являются оценка и стратификация факторов риска, подбор оптимальной программы диагностики и лечения, разработка принципов профилактики и реабилитации кардиоваскулотоксических осложнений ПХТ. В 2022 г. Европейское общество кардиологов (ЕОК, ESC) впервые разработало клинические рекомендации по кардиоонкологии [2], в котором отражены все вышеупомянутые задачи.

В настоящее время все больше внимания уделяется такому проявлению сердечной дисфункции, как миопатия левого предсердия (мЛП), которая предположительно, может являться ранним предиктором дисфункции миокарда левого желудочка [4]. Под термином «миопатия левого предсердия» подразумевается совокупность структурных и функциональных изменений ЛП, а

также электрофизиологических нарушений, способных потенциально вызвать значимые клинические проявления.

У больных гемобластозами, в частности, лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) имеется тесная взаимосвязь между непосредственно онкологическим процессом и ремоделированием левого предсердия (ЛП) независимо от общепопуляционных факторов риска (возраст, ожирение, дислипидемия, АГ, СД и пр.) [5]. Имеются данные о том, что наличие и течение онкологического процесса ассоциировано с развитием мЛП еще до начала лечения [6]. Такую взаимосвязь можно объяснить: воздействием персистирующей циркуляцией провоспалительных цитокинов, вазоактивных пептидов, биомаркеров субклинического хронического воспалительного ответа, продуцируемых опухолевыми клетками, и активацией биогормональных систем, что способствует как формированию благоприятной среды для развития и прогрессии онкологического процесса, так и развитию воспаления мышечной стенки сердца, дисфункции микроциркуляции, кардиального фиброза [7-8].

Помимо непосредственного вклада онкологического заболевания в развитие сердечной дисфункции, большое влияние оказывает противоопухолевая терапия, в частности, антрациклиновые антибиотики (АА), используемые в большинстве протоколов по лечению ЛПЗ. Влиянию АА на развитие кардиотоксичности посвящено множество исследований и сформирована шкала риска развития кардиоонкологических осложнений [2], однако, в ней не учитывается оценка состояния левого предсердия.

Использование современных методов оценки структурно-функционального состояния миокарда левого предсердия могло бы способствовать оптимизации подходов к оценке исходных рисков развития мЛП, позволяя выделить когорту пациентов с более высокой вероятностью ССО и требующую более тщательного контроля, превентивной кардиальной терапии и персонализированных программ мониторинга за состоянием пациента [9].

Степень разработанности темы

В настоящее время работы, посвященные дисфункции левого предсердия и их связи с лимфопролиферативными заболеваниями, немногочисленны, что подтверждает актуальность данной работы, так как раннее выявление предикторов, понимание реализации процессов и своевременное предупреждение развития кардиотоксичности позволило бы повысить продолжительность жизни и улучшить ее качество у больных с лимфопролиферативными заболеваниями.

Цель исследования

Оценить структуру и функцию левого предсердия, маркеры системного воспаления у больных с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне проведения полихимиотерапии.

Задачи исследования

1. Оценить степень выраженности системного воспаления у больных с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне ПХТ и сравнить с параметрами пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска без онкологического процесса.
2. Изучить структурно-функциональные изменения левого предсердия у больных с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне ПХТ и сравнить с параметрами пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска без онкологического процесса.
3. Оценить частоту развития наджелудочковых нарушений ритма у больных лимфопролиферативными на фоне ПХТ и сравнить с параметрами пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска без онкологического процесса.

4. Исследовать взаимосвязь маркеров системного воспаления, параметров деформации/дисфункции ЛП и наджелудочковых нарушений ритма у больных ЛПЗ.

Научная новизна

В представленном диссертационном исследовании впервые выполнена комплексная оценка влияния противоопухолевой терапии на изменения структуры и функций миокарда левого предсердия, показатели системного воспаления и развитие наджелудочковых нарушений ритма у пациентов с впервые выявленными лимфопролиферативными заболеваниями посредством определения уровня сывороточных островоспалительных маркеров, проведения неинвазивных методов исследования (трансторакальная эхокардиография с использованием метода speckle-tracking, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру).

В ходе исследования показано, что у больных ЛПЗ исходно регистрируется более высокий уровень воспалительных маркеров, имеются нарушения структурно-функциональных показателей левого предсердия и более часто отмечаются наджелудочковые нарушения ритма при сравнении с пациентами без ЛПЗ, но со сходными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Изменения параметров ЛП усугубляются на фоне проведения полихимиотерапии, несмотря на значимое снижение концентрации маркеров воспаления в динамике. Эти данные свидетельствуют о непосредственном самостоятельном влиянии опухолевого процесса на миокард левого предсердия, а также демонстрируют кардиотоксические эффекты противоопухолевой терапии, проявляющиеся усугублением миопатии ЛП.

Аналогичных исследований в современной отечественной и зарубежной литературе не встречается.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенная комплексная оценка исходного уровня маркеров системного воспаления, структурно-функциональных изменений миокарда ЛП и наджелудочковых нарушений ритма у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, их изменений в динамике на фоне проведения 6 курсов полихимиотерапии позволит определить возможные дополнительные критерии для стратификации исходного риска развития кардиотоксических осложнений у пациентов данной группы, определить характер и объем превентивной кардиологической помощи.

Основные научные выводы и практические рекомендации внедрены в лечебный процесс пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, проходящих противоопухолевое лечение в гематологическом отделении Университетской клинической больницы № 1, в учебный процесс кафедры Госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета при изучении дисциплины «Госпитальная терапия».

Методология и методы исследования

Работа выполнена в рамках проспективного, нерандомизированного, продольного, одноцентрового исследования. До начала исследования всеми включенными пациентами было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Исходно в работу было включено 30 пациентов с впервые установленным диагнозом лимфопролиферативного заболевания и 30 пациентов без онкологического заболевания, но со сходными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение углеводного обмена). Согласно дизайну исследования, пациентам были выполнены стандартные лабораторные, инструментальные, а также специфические инструментальные методы исследования в установленные

для каждой группы сроки. После завершения этапа сбора информации была сформирована база данных и произведен статистический анализ. Дизайн исследования, методы статистической обработки данных соответствовали поставленным целям и задачам исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ЛПЗ исходно имеются структурно-функциональные нарушения левого предсердия, клинически проявляющиеся наджелудочковыми нарушениями ритма, что непосредственно ассоциировано с течением основного заболевания, так как эти проявления более выражены при сравнении с пациентами без онкологического процесса, но со сходными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

2. У больных с ЛПЗ на фоне проведения ПХТ усугубляются структурно-функциональные нарушения ЛП и наджелудочковые нарушения ритма, что объясняется кардиотоксическим действием используемых для лечения режимов полихимиотерапии.

3. У пациентов с ЛПЗ отмечается достоверная взаимосвязь между уровнем маркеров системного воспаления и параметрами структуры, функции левого предсердия, а также с частотой наджелудочковых нарушений ритма.

4. У пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и факторами риска ССЗ, получающих антрациклин-содержащие курсы полихимиотерапии для раннего выявления кардиотоксичности целесообразно включение в протокол кардиоонкологического мониторинга проведение эхокардиографического исследования параметров левого предсердия в режиме speckle-tracking.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни, направления исследований: пункты паспорта специальности № 1, 2, 3, 8.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность данных, полученных в настоящем исследовании, подтверждается проверкой первичной документации, достаточным объёмом выборки, комплексным подходом к проведению исследований, выполненным с использованием современных методов и статистическим анализом полученных результатов.

Все выводы и практические рекомендации диссертации научно обоснованы, логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования.

Материалы диссертации были представлены на XIX Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» (г. Москва, 26-28 октября 2022г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Казань, 29 сентября – 1 октября 2022 г.), XII Международном форуме кардиологов и терапевтов (г. Москва, 21-23 марта 2023г.).

Основные положения диссертационной работы нашли практическое применение в отделении гематологии Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (директор клиники – академик РАН, профессор, д.м.н. Беленков Ю.Н., зав. Отделением – Бочкарникова О.В.). Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертации внедрены в учебный процесс кафедры Госпитальной терапии №1 Института Клинической медицины имени Н.В. Склифосовского при изучении дисциплины госпитальная терапия, читаемых студентам по направлению подготовки (специальности) 060101 Лечебное дело.

Апробация диссертационной работы состоялась 11 мая 2023 года на заседании кафедры Госпитальной терапии № 1 им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад

Автором самостоятельно выполнены основные этапы исследования: планирование работы, определение цели и задач исследования, поиск и обобщение источников информации по теме диссертации, выбор объекта и предмета исследования, набор и клиническое обследование участников исследования, составление базы данных и её статистическая обработка, обобщение, анализ полученных результатов и формулировка выводов и практических рекомендаций научно-квалификационной работы. Лично автором выполнена подготовка основных публикаций и диссертации. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационной работы было опубликовано 8 печатных научных работ в зарубежных и отечественных изданиях, из которых 5 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus и 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертационное исследование изложено на 145 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы,

который включает 147 источников, из них 28 отечественных и 119 зарубежных, двух приложений. Работа иллюстрирована 17 рисунками и 34 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Лечение онкологических заболеваний претерпело значительный прогресс за последние десятилетия, что дало возможность существенно снизить смертность у пациентов с данной патологией. Однако, возросло и количество осложнений, связанных с побочными эффектами химиотерапевтических препаратов, применяемых для лечения злокачественных новообразований. Одними из наиболее частых осложнений являются сердечно-сосудистые события [10]. Направление кардиологии, занимающееся исследованием и лечением кардиоваскулярных осложнений, вызванных действием химиотерапевтических препаратов, называется кардиоонкология (КО). Первое кардиоонкологическое отделение было создано в 2000 году в MD Anderson Cancer Center, США [11]. Со временем подобные центры открывались в Европе и других штатах Северной Америки. В настоящее время специализированные кардиоонкологические центры со специалистами в данной области повсеместно открываются и в Российской Федерации. В 2016 году Европейским Обществом Кардиологов (ЕОК, ESC) на ежегодном Европейском конгрессе кардиоонкология была выделена в самостоятельное научно-клиническое направление [12]. В Российском кардиологическом журнале «Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии» было опубликовано в 2021 году [13].

Задачами кардиоонкологии являются стратификация факторов риска и подбор оптимальной программы диагностики и лечения кардиоваскулотоксических осложнений у пациента, разработка принципов их первичной и вторичной профилактики, кардиореабилитация и разработка плана мониторинга при тесном взаимодействии онколога и кардиолога.

1.1 Распространенность кардиоваскулотоксических эффектов полихимиотерапии

Впервые кардиотоксичность у пациентов со злокачественными новообразованиями была описана в 1967 году и клинически проявлялась симптомами застойной сердечной недостаточности, перегрузки объемом и отеком легких. Вызвано это было внедрением в рутинную практику таких препаратов, как антрациклиновые антибиотики (АА) [14].

Под термином «кардиоваскулотоксичность» понимают развитие ССО на фоне воздействия различных методов противоопухолевой терапии. Американское общество эхокардиографии и Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации ранее определяло кардиотоксичность как снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) на 10 % от исходного уровня при значении ФВ менее 53 %. Это снижение должно быть подтверждено повторным исследованием, которое следует проводить через 2–3 недели после исходного обследования [15]. В современных рекомендациях ESC от 2022 года понимание кардиоваскулотоксичности претерпело изменения: в новой трактовке кардиоваскулотоксичность разделена на асимптоматический и симптоматический варианты, где каждый имеет свою градацию по степени тяжести в соответствии с клинико-лабораторными и инструментальными критериями. Помимо стандартных эхокардиографических параметров в данных рекомендациях включены и более чувствительные исследования, такие, как ЭХО-КГ в режиме speckle-tracking и оценка сердечных биомаркеров (сердечный тропонин I и тропонин T, BNP и proBNP), однако, нет никаких критериев, по которым можно оценивать дисфункцию левого предсердия [2].

Частота развития ССО, вызванных побочными эффектами противоопухолевой терапии, варьирует от вида лечения (полихимиотерапия, лучевая терапия и пр.), режима ПХТ, длительности проведения курса химиотерапии, дозировки химиопрепаратов, а также возраста и коморбидности пациента [16-18].

Структура кардиоваскулотоксичности вариабельна. Основными проявлениями КО являются сердечная недостаточность и/или дисфункция ЛЖ, нарушения ритма и проводимости, ишемия миокарда, миокардит, перикардит, артериальная и легочная гипертензия, клапанные патологии, сосудистые события, тромбоэмболические осложнения [3].

При оценке риска развития кардиоваскулотоксических эффектов обязательно необходима стратификация исходных факторов риска. Особое внимание заслуживают пол и возраст пациента, проходящего ПХТ, факторы образа жизни (курение, злоупотребление токсическими веществами), личный и семейный анамнез ССЗ, сопутствующие заболевания (ИБС, СД, дислипидемия, АГ, ХСН, ожирение и пр.) [19, 145].

Исходя из патофизиологии развития именно кардиотоксичности, выделяют кардиотоксичность I типа, когда в миокарде возникают необратимые повреждения, вызванные разрушением микроструктур КМЦ, приводящие к гибели клеток посредством апоптоза или некроза, и кардиотоксичность II типа – обратимая дисфункция КМЦ без микроструктурных повреждений (Рисунок 1.1).

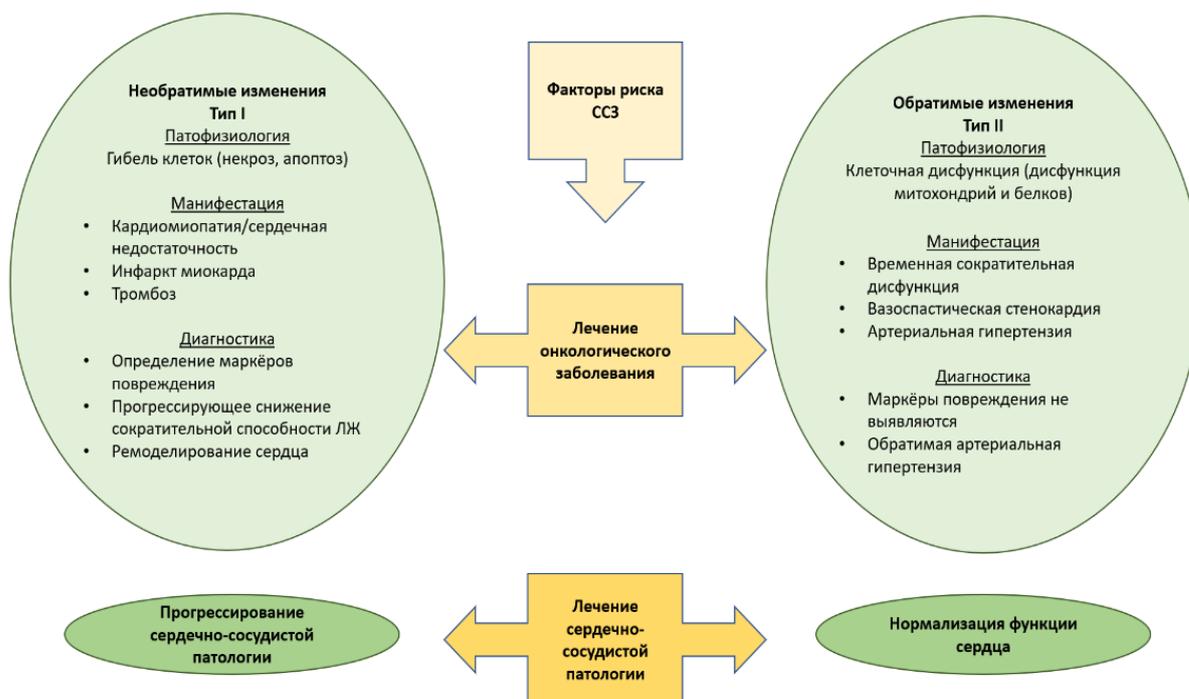


Рисунок 1.1 – Типы кардиотоксичности, адаптировано из Suter T.M. et al., European heart journal [16]

I тип наиболее характерен для АА и зависит от их кумулятивной дозы [16].

Кардиотоксические эффекты могут быть острыми, ранними или поздними. Острая токсичность АА возникает у менее, чем 1% пациентов, развивается сразу после введения препарата и, как правило, обратима. Ранние эффекты развиваются в течение первого года лечения, а поздние осложнения проявляются через несколько лет (медиана – 7 лет после проведенного лечения) [20-22].

Важным фактором в развитии кардиотоксичности является программа химиотерапии. Так, одними из наиболее кардиотоксичных препаратов, являются антрациклиновые антибиотики (АА): доксорубицин, даунорубицин, идарубицин, используемые для лечения многих видов солидных новообразований и гемобластозов. Кардиотоксические эффекты данного класса препаратов хорошо изучены, наиболее частыми проявлениями являются дисфункция ЛЖ, НРС, СН [23]. Их побочные эффекты обычно дозозависимы. Так, кумулятивную дозу доксорубицина ≥ 250 мг/м² и изоэквивалентные дозировки других АА (если 100 мг/м² доксорубицина – это эталон – 1, то изоэквивалентной дозой эпирубицина является 0,8, даунорубицина – 0,6, митоксантрона – 10,5, идарубицина – 5) следует рассматривать как высокий риск ССО [2]. При достижении кумулятивной дозы 400 мг/м² застойная сердечная недостаточность развивается в 5%, а более высокие дозы (700 мг/м²) приводят к экспоненциальному увеличению риска до 48% [24]. Стоит отметить, что чувствительность пациентов к АА значительно различается: в то время, как многие пациенты переносят стандартные дозы без долгосрочных осложнений, у других пациентов КО могут появиться уже после первого введения препарата [25].

В современной литературе накапливаются знания о генетической предрасположенности к АА-зависимой кардиотоксичности. Так, в экспериментальной работе Knowles D. и соавторов [26] была создана панель кардиомиоцитов из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, которые были подвергнуты воздействию различных доз доксорубицина на протяжении 24 часов. Отмечался значительный транскриптомный ответ: в большинстве генов отмечалось появление ряда генетических дефектов, приводивших к снижению

точности сплайсинга и увеличение альтернативного сплайсинга, в связи с чем нарушалась транскрипция РНК. Также было доказано, что транскриптомный ответ был тесно связан с уровнем сердечного тропонина (что свидетельствует о лизисе кардиомиоцитов). Таким образом было показано, что межиндивидуальные вариации транскрипционного ответа являются предикторами повреждения клеток. Все больше исследований в генетике посвящается выявлению генов, ассоциированных с кардиотоксичностью. В исследовании Visscher H. [27] и соавторов выявлены генетические варианты белков, кодирующих мембранные транспортеры SLC22A17 и SLC22A7, которые были в значительной степени связаны с антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью у пациентов детского возраста, проходящих противоопухолевую терапию.

Терапия алкилирующими агентами (циклофосфан), используемыми для терапии множества ЗНО, может приводить от клинически бессимптомного перикардального выпота до развития сердечной недостаточности и миокардита. Дисфункция ЛЖ и развитие СН отмечается у 7-28% пациентов. Риск кардиотоксичности дозозависим (> 150 мг/кг и $1,5$ г/м²/день) и возникает в течение 1-10 дней после первого введения циклофосфана [24].

В последние десятилетия в лечении злокачественных новообразований произошел существенный прорыв, связанный с разработкой и включением в терапию первой линии таргетной и иммунотерапии. Несмотря на узконаправленность действия, данные препараты все равно обладают рядом побочных эффектов, в том числе, описана кардиотоксичность некоторых лекарственных средств. Так, использование моноклональных антител против рецептора HER2 (трастузумаб) значительно улучшило исходы у пациентов с HER2-положительным раком молочной железы. Однако, частота развития при использовании данного вида препаратов варьировала от 7 до 34% [28].

Ингибиторы протеасом, успешно применяемые для лечения множественной миеломы, также доказанно обладают кардиотоксическим эффектом [29-30]. Протеасомы выполняют важную поддерживающую функцию в кардиомиоцитах, поэтому при их ингибировании имеется риск развития кардиологических

осложнений [31]. Частота сердечной дисфункции достигает от 4% (при применении бортезомиба) до 25% при использовании в лечении карфилзомиба [32-34].

В терапии многих видов ЗНО используются ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКИ), такие, как ниволумаб, пембролизумаб и пр, ингибирующие рецептор PD-1. Имеются сообщения о развитии таких кардиоваскулотоксических эффектов, как миокардит, перикардит, васкулит, сердечная недостаточность [35]. Механизм кардиотоксичности связан с активацией Т-лимфоцитов [36]. В исследованиях на мышах было установлено, что рецептор PD-1 играет роль в иммунных реакциях миокарда и защищает от воспаления и повреждения КМЦ. Ингибирование данного рецептора приводит к кардиомиопатии (КМП), вызванной антителами к сердечному тропонину I [37-38].

Таким образом, тематика кардиоваскулотоксичности очень актуальна для изучения и поиска эффективных методов предупреждения, диагностики и лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями [39] и ЛПЗ в частности.

1.2 Эпидемиология лимфопролиферативных заболеваний и применяемые программы полихимиотерапии

Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) – это особая гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся моноклональной или олигоклональной пролиферацией лимфоцитов. По месту первичного возникновения ЛПЗ могут быть разделены на две большие группы: ЛПЗ, первично возникшие в костном мозге – лейкозы; ЛПЗ, возникшие в лимфоидных тканях вне костного мозга – лимфомы. Лимфомы делятся на лимфому Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ).

Лимфомы являются третьим по распространенности злокачественным заболеванием в мире, составляя 3% в структуре злокачественных неоплазий [40]. Согласно реестру злокачественных новообразований в Российской Федерации частота встречаемости ЛХ составляет 2,2 на 100 000 населения с пиками в возрасте 16-35 лет, среди заболевших преобладают женщины. На долю различных морфологических видов НХЛ приходится 1,63% от общего количества

онкологических заболеваний в российской популяции. Эти данные, в целом, сопоставимы с мировой статистикой [41-43].

Отмечается, что на фоне высокой заболеваемости растет число пациентов старшей возрастной группы, в связи с чем повышается риск развития ССЗ при лечении данных пациентов. Этим объясняет персонализированный подход к каждому частному случаю заболевания, выбор индивидуальных протоколов лечения и особенное внимание к контролю за развитием кардиотоксических осложнений при проведении программной химиотерапии.

Выбор курса ПХТ зависит от морфологического типа ЛПЗ. ЛХ является агрессивным видом лимфомы и ПХТ должна применяться даже на ранних, нераспространенных стадиях болезни [44]. Стадирование лимфом осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации Ann Arbor (модификация Costwold) (Таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Классификация лимфом Ann Arbor, модификация Cotswold

Стадия I	- Поражение одной лимфатической зоны или структуры - Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента
Стадия II	- Поражение двух или более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы - Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы
Стадия III	- Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы - Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением других лимфатических областей по обе стороны диафрагмы
Стадия IV	- Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов, с или без поражения лимфатических узлов - Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов - Поражение печени и/или костного мозга

Продолжение Таблицы 1.1

Для всех стадий	
А	Отсутствие признаков В-стадии
В	Один или более из следующих симптомов: - Лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления - Ночные профузные поты - Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев
Е	Локализованное экстранодальное поражение (при I-III стадиях)
S	Поражение селезенки (при I-III стадиях)
X	Массивное (bulky) опухолевое поражение –очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс $\geq 1/3$

После стадирования пациент с ЛХ должен быть отнесен к одной из прогностических групп: ранние стадии с благоприятным прогнозом, ранние стадии с неблагоприятным прогнозом и распространенные стадии (Таблица 1.2) согласно критериям Немецкой группы по изучению ЛХ (GHSG). В группе больных с распространенными стадиями для выбора терапии может использоваться также международный прогностический индекс (МПИ) (Таблица 1.3).

Таблица 1.2 – Прогностические группы при лимфоме Ходжкина. Схема определения прогностической группы и выбора терапии по критериям GHSG

Факторы риска по критериям GHSG	Стадия (Ann Arbor)			
	IA, IB, IIA	IIIB	IIIA, IIIB	IVA, IVB
Нет	Ранние стадии, благоприятный прогноз		Распространенные стадии	
Поражено ≥ 3 Областей	Ранние стадии, неблагоприятный прогноз			
Высокая СОЭ				
Массивные л/у в средостении	Ранние стадии, неблагоприятный прогноз (с обязательной верификацией ПЭТ/КТ		Распространенные стадии	
Экстранодальное поражение (стадия E)				

Таблица 1.3 – Международный прогностический индекс

Международный прогностический индекс (каждый фактор = 1 балл)*	
Альбумин	<40 г/л
Гемоглобин	<105 г/л
Мужской пол	
Возраст	≥45 лет
Стадия	IV
Лейкоцитоз	≥15 × 10 ⁹ /л
Лимфопения	<8% при подсчете формулы крови или <0,6 × 10 ⁹ /л
Примечание: *0-1 балл – общая 3-4 летняя выживаемость составляет 93%; ≥ 2 баллов – общая трехлетняя выживаемость – 81 %, а четырехлетняя – 75 % [45]	

Стандартом лечения нераспространенных (I-II) стадий ЛХ являются 2-6 циклов ПХТ по программе АВVD (А – доксорубин, В – блеомицин, V – винбластин, D – дакарбазин) с последующей лучевой терапией (ЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Грей на зоны исходного поражения в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр 5 дней в неделю). Количество курсов варьирует от группы прогностического риска, наличия экстранодального поражения [45].

Для пациентов с распространенными стадиями рекомендовано проведение курса ВЕАСОРР-14 (В – блеомицин, Е – этопозид, А – доксорубин, С – циклофосфан, О – винкристин, Р – прокарбазин, Р – преднизолон). Повышение (эскалация) / понижение (деэскалация) дозировки препаратов, входящих в курс и укорочение/удлинение межкурсового периода зависит от возраста, сопутствующих заболеваний и МПИ пациента [4].

Тактика в отношении НХЛ зависит от вида лимфомы: индолентные (медленно растущие) НХЛ требуют начала лечения только при наличии признаков генерализации (III-IV стадии заболевания), интоксикационного синдрома, значительного увеличения лимфоузлов, экстранодальной локализации процесса. При отсутствии вышеуказанных признаков, допустима наблюдательная тактика. При агрессивных НХЛ, также как и при ЛХ, начало лечения необходимо проводить сразу постановки диагноза. Также перед инициацией лечения рекомендована оценка международного прогностического индекс для НХЛ (Таблица 1.4).

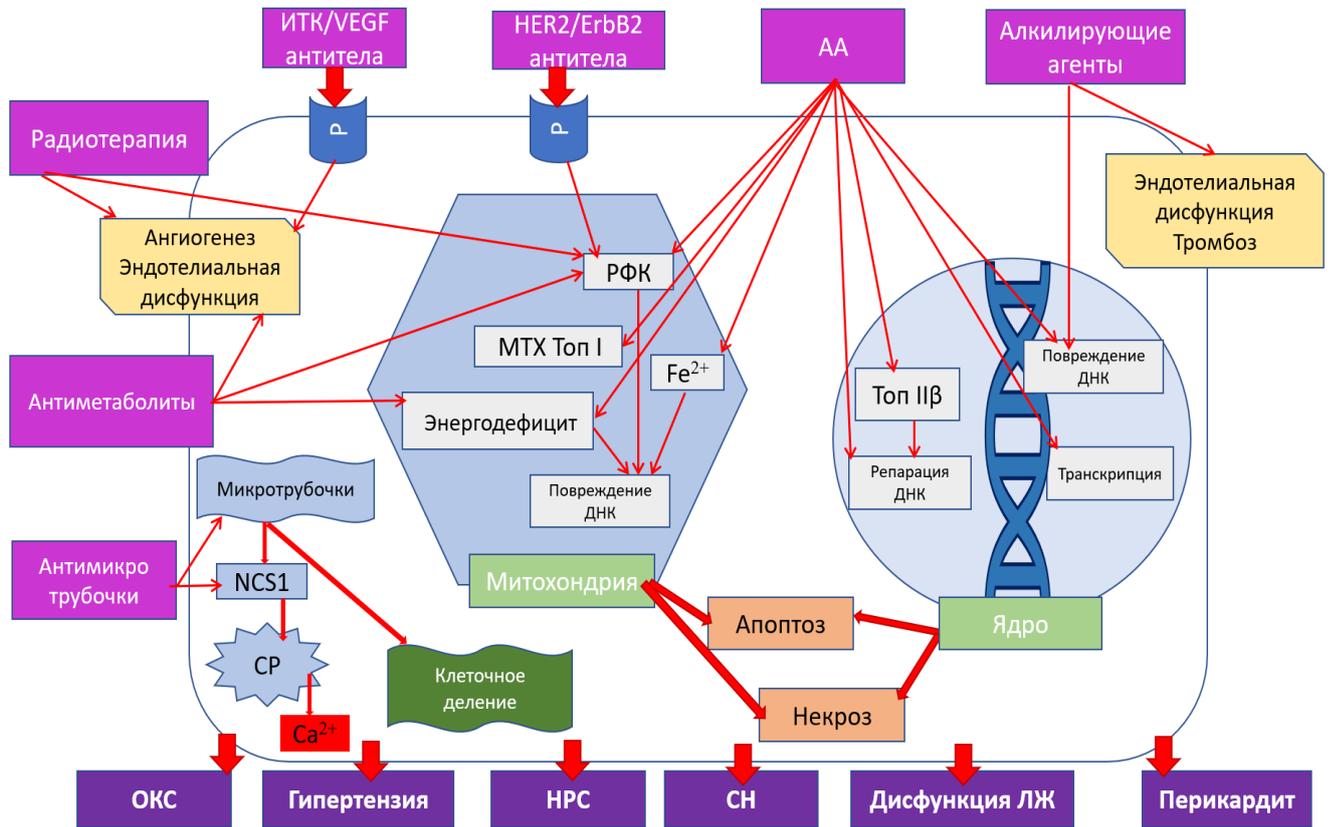
Таблица 1.4 – Шкала международного прогностического индекса для неходжкинских лимфом

Международный прогностический индекс (каждый фактор = 1 балл)
<ul style="list-style-type: none"> - Возраст >60 лет - Уровень сывороточной лактатдегидрогеназы выше нормы - Стадия заболевания III или IV по классификации Ann Arbor - Более одного новообразования вне лимфатических узлов - Состояние группы 2-4 по шкале ECOG
Примечание: при индексе 0-1 балл пациент относится к группе низкого риска, 2 балла — к средне-низкому, 3 — к средневысокому, 4-5 — к высокому. Частота полных ремиссий и выживаемость больных в группе высокого риска более чем в 2 раза ниже, чем при низком риске [46].

Для лечения НХЛ используются такие группы препаратов, как антрациклиновые антибиотики (доксорубин (А, Н), митоксантрон (М)), алкалоиды *Vinca rosea* (винкристин (О), винбластин (V)), алкилирующие агенты (циклофосфан (С), хлорамбуцил (L), рибомустин (В)), антиметаболиты (этопозид (Е), флударабин (F)), глюкокортикостероиды (преднизолон (Р)). При В-клеточных лимфомах помимо цитостатиков используется моноклональное антитело против CD20 антигенов лимфоцитов (ритуксимаб – R). Количество циклов и межкурсовых промежутков зависит от вида НХЛ, возраста и коморбидности пациента [47].

В современной литературе приведены данные, что применение любого класса противоопухолевых препаратов может приводить к развитию ССО (Рисунок 1.2).

Учитывая данные о механизмах развития кардиотоксичности, в настоящий момент обсуждаются способы предупреждения и преодоления сердечно-сосудистых осложнений. При тесном взаимодействии онколога и кардиолога правомочно обсуждать индивидуальный подбор курса с редукцией кардиотоксичных агентов у пациентов с очень высоким / высоким риском кардиоваскулотоксических осложнений [2], использование в курсе ПХТ препаратов с минимально выраженными побочными эффектами в отношении ССС, разработка препаратов, нивелирующих влияние ПХТ на сердце и сосуды. Для четкого понимания механизмов предупреждения побочных эффектов, необходимо изучение механизмов действия противоопухолевых препаратов.



Красные стрелки – повреждающее действие. ИТК – ингибиторы тирозинкиназы, МТХ Топ I – митохондриальная топоизомераза I, ОКС – острый коронарный синдром, Р – рецептор, РФК – реактивные формы кислорода, СР – саркоплазматический ретикулум, Топ IIβ – топоизомераза IIβ, HER2/ErbB2 – рецептор эпидермального фактора роста 2, NCS-1- нейрональный сенсор кальция, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

Рисунок 1.2 – Механизм кардиотоксического действия противоопухолевых препаратов, адаптировано из Han. X. et al, NPJ precision oncology [48]

1.3 Механизмы реализации кардиотоксических эффектов противоопухолевых препаратов, применяемых в лечении лимфопролиферативных заболеваний

1.3.1 Механизмы кардиотоксичности антрациклиновых антибиотиков

Исследования о кардиотоксичности АА проводились еще с 1960-х годов [49]. Антрациклин-ассоциированная кардиотоксичность осуществляется посредством разрушения КМЦ, что в последствие приводит к сердечной недостаточности. АА являются одними из основных препаратов, используемых для лечения ЛПЗ с

высокой эффективностью, в связи с чем исключить эту группу препаратов из протоколов ПХТ не представляется возможным [50-53].

Побочные эффекты АА дозозависимы и чаще всего проявляются в первый год после завершения химиотерапии, однако, в литературе описаны также острые (сразу после введения препарата) и поздние (через 5-7 лет после завершения лечения) побочные эффекты. В проявлении кардиоваскулотоксичности большую роль играют такие факторы, как возраст (осложнения, связанные с данным видом препарата, наиболее часто возникают у пациентов пожилого возраста) и наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний до инициации ПХТ с включением антрациклинов [54-55]. Примечательно, что АА-кардиотоксичность сопряжена с полом: девочки и женщины фертильного возраста более подвержены побочным эффектам со стороны СС, чем мужчины, однако, в постменопаузальный период частота побочных эффектов, связанных с кардиоваскулотоксичностью, у женщин регистрируется меньше [56-57]. Среди возможных причин можно выделить различия в метаболизме, ответе на оксидативный стресс, а также содержании жировой ткани. Так, концентрация доксорубицина не достигает высокой концентрации в жировой ткани и его клиренс снижается при увеличении жировых отложений [57]. Следовательно, если у женщин доля жировой ткани больше, чем у мужчин при одинаковой площади поверхности тела, эквивалентные дозы АА у женщин могут привести к более высоким концентрациям в течение более длительного времени в тканях организма, не содержащих жир (в том числе, в сердечной мышце).

Опубликовано множество исследований, в которых описаны механизмы развития кардиотоксичности АА (Рисунок 1.3).



МТХ дисфункция – митохондриальная дисфункция, РФА – реактивные формы азота, РФК – реактивные формы кислорода, Топ2В – топоизомераза 2бета, NRG-1 – нейрегулин-1, HER2–рецептор эпидермального фактора роста 2, HMGB-1- белок группы высокой подвижности В1 (амфотерин), TLR – Толл-подобный рецептор

Рисунок 1.3 – Механизмы антрациклиновой кардиотоксичности, адаптировано из Cuomo A. et al., Cardiac failure review [21]

Классическая модель кардиотоксичности АА включает образование реактивных форм кислорода (РФК) хиноновой частью, общей для всех антрациклинов. Гиперпродукция РФК и реактивных форм азота (РФА) приводит к повреждению ДНК, карбонилированию белков и перекисному окислению липидов, ведущих к клеточной дисфункции и гибели КМЦ [58].

АА также связывают и ингибируют функции топоизомераз 2А (Топ2А) и 2В (Топ2В). Опухолевые клетки экспрессируют повышенные уровни Топ2А, тогда как Топ2В экспрессируется кардиомиоцитами. АА образуют комплексы с Топ2В, ингибируя ее ферментную активность. В виду дисфункции Топ2В накапливаются поломки ДНК, приводящие к активации белка-супрессора опухолей p52, митохондриальной дисфункции и образованию РФК, вызывающих гибель КМЦ [59].

Другой механизм, лежащий в основе АА-зависимого окислительного стресса, связан со способностью препарата непосредственно влиять на активность NADPH-оксидазы и синтазы оксида азота (СОА). Как NADPH-оксидаза, так и СОА

могут переносить электрон от NADPH к доксорубину, вызывая образование семихинона доксорубина (СХ-ДОКСО). СХ-ДОКСО, в свою очередь, переносит электрон на O_2 , образуя O_2^- . Взаимодействуя с СОА, O_2^- может вступать в реакцию с NO с образованием пероксинитрита (ONOO), мощного окислителя, способного генерировать свободные радикалы [58]. Свободные радикалы, в свою очередь, приводят к перекисному окислению липидов, денатурации белков клеток либо их ферментов, а также к повреждению нуклеиновых кислот в составе ДНК, что влияет на дальнейшую транскрипцию РНК и трансляцию ДНК [60].

РФК и РФА могут воздействовать на белки ионных каналов, включая ионные калиевые каналы, вызывая аномалии распространения потенциала действия и нарушения ритма сердца. Свободные радикалы кислорода также ингибируют кальциевые каналы, вызывая оглушение миокарда. Связывая свободное железо, доксорубин образует комплексы Fe^{2+} -ДОКСО, вступающие в реакции с кислородом и вызывающие образование РФК и перекисное окисление липидов (ПОЛ) [61]. ПОЛ вызывает разрушение клеточных мембран, состоящих из фосфолипидов за счет образования гидропероксидов жирных кислот. Вследствие этого в гидрофобном слое мембран появляются гидрофильные зоны, нарушается ионный ток в клетку: из межклеточного пространства внутрь клетки устремляются ионы натрия, кальция и молекулы воды, приводя к набуханию клеток и органелл и их разрушению. Также ПОЛ влияет на текучесть мембраны, ферментативную и рецепторную активность, агрегирующую способность детерминантов клеточной поверхности [62].

Альтернативным механизмом, с помощью которого реализуется АА-кардиотоксичность, является ингибирование нейрегулина-1 и рецептора эпидермального фактора роста-2 в КМЦ. Доксорубин также индуцирует некроз иммунных (т.е. макрофагов) и раковых клеток, высвобождая амфотерин (HMGB-1), который активирует Toll-подобные рецепторы (TLR) 2 и 4 в КМЦ и клетках воспаления, индуцируя высвобождение провоспалительных цитокинов [63].

Эти первичные эффекты вызывают множество вторичных эффектов в КМЦ, таких, как повреждение ДНК, перекисное окисление липидов, митохондриальная дисфункция, приводящих к дисфункции и смерти клеток.

1.3.2 Механизмы развития неантрациклиновой кардиотоксичности

Наряду с хорошо изученными кардиоваскулотоксическими эффектами, вызванными АА, накапливается все больше знаний о неантрациклиновой кардиотоксичности. В Таблице 1.5 представлены некоторые противоопухолевые агенты и их кардиоваскулотоксические эффекты, которые могут наблюдаться при лечении ЛПЗ.

Таблица 1.5 – Неантрациклиновые агенты, применяемые для лечения ЛПЗ, вызывающие кардиоваскулотоксические эффекты [64]

Препарат	Механизм развития кардиотоксичности	Сопутствующие факторы риска	Сердечно-сосудистые события
Алкалоиды <i>Vinca rosae</i> : - Винкристин - Винбластин	Кардиоваскулярная нейропатия Спазм коронарных артерий	Неизвестны	Ишемия миокарда Инфаркт миокарда
Эпиподифилотоксины: - Этопозид	Спазм коронарных артерий Прямое повреждение миокарда Индукция иммунного ответа	Наличие сердечно-сосудистых заболеваний до начала ПХТ Предшествующая ЛТ Совместное применение с ифосфамидом, блеомицином	Гипотензия Ишемия миокарда Инфаркт миокарда
Алкилирующие агенты: - Циклофосфан - Ифосфамид	Повреждение клеточных мембран миокарда и эндотелия сосудов Интерстициальное кровоизлияние и отек Образование фибриновых микротромбов Избыточное образование РФК	Пожилой возраст Применение высоких доз (не кумулятивная токсичность) Снижение ФВ ЛЖ до начала ПХТ Предшествующая лучевая терапия	Перикардиальный выпот Миокардит Перикардит Сердечная недостаточность Тромбоэмболические осложнения

Продолжение Таблицы 1.5

	Гиперхолестеринемия	Предшествующая терапия АА	
Антиметаболиты: - Цитарабин - Флударабин	Синоатриальная блокада	Неизвестны	Брадикардия Перикардит Сердечная недостаточность
Моноклональные антитела: - Ритуксимаб	Изменение нейрогуморальной регуляции Избыточная симпатическая стимуляция Микрососудистая дисфункция на уровне коронарных артерий Переходящее нарушение кровоснабжения миокарда	Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе	Острый коронарный синдром Мономорфная желудочковая тахикардия, суправентрикулярная тахикардия, экстрасистолия Неишемические кардиомиопатии

Помимо кардиотоксического влияния противоопухолевой терапии, в последнее время обращается все больше внимания на тесную взаимосвязь между онкологическими процессами и сердечно-сосудистыми заболеваниями [6]. Так, в течение жизни и старения возникают факторы риска, способствующие развитию хронического малоинтенсивного воспаления, оксидативного стресса, нестабильности белков и ДНК [61]. Такие факторы риска ССЗ, как ожирение, сахарный диабет, дислипидемия, системное воспаление, приводят к активации провоспалительных цитокинов и адипокинов, связанных с развитием/прогрессированием и ССЗ, и онкологических процессов [65-66].

Также в литературе описывается такой феномен, как клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом (CHIP) – генетические мутации, накапливающиеся в течение жизни и определяемые как наличие клональных лейкоцитов с нарушенными иммунными свойствами, возникающие в результате мутации в гемопоэтических стволовых клетках. CHIP связан как с развитием онкологической патологии, так и с возникновением ССЗ, включая СН. Эти мутации обычно возникают в нескольких генах, включая DNMT3A, TET2, ASXL1, PPM1D, JAK2, TP53, SF3B1 и SRSF2. Данные гены кодируют трансляцию клеточных рецепторов,

белки киназного каскада, регуляторные белки, которые, активируясь под воздействием внешних факторов роста и цитокинов, активируют ключевые посредники, такие, как киназа, что приводит к нарушениям клеточного цикла и активации моноклонального кроветворения [67]. Риск развития данного феномена увеличивается с возрастом и может рассматриваться как один из дополнительных патогенетических факторов, способствующих инициации гемобластозов. Одновременно с этим продемонстрирована связь между наличием вышеуказанных мутаций и учащением сердечно-сосудистых патологий и развитием СН неблагоприятного течения [68-72].

1.4 Роль системного малоинтенсивного воспаления в развитии онкологической и кардиальной патологии

Все чаще общей причиной развития онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний называют слабовыраженное хроническое системное воспаление [7]. Воспаление при онкологии играет двойственную роль: с одной стороны, обеспечивая распознавание и уничтожение злокачественных клеток (противоопухолевый иммунитет), а с другой – создает благоприятную среду для онкогенеза и играет ключевую роль на различных стадиях развития опухоли, от инициации до инвазии и метастазирования, способствует пролиферации раковых клеток и ангиогенезу, подрывает адаптивные иммунные реакции и потенциально препятствует ответу на химиотерапевтические и гормональные препараты [73].

Известно, что такие факторы риска ССЗ, как курение и ожирение являются индукторами системного воспалительного ответа [74-77]. В результате провоцирующих агентов происходит активация иммунных клеток (макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и др.), которые, взаимодействуя друг с другом посредством прямого контакта и цитокинов/хемокинов, могут вызывать мутагенные эффекты посредством влияния на транскрипцию и трансляцию регуляторных белков, вызывать нестабильность генома и эпигенетические модификации, а также активацию реактивных форм кислорода и азота [74].

Сформировавшиеся мутантные клетки под влиянием воспалительных агентов индуцируют пролиферацию, ускользание от противоопухолевых агентов, повышение выживаемости. Воспаление стимулирует ангиогенез, локальную иммуносупрессию и формирует благоприятное для опухолевых клеток микроокружение, усугубляя уже имеющийся мутагенез и противоопухолевую активность [78-79].

Известным является тот факт, что интерлейкин-6 (ИЛ-6) напрямую связан с активностью опухолевого процесса, являясь ключевым медиатором взаимосвязи между некрозом опухоли, местными системными воспалительными реакциями и исходом у пациентов онкологического профиля. Так, повышение концентрации ИЛ-6 прямо коррелирует с некрозом, пролиферацией, дифференцировкой и сосудистой инвазией [80]. Помимо этого, ИЛ-6 и такие сигнальные пути, как JAK/STAT являются важнейшими факторами модуляции воспаления, связанного с раком.

В статье М. Packer [8] обсуждается влияние нарушения толерантности к глюкозе и ожирения как непосредственных причин системного воспаления, которое провоцирует развитие, в том числе, МЛП. Так, биологически-активные вещества, синтезируемые жировыми клетками – адипоцитами, или, так называемые, адипокины, вызывают системный воспалительный ответ, что, в свою очередь, приводит к увеличению и провоспалительной трансформации эпикардальной жировой ткани. Передача провоспалительных медиаторов из эпикарда в миокард может приводить к воспалению мышечной стенки сердца, дисфункции микроциркуляции и кардиальному фиброзу. Возникающее сочетание миопатии предсердия и желудочка может приводить к развитию ХСН с сохранной ФВ (ХСНсФВ) (Рисунок 1.4).

Bruins P. и соавторы впервые в статье от 1997г. предположили гипотезу взаимосвязи воспаления и развития фибрилляции предсердий [81] после наблюдения за состоянием пациентов, перенесших коронарное шунтирование. Было отмечено, что пик развития ФП совпадал с пиковым повышением уровня СРБ и приходился на 2-3 сутки после оперативного вмешательства [82].



Рисунок 1.4 – Влияние ФР ССЗ на развитие сердечной дисфункции, адаптировано из M. Packer, JACC: Heart Failure [8]

Накапливается все больше данных о связи субклинического хронического воспаления с развитием ССЗ и онкопатологии, исследования в данной области вызывают большой интерес для кардиоонкологов.

1.5 Современные представления о дисфункции левого предсердия

Кардиотоксичность при онкозаболеваниях затрагивает все отделы сердечно-сосудистой системы. Хорошо описана дисфункция ЛЖ при терапии ЗНО, однако, появляется все больше данных о развитии дисфункции левого предсердия – так называемой, миопатии левого предсердия.

1.5.1 Строение и функции левого предсердия

Левое предсердие (ЛП) вносит важный вклад в функции сердца: помимо наполнения ЛЖ, оно также является важной частью проводящей системы сердца,

объемным резервуаром и органом, регулирующим гомеостаз, синтезируя предсердный натрийуретический пептид (ANP). В связи с анатомическим строением, миокард ЛП, зачастую, более чувствителен к повреждающим агентам, чем миокард ЛЖ [83].

Одной из основных физиологических ролей ЛП является обеспечение наполнения ЛЖ. Эти камеры взаимодействуют на протяжении всего сердечного цикла, таким образом можно выделить три основные функции ЛП.

Во время систолы ЛЖ происходит смещение закрытого митрального клапана к верхушке, в результате чего возникает падение давления в ЛП, приводя к развитию «присасывающего момента». В эту фазу ЛП служит резервуаром (reservoir) для венозного потока из легочных вен (фаза накопления). На нее влияет способность ЛП к растяжению (compliance) во время систолы ЛЖ и амплитуда смещения основания ЛЖ к верхушке во время систолы (сократимость) [84].

В раннюю диастолу при открытии митрального клапана (МК) кровь поступает из легочных вен в ЛЖ (фаза протекания), ЛП в этот момент осуществляет, так называемую, функцию трубопровода (conduit). Данная фаза, также, как фаза накопления, зависит от растяжимости ЛЖ [85].

Во время поздней диастолы происходит активное сокращение мышечных волокон ЛП, нагнетая кровь в ЛЖ и обеспечивая насосную функцию (booster pump – контрактильная фаза). Эта фаза зависит от степени венозного возврата (преднагрузки), конечного диастолического давления (постнагрузки), систолического резерва и отражает величину и продолжительность сокращения ЛП [86].

У здоровых людей вклад в наполнение ЛЖ фазы накопления составляет 40%, протекания – 35%, насоса – 25%, однако, при изменении условий наполнения ЛЖ происходит изменение данной пропорции, что позволяет поддерживать ударный объем ЛЖ [87-88].

На контрактильную функцию влияет сократимость волокон миокарда и величина внутрипредсердного давления. Увеличение давления в ЛП ведет к большему растяжению мышечных волокон (закон Франка-Старлинга), и,

следовательно, к росту вклада насосной функции ЛП в наполнение ЛЖ за счет улучшения сократимости на первоначальных этапах. Однако, дальнейшее растяжение волокон предсердия до критической точки приводит к угнетению насосной функции, несмотря на увеличение преднагрузки [89].

Нарушение архитектоники и функций ЛП может приводить к развитию таких кардиальных патологий, как фибрилляция предсердий (ФП) и ишемический инсульт вследствие застоя крови в ушке ЛП, нарушения глобальной сократимости миокарда ЛП и локальной гиперкоагуляции [90], сердечной недостаточности. Оптимизация подходов к лечению данных заболеваний послужила основанием для выделения такой концепции, как миопатия левого предсердия (мЛП).

1.5.2 Концепция миопатии левого предсердия

Под миопатией ЛП в настоящее время понимают как совокупность структурных и функциональных изменений ЛП, а также электрофизиологических нарушений, способных потенциально вызвать значимые клинические проявления. Концепция миопатии левого предсердия (ЛП) была сформулирована в 2016 году и опубликована в международном консенсусе экспертов Европейского общества кардиологов [4].

Характер структурных изменений при мЛП может различаться, в связи с чем выделяют четыре гистологических типа миопатии (Рисунок 1.5).

При первом гистологическом типе морфологические и молекулярные изменения затрагивают преимущественно кардиомиоциты в виде клеточной гипертрофии и миоцитолиза. Значительный патологический фиброз тканей или другие интерстициальные изменения отсутствуют. Второй гистологический тип характеризуется преимущественно фиброзными изменениями. Внешне кардиомиоциты имеют нормальную структуру. В случае третьего гистологического типа мЛП отмечается сочетание изменений КМЦ (гипертрофия клеток, миоцитолиз) и фиброзных изменений. О четвертом типе говорят, когда гистологически отмечается изменение интерстициального матрикса без заметного

накопления коллагеновых волокон. Данная классификация может помочь выявить основную патологию при различных клинических состояниях.

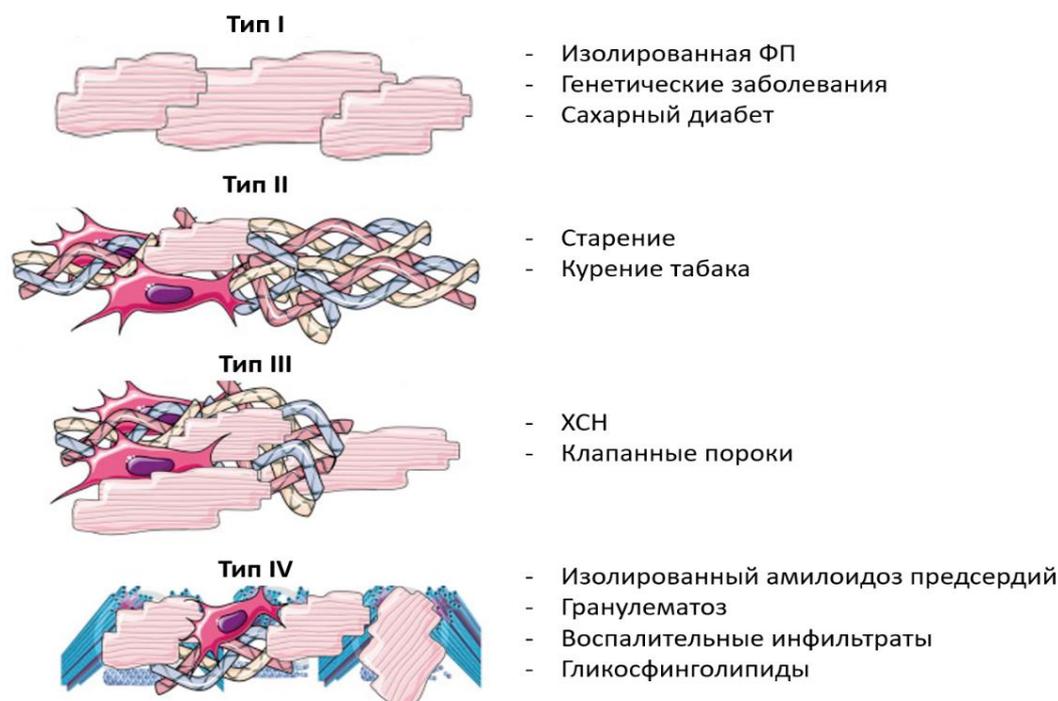


Рисунок 1.5 – Гистологические типы миопатии левого предсердия, адаптировано из Goette A. Et al., *EP Europace* [4]

Механизмы поражения миокарда ЛП могут быть неодинаковы при различной кардиальной патологии: важно влияние гемодинамических факторов, влияние процессов субклинического системного воспаления, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), оксидативного стресса, инфекционных и токсических агентов. Особую категорию пациентов представляют онкологические больные, в частности пациенты с ЛПЗ, получающие ПХТ, у которых имеет место несколько факторов повреждения миокарда. Риски развития ФП, ХСН у таких больных выше в 2 и более раз, чем в общей популяции [91].

Повышение артериального давления непосредственно связано с развитием мЛП. Так, возникающее повышение нагрузки на ЛП давлением оказывает значительное влияние на развитие морфофункциональных свойств левого предсердия [92]. В исследовании LIFE было установлено, что исходный уровень систолического артериального давления являлся важным фактором в формировании дилатации ЛП и развитии ФП: при повышении систолического

артериального давления (САД) на каждые 10 мм.рт.ст. на 6% увеличивался риск развития ФП [93]. Аналогичный результат был описан в исследовании ADVANCE, включавшем 11140 больных [94]. В проспективном исследовании Manitoba также отмечалось, что у пациентов с имеющейся артериальной гипертензией частота развития ФП на фоне формирования дилатации ЛП выше в 1,42 раза, чем у больных с нормотонией [95].

Стоит отметить, что артериальная гипертензия является одним из наиболее частых заболеваний у пациентов онкологического профиля, непосредственно влияющим на качество жизни и прогноз больных [96]. У многих пациентов она имеется исходно, до начала проведения специфической терапии, однако, на фоне лечения и по его окончании регистрируется все больше пациентов со стойким повышением артериального давления. Большой вклад в развитие АГ вносит химиотерапия; предполагается, что в основе патогенеза артериальной гипертензии лежит индуцированное противоопухолевыми препаратами нарушение ангиогенеза [97].

1.5.3 Миопатия левого предсердия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

У пациентов со злокачественными новообразованиями, в том числе, ЛПЗ, отмечена тесная взаимосвязь между онкопатологией и ремоделированием ЛП независимо от общих факторов риска, таких, как возраст, ожирение, дислипидемия, сахарный диабет, гипертоническая болезнь и пр. В исследовании Szmit S., включавшем 208 больных НХЛ и получавших ПХТ по программе R-СНОР, было показано, что артериальная гипертензия является одним из наиболее значимых факторов риска развития сердечной дисфункции [98]. Также в литературе приведены доказательства того, что онкологическое заболевание само по себе может приводить к мЛП еще до начала ПХТ [6].

Предполагается несколько потенциальных механизмов, объясняющих связь между ЗНО и мЛП. У больных раком значительно повышены уровни

циркулирующих провоспалительных цитокинов, вазоактивных пептидов, биомаркеров системного воспаления, таких, как высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), а также возрастает активация биогормональных систем, таких, как РААС и симпатическая система. Эти изменения формируют благоприятную среду для образования и выживания клеток опухоли на разных этапах их существования [7].

Частота манифестации мЛП и, как следствие, ННР, в частности, фибрилляции предсердий у онкологических пациентов значительно превышает таковую в общей популяции. Так, согласно данным Датского регистра больных с колоректальным раком ($n=28\ 333$), ФП у данной категории пациентов развивалась в 2,5-3,5 раза чаще, чем у пациентов без онкологического анамнеза [99]. В когортном исследовании, включавшем 34691 исходно здоровых женщин, также было продемонстрировано, что впервые возникшая ФП ассоциирована с более высоким риском развития онкологического заболевания [100]. В ретроспективном когортном исследовании, включавшем 5130 больных с впервые развившимся эпизодом фибрилляции предсердий, также было подтверждено, что риск развития онкологии возрастает на 41% по сравнению с общей популяцией [101].

К сожалению, в литературе встречается не так много данных о влиянии прочих воспалительных маркеров на развитие мЛП, однако, исследования в данной области продолжают до сих пор. Использование современных методов оценки функции левого предсердия могло бы способствовать оптимизации подходов стратификации риска у данной категории больных.

1.6 Современные методы оценки структурно-функциональных изменений левого предсердия, клиническое и прогностическое значение

Структурно-функциональное состояние ЛП может быть оценено при помощи ЭХО-КГ с оценкой деформации миокарда при помощи спекл-трекинг, а также посредством магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца.

ЭХО-КГ считается методом первой линии для диагностики мЛП. Для оценки размеров ЛП чаще всего используется М-режим (одномерный) или 2D (двухмерный) ЭХО-КГ. Однако, в связи со сложной геометрией ЛП и неравномерным характером ремоделирования предсердий данные измерения не описывают точных размеров ЛП. По этой причине наиболее точным методом оценки является измерение его объемных показателей из апикального доступа. Для этого необходимо определить три основных объемных показателя: сразу перед открытием митрального клапана (МК) определяется максимальный объем ЛП, после закрытия МК – минимальный объем ЛП, перед зубцом Р – срединный объем левого предсердия [102]. Наиболее точным параметром стратификации риска является такой показатель, как максимальный объем ЛП, индексированный к площади поверхности тела (LAVi) [103]. Нормальными показателями LAVi считается 22 ± 6 мл/м². Дилатация ЛП представляется как одно стандартное отклонение от среднего значения (>28 мл/м²), а два стандартных отклонения (>34 мл/м²) являются маркером диастолической дисфункции ЛЖ.

Одним из наиболее точных вариантов ЭХО-КГ является трехмерная эхокардиография в реальном времени в режиме speckle-tracking (англ. – speckle – пятно, метка, tracking – отслеживание), поскольку позволяет оценить активную деформацию и пассивное движение стенки миокарда с помощью регистрации сдвига «спеклов» на протяжении всего сердечного цикла.

Европейским обществом кардиологов опубликованы рекомендации по стандартизации оценки функции ЛП методом спекл-трекинг [104]. Единственным рекомендованным параметром оценки функции ЛП является глобальная продольная деформация ЛП (GLS LA) [105], которую необходимо определять из четырехкамерной позиции. Под термином «деформация» в ЭХО-КГ подразумевается локальное укорочение, утолщение и удлинение миокарда как оценка локальных изменений функции миофибрилл.

Глобальная продольная деформация ЛП, измеренная в разных фазах сердечного цикла в периоды (систолы, ранней и поздней диастолы ЛЖ), позволяет определять деформацию ЛП в период реализации функции резервуара, кондукта и

систола предсердий [106]. Согласно результатам крупного мета-анализа, включившего 30 исследований (2038 здоровых добровольцев), определены референсные значения для различных фаз работы ЛП: фаза резервуар – 39%, кондуит – 23%, контрактильная фаза – 17% [107].

Еще одним достоверным методом оценки структурно-функциональных изменений ЛП является МРТ сердца. В последние годы МРТ с контрастным усилением и гадолинием считается золотым стандартом оценки структуры и функций ЛП. Однако, данный метод достаточно дорогостоящий и имеет ограниченную доступность, в отличие от ЭХО-КГ.

В современной литературе накапливается все больше информации о структурно-функциональных изменениях миокарда левого предсердия у больных с лимфопролиферативными заболеваниями. Вклад в развитие данных нарушений вносят как непосредственное течение ЛПЗ (персистенция провоспалительных цитокинов, изменения электролитного баланса), так и химиотерапевтические препараты, применяемые для лечения этих заболеваний, преимущественно за счет антрациклин-ассоциированной кардиотоксичности). Разрабатываются методы оценки изменений миокарда (миопатии) ЛП, однако, данных в настоящий момент мало и результаты их неоднозначны. Актуальной целью кардиоонкологии является выявление предикторов кардиотоксичности, более детальное выделение групп риска по развитию осложнений со стороны ССС у пациентов со ЗНО при проведении химиотерапии. В дальнейшем полученные знания позволят сформулировать персонализированные алгоритмы диагностики, предупреждения и профилактики кардиоваскулотоксичности. Вышеизложенная информация свидетельствует о важности и актуальности данного исследования, аналогов которому в современной и отечественной литературе практически нет.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе отделения гематологии и кардиологии УКБ № 1 ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Кафедра госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского. Протокол исследования был одобрен Локальным Комитетом по этике ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

2.1 Общая характеристика групп пациентов, включенных в исследование

В исследование было включено 60 пациентов, из них 30 пациентов основной группы с впервые выявленным лимфопролиферативным заболеванием, подтвержденным морфологически, 30 – пациенты группы сравнения без лимфопролиферативного заболевания, но со сходными факторами риска сердечно-сосудистых событий с основной группой период с 2020 по 2022 год.

Критерии включения пациентов основной группы в исследование:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.
2. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет.
3. Наличие данных за лимфопролиферативное заболевание, подтвержденное гистологическим, иммуногистохимическим / иммунофенотипическим, молекулярно-генетическим, цитогенетическим методами.
4. Отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, ХСН), но наличие сердечно-сосудистых факторов риска, включая артериальную гипертензию.

Критерии включения пациентов группы сравнения в исследование:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

2. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет.
3. Отсутствие данных за ЛПЗ и другое онкологическое заболевание в анамнезе.
4. Отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, ХСН), но наличие сердечно-сосудистых факторов риска, включая артериальную гипертензию.

Критерии невключения пациентов в исследование для основной группы и группы сравнения:

1. Стабильная ишемическая болезнь сердца;
2. Острые формы ИБС (нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром с/без подъема сегмента ST, инфаркт миокарда);
3. Хроническая сердечная недостаточность I-IV ФК по NYHA любого гемодинамического фенотипа;
4. Клапанные пороки сердца с наличием гемодинамически значимых недостаточности или стеноза;
5. Нарушения ритма сердца и проводимости, требующие имплантации искусственного водителя ритма или кардиовертер-дефибрилятора, фибрилляция/трепетание предсердий;
6. Острое нарушение мозгового кровообращения (ишемического, геморрагического генеза) в течение 3 месяцев до начала исследования;
7. Хронические обструктивные заболевания легких тяжелого течения (ХОБЛ, БА), хроническое легочное сердце в стадии декомпенсации, ДН;
8. Тяжелые нарушения функции печени (повышение ГГТ, ЩФ, АСТ, АЛТ, общего билирубина в 3 раза и более по сравнению с референсными значениями), цирроз печени в стадии декомпенсации с нарушением синтетической функции печени;
9. Обострение хронических воспалительных заболеваний ЖКТ;
10. Выраженное нарушение почечной функции (СКФ при расчете по СКД-EP1 <40 мл/мин/1,73 м²);

11. Сахарный диабет 1 типа, инсулинопотребный или декомпенсированный сахарный диабет 2 типа;
12. Гипотиреоз или гипертиреоз в стадии декомпенсации;
13. Аутоиммунные заболевания;
14. Иные злокачественные новообразования любой локализации в анамнезе и/или противоопухолевая терапия в анамнезе;
15. Психические заболевания;
16. Алкоголизм, наркомания, токсикомания;
17. Низкая комплаентность пациента;
18. Отсутствие подписанного добровольного информированного согласия;
19. Участие в другом клиническом исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ от продолжения участия в исследовании;
2. Развитие событий, входящих в критерии невключения;
3. Летальный исход в период исследования;
4. Развитие состояний и событий, повлекших за собой изменение сроков проведения ПХТ.

Морфологический вариант ЛПЗ определялся в соответствии с классификацией ВОЗ «Опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, 2017 года» [108]. Обследование пациентов для стадирования заболевания проводилось согласно «Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний» [43]. Стадирование заболевания основывалось на классификации Ann-Arbor (1971 г.), дополненной в Cotswald (1989 г.).

2.2 Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование

2.2.1 Характеристика группы пациентов с ЛПЗ до начала проведения полихимиотерапии и группы сравнения, сопоставимой с основной по факторам риска

Обследовано 30 пациентов с впервые выявленным ЛПЗ, ранее не получавших химиотерапию (ХТ). В данной группе преобладали пациенты мужского пола (63%; медиана возраста 51,5 [36,0; 63,8] лет). Для оценки ожирения оценивался средний индекс массы тела (ИМТ), а не окружность талии, так как у пациентов и ЛПЗ могут иметь место гепатоспленомегалия, внутрибрюшная лимфаденопатия, асцит, влияя на увеличение окружности талии. Средний ИМТ составил 25 кг/м² [23; 28]. Группа сравнения представлена 30 пациентами преимущественно мужского пола (63%), медиана возраста составила 48,5 [39,0; 58,8] лет. Средние значения ИМТ составили 25 кг/м².

Анализ групп пациентов по сопутствующей кардиальной патологии показал наличие коморбидного фона в виде гипертонической болезни (ГБ) и сахарного диабета 2 типа (СД), а также факторы риска ССЗ в виде курения, ожирения и дислипидемии. В группе ЛПЗ доля пациентов с ожирением 1 степени составила 16,7%, 9 пациентов – курильщики (30%). 5 пациентов (16,7%) имели нарушение холестерина обмена. У 11 больных (36,7%) отмечалось наличие артериальной гипертензии: у 6 (20%) больных была выявлена АГ I степени повышения, у 3 (10%) – II, у 2 (6,67%) – III; 13,3% (4 человека) страдали СД 2 типа. В группе ФР ССЗ наблюдалось 3 пациента с ожирением (10%), 4 (13,3%) с дислипидемией, 9 (30%) с гипертонической болезнью (I степень – 4 (13,3%), II степень – 3 (20%), III степень – 2 (6,67%) больных) и 3 (10%) с сахарным диабетом 2 типа. Доля курильщиков составила 30%. Статистически значимых различий между показателями систолического и диастолического АД, частотой сердечных сокращений в обеих группах не отмечалось ($p > 0,05$). У 7 пациентов из группы ЛПЗ и 6 из группы сравнения имелся семейный анамнез ССЗ. Индекс SCORE в основной группе

составил 1,9%, в группе сравнения – 1,07%, что в обоих случаях относится к низкому риску ССЗ [109-110]. Данные представлены в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Демографические показатели группы пациентов с ЛПЗ и без ЛПЗ с ФР ССЗ и характеристика факторов риска у исследуемых групп

Показатели	Группа ЛПЗ, n=30	Группа без ЛПЗ, n=30	Статистический показатель
Возраст (лет)	51,5 [36; 63,8]	48,5 [39,0; 58,8]	p>0,05
Пол, М (n, %)	19 (63)	19 (63)	p>0,05
ИМТ, кг/м ²	24,8 [22,1; 28,2]	25,2 [23,2; 27,5]	p>0,05
Ожирение (n, %)	5 (16,7)	3 (10)	p>0,05
Курение (n, %)	9 (30)	9 (30)	p>0,05
Дислипидемия (n, %)	5 (16,7)	4 (13,3)	p>0,05
Артериальная гипертензия (n, %):	11 (36,7)	9 (30)	p>0,05
I степень	6 (20)	4 (13,3)	
II степень	3 (10)	3 (10)	
III степень	2 (6,67)	2 (6,67)	
СД 2 типа (n, %)	4 (13,3)	3 (10)	p>0,05
Семейный анамнез ССЗ	7 (23,3)	6 (20)	p>0,05
Среднее САД	127 [123; 132]	125 [121; 129]	p>0,05
Среднее ДАД	79 [72; 84]	77 [72; 81]	p>0,05
Среднее ЧСС	81 [72; 93]	78 [69; 82]	p>0,05
Шкала SCORE, %	1,9	1,07	p>0,05
Примечание: количественные данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение при условии нормального распределения данных и как медиана (25-й перцентиль; 75-й перцентиль) при ненормальном распределении выборки.			

Помимо общепопуляционных показателей и анализа сопутствующей патологии проводился также анализ групп по получаемой сопроводительной терапии (Таблица 2.2). В группе ЛПЗ 6 (20%) пациентов получали иАПФ, 2 (6,7%) – антагонисты рецепторов ангиотензина II, 3 (10%) – бета-адреноблокаторы, 2 (6,7%) – статины, 4 (13,3%) – сахароснижающие препараты, 4 (13,3%) – блокаторы медленных кальциевых каналов, 6 (20%) – тиазидные диуретики. В группе сравнения количество пациентов, принимающих иАПФ составило 4 (13,3%), АРА – 3 (10%), бета-адреноблокаторы – 2 (6,7%), статины – 2 (6,7%), сахароснижающие

– 3 (10%), БМКК – 4 (13,3%), тиазидные диуретики – 5 (16,7%). Статистически значимых различий между обеими группами не отмечалось.

Таблица 2.2 – Характеристика сопутствующей терапии у пациентов исследуемых групп

Класс препарата	Группа с ЛПЗ, n=30	Группа без ЛПЗ, n=30	Статистический показатель
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (n, %)	6 (20)	4 (13,3)	p>0,05
Антагонисты рецепторов ангиотензина II (n, %)	2 (6,7)	3 (10)	p>0,05
Бета-адреноблокаторы (n, %)	3 (10)	2 (6,7)	p>0,05
Статины (n, %)	2 (6,7)	2 (6,7)	p>0,05
Сахароснижающие препараты (n, %)	4 (13,3)	3 (10)	p>0,05
Блокаторы медленных кальциевых каналов (n, %)	4 (13,3)	4 (13,3)	p>0,05
Тиазидные диуретики (n, %)	6 (20)	5 (16,7)	p>0,05

Подводя итог сравнительного анализа материалов, используемых в исследовании, можно констатировать наличие коморбидного фона у пациентов обеих групп. При детальном анализе исследуемых групп, пациенты были сопоставимы по возрасту, половому составу, факторам риска ССЗ и характеру проводимой терапии сопутствующих заболеваний.

2.2.2 Частная характеристика пациентов из группы ЛПЗ

Количество пациентов с лимфомой Ходжкина – 8 (26,7%) из них регистрировалось 3 (10%) пациента со II стадией заболевания по классификации Ann Arbor [111-112], 2 (6,7%) пациента – с III стадией, 3 (10%) больных с IV стадией. Согласно шкале ECOG [113], 2 (6,7%) больных не отмечали снижения

активности (0 баллов), 3 (10%) пациентов были неспособны выполнять тяжелую физическую работу (1 балл), 3 (10%) больных были способны к самообслуживанию, но не могли выполнять привычную работу (2 балла). Согласно сумме баллов международного прогностического индекса (Таблица 1.3) у 6 (20%) пациентов с ЛХ отмечался низкий риск рецидива (сумма баллов <3), у 2 (6,7%) – высокий риск рецидива ≥ 3 баллов). Низкий кардиоонкологический риск [2] регистрировался у 5 (16,7%) пациентов с ЛХ, средний – у 3 (10%). Пациентов с высоким риском не отмечалось.

Также в исследовании приняло участие 22 (73,3%) неходжкинскими В-клеточными лимфомами. У 2 (6,7%) пациентов регистрировалась I стадия по шкале Ann Arbor, у 5 (16,7%) – II, III стадия – у 5 (16,7%) больных, IV – у 10 (33,3%) пациентов с НХЛ. По шкале ECOG у 4 (13,3%) пациентов с НХЛ было 0 баллов (не отмечалось снижения активности), у 14 (46,7%) пациентов отмечалось умеренное снижение толерантности к физической нагрузке (1 балл), 4 (13,3%) больных не могли выполнять привычную работу (2 балла). Согласно МПИ, у 6 (20%) отмечался низкий риск рецидива (0-1 балл), у 13 (43,3%) – средний (2-3 балла), у 3 (10%) – высокий риск (4-5 баллов). Низкий кардиоонкологический риск регистрировался у 10 (33,3%) пациентов, умеренный – у 10 (33,3%), у 2 (6,7%) больных был высокий риск КО-осложнений. Данные представлены в Таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Характеристика течения лимфопролиферативных заболеваний у пациентов основной группы

Признак заболевания	Лимфопролиферативные заболевания (n=30)	
	Лимфома Ходжкина (n=8)	Неходжкинские лимфомы (n=22)
Стадия заболевания по Ann Arbor (n, %)	I ст. – 0 (0) II ст. – 3 (10) III ст. – 2 (6,7) IV ст. – 3 (10)	I ст. – 2 (6,7) II ст. – 5 (16,7) III ст. – 5 (16,7) IV ст. – 10 (33,3)
Балл по шкале ECOG (n, %)	0 – 2 (6,7) 1 – 3 (10) 2 – 3 (10) 3 – 0 (0)	0 – 4 (13,3) 1 – 14 (40) 2 – 4 (13,3) 3 – 0 (0)

Продолжение Таблицы 2.3

Международный прогностический индекс (n, %)*	Низкий – 6 (20) Высокий – 2 (6,7)	Низкий – 6 (20) Средний – 13 (43,3) Высокий – 3 (10)
Исходный кардиоонкологический риск (n, %)	Низкий – 5 (16,7) Промежуточный – 3 (10) Высокий – 0 (0)	Низкий – 10 (33,3) Промежуточный – 10 (33,3) Высокий – 2 (6,7)
Примечание: *для лимфомы Ходжкина использовался МПИ международный прогностический индекс в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению Лимфомы Ходжкина (утв. Минздравом России) [40]. Для неходжкинских лимфом использовался Международный прогностический индекс (PI) для агрессивных неходжкинских лимфом и Международный прогностический индекс фолликулярных лимфом (FLPI) для фолликулярных неходжкинских лимфом.		

Пациентам с ЛПЗ проводилось специфическое лечение стандартными курсами ПХТ (Таблица 2.4). Преимущественно проводились антрациклин-содержащие курсы (26 пациентов – 86,7%): R-CHOP у 18 (60%) пациентов по поводу НХЛ, ABVD у 4 (13,3%) и BEACOPP-14 у 4 (13%) больных для лечения ЛХ. Неантрациклиновые курсы проводились больным с НХЛ: R-CVP у 3 (10%) и RB у 1 (3,3%) пациентов. Средняя кумулятивная доза АА после 3 курсов составила 300 [285; 360] мг, после 6 – 570 [555; 585] мг, соответственно, в ходе лечения были достигнуты критерии кардиотоксической дозы [2].

Таблица 2.4 – Схемы полихимиотерапии для пациентов группы ЛПЗ

Название схемы ПХТ	Комбинация препаратов	Доза препарата, мг/м ²	День введения, способ
Антрациклин-содержащие схемы ПХТ – 26 пациентов (86,7%)			
R-CHOP, n=18 (60%)	Ритуксимаб	375	0, в/в
	Циклофосфан	750	1, в/в
	Доксорубицин	50	1, в/в
	Винкристин/Винбластин	1,4/5,0	1, в/в
	Преднизолон	60	1-5, per os
ABVD, n=4 (13,3%)	Доксорубицин	25	1 и 15, в/в
	Блеомицин	10	1 и 15, в/в
	Винбластин	6	1 и 15, в/в
	Дакарбазин	375	1 и 15, в/в

Продолжение Таблицы 2.4

BEACOPP-14, n=4 (13,3%)	Блеомицин	10	8, в/в
	Этопозид	100	1-3, в/в
	Доксорубицин	25	1, в/в
	Циклофосфан	650	1, в/в
	Винкристин	1,4	8, в/в
	Прокарбазин	100	1-7, per os
	Преднизолон	40	1-14, per os
Не Антрациклин-содержащие схемы ПХТ – 4 пациента (13,3%)			
R-CVP, n=3 (10%)	Ритуксимаб	375	0, в/в
	Циклофосфан	400	1-5, в/в
	Винкристин/Винбластин	1,4/5,0	1, в/в
	Преднизолон	60	1-5, per os
RB, n=1 (3,3%)	Ритуксимаб	375	0, в/в
	Бендамустин	90	1-2, в/в
Примечание: в/в – внутривенно, per os – внутрь.			

2.3 Дизайн исследования

Проведено открытое проспективное обсервационное когортное клиничко-лабораторное исследование на базе отделения гематологии и кардиологии УКБ № 1 ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Кафедра госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского. Наглядно дизайн исследования отражен на Рисунке 2.1.

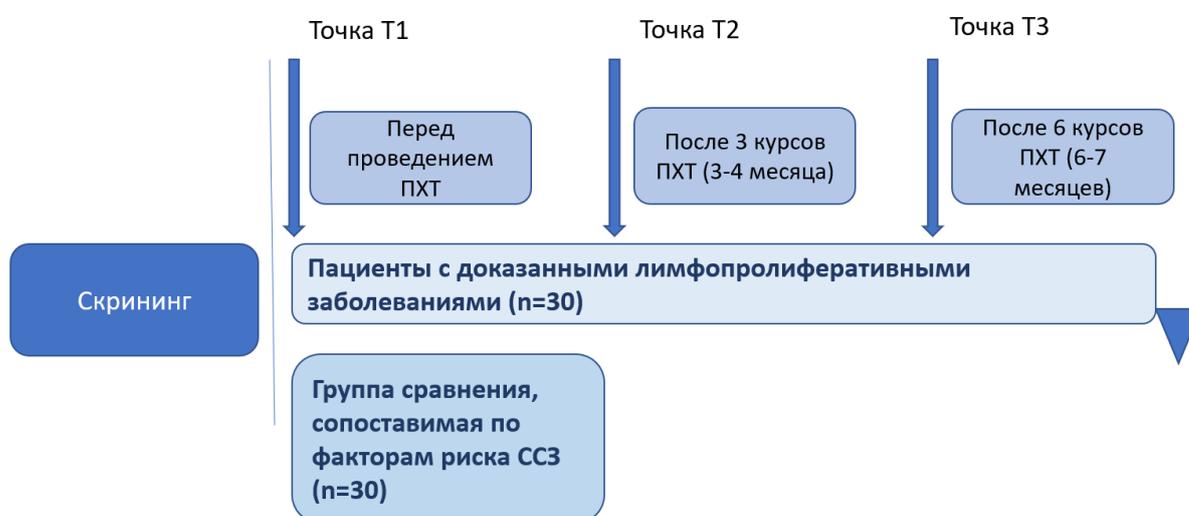


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Всей когорте исследуемых пациентов было проведено лабораторное и инструментальное обследование исходно (что соответствовало точке анализа 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, ГГТ, ЩФ, данных липидного профиля, электролитов (K⁺, Na⁺); оценка острофазных показателей с определением СРБ, ферритина, ЛДГ, электрофореза белков сыворотки (глобулиновых фракций), фибриногена; ЭКГ; специальное обследование – Холтеровское мониторирование ЭКГ и ЭХО-КГ в режиме speckle-tracking. Затем пациентам из группы ЛПЗ вышеуказанные тесты исследовались в динамике: все параметры после 3 курса ПХТ (точка анализа T2) и после 6 курса ПХТ (точка анализа T3). Данные сроки были обусловлены «Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний» [43], согласно которым после 3 и 6 курса ПХТ проводится оценка проводимой терапии и принятие решения о дальнейшей терапевтической тактике.

2.4 Методы обследования

2.4.1 Общеклиническое обследование

Всем пациентам проводилось клиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни; физикальный осмотр с оценкой антропометрических данных, уровня АД, ЧСС, ЧДД, размеров и консистенции лимфоузлов, размеров селезенки, печени, состояния мышечной, костной, легочной, сердечно-сосудистой, пищеварительной систем (при помощи методов пальпации, перкуссии, аускультации).

2.4.2 Лабораторная диагностика

Оценка лабораторных тестов проводилась на базе Межклинической биохимической лаборатории централизованной лабораторно-диагностической службы лабораторно-гемотрансфузиологического комплекса Клинического Центра Сеченовского Университета.

Общеклиническое лабораторное обследование.

1. Клинический анализ крови – для оценки уровня лейкоцитов, абсолютного числа нейтрофилов, тромбоцитов, гемоглобина, определения СОЭ.
2. Общий анализ мочи.
3. Биохимический анализ крови – с исследованием глюкозы плазмы крови натощак, уровня креатинина, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, данных липидного профиля, электролитов (K⁺, Na⁺)
4. Оценка маркеров воспаления с исследованием уровней СРБ, ферритина, ЛДГ, электрофореза белков сыворотки (глобулиновых фракций), фибриногена.
5. Оценка прогностического индекса для пациентов с ЛХ и НХЛ.
6. Оценка риска фатальных СС-событий по шкале SCORE [109] для пациентов с ЛХ и НХЛ и группы без ЛПЗ со сходными факторами риска ССЗ на момент включения в исследование.

2.4.3 Общие инструментальные методы диагностики

1. Электрокардиография (ЭКГ) – определение биоэлектрической активности миокарда в покое. Исследование проводилось с помощью аппарата SHILLER AT-5 (Швейцария) в 12-ти отведениях. Оценивали ритм в покое, ЧСС (ЧЖС), амплитуду зубцов R, интервалы PQ, QRS, QT, QTc, нарушения ритма и проводимости, изменения конечной части желудочкового комплекса (динамика сегмента ST).

2. Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием препаратом Йогексол (Omnipaque®) – оценивались наличие и выраженность лимфаденопатии, очагово-инфильтративные изменения ткани легких, наличие выпота в полости перикарда, размеры и структура печени, селезенки, почек в группе ЛПЗ с целью оценки лимфопролиферации и стадирования процесса.

3. УЗИ органов брюшной полости и почек – оценивались наличие и степень лимфаденопатии, размеры селезенки, наличие и выраженность правожелудочковой сердечной недостаточности (расширение НПВ, гепатомегалия, жидкость в брюшной полости), а также отсутствие органической патологии почек в группе ЛПЗ с целью оценки лимфопролиферации и стадирования процесса.

2.4.4 Специальные инструментальные методы исследования

Для оценки структурно-функциональных изменений миокарда левого предсердия всем пациентам проводились:

1. 24-часовое мониторирование ЭКГ по Холтеру (СМ-ЭКГ) проводилось с помощью аппарата SHILLER MT-100 (Швейцария). По результатам исследования был проведен анализ ритма и его вариабельности, ЧСС сокращений в дневное время и ночью, а также выявление преходящих нарушений ритма и проводимости, изменений конечной части желудочкового комплекса в покое и при физической нагрузке.

2. Эхокардиография – метод ультразвукового исследования, оценивающий структурные и функциональные изменения миокарда. Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась согласно протоколу, принятым в лаборатории электрофизиологии и нагрузочных тестов «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», в соответствии со стандартом проведения ТТЭхоКГ у взрослых [114]. ЭхоКГ выполняли на ультразвуковом приборе экспертного класса VIVID E95 (GE Company, Boston, MA, USA) мультисекторным матричным

датчиком M5Sc-D 1,4-4,6 МГц с одновременной регистрацией одного отведения ЭКГ на мониторе ультразвукового сканера. Частота кадров серошальных изображений составляла не менее 40 кадров в минуту. Кинопетли сохраняли в памяти модуля EchoPAC Software Only (версия 204) для дальнейшей обработки данных.

Оценивались следующие параметры:

1) Стандартное эхокардиографическое исследование:

- объемы левого (ЛП) и правого предсердий (ПП) по Simpson в конце систолы ЛЖ (N до 65 мл у мужчин, до 52 мл у женщин);
- передне – задний размер ЛП (N 2,9-4,5 см);
- передне – задний размер ПП (N 2,9-4,5 см);
- конечно – диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) в конце систолы предсердий (N 4,6-5,7 см);
- конечно – систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ) в конце систолы предсердий (N 3,1-4,3 см);
- толщина задней стенки левого желудочка (ЗС ЛЖ) во время диастолы ЛЖ (N 0,6-1,1 см);
- толщина межжелудочковой перегородки левого желудочка (МЖП) во время диастолы ЛЖ (N 0,6 – 1,0 см);
- конечно – систолический объем левого желудочка, индексированный на площадь поверхности тела (КСО/ППТ ЛЖ) (N 12-30 мл/м²);
- конечно – диастолический объем левого желудочка, индексированный к площади поверхности тела (КДО/ППТ ЛЖ) (N 35-75 мл/м²);
- фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (N ≥ 55% по Simpson) из расчета по формуле $ФВ = (КДО - КСО) / КДО$;
- индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) (N 62-94 г/м²);
- с целью определения наличия и степени диастолической дисфункции оценивался показатель E/A – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к максимальной скорости потока в предсердную систолу (N 1-1,5);

- оценка диастолической дисфункции проводилась также с помощью показателя E/e' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (E) к пиковой ранней диастолической скорости в митральном кольце (e') ($N < 8$) [115].
- для оценки наличия и степени легочной гипертензии (ЛГ) оценивалось среднее давление в ЛА (N СДЛА у здоровых добровольцев менее 40 мм рт.ст.);
- исключение наличия зон нарушения локальной сократимости (визуально);
- оценка наличия патологии клапанного аппарата (средний градиент давления, степень регургитации), патологии перикарда.

2) Оценка деформации левого предсердия проводилась с помощью программы Automated Function Imaging (AFI): анализировались изображения, полученные из апикального доступа в четырех- и двухкамерной проекциях. Референтной точкой был выбран зубец R на ЭКГ. Проводилась автоматическая трассировка миокарда ЛП путем установки базальных точек и точки купола предсердия, учитывая его подковообразную форму. При необходимости выполнялась коррекцию контура.

Оценивались следующие параметры (Таблица 2.5) [6, 116].

Таблица 2.5 – Параметры, исследуемые при оценке структуры и функций левого предсердия

Параметр	Норма
Структура миокарда ЛП	
Максимальный объем ЛП, индексированный к ППТ ($LAVi_{max}$)	$26,8 \pm 4,8$, мл/м ²
Минимальный объем ЛП, индексированный к ППТ ($LAVi_{min}$)	$12, \pm 3,9$, мл/м ²
Объем ЛП перед систолой предсердия, индексированный к ППТ ($LAVi_{pre-A}$)	$18,3 \pm 5,5$, мл/м ²

Продолжение Таблицы 2.5

Функции левого предсердия	
Продольная деформация ЛП в резервуарную фазу (LA strain reservoir)	≥ 39 %
Продольная деформация ЛП в кондуитную фазу (LA strain conduit)	≥ 23 %
Продольная деформация ЛП в фазу активного сокращения (LA strain booster pump)	≥ 17 %
Глобальная продольная деформация ЛП GLS LA	38 ± 8 , %
Общая фракция выброса ЛП (LA total emptying fraction)	55 ± 7 %
Пассивная фракция выброса ЛП (LA passive EmF)	32 ± 6 %
Активная фракция выброса ЛП (LA active EmF)	34 ± 7 %

3) Исходная оценка кардиоонкологического риска при применении антрациклин-содержащих курсов ПХТ.

Исследовательской группой кардиоонкологии Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов в сотрудничестве с Международным обществом кардиологов разработана шкала по оценке стратификации рисков при применении антрациклин-содержащей ПХТ (Таблица 2.6) [11].

Низкий риск – отсутствие ФР ИЛИ 1 средний ФР

Промежуточный риск – 2-4 средних ФР

Высокий риск – ≥ 5 средних ФР ИЛИ любой высокий ФР

Очень высокий риск – любой очень высокий ФР.

Таблица 2.6 – Исходная оценка кардиоонкологического риска при применении антрациклин-содержащих курсов ПХТ

Фактор риска	Риск	Уровень доказательности
Предшествующие сердечно-сосудистые заболевания		
Сердечная недостаточность или кардиомиопатия	Очень высокий	В
Тяжелые клапанные пороки	Высокий	С
Инфаркт миокарда или предшествующая коронарная реваскуляризация (ЧКВ или АКШ)	Высокий	С
Стабильная стенокардия	Высокий	С
Исходная ФВ ЛЖ <50%	Высокий	В
ФВ ЛЖ 50-54% (промежуточная ФВ)	Промежуточный	С
Сердечные биомаркеры (при наличии)		
Исходно повышенный уровень тропонина	Промежуточный	С
Исходно повышенный уровень BNP или NT-proBNP	Промежуточный	С
Демографические факторы и ФР ССЗ		
Возраст ≥ 80 лет	Высокий	В
Возраст 65-79 лет	Промежуточный	В
Артериальная гипертензия*	Промежуточный	В
Сахарный диабет**	Промежуточный	С
Хроническая болезнь почек***	Промежуточный	С
Предшествующая терапия рака препаратами с кардиотоксическими эффектами		
Предшествующая терапия АА	Высокий	В
Воздействие лучевой терапии на левую половину грудной клетки или средостение	Высокий	С
Предшествующая неантрациклиновая ХТ	Промежуточный	С
Факторы риска, связанные с образом жизни		
Курильщик или значительный стаж курения	Промежуточный	С
Ожирение (ИМТ >30)	Промежуточный	С
Примечание: * САД >140 мм.рт.ст или ДАД >90 мм.рт.ст либо на фоне проводимой антигипертензивной терапии. ** HbA1c >7,0% или 53 ммоль/моль либо на фоне проводимой сахароснижающей терапии. *** Расчетная СКФ <60 мл/мин/1,73м ² .		

2.5 Статистическая обработка данных

Статистический анализ был проведен с использованием программного пакета SPSS Statistics для MacOS и включал в себя описательную и статистическую части. Качественные показатели представлены в виде процентов. Для определения вида распределения количественных признаков был использован критерий Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При неправильном распределении данных, результаты представлялись в виде медианы, значений 25- и 75-го перцентилей (межквартильный размах) ($Me (Lq; Uq)$). Качественные показатели выражались в процентах. Корреляционный анализ выполнялся для выявления взаимосвязи изучаемых количественных признаков. Сила и направление связи оценивалась с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Достоверность динамики показателей связанных групп оценивалась с помощью критерия Вилкоксона для парных измерений. При ненормальном распределении применялся U-критерий Манна-Уитни для сравнения количественных признаков. Статистическая значимость межгрупповых различий оценивалась с применением критерия χ^2 . Статистическая достоверность определялась при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Сравнительный анализ основных исходных клинических, лабораторных и инструментальных параметров у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и группы сравнения, сопоставимой с основной по факторам риска

3.1.1 Общая и лабораторная характеристики пациентов исследуемых групп

Средний возраст пациентов группы ЛПЗ составил 52 [36; 65] лет, группы сравнения – 49 [39; 59] лет ($p = 0,08$). Исследуемые группы больных были сопоставимы по характеру сопутствующей патологии и получаемой сопроводительной терапии. Дополнительные лабораторные характеристики включенных в исследование пациентов отражены в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Клинико-лабораторные характеристики пациентов в исследуемых группах

Исследуемая характеристика	Группа с ЛПЗ, n=30	Группа без ЛПЗ, n=30	Статистический показатель
Средний возраст (лет)	52 [36; 65]	49 [39; 59]	$p=0,082$
Пол, М (n, %)	19 (63,3)	19 (63,3)	$p>0,999$
Уровень глюкозы (N 3,3-5,9 ммоль/л)	5,37 [4,88; 6,25]	5,4 [4,91; 6,12]	$p=0,230$
Уровень креатинина (N 53,0-97,0 мкмоль/л)	89,36±21,53	76,11±21,6	$p=0,069$
СКФ (MDRD) (N 85-135/мл/мин/1,73 м ²)	85 ± 20	100 ± 21	$p=0,06$
Уровень общего холестерина (N 3,2-5,6 ммоль/л)	4,68 ± 1,19	3,9 ± 0,12	$p=0,41$

Продолжение Таблицы 3.1

Уровень ЛПНП (N 2,0-4,2 ммоль/л)	3,03 ± 0,98	2,0 ± 0,17	p=0,81
Уровень ЛПВП (N ≥1 ммоль/л)	1,08 [0,78 – 1,40]	1,2 [0,81; 1,32]	p=0,621
Уровень триглицеридов (N <1,7 ммоль/л)	1,21 [0,86 – 1,35]	1,06 [0,74; 1,13]	p=0,582
Лейкоциты (N 4,0-11,0*10 ⁹ клеток/л)	7,2 [5,89; 10]	6,9 [6,12; 7,51]	p=0,490
АЧН (N 1,5-8,9*10 ⁹ клеток/л)	4,6 [2,83; 6,21]	4,25 [3,92; 5,75]	p=0,670
Гемоглобин (N 120-160 г/л)	130±20,0	136±16,0	p=0,34
Тромбоциты (N 180-320*10 ⁹ клеток/л)	261±137	238±152	p=0,075
Примечание: количественные данные представлены как среднее значение±стандартное отклонение при условии нормального распределения данных и как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль) при ненормальном распределении выборки. p-значение – сравнения групп ЛПЗ до ПХТ и группы сравнения (критерий Манна-Уитни).			

Анализ полученных результатов показал, что уровень глюкозы в группах ЛПЗ и сравнения значимо не отличался (5,37 [4,88; 6,25] против 5,4 [4,91; 6,12], p=0,230). Также не было статистической разницы между уровнем креатинина и СКФ в двух группах (p>0,05), однако, у пациентов с ЛПЗ креатинин был выше, чем в сравниваемой группе, хотя и не превышал нормальные значения (89,36±21,53 мкмоль/л против 76,11±21,6 мкмоль/л), аналогично с СКФ (85±20 мл/мин/1,73 м² против 100±21 мл/мин/1,73 м²).

Уровень холестерина, ЛПНП и триглицеридов у больных ЛПЗ был выше, чем в группе сравнения, однако, статистически это не было значимо и не превышало референсных значений (холестерин 4,68 ± 1,19 против 3,9 ± 0,12, p=0,41, ЛПНП – 3,03 ± 0,98 против 2,0 ± 0,17, p=0,81, триглицериды 1,21 [0,86 – 1,35] против 1,06 [0,74; 1,13] соответственно), что может свидетельствовать о том, что у пациентов с

лимфопролиферативными заболеваниями исходно имеется тенденция к дислипидемии как проявление активности опухолевого процесса.

Сравнительный анализ не выявил различий между исходным уровнем лейкоцитов ($p=0,49$), абсолютным числом нейтрофилов ($p=0,67$), гемоглобином ($p=0,34$) и тромбоцитами ($p=0,075$) в исследуемых группах.

В рамках исследования проводился сравнительный анализ активности острофазовых показателей у больных с ЛПЗ до начала ПХТ и группы без ЛПЗ, но со схожими ФР ССЗ (Таблица 3.2). На момент включения в исследование у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями уровень СОЭ был в пределах референсных значений, однако, был выше такового в группе сравнения (12,5 [8; 23] против 7,5 [4,3; 10,3], $p = 0,001$). Отмечалось повышение С-реактивного белка в основной группе (8 мг/л при норме до 5 мг/л, статистически уровень СРБ в группе без ЛПЗ был выше, чем в группе сравнения (8 [3; 36] против 3 [2,3; 4], $p = 0,001$). Также выявлены статистически значимые различия уровней ферритина (67,51 [22,32; 273,3] против 55 [48,72; 70,21], $p = 0,003$), ЛДГ (356 [283; 474] в группе ЛПЗ против 213 [176; 321] в группе сравнения, $p = 0,001$), и фибриногена (3,7 [2,88; 5,98] против 3,3 [2,5; 3,8], $p=0,025$), несмотря на то, что данные маркеры находились в пределах нормальных значений.

Таблица 3.2 – Исходные значения острофазовых показателей в исследуемых группах

Параметры	Группа с ЛПЗ, n=30	Группа без ЛПЗ, n=30	Статистический показатель
СОЭ, N 2-16 мм/час (по Панченкову)	12,5 [8; 23]	7,5 [4,3; 10,3]	$p = 0,001$
СРБ, N 0-5 мг/л	8 [3; 36]	3 [2,3; 4]	$p = 0,001$
Ферритин, N 7-200 нг/мл	67,51 [22,32; 273,3]	55 [48,72; 70,21]	$p = 0,003$
ЛДГ, N 240-480 ед/л	356 [283; 474]	213 [176; 321]	$p = 0,001$
α 1-глобулин, N 2.9- 4.9 %	3,82 [3; 6,25]	3,6 [3,1; 4,4]	$p = 0,36$
α 2-глобулин, N 7,1- 11,8 %	8,3 [6,9; 12]	9,5 [8; 10,7]	$p = 0,8$

Продолжение Таблицы 3.2

β-глобулин, N 7.9-13.7 %	9,3 [7,8; 10,8]	9,85 [8,3; 12,4]	p = 0,52
γ-глобулин, N 11.1-18.8 %	12,85 [10,7; 14,7]	14,3 [12,9; 15,8]	p= 0,03
Фибриноген, N 1,8-4,0 г/л	3,7 [2,88; 5,98]	3,3 [2,5; 3,8]	p = 0,025
Примечание: данные представлены в виде Me (25-й процентиль; 75-процентиль) с учетом ненормального распределения данных выборки; р-значение – сравнения групп ЛПЗ до ПХТ и группы сравнения (критерий Манна-Уитни).			

Отмечено, что в группе ЛПЗ уровень гамма-глобулина был ниже, чем в группе пациентов без лимфопролиферативных заболеваний (12,85 [10,7; 14,7] у пациентов с ЛПЗ против 14,3 [12,9; 15,8] у больных из группы сравнения, p= 0,03).

Статистически значимых отличий между двумя группами по уровню альфа1, альфа2 и бета-глобулиновых фракций белка отмечено не было (p>0,05).

3.1.2 Сравнение исходных стандартных эхокардиографических параметров изучаемых групп

По результатам сравнительного анализа исследуемых групп отмечались статистически значимые изменения в таких эхокардиографических показателях, как фракция выброса ЛЖ (60,2 [59,5; 62,5] в группе ЛПЗ против 64,2 [63,4; 65,0] в группе сравнения, p<0,001), толщина задней стенки ЛЖ (в основной группе толщина ЗС составила 0,94 ± 0,11, а в группе сравнения 0,8 ± 0,1 см, p=0,001), межжелудочковой перегородки (0,97 ± 0,14 в группе ЛПЗ против 0,9 ± 0,1 у пациентов без ЛПЗ, сопоставимых по ФР ССЗ, p=0,002), а также между показателями индекса массы миокарда левого желудочка: 81,3 [69,4; 88,4] в группе ЛПЗ и 70,0 [59,8; 75,1] в группе сравнения (p=0,004), хотя все вышеуказанные параметры находились в пределах нормальных значений. Наблюдались значимые различия в отношении максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к пиковой ранней диастолической скорости в митральном кольце

(E/e'): у больных лимфопролиферативными заболеваниями этот показатель был выше нормы и составил 8,11 [7,25; 8,86], у пациентов из группы сравнения – в пределах референсных значений – 5,7 [5,2; 6,9], $p < 0,001$.

Статистически значимых различий по таким стандартным эхокардиографическим параметрам, как конечный диастолический объем ЛЖ, индексированный к ППТ, конечный систолический объем, индексированный к ППТ, конечный диастолический размер ЛЖ и отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к максимальной скорости потока в предсердную систолу (E/A) получено не было ($p > 0,05$). Данные представлены в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Исходные параметры стандартных эхокардиографических показателей функции левого желудочка

Параметры	Группа с ЛПЗ, n=30	Группа без ЛПЗ, n=30	Статистический показатель
ФВ ЛЖ, N ≥ 55 , %	60,2 [59,5; 62,5]	64,2 [63,4; 65,0]	$p < 0,001$
КДО/ППТ ЛЖ, N – 35–75 мл/м ²	45,7 [41,0; 53,6]	45,2 [41,9; 50,7]	$p = 0,105$
КСО/ППТ ЛЖ, N – 12–30, мл/м ²	16,9 [14,6; 20,7]	16,9 [14,6; 19,5]	$p = 0,773$
КДР ЛЖ, N – 3,9–5,9, см	4,8 [4,4; 5,1]	4,6 [4,3; 4,8]	$p = 0,888$
ЗС ЛЖ, N < 1,0 см	0,94 \pm 0,11	0,8 \pm 0,1	$p = 0,001$
МЖП, N < 1,0 см	0,97 \pm 0,14	0,9 \pm 0,1	$p = 0,002$
E/e', N < 8	8,11 [7,25; 8,86]	5,7 [5,2; 6,9]	$p < 0,001$
E/A, N – 1-1,5	1,3 [0,8; 1,4]	1,5 [1,2; 1,7]	$p = 0,052$
ИММ ЛЖ, N – 62-94 г/м ²	81,3 [69,4; 88,4]	70,0 [59,8; 75,1]	$p = 0,004$
Примечание: количественные данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение при условии нормального распределения данных и как медиана (25-й перцентиль; 75-й перцентиль) при ненормальном распределении выборки. p-значение – сравнения групп ЛПЗ до ПХТ и группы сравнения (критерий Манна-Уитни).			

Таким образом, несмотря на отсутствие исходных данных за значимые нарушения сократимости миокарда, у пациентов с ЛПЗ до ПХТ уже имеются

признаки диастолической дисфункции ЛЖ (увеличение отношения E/e'), утолщение ЗС и МЖП, и увеличение ИММ ЛЖ), что может являться проявлением основного заболевания, а не влияния факторов риска ССЗ.

3.1.3 Сравнение исходных параметров структуры и функции левого предсердия исследуемых групп

По результатам сравнительного анализа структурных показателей левого предсердия было отмечено, что в группе ЛПЗ максимальный объем ЛП, индексированный к ППТ ($LAVi_{max}$), минимальный объем ЛП, индексированный к ППТ ($LAVi_{min}$) и объем ЛП перед систолой предсердия, индексированный к ППТ ($LAVi_{pre-A}$) исходно были выше по сравнению с группой контроля, хотя статистически значимая разница отмечалась только у параметра $LAVi_{pre-A}$ (17,7 [14,6; 21,35] против 14,6 [12,5; 18,2], $p = 0,044$). Данные представлены в Таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Исходные параметры структуры левого предсердия

Параметры	Группа с ЛПЗ, n=30	Группа без ЛПЗ, n=30	Статистический показатель
$LAVi_{max}$, N – 26,8 ± 4,8, мл/м ²	23,7 [19,8; 29,7]	21,6 [18,75; 25,8]	$p = 0,9$
$LAVi_{pre-A}$, N – 18,3 ± 5,5, мл/м ²	17,7 [14,6; 21,35]	14,6 [12,5; 18,2]	$p = 0,044$
$LAVi_{min}$, N – 12, ± 3,9, мл/м ²	9,4 [8,3; 12,5]	9,9 [8,3; 14,6]	$p = 0,2$

В ходе сравнения функциональных параметров ЛП регистрировалось снижение деформации левого предсердия фазы активного сокращения (LA strain booster pump): при норме $\geq 17\%$ у больных из группы ЛПЗ данный показатель составил 13,9 [9; 16], в группе сравнения 14,8 [11,7; 16,9], при этом, согласно статистическому анализу, отмечались значимые отличия между двумя группами ($p=0,01$).

Также выявлено исходное снижение деформации ЛП фазы резервуар (LA strain reservoir) в обеих группах, при этом, показатель был ниже у пациентов с ЛПЗ: 30,5 [25; 41]% против 32,5 [26; 37]%, и фазы кондуит (LA strain conduit), где значения были ниже у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями: 17 [13; 24] против 19 [12; 24]%, хотя статистических различий ни при сравнении LA strain reservoir, ни LA strain conduit обнаружено не было.

Пассивная фракция выброса ЛП, несмотря на нормальные значения, у больных ЛПЗ исходно была ниже, чем в группе сравнения: 26,5 [22; 32,5] против 31 [22; 39], статистически значимой разницы между данными показателями выявлено не было ($p=0,23$).

Активная фракция выброса ЛП, общая фракция опорожнения, глобальная продольная деформация ЛП (GLS LA) не различались между собой в группах сравнения и ЛПЗ ($p>0,05$) (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Исходные параметры функций левого предсердия

Параметры	Группа с ЛПЗ, n=30	Группа без ЛПЗ, n=30	Статистический показатель
ЛП фаза резервуар			
LA TotEF, N – 55 ± 7, %	55 [50; 62]	56 [55; 61]	p = 0,21
LA strain reservoir, N ≥ 39, %	30,5 [25; 41]	32,5 [26; 37]	p = 0,375
ЛП фаза кондуит			
LA PassEF, N – 32 ± 6, %	26,5 [22; 32,5]	31 [22; 39]	p = 0,23
LA strain conduit, N ≥ 23, %	17 [13; 24]	19 [12; 24]	p = 0,3
ЛП фаза активного сокращения			
LA ActEF, N – 34 ± 7, %	39 [30; 46]	37 [28,5; 42]	p = 0,6
LA strain booster pump, N ≥ 17, %	13,9 [9; 16]	14,8 [11,7; 16,9]	p = 0,01
GLS LA, N – 38 ± 8, %	33,6 [25; 41]	33,5 [25,6; 39,9]	p = 0,89

3.1.4 Сравнение параметров холтеровского мониторирования ЭКГ у пациентов исследуемых групп

У пациентов групп ЛПЗ и сравнения оценивались показатели ХМ-ЭКГ, отражающие дисфункцию левого предсердия: количество одиночных наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ) и эпизоды наджелудочковой тахикардии (НЖТ) (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Исходные параметры холтеровского мониторирования ЭКГ в исследуемых группах

Параметры	Группа с ЛПЗ, n=30	Группа без ЛПЗ, n=30	Статистический показатель
Средняя суточная ЧСС (n)	80,2 ± 11,7	78.4 ± 12.6	p = 0,56
Среднее количество одиночных НЖЭ (n)	25,5 [7,0; 213,0]	8,0 [3,0; 21,0]	p = 0,07
Наджелудочковая тахикардия (n)	16 (53)	6 (20)	p = 0,02

Примечание: количественные данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение при условии нормального распределения данных и как медиана (25-й перцентиль; 75-й перцентиль) при ненормальном распределении выборки, а также абсолютных чисел и процентов; p-значение – сравнения групп ЛПЗ до ПХТ и группы сравнения (критерий Манна-Уитни).

У всех больных основной группы и группы сравнения регистрировался синусовый ритм, трепетание или фибрилляция предсердий на момент исследования на фоне лечения не развились ни у одного из пациентов группы ЛПЗ. Значимых желудочковых нарушений ритма, синоатриальной, атриовентрикулярной блокады, ишемической динамики, удлинения интервала QTc не выявлено. На момент включения у пациентов с ЛПЗ регистрировалось значимо большее количество одиночных наджелудочковых экстрасистол, чем у пациентов из группы сравнения, хотя статистически значимых различий между данными параметрами отмечено не было: 25,5 [7,0; 213,0] против 8,0 [3,0; 21,0], p=0,007.

Эпизоды наджелудочковой тахикардии в группе ЛПЗ наблюдались значительно чаще (16 (53%) против 6 (20%), $p=0,02$).

Таким образом, у больных ЛПЗ до начала проведения ПХТ было отмечено значимое повышение маркеров системного воспаления, проявления диастолической дисфункции ЛЖ, нарушения структурных и функциональных показателей ЛП, а также большее количество НЖТ, чем в группе сравнения, что можно объяснить проявлением мЛП еще до инициации противоопухолевой терапии.

3.2 Оценка динамики основных исследуемых клинических, лабораторных и инструментальных параметров после первого курса полихимиотерапии у пациентов группы ЛПЗ

Согласно дизайну исследования, пациентам из группы ЛПЗ было проведено 6 курсов ПХТ в соответствии с «Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний» [43] в зависимости от нозологической формы ЛПЗ.

3.2.1 Оценка динамики изменений факторов риска ССЗ и коррекции терапии у пациентов с ЛПЗ в процессе проведения ПХТ

В процессе лечения химиотерапевтическими препаратами отмечено статистически значимое увеличение случаев возникновения артериальной гипертензии: исходно количество больных с повышением цифр АД составляло 11 (36,7%), после 3 курсов ПХТ их количество возросло до 23 (76,7%) человек, а по окончании 6 курсов лечения – 25 (83,3%), $p < 0,001$. Также имело место значимое увеличение количества больных с дислипидемией на фоне противоопухолевой терапии: до начала лечения количество пациентов с гиперхолестеринемией составляло 6 (16,7%), после 3 курсов ПХТ регистрировалось 13 (43,3%) больных, а

после окончания лечения – у половины пациентов из группы наблюдения – 15 (50%), $p < 0,05$.

В ходе динамического наблюдения зарегистрировано нарастание случаев нарушения углеводного обмена у исследуемой группы пациентов: до начала ПХТ количество таких пациентов составляло 4 (13,3%), после 3 курсов – 6 (20%), по окончании курсового лечения – 10 (33,3%), хотя данная динамика была статистически не значима ($p = 0,097$) (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Динамика изменений факторов риска ССЗ до проведения и после 3 и 6 курсов ПХТ у пациентов группы ЛПЗ

Исследуемая характеристика	Группа ЛПЗ, n=30			Статистическая значимость
	До ПХТ (точка T1)	После 3 курсов ПХТ (точка T2)	После 6 курсов ПХТ (точка T3)	
Дислипидемия (n, %)	5 (16,7)	13 (43,3)	15 (50)	$p_{1-2} = 0,023$ $p_{1-3} = 0,012$
Артериальная гипертензия (n, %)	11 (36,7)	23 (76,7)	25 (83,3)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Нарушение углеводного обмена (n, %)	4 (13,3)	6 (20)	10 (33,3)	$p = 0,097$
Примечание: p_{1-2} – разница параметра между первой и второй точками наблюдений; p_{1-3} – разница параметра между первой и третьей точками наблюдений; n- количество наблюдений, p – статистическая значимость оценена с применением теста Вилкоксона.				

На фоне проводимой терапии заметно увеличилось количество больных, принимающих терапию антигипертензивными, ритмурежающими, гиполипидемическими и сахароснижающими препаратами, что, вероятнее всего, обусловлено побочными эффектами противоопухолевой терапии, в частности, глюкокортикостероидов. Так, в ходе динамического наблюдения отмечено статистически значимое увеличение количества пациентов, принимающих иАПФ (6 (20%) исходно против 13 (43,3%) после 3 курсов ПХТ и 15 (50%) по окончании

6 циклов курсового лечения, $p < 0,001$. Возросло число пациентов, принимающих АРА II (исходно 2 (6,7%), после 3 курсов – 6 (20%), после 6 – 7 (23,3%), $p=0,015$). БМКК исходно получало 4 (13,3%) больных с ЛПЗ, в ходе лечения их количество достигло 12 (40%) ($p=0,002$), а число пациентов, получающих тиазидные диуретики до начала программной химиотерапии составляло 6 (20%), после 3 циклов лечения – 12 (40%), после 6 курсов – 17 (56,7%), $p < 0,001$. Отмечалось значимое увеличение количества больных, принимающих ББ: до начала противоопухолевой терапии бета-адреноблокаторы принимало 3 (10%) пациентов, после 3 курсов в связи с развитием ННР их количество возросло до 15 (50%), а после 6 курсов лечения – до 18 (60%), $p < 0,001$.

В ходе лечения значительно увеличилось количество пациентов с дислипидемией (Таблица 3.8), что привело к коррекции данного состояния. Так, исходно статины принимало 2 (6,7%) больных, после 3 курсов ПХТ их количество составило уже 11 (36,7%), а после 6 – 13 (43,3%), $p < 0,001$.

Несмотря на статистически незначимое увеличение числа пациентов с нарушениями углеводного обмена на фоне лечения, количество пациентов, принимающих сахароснижающую терапию, все же увеличилось: до проведения химиотерапии их количество составляло 4 (13,3%), а после окончания циклового лечения достигло 10 (33,3%) ($p=0,009$).

Таблица 3.8 – Динамика изменений в терапии у пациентов группы ЛПЗ с факторами риска ССЗ до проведения и после 3 и 6 курсов ПХТ

Класс препаратов	Группа ЛПЗ, n=30			Статистическая значимость
	До ПХТ (точка T1)	После 3 курсов ПХТ (точка T2)	После 6 курсов ПХТ (точка T3)	
ИАПФ (n, %)	6 (20)	13 (43,3)	15 (50)	$p < 0,001$ $p_{1-2} = 0,016$ $p_{1-3} = 0,008$
АРА II (n, %)	2 (6,7)	6 (20)	7 (23,3)	$p=0,015$
ББ (n, %)	3 (10)	15 (50)	18 (60)	$p < 0,001$ $p_{1-2} = 0,016$ $p_{1-3} = 0,005$

Продолжение Таблицы 3.8

Статины (n, %)	2 (6,7)	11 (36,7)	13 (43,3)	p < 0,001 p ₁₋₂ = 0,005 p ₁₋₃ = 0,003
Сахароснижающие препараты (n, %)	4 (13,3)	6 (20)	10 (33,3)	p = 0,009 p ₁₋₃ = 0,043
БМКК (n, %)	4 (13,3)	9 (30)	12 (40)	p = 0,002 p ₁₋₃ = 0,014
Тиазидные диуретики (n, %)	6 (20)	12 (40)	17 (56,7)	p < 0,001 p ₁₋₂ = 0,029 p ₁₋₃ = 0,003 p ₂₋₃ = 0,029

3.2.2 Оценка динамики лабораторных характеристик у пациентов группы ЛПЗ до проведения ПХТ, после 3 и 6 курсов программного противоопухолевого лечения

В ходе лечения отмечено значимое повышение концентрации холестерина у пациентов с ЛПЗ: до начала химиотерапии уже имелась тенденция к нарушению обмена липидов, однако, концентрации общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов были в пределах нормальных значений ($4,68 \pm 1,19$ ммоль/л, $3,03 \pm 0,98$ ммоль/л и $1,21 [0,86 - 1,35]$ соответственно); после 3 курсов ПХТ уровень общего холестерина составлял $5,60 \pm 1,26$ ммоль/л, ЛПНП – $3,64 \pm 1,03$, триглицеридов – $1,99 [1,49 - 2,42]$ ммоль/л, а после окончания 6 курсов противоопухолевой терапии данные показатели уже были выше референсных значений: общий холестерин – $6,13 \pm 1,49$ ммоль/л (p < 0,001), ЛПНП $4,16 \pm 1,24$ (p = 0,002) ммоль/л, триглицериды – $2,17 [1,90 - 2,84]$ ммоль/л (p < 0,001). Динамики в отношении ЛПВП не отмечалось (p > 0,05).

На фоне проведения полихимиотерапии отмечалась тенденция к лейкопении ($7,2 [5,89; 10] * 10^9$ клеток/л исходно и $4,65 [3,48; 6,05] * 10^9$ клеток/л после окончания ПХТ (p < 0,001) и нейтропении (до проведения ПХТ абсолютное число нейтрофилов составляло $4,6 [2,83; 6,21] * 10^9$ клеток/л, после 3 курсов лечения – $3,05 [2,18; 3,91] * 10^9$ клеток/л, после 6 – $2,9 [1,78; 3,93] * 10^9$ клеток/л). Также после 3 курсов лечения была выявлена тенденция к снижению гемоглобина ($130 \pm 20,0$ г/л исходно

против 123 ± 13 г/л после 3 циклов ПХТ, $p=0,006$), однако, затем отмечалась нормализация данных показателей. Значимой динамики в отношении количества тромбоцитов, а также, уровня глюкозы и креатинина отмечено не было.

Проявление цитопении (лейко-, нейтропении, анемии) можно рассматривать в рамках цитотоксического действия противоопухолевых препаратов (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Динамика клинико-лабораторных характеристик у пациентов с ЛПЗ до ПХТ, после 3 и 6 курсов лечения

Исследуемая характеристика	Группа ЛПЗ, n=30			Статистическая значимость
	До ПХТ (точка T1)	После 3 курсов ПХТ (точка T2)	После 6 курсов ПХТ (точка T3)	
Уровень глюкозы (N 3,3-5,9 ммоль/л)	5,37 [4,88; 6,25]	5,23 [5; 6,46]	5,6 [5,1; 6,3]	$p=0,613$
Уровень креатинина (N 53,0-97,0 мкмоль/л)	$89,36 \pm 21,53$	$90,06 \pm 14,70$	$87,04 \pm 13,43$	$p=0,135$
СКФ (MDRD) (N 85-135/мл/мин/1,73 м ²)	85 ± 20	84 ± 14	88 ± 15	$P=0,302$
Уровень общего холестерина (N 3,2-5,6 ммоль/л)	$4,68 \pm 1,19$	$5,60 \pm 1,26$	$6,13 \pm 1,49$	$p < 0,001$ $p_{1-2} = 0,008$ $p_{1-3} < 0,001$
Уровень ЛПНП (N 2,0-4,2 ммоль/л)	$3,03 \pm 0,98$	$3,64 \pm 1,03$	$4,16 \pm 1,24$	$p=0,002$ $p_{1-3} = 0,001$
Уровень ЛПВП (N ≥ 1 ммоль/л)	1,08 [0,78 – 1,40]	1,19 [0,89 – 1,44]	1,16 [0,88 – 1,37]	$p=0,870$
Уровень триглицеридов (N $< 1,7$ ммоль/л)	1,21 [0,86 – 1,35]	1,99 [1,49 – 2,42]	2,17 [1,90 – 2,84]	$p < 0,001$ $p_{1-2} = 0,006$ $p_{1-3} < 0,001$

Продолжение Таблицы 3.9

Лейкоциты (N 4,0-11,0*10 ⁹ клеток/л)	7,2 [5,89; 10]	5,04 [3,95; 6,53]	4,65 [3,48; 6,05]	p < 0,001 p ₁₋₂ = 0,008 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,002
АЧН (N 1,5-8,9*10 ⁹ клеток/л)	4,6 [2,83; 6,21]	3,05 [2,18; 3,91]	2,9 [1,78; 3,93]	p=0,002 p ₁₋₂ = 0,017 p ₁₋₃ = 0,007
Гемоглобин (N 120-160 г/л)	130±20,0	123 ± 13	133 ± 10	p=0,006 p ₂₋₃ < 0,001
Тромбоциты (N 180-320*10 ⁹ клеток/л)	261±137	281 ± 114	251 ± 64	p=0,359

3.2.3 Оценка динамики острофазовых маркеров исходно, после 3 и 6 курсов полихимиотерапии у пациентов группы ЛПЗ

На фоне проведения ПХТ отмечено повышение уровня СОЭ после 3 курсов ПХТ (до начала курса ПХТ – 12,5, после 3 курса – 22,5 мм/час), однако, после 6 курсов наблюдалось его снижение до референтных значений (15,5 мм/час), статистически значимой динамики отмечено не было (p=0,115). Уровень ферритина находился в пределах референсов как до, так и после 6 курсов лечения (67,51 [22,32; 273,3] против 73,7 [41,15; 352,25] и против 69,62 [56,8; 225,34] нг/мл соответственно, p=0,176), ЛДГ (p=0,335). Не отмечено значимых изменений и в таких показателях системного воспалительного ответа, как фибриноген (p=0,061), α2-глобулин (p=0,063), оба показателя также не выходили за пределы нормальных значений (Таблица 3.10).

В процессе анализа были отмечены статистически значимое снижение СРБ: до начала проведения ПХТ отмечалось повышение уровня данного белка (8,86 мг/л) с последующим его снижением после 3 и 6 курсов ПХТ до пределов референтных значений (3,1 и 2 мг/л соответственно), (p=0,01). Также интересна динамика в отношении глобулиновых фракций при электрофорезе белков: α1-глобулина (p=0,017), β-глобулина и γ-глобулина (p<0,05). До начала

противоопухолевой терапии все показатели находились в пределах нормы, однако, после лечения отмечалось значимое снижение этих показателей, в частности отмечена существенная гипогаммаглобулинемия (после 3 курса количество γ -глобулина составляло 9 [6; 10,4]%, после 6го – 7,1 [6; 9]%), что можно объяснить возникновением постцитостатического гуморального иммунодефицита (Рисунок 3.1).

Таблица 3.10 – Динамика показателей острофазовых тестов до проведения и после 3 и 6 курсов ПХТ у пациентов группы ЛПЗ

Исследуемая характеристика	Группа ЛПЗ, n=30			Статистическая значимость
	До ПХТ (точка T1)	После 3 курсов ПХТ (точка T2)	После 6 курсов ПХТ (точка T3)	
СОЭ, N 2-16 мм/час (по Панченкову)	12,5 [8; 23]	22,5 [11; 31]	15,5 [8; 32]	p = 0,115
СРБ, N 0-5 мг/дл	8 [3; 36]	3 [2; 8]	2 [1,3; 4,6]	p=0,010 p ₁₋₃ = 0,011
Ферритин, N 7-200 нг/мл	67,51 [22,32; 273,3]	73,7 [41,15; 352,25]	69,62 [56,8; 225,34]	p = 0,176
ЛДГ, N 240-480 ед/л	356 [283; 474]	332 [274; 425]	330 [234; 391]	p = 0,335
α 1-глобулин, N 2.9-4.9 %	3,82 [3; 6,25]	3,57 [3,25; 4]	2,9 [2,7; 3,4]	p=0,017 p ₂₋₃ = 0,028
α 2-глобулин, N 7,1-11,8 %	8,3 [6,9; 12]	7,7 [6,9; 9]	7,4 [6,5; 8]	p = 0,063
β -глобулин, N 7.9-13.7 %	9,3 [7,8; 10,8]	8 [7; 9]	7,4 [5,8; 9]	p <0,001 p ₁₋₂ = 0,037 p ₁₋₃ < 0,001
γ -глобулин, N 11.1-18.8 %	12,85 [10,7; 14,7]	9 [6; 10,4]	7,1 [6; 9]	p <0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ < 0,001
Фибриноген, N 1,8-4,0 г/л	3,7 [2,88; 5,98]	3,9 [3,2; 4,4]	3,6 [3; 4]	p = 0,061

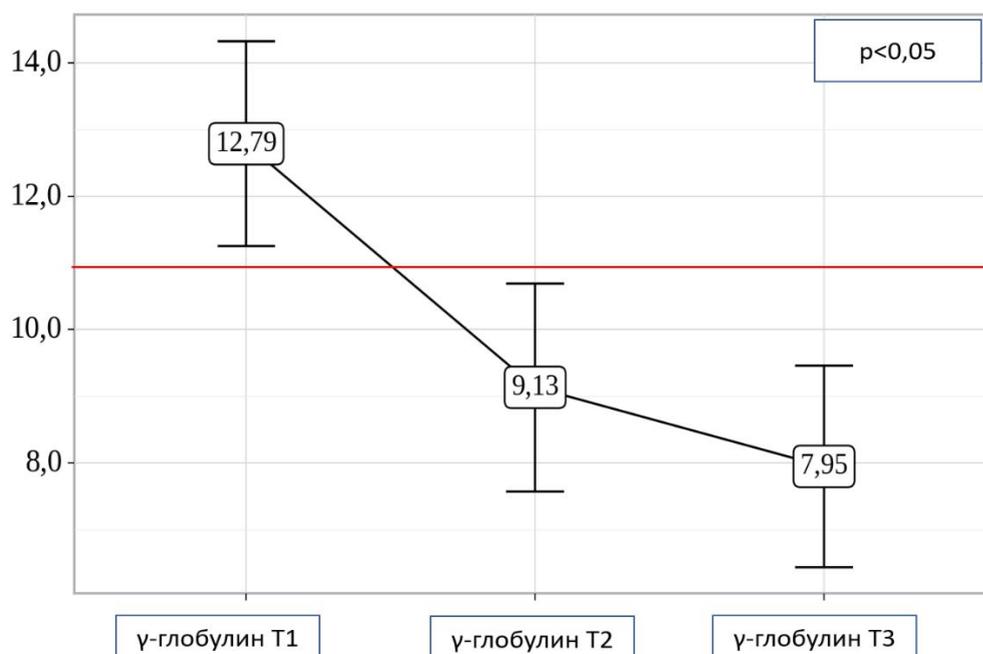


Рисунок 3.1 – Динамика изменений уровня гамма-глобулиновой фракции у пациентов с ЛПЗ на фоне проведения ПХТ

3.2.4 Динамика стандартных эхокардиографических параметров левого желудочка у больных с ЛПЗ до проведения ПХТ и после 3 и 6 курсов противоопухолевого лечения

При оценке изменений эхокардиографических параметров ЛЖ в динамике статистически значимых изменений выявлено не было ($p > 0,05$), все показатели, кроме E/e' , находились в пределах референтных значений. Однако, тенденция к изменениям показателей, все же, отмечалась:

- в ходе исследования было зафиксировано умеренное повышение конечного диастолического объема ЛЖ, индексированного к ППТ (до проведения ПХТ данный показатель составлял $45,7 [41,0; 53,6]$ мл/м², после 6 курсов ПХТ – $48,96 [41,41; 56,25]$ мл/м²;
- отмечена тенденция к утолщению задней стенки ЛЖ ($0,94 \pm 0,11$ см до начала лечения против $0,97 \pm 0,12$ см после 6 курсов химиотерапии) и межжелудочковой перегородки ($0,97 \pm 0,14$ см против $1,01 \pm 0,14$ см);
- отношение E/e' в динамике изменений не претерпело, оставаясь выше несколько референтных значений ($8,11 [7,71; 9,33]$ при норме < 8);

– отмечена тенденция к увеличению индекса массы миокарда ЛЖ (до начала ПХТ ИММ ЛЖ составлял 81,3 [69,4; 88,4] г/м², после 3 курсов – 85,15 [71,81; 94,18] г/м², после 6 – 90,16 [76,99; 100,79] г/м². Данные представлены в Таблице 3.11. Согласно современным рекомендациям [2], критериев асимптомной кардиотоксичности выявлено не было.

Таблица 3.11 – Динамика стандартных эхокардиографических показателей функции левого желудочка до проведения ПХТ, после 3 и 6 курсов химиотерапии у больных с ЛПЗ

Исследуемая характеристика	Группа ЛПЗ, n=30			Статистическая значимость
	До ПХТ (точка Т1)	После 3 курсов ПХТ (точка Т2)	После 6 курсов ПХТ (точка Т3)	
ФВ ЛЖ, N ≥55, %	60,2 [59,5; 62,5]	63,40 [63; 64]	60 [58; 64]	p=0,687
КДО/ППТ ЛЖ, N – 35–75 мл/м ²	45,7 [41,0; 53,6]	42,15 [37,65; 53,77]	48,96 [41,41; 56,25]	p=0,358
КСО/ППТ ЛЖ, N – 12–30, мл/м ²	16,9 [14,6; 20,7]	15,79 [13,72; 20,52]	16,93 [15,72; 20,32]	p=0,881
КДР ЛЖ, N – 3,9–5,9, см	4,8 [4,4; 5,1]	4,9 [4,46; 4,95]	4,7 [4,45 – 5,15]	p=0,711
ЗС ЛЖ, N <1,0 см	0,94 ± 0,11	0,96 ± 0,11	0,97 ± 0,12	p=0,525
МЖП, N <1,0 см	0,97 ± 0,14	0,98 ± 0,16	1,01 ± 0,14	p=0,340
E/e', N <8	8,11 [7,25; 8,86]	7,67 [7,07; 8,57]	8,11 [7,71; 9,33]	p=0,270
E/A, N – 1-1,5	1,3 [0,8; 1,4]	1,2 [0,99; 1,50]	1,16 [1,03; 1,32]	p=0,964
ИММ ЛЖ, N – 62-94 г/м ²	81,3 [69,4; 88,4]	85,15 [71,81; 94,18]	90,16 [76,99; 100,79]	p=0,378

3.2.5 Динамика эхокардиографических параметров структуры и функции левого предсердия после 3 и 6 курсов полихимиотерапии у пациентов группы ЛПЗ

На фоне проведения 6 курсов ПХТ отмечено статистически значимое изменение такого параметра структуры ЛП, как индекс максимального объема левого предсердия ($LAVi_{max}$): до начала ПХТ он составлял 23,4 [19,55 – 29,29] мл/м², после 3 курса – 26,3 [23,57 – 30,6], после 6 – 29,17 [24,09 – 32,68], $p=0,029$, что свидетельствует о развитии дилатации ЛП на фоне проведения противоопухолевой терапии. Изменений показателя $LAVi_{pre-a}$ зафиксировано не было. В динамике регистрировалась тенденция к увеличению индекса минимального объема левого предсердия ($LAVi_{min}$): до начала ПХТ он составлял $11,54 \pm 3,45$ мл/м², после 3 курсов – $13,09 \pm 3,75$ мл/м², по окончании 6 курсов противоопухолевой терапии – $13,60 \pm 3,62$ мл/м², хотя, статистически значимых изменений выявлено не было ($p=0,053$) и показатели находились в пределах нормальных значений (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Динамика эхокардиографических параметров структуры левого предсердия до проведения и после 3 и 6 курсов ПХТ у пациентов группы ЛПЗ

Исследуемая характеристика	Группа ЛПЗ, n=30			Статистическая значимость
	До ПХТ (точка T1)	После 3 курсов ПХТ (точка T2)	После 6 курсов ПХТ (точка T3)	
$LAVi_{max}$, N – 26,8 ± 4,8, мл/м ²	23,4 [19,55 – 29,29]	26,3 [23,57 – 30,6]	29,17 [24,09 – 32,68]	$p=0,029^*$ $p_{1-3} = 0,049$
$LAVi_{pre-a}$, N – 18,3 ± 5,5, мл/м ²	17,4 [16,10 – 22,75]	18,75 [16,3,5; 22,9]	17,2 [13,8; 19,3]	$p=0,293$
$LAVi_{min}$, N – 12, ± 3,9, мл/м ²	$11,54 \pm 3,45$	$13,09 \pm 3,75$	$13,60 \pm 3,62$	$p=0,053$

При оценке динамики изменений функциональных параметров ЛП отмечены изменения таких параметров, как:

- значимая деформация ЛП фазы кондуит (LA strain conduit): 17 [13; 24] до начала лечения, 18 [15; 23] после 3 курсов ПХТ, 19 [16; 23] – после 6 курсов, $p=0,030$;
- статистически значимое снижение глобальной продольной деформации ЛП: до начала противоопухолевой терапии GLS LA составляла $33,51 \pm 9,78\%$, после 3 курсов лечения – $32,77 \pm 7,56\%$, после 6 курсов ПХТ – $24,02 \pm 11,72\%$ ($p=0,030$) (Рисунок 3.2).

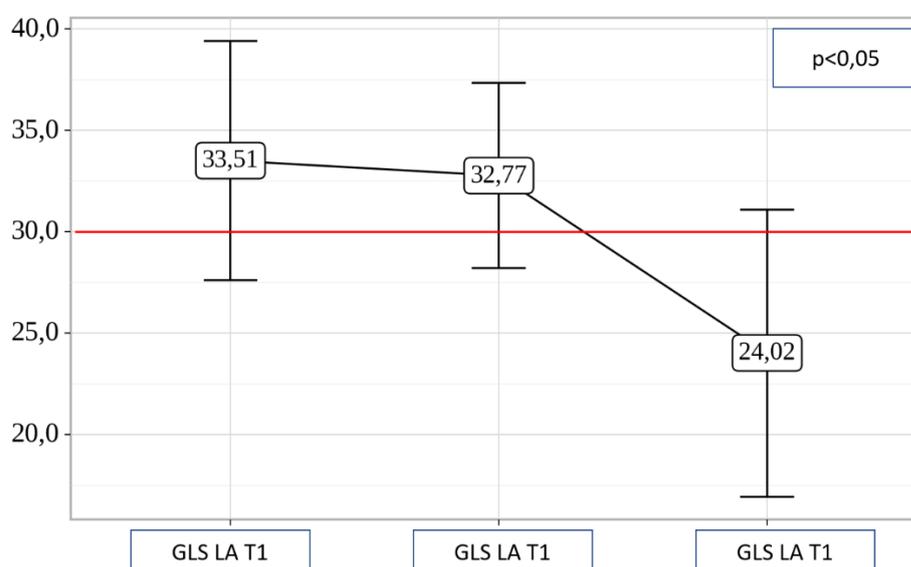


Рисунок 3.2 – Динамика снижения глобальной продольной деформации левого предсердия на фоне проведения полихимиотерапии у пациентов с ЛПЗ

Как LA strain conduit, так и GLS LA за все время наблюдения были ниже референтных значений, что может быть обусловлено небольшой выборкой пациентов. Несмотря на отсутствие достоверно значимых изменений ($p>0,05$), была отмечена тенденция к:

- снижению общей фракции выброса ЛП (LA TotEF): до проведения курсового лечения химиопрепаратами данный показатель составлял $54,92 \pm 9,16\%$, после окончания 6 курсов ПХТ – $53,49 \pm 6,57\%$;

– снижению активной фракции выброса ЛП (LA ActEF): перед проведением цитостатической терапии она составляла $36,08 \pm 9,37\%$, после окончания курсовой химиотерапии – $33,25 \pm 12,96\%$;

– увеличению деформации ЛП фазы активного сокращения (LA strain booster pump): исходно $11,6 [9,9 - 16,9] \%$ против $14,3 [9,8; 16,4]$ после 6 курсов ПХТ (Таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Динамика эхокардиографических параметров функций левого предсердия до проведения и после 3 и 6 курсов ПХТ у пациентов группы ЛПЗ

Исследуемая характеристика	Группа ЛПЗ, n=30			Статистическая значимость
	До ПХТ (точка T1)	После 3 курсов ПХТ (точка T2)	После 6 курсов ПХТ (точка T3)	
ЛП фаза резервуар				
LA TotEF, N – 55 ± 7, %	54,92 ± 9,16	54,98 ± 10,40	53,49 ± 6,57	p=0,765
LA strain reservoir, N ≥ 39, %	28 [26,00 – 37,25]	29,5 [24,5 – 34,5]	28 [20; 31]	p=0,103
ЛП фаза кондуит				
LA PassEF, N – 32 ± 6, %	28,95 ± 12,14	29,56 ± 9,76	28,80 ± 11,74	p=0,969
LA strain conduit, N > 23, %	17 [13; 24]	18 [15; 23]	19 [16; 23]	p=0,030
ЛП фаза активного сокращения				
LA ActEF, N – 34 ± 7, %	36,08 ± 9,37	36,52 ± 9,21	33,25 ± 12,96	p=0,493
LA strain booster pump, N > 17, %	11,6 [9,9 – 16,9]	15,3 [6,85 – 17,25]	14,3 [9,8; 16,4]	p=0,06
GLS LA, N – 38 ± 8, %	33,51 ± 9,78	32,77 ± 7,56	24,02 ± 11,72	p=0,030

Примечание: p_{2-1} – разница параметра между промежуточным и первичным измерением; p_{3-1} – разница параметра между промежуточным и первичным измерением n- количество наблюдений, p – статистическая значимость оценена с применением теста Вилкоксона.

3.2.6 Динамика электрофизиологических показателей до проведения ПХТ, после 3 и 6 курсов противоопухолевого лечения у пациентов группы ЛПЗ

На фоне проведения химиотерапии у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями не отмечено существенной динамики в отношении изменения среднесуточной ЧСС и количества наджелудочковых экстрасистол ($p > 0,05$), однако, отмечена тенденция к уменьшению НЖЭ на фоне лечения: до проведения ПХТ оно составляло 183 [14; 841], после 3 курсов ПХТ – 59 [21; 108], по окончании курсового лечения (6 курсов ПХТ) – 42 [14; 128]. Регистрировалось значимое уменьшение числа пациентов с эпизодами наджелудочковой тахикардии: до начала противоопухолевой терапии их количество составляло 16 (53%), после 3 курсов – 7 (23%) человек ($p_{1-2} = 0,038$), однако, после 6 курсов лечения количество увеличилось до 14 (47%) пациентов ($p = 0,047$) (Рисунок 3.3).

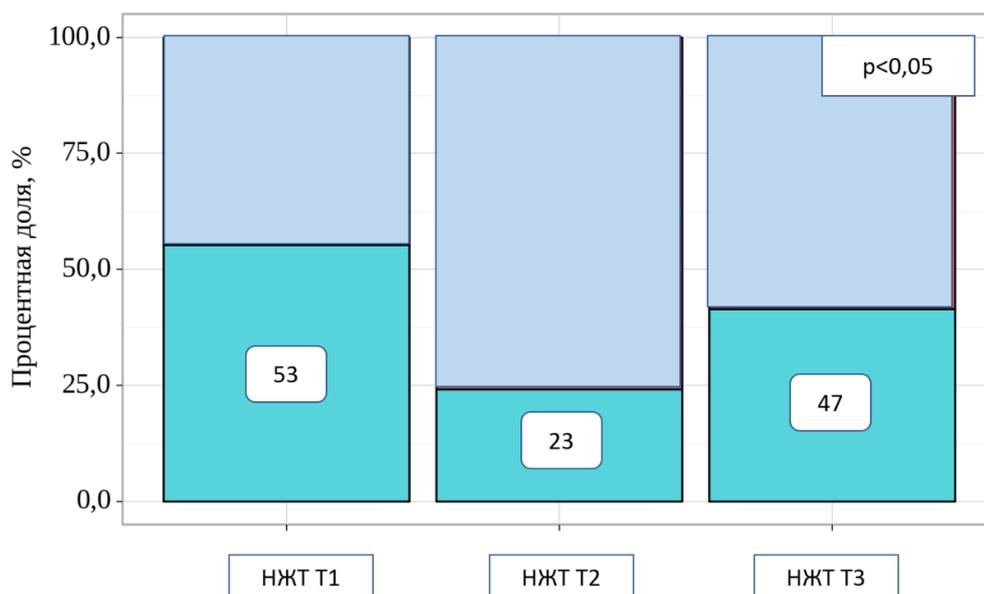


Рисунок 3.3 – Анализ динамики наджелудочковой тахикардии у пациентов с ЛПЗ на фоне проведения ПХТ

Уменьшение количества эпизодов НЖЭ и частоты НЖТ у пациентов исследуемой группы, предположительно, может быть связано с назначением антиаритмической терапии (бета-адреноблокаторы). Увеличение эпизодов наджелудочковой тахикардии можно объяснить развитием мЛП, возникшей на

фоне ПХТ, как проявление кардиотоксичности. Данные нарушения ритма возникли как у пациентов, имеющих эпизоды НЖТ исходно (8 (26,7%) пациентов), так и у больных ЛПЗ de-novo (6 (20%) пациентов). Также, на фоне проведения ПХТ и по окончании 6 курсов противоопухолевого лечения ни у одного из пациентов не было зарегистрировано таких ННР, как фибрилляция или трепетание предсердий. Изменения электрофизиологических показателей в динамике представлены в Таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Динамика электрофизиологических показателей до проведения и после 3 и 6 курсов ПХТ у пациентов группы ЛПЗ

Исследуемая характеристика	Группа ЛПЗ, n=30			Статистическая значимость
	До ПХТ (точка T1)	После 3 курсов ПХТ (точка T2)	После 6 курсов ПХТ (точка T3)	
Средняя суточная ЧСС*	80 ± 12	75 ± 11	78 ± 11	p=0,176
Среднее количество одиночных НЖЭ	183 [14; 841]	59 [21; 108]	42 [14; 128]	p=0,805
Наджелудочковая тахикардия, n (%)	16 (53)	7 (23)	14 (47)	p=0,047* p ₁₋₂ = 0,038

Таким образом, на фоне лечения лимфопролиферативных заболеваний отмечается статистически значимое увеличение количества пациентов с дислипидемией и нестабильностью АД, ожидаемое снижение уровней острофазовых показателей (СРБ, α_1 -, β -, γ -глобулиновых фракций общего белка), изменение как структурных (увеличение LAVi_{max}), так и функциональных параметров ЛП (увеличение LA strain conduit, снижение GLS LA), что ассоциировалось с некоторым проаритмогенным эффектом.

3.3 Корреляционный анализ исходных параметров у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

3.3.1 Корреляционный анализ демографических показателей пациентов с ЛПЗ со структурно-функциональными параметрами левого предсердия

Корреляционный анализ возраста больных ЛПЗ с параметрами ЛП

Согласно анализу полученных данных отмечена отрицательная корреляционная связь средней силы между возрастом и глобальной продольной деформацией ЛП (GLS LA): $r=-0,361$, $p=0,083$; при увеличении возраста на 1 год следует ожидать уменьшение GLS LA на 0,303.

Также, выявлена отрицательная корреляционная связь средней силы между возрастом и деформацией ЛП фазы резервуар (LA strain reservoir): $r=-0,413$, $p=0,045$; при увеличении возраста на 1 год следует ожидать уменьшение LA strain reservoir на 0,3.

Выявлена заметной тесноты обратная корреляционная связь между возрастом и деформацией ЛП фазы кондуит: $r=-0,582$, $p=0,003$; при увеличении возраста на 1 год следует ожидать уменьшение LA strain conduit на 0,371 (Рисунок 3.4).

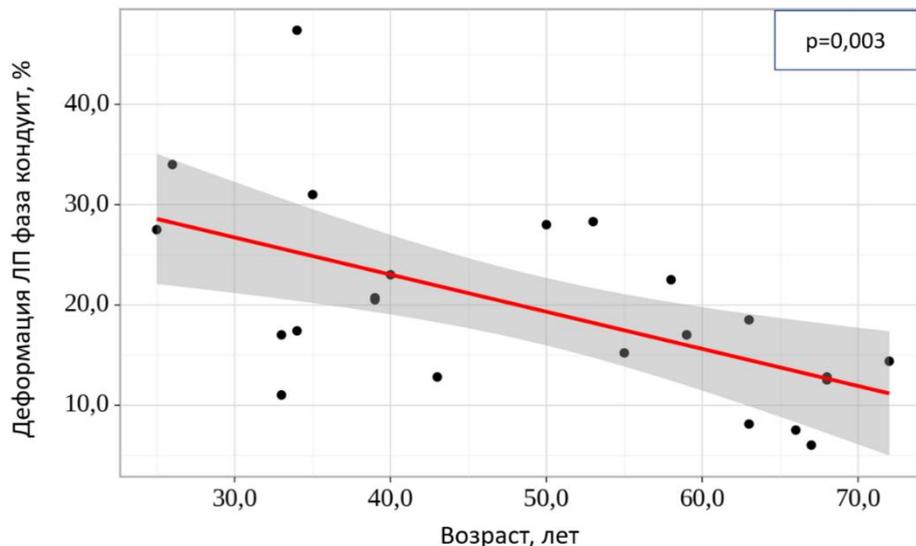


Рисунок 3.4 – Корреляция между возрастом и LA strain conduit

Корреляционный анализ международного прогностического индекса с маркерами воспаления и структурно-функциональными изменениями ЛП

По результатам корреляционного анализа выявлена обратная связь заметной силы между показателем МПИ и отношением Е/А: $r=-0,512$, $p=0,004$.

При анализе связи МПИ со структурно-функциональными параметрами ЛП данных о корреляции международного прогностического индекса с показателями структуры ЛП получено не было, однако, были отмечены умеренные обратные корреляционные связи с деформацией ЛП фазы резервуар (LA strain reservoir) ($r=-0,465$, $p=0,022$) и фазы кондуит (LA strain conduit) ($r=-0,474$, $p=0,019$).

Корреляционный анализ стадии ЛПЗ с маркерами воспаления и структурно-функциональными изменениями ЛП

При оценке корреляционных взаимосвязей стадии и маркеров системного воспалительного ответа были получены достоверные умеренные прямые связи между стадией и уровнем СРБ ($r=0,428$, $p=0,018$) и ЛДГ ($r=0,365$, $p=0,047$). Корреляции стадии ЛПЗ с эхокардиографическими параметрами ЛЖ и структуры и функции ЛП выявлено не было.

3.3.2 Корреляционный анализ уровней маркеров воспаления с эхокардиографическими параметрами структуры и функции ЛЖ

В Таблице 3.15 представлены значимые корреляционные связи между островоспалительными маркерами и параметрами ЛЖ. В ходе анализа были выявлены следующие корреляционные связи:

– умеренные прямые связи между конечным диастолическим объемом ЛП/ППТ (КДО ЛЖ/ППТ) с фибриногеном ($r=0,311$, $p=0,149$), альфа1-глобулином ($r=0,317$, $p=0,094$), бета-глобулином ($r=0,361$, $p=0,054$);

– умеренные прямые корреляционные связи между конечным систолическим объемом/ППТ (КСО ЛЖ/ППТ) и фибриногеном ($r=0,39$, $p=0,066$), гамма-глобулином ($r=0,316$ $p=0,095$);

– умеренная прямая корреляционная связь между конечным диастолическим размером ЛЖ (КДР ЛЖ) и бета-глобулином ($r=0,335$; $p=0,07$);

– умеренная обратная корреляционная связь между толщиной межжелудочковой перегородки и альфа1-глобулином ($r=-0,334$, $p=0,071$);

– умеренные обратные корреляционные связи между отношением E/e' и СРБ ($r=-0,367$, $p=0,05$), альфа1-глобулином ($r=-0,471$, $p=0,01$), альфа2-глобулином ($r=-0,383$, $p=0,04$), бета-глобулином ($r=-0,404$, $p=0,03$) и гамма-глобулином ($r = -0,184$, $p=0,34$).

Согласно данным анализа, выявлена заметной тесноты положительная корреляционная связь между γ -глобулином и конечным диастолическим объемом ЛЖ, индексированным на ППТ ($r=0,508$, $p=0,005$). Таким образом, при увеличении гамма-глобулина следует ожидать увеличение КДО ЛЖ/ППТ (Рисунок 3.5).

Таблица 3.15 – Корреляционные связи между маркерами воспаления и структурно-функциональными параметрами ЛЖ

Параметры	КДО/ППТ	КСО/ППТ	КДР ЛЖ	ЗС	МЖП	Е/А	Е/е'	ИММ ЛЖ
СОЭ	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в
СРБ	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	$R_s=-0,367$ $p=0,05$	н/в
Ферритин	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в
Фибриноген	$R_s=0,311$ $p=0,149$	$R_s=0,39$ $p=0,066$	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в
$\alpha 1$ -глобулин	$R_s=0,317$ $p=0,094$	н/в	н/в	н/в	$R_s=-0,334$ $p=0,071$	н/в	$R_s=-0,471$ $p=0,01$	н/в
$\alpha 2$ -глобуллин	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	$R_s=-0,383$ $p=0,04$	н/в

Продолжение Таблицы 3.15

β-глобулин	$R_s=0,361$ $p=0,054$	н/в	$R_s=0,335$ $p=0,07$	н/в	н/в	н/в	$R_s=-0,404$ $p=0,03$	н/в
γ-глобулин	$R_s=0,508$ $p=0,005$	$R_s=0,316$ $p=0,095$	н/в	н/в	н/в	н/в	$R_s=-0,184$ $p=0,34$	н/в
Примечание: н/в – не выявлено.								

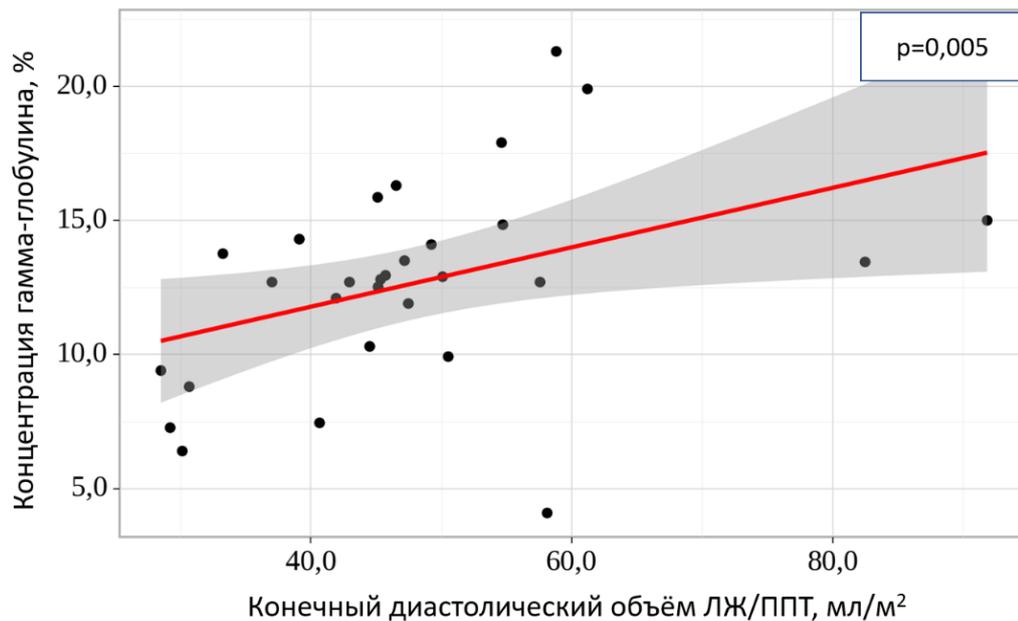


Рисунок 3.5 – Корреляция между γ-глобулином и индексированным конечным диастолическим объемом левого желудочка

3.3.3 Корреляционный анализ уровней маркеров воспаления со структурно-функциональными параметрами левого предсердия

Корреляционный анализ маркеров воспаления с параметрами структуры левого предсердия

Корреляционный анализ острофазовых маркеров с параметрами структуры ЛП не показал достоверной связи между максимальным объемом ЛП, индексированным к ППТ ($LAVi_{max}$), объемом ЛП перед систолой предсердия, индексированным к ППТ ($LAVi_{pre-A}$) и маркерами воспаления. Выявлены умеренные прямые корреляционные связи между минимальным объемом ЛП,

индексированным к ППТ ($LAVi_{\min}$) с ферритином ($r=0,401$, $p=0,058$) и фибриногеном ($r=0,307$, $p=0,144$) (Таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Корреляционный анализ структурных показателей ЛП и маркеров воспаления

Параметры	$LAVi_{\max}$	$LAVi_{\text{pre-A}}$	$LAVi_{\min}$
СОЭ	н/в	н/в	н/в
СРБ	н/в	н/в	н/в
Ферритин	н/в	н/в	$R_s=0,401$ $p=0,058$
Фибриноген	н/в	н/в	$R_s=0,307$ $p=0,144$
$\alpha 1$ -глобулин	н/в	н/в	н/в
$\alpha 2$ -глобулин	н/в	н/в	н/в
β -глобулин	н/в	н/в	н/в
γ -глобулин	н/в	н/в	н/в
Примечание: н/в – не выявлено.			

Корреляционный анализ маркеров воспаления с параметрами функций левого предсердия

Фаза резервуар

Анализ полученных данных показал, что определяется умеренная отрицательная корреляционная связь между уровнем ферритина и LA Total EF ($r=-0,396$, $p=0,061$), т.е., при увеличении уровня ферритина будет снижаться общая фракция опорожнения ЛП (Рисунок 3.6).

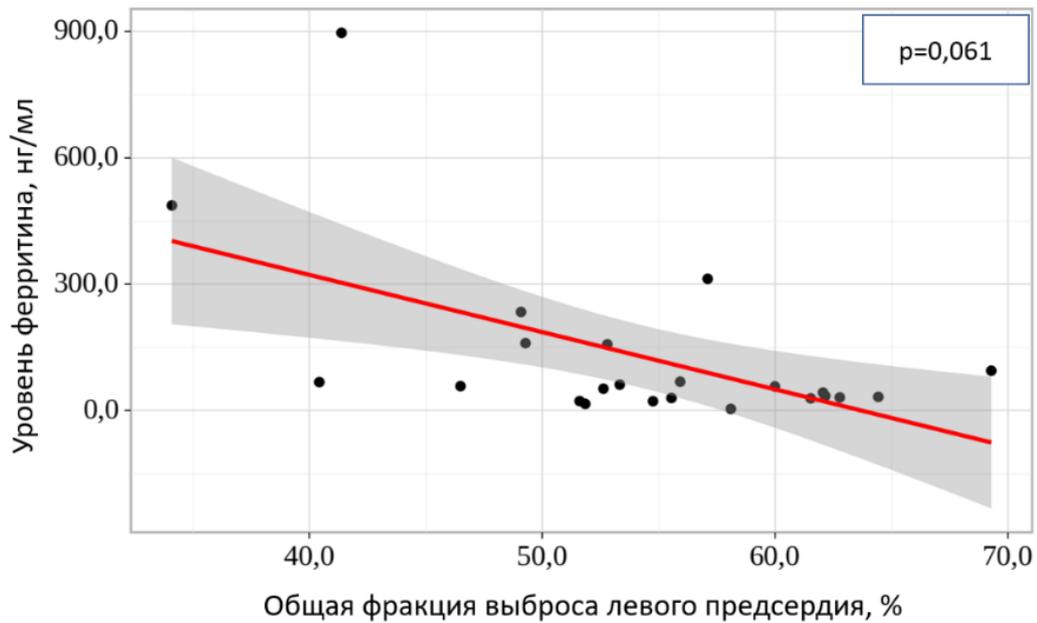


Рисунок 3.6 – Корреляция между уровнем ферритина и общей фракцией выброса левого предсердия

Фаза кондуит

В ходе анализа не выявлено значимых корреляционных связей между параметрами фазы кондуит (PassEF, LA strain conduit) и лабораторными маркерами воспаления.

Фаза активного сокращения

В Таблице 3.17 представлены значимые корреляционные связи между показателями фазы активного сокращения ЛП и острофазовыми маркерами. По данным корреляционного анализа отмечены следующие умеренные взаимосвязи:

- умеренная обратная корреляционная связь между активной фракцией выброса ЛП (LA ActEF) и фибриногеном ($r=-0,470$, $p=0,021$), альфа1-глобулином ($r=-0,386$, $p=0,035$), альфа2-глобулином ($r=-0,472$, $p=0,008$)
- умеренные прямые корреляционные связи между глобальной продольной деформацией ЛП (GLS LA) и бета-глобулином ($r=0,360$, $p=0,084$), гамма-глобулином ($r=0,433$, $p=0,035$);
- также, анализ полученных данных показал заметной тесноты обратную корреляционную связь между активной фракцией выброса ЛП и ферритином ($r=-$

0,581, $p=0,004$), т.е., при увеличении ферритина следует ожидать снижение активной ФВ ЛП (Рисунок 3.7).

Таблица 3.17 – Корреляционные связи между показателями фазы активного сокращения ЛП и лабораторными маркерами воспаления

Параметр	Ферритин	Фибриноген	$\alpha 1$ -глобулин	$\alpha 2$ -глобулин	β -глобулин	γ -глобулин
LA ActEF	$R_s=-0,581$ $p=0,004$	$R_s=-0,470$ $p=0,021$	$R_s=-0,386$ $p=0,035$	$R_s=-0,472$ $p=0,008$	-	-
LA strain booster pump	-	-	-	-	-	-
GLS LA	-	-	-	-	$R_s=0,360$ $p=0,084$	$R_s=0,433$ $p=0,035$

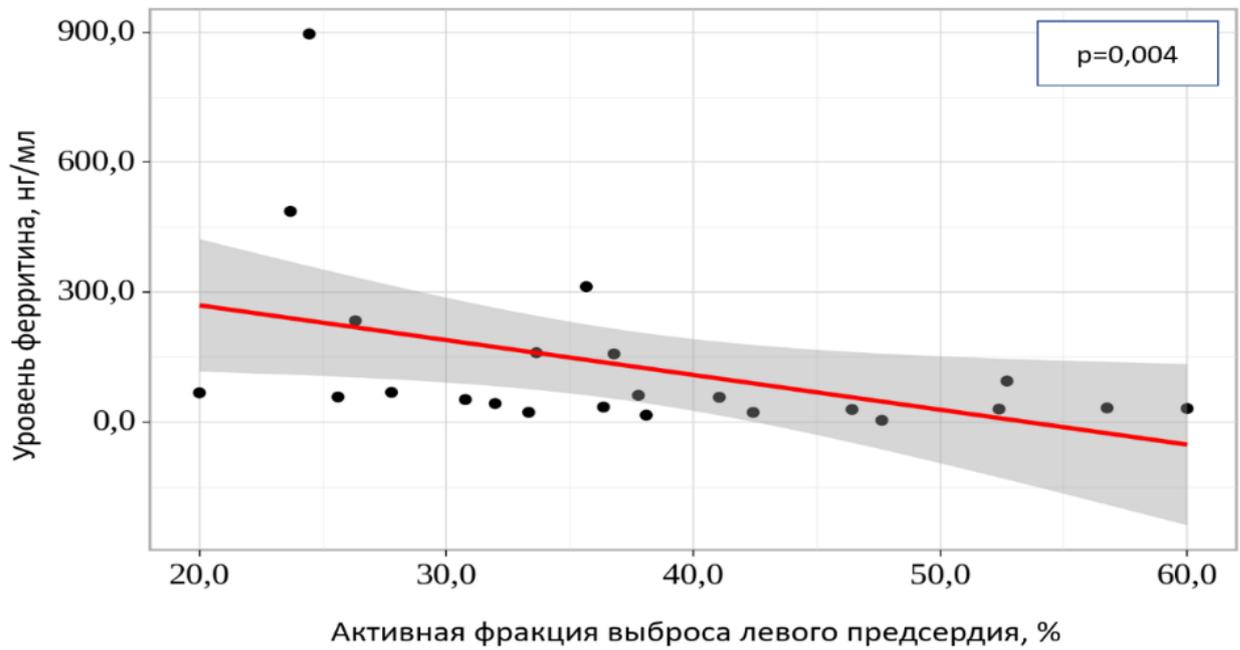


Рисунок 3.7 – Корреляция между уровнем ферритина и активной фракцией выброса левого предсердия

3.3.4 Корреляционный анализ эхокардиографических параметров левого желудочка и структурно-функциональных параметров левого предсердия

Корреляционный анализ параметров ЛЖ и структурных показателей ЛП

В ходе исследования были проанализированы взаимосвязи между стандартными эхокардиографическими параметрами ЛЖ и структурными показателями ЛП, результаты продемонстрированы в Таблице 3.18.

Таблица 3.18 – Корреляционные связи параметров левого желудочка и структурных показателей левого предсердия

Параметры	LAVi _{max}	LAVi _{pre-A}	LAVi _{min}
ФВ ЛЖ	Rs=-0,325 p=0,174	н/в	н/в
КДО/ППТ ЛЖ	Rs=0,405 p=0,029	н/в	н/в
КСО/ППТ ЛЖ	Rs=0,387 p=0,038	н/в	н/в
КДР ЛЖ	Rs=0,489 p=0,006	н/в	Rs=0,567 p=0,001
ЗС ЛЖ	Rs=0,324 p=0,081	Rs=0,301 p=0,107	н/в
МЖП	н/в	н/в	н/в
E/e'	н/в	н/в	н/в
E/A	н/в	н/в	н/в
ИММ/ППТ ЛЖ	Rs=0,571 p< 0,001	н/в	Rs=0,523 p=0,003
Примечание: н/в – не выявлено.			

Выявленные умеренные корреляционные связи:

- отмечена умеренная обратная связь между показателем максимального объема ЛП/ППТ (LAVi_{max}) и фракцией выброса ЛЖ (r=-0,325, p=0,174);
- умеренные прямые связи LAVi_{max} и КДО ЛЖ/ППТ (r=0,405, p=0,029), КСО ЛЖ/ППТ (r=0,387, p=0,038), КДР ЛЖ (r=0,489, p=0,006) и ЗС ЛЖ (r=0,324, p=0,081);
- умеренная прямая связь между LAVi_{pre-A} и толщиной ЗС ЛЖ (r=0,301, p=0,107).

Выявленные заметные корреляционные связи:

– в ходе анализа отмечена заметная прямая связь между показателем $LAVi_{max}$ и индексом массы миокарда ЛЖ ($r=0,571$, $p< 0,001$). Таким образом, при увеличении максимального объема ЛП, индексированного к ППТ следует ожидать увеличение индекса массы миокарда ЛЖ (Рисунок 3.8);

– заметные прямые корреляционные связи между $LAVi_{min}$ и конечным диастолическим размером ЛЖ ($r=0,567$, $p=0,001$) и ИММ ЛЖ/ППТ ($r=0,523$, $p=0,003$). Так, при увеличении минимального объема ЛП/ППТ следует ожидать увеличение КДР ЛЖ и индекса массы миокарда ЛЖ.

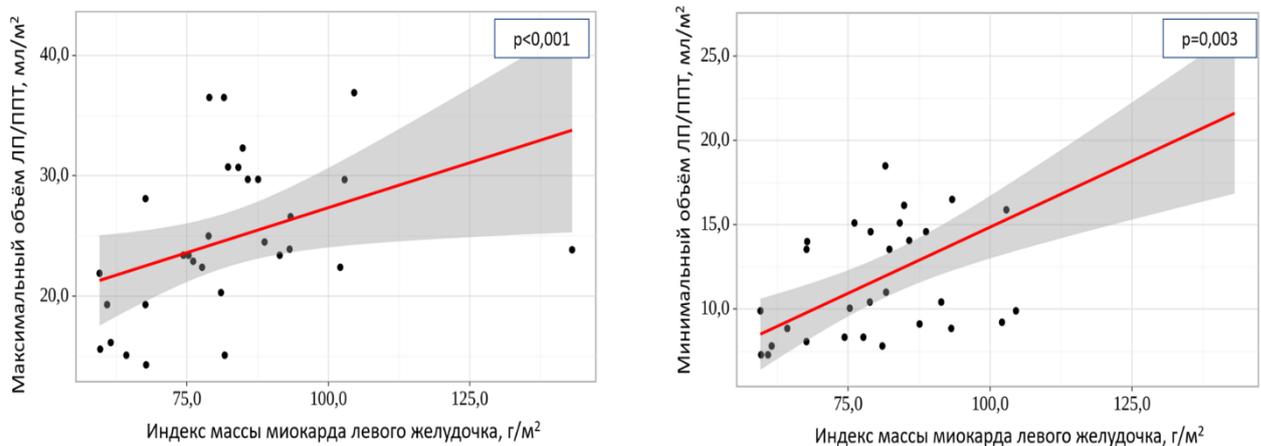


Рисунок 3.8 – Корреляция индексированной массы миокарда левого желудочка с индексированными максимальным и минимальным объемами левого предсердия

Корреляционный анализ параметров ЛЖ и показателей функции ЛП

Фаза резервуар

При анализе полученных данных отмечены следующие умеренные корреляционные связи:

– умеренная обратная связь между общей фракцией выброса ЛП и ФВ ЛЖ ($r=-0,324$, $p=0,176$);

– умеренная прямая связь между деформацией ЛП фазы резервуар и КДР ЛЖ ($r=0,340$, $p=0,104$);

– умеренная обратная корреляционная связь между деформацией ЛП фазы резервуар и толщиной МЖП ($R_s=-0,311$, $p=0,139$).

Также обращало на себя внимание наличие заметных прямой корреляционных связей между LA strain reservoir и КДО ЛЖ/ППТ ($R_s=0,511$, $p=0,013$) и обратной КСО ЛЖ/ППТ ($R_s=-0,513$, $p=0,012$). Из данного анализа следует, что при увеличении деформации миокарда левого предсердия в фазу накопления будет увеличиваться индексированный конечный диастолический объем ЛЖ и уменьшаться индексированный конечный систолический объем ЛЖ. Данные представлены в Таблице 3.19.

Таблица 3.19 – Корреляционные связи параметров левого желудочка и деформации ЛП фазы резервуар

Параметры	LA TotEF	LA strain reservoir
ФВ ЛЖ	$R_s=-0,324$ $p=0,176$	н/в
КДО ЛЖ/ППТ	н/в	$R_s=0,511$ $p=0,013$
КСО ЛЖ/ППТ	н/в	$R_s=-0,513$ $p=0,012$
КДР ЛЖ	н/в	$R_s=0,340$ $p=0,104$
ЗС ЛЖ	н/в	н/в
МЖП	н/в	$R_s=-0,311$ $p=0,139$
E/e'	н/в	н/в
E/A	н/в	н/в
ИММ ЛЖ	н/в	н/в

Фаза кондуит

При анализе корреляции параметров фазы протекания (кондуита) и структурных показателей ЛЖ выявлены (Таблица 3.20):

– умеренная обратная связь между пассивной ФВ ЛП и фракцией выброса левого желудочка ($r=-0,311$, $p=0,195$);

– умеренные обратные связи между деформацией ЛП фазы кондуит и фракцией выброса ЛЖ ($r=-0,302$, $p=0,274$), толщиной задней стенки ЛЖ ($r=-0,325$, $p=0,121$) и индексом массы миокарда ЛЖ ($r=-0,376$, $p=0,070$);

– умеренные прямые корреляционные связи между деформацией ЛП фазы кондуит и индексированным КСО ЛЖ ($r=0,366$, $p=0,086$), отношением E/A ($r=0,555$, $p=0,005$);

– выявлена обратная связь заметной тесноты между деформацией ЛП фазы кондуит и толщиной межжелудочковой перегородки ($r=-0,563$, $p=0,004$), то есть, при снижении деформации ЛП в фазу протекания будет отмечаться утолщение МЖП (Рисунок 3.9).

Таблица 3.20 – Корреляционные связи параметров левого желудочка и деформации ЛП фазы резервуар

Параметры	LA PassEF	LA strain conduit
ФВ ЛЖ	$R_s=-0,311$ $p=0,195$	$R_s=-0,302$ $p=0,274$
КДО/ППТ ЛЖ	н/в	н/в
КСО/ППТ ЛЖ	н/в	$R_s=0,366$ $p=0,086$
КДР ЛЖ	н/в	н/в
ЗС ЛЖ	н/в	$R_s=-0,325$ $p=0,121$
МЖП	н/в	$R_s=-0,563$ $p=0,004$
E/e'	н/в	н/в
E/A	н/в	$R_s=0,555$ $p=0,005$
ИММ ЛЖ	н/в	$R_s=-0,376$ $p=0,070$

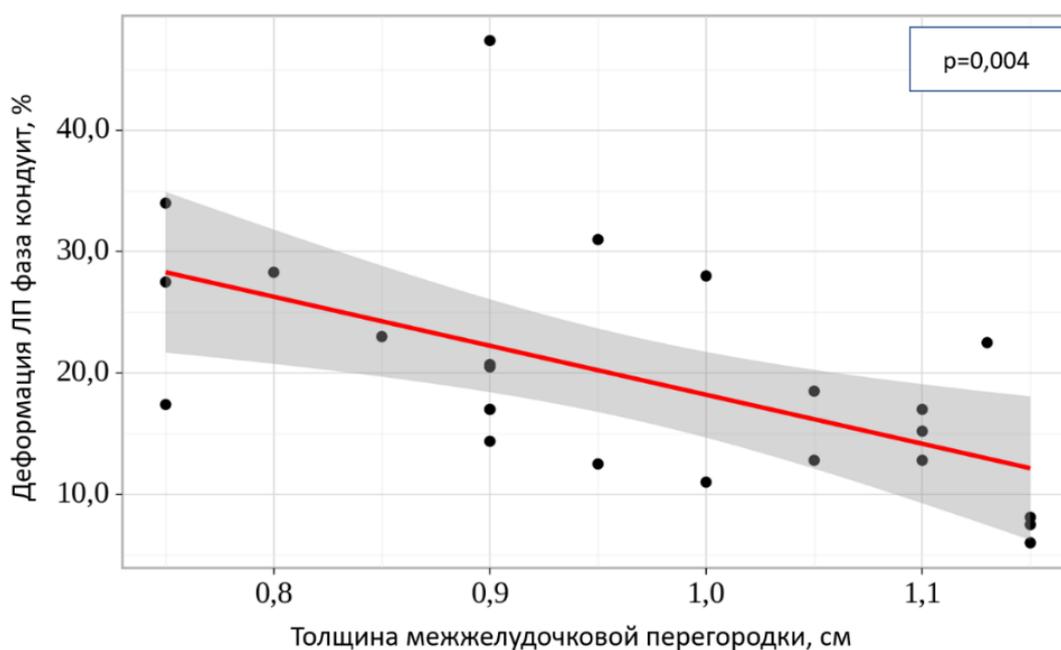


Рисунок 3.9 – Корреляция между деформацией фазы кондуит и толщиной межжелудочковой перегородки

Фаза активного сокращения

Оценивая корреляцию между параметрами активного сокращения ЛП и эхокардиографическими параметрами ЛЖ были выявлены следующие умеренные взаимосвязи (Таблица 3.21):

- обратная связь между активной ФВ ЛП и конечным диастолическим размером ЛЖ ($r=-0,360$, $p=0,051$) – чем ниже активная фракция выброса ЛП, тем больше КДР левого желудочка;

- прямые связи между деформацией фазы активного сокращения и КДО ЛЖ/ППТ ($r=0,425$, $p=0,043$), КДР ЛЖ ($r=0,374$, $p=0,072$) – при увеличении деформации ЛП в фазу активного сокращения увеличиваются конечный диастолический объем ЛЖ, индексированный к ППТ и конечный диастолический размер левого желудочка;

- обратная связь между деформацией ЛП фазы активного сокращения и отношением максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к максимальной скорости потока в предсердную систолу (E/A) ($r=-0,324$, $p=0,122$);

– прямая умеренная связь между глобальной продольной деформацией ЛП и конечным диастолическим размером ЛЖ ($r=0,307$, $p=0,144$): при снижении GLS LA следует ожидать уменьшение КДР ЛЖ.

Таблица 3.21 – Корреляционные связи параметров левого желудочка и деформации ЛП фазы активного сокращения

Параметры	LA ActEF	LA strain booster pump	GLS LA
ФВ ЛЖ	н/в	н/в	н/в
КДО/ППТ ЛЖ	н/в	$R_s=0,425$ $p=0,043$	н/в
КСО/ППТ ЛЖ	н/в	н/в	н/в
КДР ЛЖ	$R_s=-0,360$ $p=0,051$	$R_s=0,374$ $p=0,072$	$R_s=0,307$ $p=0,144$
ЗС ЛЖ	н/в	н/в	н/в
МЖП	н/в	н/в	н/в
Е/е'	н/в	н/в	н/в
Е/А	н/в	$R_s=-0,324$ $p=0,122$	н/в
ИММ ЛЖ	н/в	н/в	н/в

3.3.5 Корреляционный анализ уровней маркеров воспаления и электрофизиологических изменений миокарда левого предсердия

В ходе анализа выявлена тесная прямая связь между уровнем ферритина и количеством наджелудочковых экстрасистол ($r=0,601$, $p=0,039$) – при повышении уровня ферритина увеличивается количество НЖЭ (Рисунок 3.10). Корреляционных взаимосвязей между другими маркерами воспаления и количеством НЖЭ выявлено не было. Также не было обнаружено корреляционных связей между острофазовыми маркерами и частотой развития наджелудочковой тахикардии.

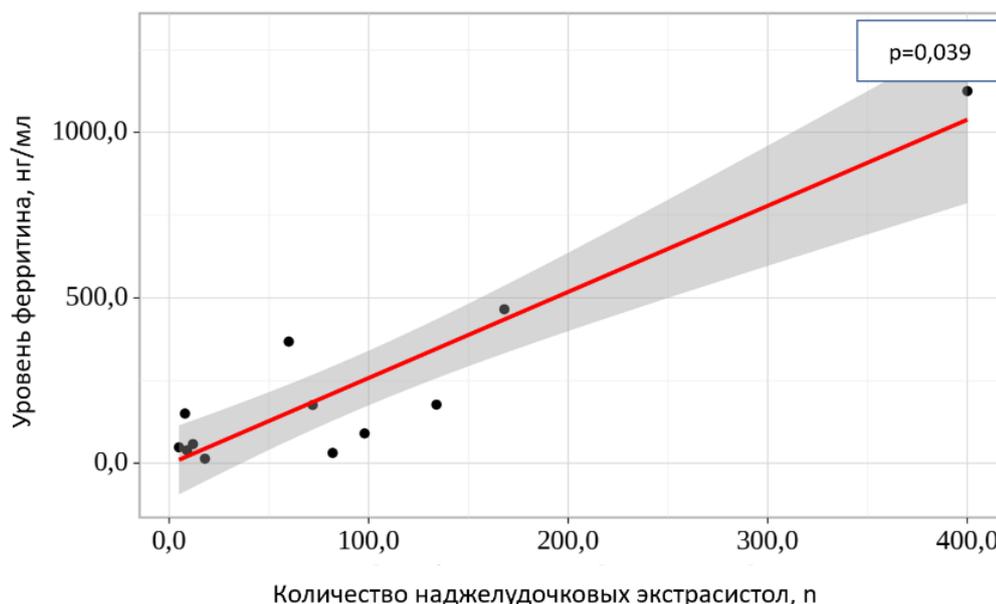


Рисунок 3.10 – Корреляция между уровнем ферритина и количеством НЖЭ

3.3.6 Корреляционный анализ структуры и функций левого предсердия и электрофизиологических изменений миокарда левого предсердия

В ходе анализа не было отмечено достоверных взаимосвязей между структурными и функциональными показателями ЛП и показателями ННР по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ.

3.3.7 Корреляционный анализ артериальной гипертензии с эхокардиографическими параметрами структуры и функции ЛП

Известно, что на ремоделирование левого предсердия оказывают влияние как кардиальные, так и внесердечные воздействия. В ходе работы было выявлено увеличение количества пациентов с артериальной гипертензией, возникающей на фоне ПХТ. В связи с этим проводился корреляционный анализ артериальной гипертензии, имеющейся у пациентов с ЛПЗ исходно, а также после проведения 3 и 6 курсов полихимиотерапии. Так, у больных с ЛПЗ не было выявлено корреляции между повышением уровня АД и изменением структуры и функции ЛП как до проведения противоопухолевого лечения ($r < 0,3$, $p > 0,05$), так и после 3 и 6 курсов

химиотерапии ($r < 0,3$, $p > 0,05$). Таким образом, миопатия ЛП у данной категории больных возникала не в связи с гемодинамическими нарушениями, а из-за непосредственно кардиотоксического действия полихимиотерапии.

В данном исследовании проведен анализ исходных данных у больных ЛПЗ и сравнение их с показателями пациентов без онкологии, но с сопоставимыми демографическими показателями и факторами риска ССЗ, оценена динамика изменений клинико-лабораторных, эхокардиографических и электрофизиологических показателей больных лимфопролиферативными заболеваниями на фоне ПХТ и взаимосвязь между этими параметрами. Подводя итоги, можно утверждать, что изменения в лабораторных, эхокардиографических и электрофизиологических показателях у пациентов с ЛПЗ возникают еще до начала проведения противоопухолевого лечения. В динамике отмечаются изменения данных параметров, что приводит к развитию и усугублению уже имеющихся нарушений как со стороны лабораторных показателей (уровень холестерина, гипогаммоглобулинемия), так и структурно-функциональных параметров левого предсердия, а также наджелудочковых нарушений ритма. На фоне ПХТ отмечается уменьшение активности воспалительных маркеров, которые исходно влияют на состояние миокарда ЛП и ЛЖ, но в динамике на первый план выходит кардиотоксическое действие цитостатиков, что усугубляет уже имеющуюся миопатию ЛП.

Проанализировав корреляции между исходной активностью системного воспалительного ответа, стадией ЛПЗ и прогностическим индексом, структурой и функциями ЛП и параметрами левого желудочка, можно утверждать, что в большей степени на изменения миокарда влияют воспалительные белки, нежели распространенность опухолевого процесса. Также стоит отметить, что повышение артериального давления не влияло на развитие миопатии ЛП ни до проведения ПХТ, ни после 6 курсов специфического противоопухолевого лечения.

Также стоит отметить, что изменения параметров ЛП непосредственно влияют на размеры и функции левого желудочка. Несмотря на отсутствие изменений ЭХО-КГ показателей ЛЖ в динамике на фоне проведения ПХТ,

изменения структурно-функциональных параметров ЛП можно рассматривать как предикторы развития дисфункции ЛЖ.

3.4 Клинический пример

Больной К., 58 лет, наблюдался в гематологическом отделении УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) с диагнозом: Диффузная В-крупноклеточная лимфома с высокой пролиферативной активностью, с поражением восходящей ободочной толстой кишки, небных миндалин, селезенки, лимфатических узлов выше и ниже диафрагмы, стадия IVB по Ann Arbor.

При осмотре предъявлял жалобы на выраженную общую слабость, повышенную утомляемость, профузную ночную потливость (требующую смены белья до 3-х раз за ночь), боли в спине, увеличение шейных лимфатических узлов.

При обследовании выявлена генерализованная лимфаденопатия – увеличение небных миндалин III ст., шейных, надключичных, внутригрудных, внутрибрюшных, забрюшинных лимфоузлов, селезенки до 145x52 мм (норма 120x60 мм), экзофитное образование оболочки восходящей ободочной, слепой кишки. При гистологическом и ИГХ-исследовании биопсированного образования толстой кишки верифицирован диагноз диффузной В-крупноклеточной лимфомы GCB-подтипа с высокой пролиферативной активностью, при проведении трепанобиопсии костного мозга выявлено специфическое поражение при лимфоме. Из анамнеза известно, что ранее не отмечалось нарушений ритма сердца, кардиальную терапию никогда не принимал. Пациент не курит, ранее гипертонической болезни, ИБС, СД 2 типа, дислипидемии не отмечал, ИМТ 24,5 кг/м². Международный прогностический индекс у пациента составлял 4 балла, по шкале SCORE исходно риск составлял 3,67% (умеренный).

В соответствии с «Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний» [43] пациенту начата ПХТ по протоколу R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфан, доксорубин, винкристин,

преднизолон), суммарно было проведено 6 курсов по данной схеме, кумулятивная доза АА составила 570 мг. В процессе проведения химиотерапии было зафиксировано появление наджелудочковых нарушений ритма: наджелудочковой экстрасистолии, что потребовало назначения антиаритмической терапии, а также появления артериальной гипертензии и дислипидемии. Динамика лабораторных параметров отражена в Таблице 3.22.

Таблица 3.22 – Динамика исследуемых параметров пациента К. до и после 3 и 6 курсов полихимиотерапии

Показатель	До ПХТ	После 3 курса ПХТ	После 6 курса ПХТ
Динамика стандартных лабораторных тестов			
Лейкоциты, норма 4,0-11,0*10 ⁹ клеток/л	7,4	5,6	4,2
АЧН, норма 2,1-8,9*10 ⁹ клеток/л	4,74	3,6	1,9
Гемоглобин, норма 120-160 г/л	141	120	122
Тромбоциты, норма 150-400 *10 ⁹ клеток/л	294	252	196
Уровень глюкозы, норма 3,3-6 ммоль/л	5,7	5,3	5,8
Уровень креатинина, норма 53,0-115 мкмоль/л	94,4	91,6	103,2
СКФ MDRD, норма 80-120 мл/мин	76	79	68
Уровень общего холестерина, норма 3,2-5,6 ммоль/л	4,99	6,21	8,3
Уровень ЛПНП, норма 2,0-4,2 ммоль/л	2,71	4,31	5,6
Уровень ЛПВП (N ≥1 ммоль/л)	1,21	1,11	1,34
Уровень триглицеридов (N <1,7 ммоль/л)	1,4	2,45	1,99

Продолжение Таблицы 3.22

Динамика островоспалительных тестов			
СОЭ, N 2-16 мм/час (по Панченкову)	37	27	18
СРБ, N 0-5 мг/л	67	8	10
Ферритин, N 7-200 нг/мл	157,3	312	226
ЛДГ, N 240-480 ед/л	906	300	353
α 1-глобулин, N 2.9- 4.9 %	6,2	3,4	3,42
α 2-глобуллин, N 7,1- 11,8 %	14,6	8,89	8,55
β -глобулин, N 7.9- 13.7 %	12,4	8,1	8,14
γ -глобулин, N 11.1- 18.8 %	12,7	6,3	5,81
Фибриноген, N 1,8- 4,0 г/л	2,1	7,8	2,8
Динамика эхокардиографических параметров функций левого предсердия			
LAVi _{max} , N – 26,8 ± 4,8, мл/м ²	22,4	33,3	31,7
LA TotEF, N – 55 ± 7, %	52,8	43,75	48,4
LA strain reservoir, N > 39, %	31	24	21
LAVi _{pre-a} , N – 18,3 ± 5,5, мл/м ²	14,6	23,44	23,7
LA PassEF, N – 32 ± 6, %	25,3	29,7	25,4
LA strain conduit, N > 23, %	23	17	16
LAVi _{min} , N – 12, ± 3,9, мл/м ²	9,21	18,75	16,4
LA ActEF, N – 34 ± 7, %	36,8	20	30,8
LA strain booster pump, N > 17, %	7	8	9
GLS LA, N – 38 ± 8, %	42,6	31	30,6

Продолжение Таблицы 3.22

Динамика электрофизиологических параметров			
Средняя суточная ЧСС, n	72	98	77
Среднее количество одиночных НЖЭ, n	47	4497	42
Наджелудочковая тахикардия, n (%)	1	28	12

Таким образом, в процессе обследования у пациента перед началом ПХТ отмечалось повышение лабораторных островоспалительных маркеров, снижающихся в процессе терапии, нарушения функции левого предсердия по данным ЭХО-КГ со спекл-трекингом, в частности, увеличение индексированных объемов левого предсердия, ухудшения активной и пассивной фракций выброса ЛП и нарушение деформации ЛП, прогрессирующих в динамике. Отмечено развитие ННР, требующее медикаментозной коррекции с положительным эффектом и возникновение АГ и дислипидемии, терапия которых также была назначена пациенту. В процессе динамического контроля пациенту потребовалась неоднократная госпитализация в отделение кардиологии №1 УКБ № 1 ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) в связи с нарушениями ритма сердца и нестабильностью цифр АД, требующих коррекции терапии.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Лимфопролиферативные заболевания занимают восьмое ранговое место в структуре онкологических заболеваний в Российской Федерации, составляя 4,8% [117]. Ежегодно в России регистрируется около 13 тысяч новых случаев ЛПЗ [118]. Благодаря современным протоколам ПХТ удалось достигнуть немалых успехов в лечении данной патологии, однако, стало накапливаться все больше данных о развитии у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний, как до начала лечения, так и после проведения программной химиотерапии. Большой вклад в это вносят противоопухолевые агенты, в частности, АА, изучению механизмов реализации кардиотоксических эффектов которых придается большое внимание. Однако в настоящее время появляются доказательства, свидетельствующие о развитии ССЗ еще до начала ПХТ, что может быть обусловлено хроническим субклиническим воспалением, возникающим при онкологическом процессе. Одним из проявлений кардиотоксичности является миопатия левого предсердия, которая может приводить к развитию ННР. Согласно данному предположению, было проведено исследование по изучению динамики маркеров системного воспаления и проявлений миопатии ЛП у пациентов с ЛПЗ на фоне ПХТ.

В представленной работе проведена оценка лабораторных маркеров системного воспалительного ответа, фазовых параметров функций левого предсердия по данным ЭХО-КГ и ННР по Холтеровскому мониторингу ЭКГ у пациентов с ЛПЗ до начала ПХТ, на фоне и после 6 курсов лечения. Проведен анализ связи островоспалительных тестов с эхокардиографическими показателями структуры и функции ЛЖ, фазовыми параметрами ЛП, наджелудочковыми нарушениями ритма по данным Холтера, а также корреляция между возрастом исследуемой группы пациентов с ЛПЗ и фазовыми показателями функции левого предсердия.

Стоит отметить, что аналогов данной работе по изучению изменений функций миокарда ЛП у пациентов с ЛПЗ на фоне проведения ПХТ, судя по данным литературы, нет.

В исследовании приняло участие 30 пациентов с впервые диагностированными различными вариантами ЛПЗ и 30 пациентов без лимфопролиферативного заболевания, но со схожими факторами риска ССЗ с основной группой. В основную группу было включено 19 мужского пола (63%) и 11 (37%) женского, медиана возраста составила 51,5 [36,0; 63,8] лет. Количество пациентов с лимфомой Ходжкина – 8 (26,7%), неходжкинскими В-клеточными лимфомами – 22 (73,3%). Согласно дизайну исследования, пациентам с ЛПЗ проведено 6 курсов программной химиотерапии. Группа сравнения представлена 30 пациентами преимущественно мужского пола (63%), медиана возраста составила 48,5 [39,0; 58,8] лет.

У пациентов группы ЛПЗ исходно оценивалась стадия заболевания (регистрировалось 2 (6,7%) больных с I стадией, 8 (26,7%) с II стадией, 7 (23,3%) с III стадией и 13 (43,3%) с IV стадией лимфомы), количество баллов по шкале ECOG: 0 баллов – 6 (20%) пациентов, 1 балл – 17 (56,7%), 2 балла – 7 (23,3%). У больных рассчитывался международный прогностический индекс в соответствии с типом лимфомы: в группе лимфомы Ходжкина у 6 (20%) пациентов был низкий риск, у 2 (6,7%) – высокий; в группе неходжкинских лимфом количество больных с низким риском рецидива составляло 6 (20%), средним – 13 (43,3%), высоким – 3 (10%).

Перед началом лечения учитывался также кардиоонкологический риск: больных с низким риском насчитывалось 15 (50%), средним – 13 (36,7%), высоким – 2 (6,7%).

При лечении ЛПЗ преимущественно применялись антрациклин-содержащие курсы ПХТ (26 (86,7% пациентов)).

Включенным в исследование пациентам проводилось лабораторное обследование: 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, ГГТ, ЩФ, данных липидного профиля, электролитов (K⁺, Na⁺); оценка острофазных показателей с определением СРБ, ферритина, ЛДГ, электрофореза

белков сыворотки (глобулиновых фракций), фибриногена; расчет индекса SCORE и международного прогностического индекса, исходя из вида лимфомы (ЛХ, НХЛ). Инструментальное обследование включало Холтеровское мониторирование ЭКГ и ЭХО-КГ в режиме speckle-tracking, а также оценивались исходные кардиоонкологические риски. Лабораторно-инструментальное обследование проводилось исходно всем пациентам в обеих группах (Т1), что позволило сделать заключение о влиянии характера течения заболевания на изучаемые показатели. Далее все исследуемые параметры оценивались в группе пациентов с ЛПЗ после 3 курса ПХТ (3-4 месяца от начала лечения) и 6 курсов противоопухолевой терапии (6-7 месяцев).

Оценка факторов риска ССЗ у пациентов с ЛПЗ до и после проведения ПХТ

При включении в исследование пациенты группы ЛПЗ и сравнения были сходны по факторам риска ССЗ (дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена, $p>0,05$). Однако, в процессе лечения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями стали отмечаться значимые различия в виде увеличения числа пациентов с дислипидемией (исходно было зарегистрировано 5 (16,7%) пациентов с нарушением холестерина обмена, после 3 курса их число составило 13 (43,3%) человек ($p=0,023$), а после 6 возросло до 15 (50%). Следует отметить, что пациентам не отменялись статины, не отмечалось появление холестаза и нефротического синдрома, что могло бы привести к нарушению обмена липидов. Можно предположить, что одной из причин повышения уровня холестерина может являться ятрогения – пациенты получали высокие дозы ГКС во время лечения (согласно протоколам ПХТ). Подобные результаты также отмечались в исследовании Чернышовой А. с соавторами [119]. В работе, включавшей в себя 54 пациента с диагностированным ЛПЗ и исходно нормальным уровнем холестерина, после проведения 2 курсов ПХТ уровень общего холестерина вырос в 2 раза за счет ХС ЛПНП и ЛПВП. Также, в исследовании Baroni S. [120] и соавторов было отмечено повышение уровня холестерина и ЛПНП у пациентов, проходящих терапию по поводу острых лейкозов, и наблюдалась корреляция между ответом на терапию и повышением

уровня холестерина. Согласно утверждению авторов, повышение уровня холестерина у больных с онкологическими заболеваниями, в частности, с гемобластозами, носит прогностически благоприятный характер и свидетельствует о хорошем ответе на проводимую противоопухолевую терапию.

Также, в рамках исследования, была выявлена динамика в отношении увеличения количества пациентов с повышенными цифрами АД: если исходно количество пациентов с АГ составляло 11 (36,7%) человек, то к окончанию 6 курсов возросло до 25 (83,3%) ($p < 0,001$), что, вероятнее всего, также связано с эффектами ГКС, используемыми в лечении. Также в литературе имеются данные о том, что хроническое субклиническое воспаление также провоцирует повышение уровня артериального давления: так, повышенные уровни СРБ, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 непосредственно связаны с такими регуляторными системами АД, как симпатическая, РААС и могут вызывать дисфункцию эндотелия сосудов [121].

Оценка лабораторных параметров в исследуемых группах и их динамика в группе ЛПЗ после шести курсов ПХТ

В ходе исследования оценивались общий анализ крови (уровни лейкоцитов, абсолютное число нейтрофилов, концентрация гемоглобина, число тромбоцитов), такие биохимические показатели, как уровень глюкозы плазмы крови, креатинина, общего холестерина и ЛПНП, а также маркеры системного воспаления. По данным исследования на фоне проведения ПХТ имелась тенденция к лейко- и нейтропении и анемии, что можно объяснить цитостатическими эффектами противоопухолевых агентов.

Обращало на себя внимание увеличение концентрации холестерина и ЛПНП: исходно у больных с ЛПЗ показатели были выше, чем у пациентов группы сравнения, хотя и находились в пределах референтных значений и не имели достоверных различий ($p > 0,05$) (уровень холестерина в группе ЛПЗ составлял $4,68 \pm 1,19$ ммоль/л, ЛПНП – $3,03 \pm 0,98$ ммоль/л; у пациентов из группы сравнения данные показатели составляли $3,9 \pm 0,12$ и $2,0 \pm 0,17$ ммоль/л соответственно). Однако, в процессе лечения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями регистрировалось значимое увеличение концентрации липидов и по

окончании курсовой химиотерапии их показатели были выше нормальных значений и достоверно выше исходных значений: общий холестерин – $6,13 \pm 1,49$ ($p < 0,001$), ЛПНП $4,16 \pm 1,24$ ($p = 0,002$). В современной литературе имеются данные о том, что высокие дозы ГКС, используемые для лечения злокачественных новообразований, в частности, лимфопролиферативных заболеваний, обладают проатерогенным эффектом [122], а также непосредственное влияние самого онкологического процесса. Так, продуцируемые опухолевыми клетками, провоспалительные цитокины провоцируют активный синтез атерогенных липопротеидов [123].

В рамках оценки активности хронического субклинического воспалительного ответа оценивались такие маркеры, как СОЭ, СРБ, ферритин, ЛДГ, глобулиновые фракции белка, фибриноген. В группе ЛПЗ уровень СОЭ, СРБ, ферритина, ЛДГ и фибриногена был выше, чем в группе ССЗ. При этом, концентрация гамма-глобулина у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями была исходно ниже, чем у пациентов без ЛПЗ, что можно объяснить проявлением гуморального иммунодефицита как проявления лимфопролиферативного гемобластоза. В ходе лечения больных с ЛПЗ отмечена динамика в виде снижения уровня СРБ после 6 курсов ПХТ с 8 до 2 мг/л ($p = 0,01$), альфа1-глобулина (исходно – 3,82%, после 3 курса ПХТ – 3,57%, после 6 – 2,9%, $p = 0,017$), бета-глобулина (до начала лечения – 9,3%, после 6 курсов – 7,4%, $p < 0,001$). Несмотря на значимое снижение данных показателей, уровни данных маркеров не выходили за границы референсных значений. Однако, гипогаммоглобулинемия прогрессировала: исходно низкие значения гамма-глобулина (12,85%, что является нижней границей данного показателя) в ходе лечения стали существенно еще ниже и по окончании 6 курсов химиотерапии достигли 7,1% ($p < 0,001$).

Системный воспалительный ответ при злокачественных новообразованиях, с одной стороны, носит адаптивный характер, обеспечивая распознавание и уничтожение опухолевых клеток, а с другой стороны, создает благоприятную среду для онкогенеза, модифицируя адаптивные иммунные реакции и потенциально

препятствует ответу на лечение [16, 124]. По результатам нескольких исследований было доказано, что системное воспаление является прогностическим фактором смертности больных с онкологическими заболеваниями. Так, в исследовании Fest J. и соавторов [125], было установлено, что у пациентов с исходно более высоким системным индексом иммунного воспаления риск развития онкологического заболевания был выше на 30% после поправки на возраст, пол, социально-экономический статус и ФР ССЗ (курение, ожирение, СД 2 типа).

С-реактивный белок является частью воспалительного каскада интерлейкинов и является маркером вялотекущего хронического воспаления. Хроническое системное слабовыраженное воспаление, определяемое, как уровень СРБ менее 10 мг/л, вызывается такими факторами, как абдоминальное ожирение и курение, которые, в свою очередь, также являются общими факторами риска и для ССЗ. Более того, пациенты с уже имеющимися ССЗ имеют в общей популяции более высокий риск развития злокачественных новообразований [126, 145-147].

Тот факт, что противовоспалительные средства эффективны в профилактике и рака, и ССЗ, подтверждает предположение о взаимосвязи между этими заболеваниями. Так, в исследовании CANTOS снижение уровня СРБ с помощью моноклональных антител к интерлейкину 1 β снижало частоту ССЗ, а также общей смертности от рака [127]. В исследовании С. van't Klooster и соавторов, включившем в себя 7178 пациентов, было доказано, что концентрация С-реактивного белка была связана с развитием эпителиальных (особенно плоскоклеточных) злокачественных новообразований независимо от анатомической локализации [128]. Предположение о связи воспаления с дисфункцией миокарда ЛП также подтверждает тот факт, что противовоспалительная терапия колхицином применяется у пациентов в периоперационном периоде при радиочастотной абляции (РЧА) для профилактики развития ФП [129].

Оценка структурно-функциональных показателей левого предсердия исходно и после проведения ПХТ и их взаимосвязь с параметрами левого желудочка

В данной работе оценивались стандартные параметры ЛЖ, параметры структуры и функций левого предсердия по данным ЭХО-КГ. Так, у больных ЛПЗ исходно хотя и не было значимой гипертрофии и нарушения насосной функции миокарда, отмечалась тенденция к снижению ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами из группы сравнения (60,2 [59,5; 62,5] против 64,2 [63,4; 65,0], $p < 0,001$), увеличению задней стенки и межжелудочковой перегородки (ЗС – $0,94 \pm 0,11$ см в группе ЛПЗ против $0,8 \pm 0,1$ см в группе сравнения, $p = 0,001$; МЖП – $0,97 \pm 0,14$ см против $0,9 \pm 0,1$ см соответственно, $p = 0,002$). Также у пациентов основной группы регистрировался больший, по сравнению с группой контроля, индекс массы миокарда ЛЖ (81,3 [69,4; 88,4] против 70,0 [59,8; 75,1], $p = 0,004$). В группе ЛПЗ еще до проведения ПХТ отмечалась умеренная диастолическая дисфункция: E/e' был выше референтных значений и составлял 8,11 [7,25; 8,86]; в контрольной группе этот показатель был значимо ниже – 5,7 [5,2; 6,9], $p < 0,001$. В динамике значимого изменения в данных показателях не фиксировалось ($p > 0,05$), хотя и сохранялось нарушение диастолической функции. В исследовании Шкляевой А.В. и соавторов [130] изучалась дисфункция миокарда ЛЖ у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне проведения высокодозной ПХТ, где было показано, что у как у пациентов без предшествующего лечения, так и у предлеченных больных, достоверно развивались признаки диастолической дисфункции миокарда боковых, среднего и базального сегментов.

При оценке структурно-функциональных изменений ЛП исходно отмечалось статистически значимое повышение $LAVi_{pre-A}$ у пациентов с ЛПЗ (17,7 мл/м² против 14,6 мл/м² в группе сравнения, $p = 0,044$), а также снижение деформации ЛП фазы активного сокращения (13,9 против 14, $p = 0,01$). На фоне ПХТ было зарегистрировано увеличение индекса максимального объема ЛП ($LAVi_{max}$): исходно показатель составлял 23,4 мл/м², после 3 курса противоопухолевой терапии – 26,3 мл/м², после 6 курса лечения – 29,17 мл/м² ($p = 0,029$). Также регистрировалось увеличение деформации ЛП фазы кондуит с 17 до 19% ($p = 0,03$) и снижение глобальной продольной деформации ЛП ниже пороговых значений (до начала ПХТ GLS LA составило 33,51%, после 6 курсов – 24,02% ($p = 0,03$)).

Известно, что максимальный объем ЛП, индексированный к ППТ ($LAVi_{max}$), является одним из наиболее точных предикторов развития ССЗ и является маркером диастолической дисфункции левого желудочка [103]. Дилатация ЛП определяется как $LAVi_{max} > 28$ мл/м², показателем диастолической дисфункции ЛЖ является увеличение $LAVi_{max} > 34$ мл/м² [131].

В представленной работе имеются доказательства того, что на фоне проведения ПХТ отмечается нарушение глобальной продольной деформации ЛП, дилатация ЛП, как следствие, тенденция к диастолической дисфункции ЛЖ, что подтверждает теорию о развитии миопатии ЛП на фоне проведения ПХТ как проявлении кардиотоксичности.

В ходе корреляционного анализа отмечены связи между демографическими показателями, островоспалительными маркерами и параметрами функций ЛП. Так, возраст пациента коррелировал с глобальной продольной деформацией ЛП, деформацией ЛП фаз резервуар и кондуит (с фазой кондуит была отмечена тесная взаимосвязь): при увеличении возраста регистрировалось снижение данных фазовых показателей. В работе Н.П. Никитина и соавторов [132] в Европейском журнале по эхокардиографии оценивалась зависимость пола и возраста от морфологических и функциональных изменений ЛП. В исследовании приняло участие 123 пациента и было продемонстрировано, что у пациентов с возрастом увеличиваются индексы максимального, минимального и pre-A объемов ЛП, активная фракция выброса, ухудшается пассивная фракция выброса и деформация ЛП фазы кондуит. Данные изменения доказывают, что старение связано с дилатацией ЛП.

Исследовалась взаимосвязь стадии ЛПЗ и международного прогностического индекса, маркеров воспаления и структурно-функциональных изменений ЛП. Так, было установлено, что имеется обратная взаимосвязь между МПИ и диастолической дисфункцией ЛЖ: при более высоком индексе отмечается замедление заполнения ЛЖ в раннюю диастолу (E/A) ($r = -0,512$, $p = 0,004$), а также фазовыми параметрами ЛП: при повышении прогностического индекса следует

ожидать снижение деформации ЛП фазы резервуар ($r=-0,465$, $p=0,022$) и кондуит ($r=-0,474$, $p=0,019$).

При оценке корреляции стадии ЛПЗ, маркеров воспаления и структурно-функциональных показателей ЛП достоверных связей с изменениями левого предсердия зафиксировано не было. Достоверно было установлено, что более высокие цифры СРБ и ЛДГ отмечаются при поздних стадиях ЛПЗ $r=0,428$, $p=0,018$ и $r=0,365$, $p=0,047$ соответственно. Данные взаимосвязи также были установлены в исследовании Серегиной О.Б. и соавторов [133]: у пациентов с агрессивными неходжкинскими лимфомами отмечались более высокие цифры СРБ и фибриногена.

Регистрировалась умеренная корреляционная связь между ферритином и общей ФВ ЛП, $LAVi_{min}$; фибриногеном и $LAVi_{min}$, активной фракцией выброса ЛП; альфа1-глобулином и ФВ ЛП_{акт}; бета- и гамма-глобулинами и глобальной продольной деформацией ЛП. Значимая корреляционная связь обратной силы отмечалась между ферритином и ФВ ЛП_{акт}. В статье Zhang [134] была продемонстрирована тесная связь между воспалением и таким ННР, как фибрилляция предсердий, что также доказывает влияние системного воспалительного ответа на дисфункцию миокарда ЛП. Patel K. [135] в своем исследовании описывает проаритмогенное электрофизиологическое и структурное ремоделирование миокарда ЛП, приводящее к ФП, при ревматоидном артрите, как частном случае системного воспаления.

В рамках диссертационной работы оценивалась взаимосвязь между параметрами левого желудочка и структурно-функциональными изменениями левого предсердия. Было установлено множество умеренных и тесных корреляционных взаимосвязей между структурой и функциями ЛП и параметрами левого желудочка. Согласно корреляционному анализу, увеличение объемов ЛП, нарушение общей, пассивной и активной фракций выброса ЛП и нарушение деформации ЛП в фазы запасаения, протекания и активного выброса достоверно могут приводить к снижению ФВ ЛЖ, гипертрофии стенок миокарда ЛЖ и проявлению диастолической дисфункции. В исследовании Russo С. И соавторов

[136] оценивалась взаимосвязь объемов ЛП и диастолической дисфункции, где было установлено, что минимальный и максимальный объемы ЛП значительно увеличивались при диастолической дисфункции ЛЖ, а также являлись значимыми предикторами диастолической дисфункции, будучи тесно связанными с E/e' . Также было выяснено, что функция резервуара была более тесно связана с глобальной продольной деформацией ЛЖ, чем фракция выброса левого предсердия.

Оценка наджелудочковых нарушений ритма сердца исходно и после проведения 6 курсов ПХТ

При исследовании исходных данных у пациентов из группы ЛПЗ регистрировалось большее количество эпизодов наджелудочковой тахикардии, чем у пациентов без ЛПЗ (16 (53%) против 6 (20%), $p=0,02$). На фоне проведения ПХТ количество НЖТ значительно уменьшалось: после 3 курса их количество у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями составило 7 (23%) эпизодов ($p=0,047$), однако, после окончания 6 курсов отмечено нарастание до 14 (47%) случаев. Снижение после 3 курсов можно объяснить тщательным наблюдением за состоянием больных и своевременным назначением антиаритмической терапии. Увеличение количества эпизодов НЖТ, вероятно, обусловлено проявлением мЛП, что требует динамического контроля и коррекции терапии. В современной литературе накапливается множество данных о том, что противоопухолевая терапия различных классов приводит к развитию нарушений ритма сердца, в т.ч. ННР [137]. Большой вклад в это вносит мЛП, которая, согласно результатам исследования, усугубляется в динамике на фоне лечения.

В проведенном корреляционном анализе не было получено достоверной связи между маркерами воспаления и развитием НЖТ, что, вероятно, обусловлено небольшой выборкой пациентов. Однако, отмечена заметной тесноты прямая связь между уровнем ферритина и количеством НЖЭ ($r=0,601$, $p=0,039$), в литературе подобных данных не описано.

Таким образом, в представленной работе проведено исследование механизмов развития миопатии ЛП и, как следствие, ННР, как проявление

кардиотоксичности противоопухолевых препаратов, оценены параметры ее раннего проявления: изучена динамика маркеров субклинического хронического воспаления, инструментальные параметры мЛП (ЭХО-КГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ). Проведен корреляционный анализ между вышеуказанными параметрами. На основании полученных данных выявлена взаимосвязь между демографическими показателями, активностью воспалительного ответа и нарушениями функции миокарда ЛП, а также развитием ННР как одного из исходов мЛП. Не было выявлено взаимосвязи между повышением артериального давления и структурно-функциональными нарушениями ЛП. Интерес представляет наличие тесной взаимосвязи между уровнем ферритина и изменениями структурно-функциональных и электрофизиологических параметров ЛП и можно предположить, что данный маркер может являться предиктором развития мЛП.

В доступной отечественной и зарубежной литературе аналогов данной работы не встречалось. Полученные результаты расширили и углубили понимание механизмов развития кардиотоксичности у пациентов с ЛПЗ на фоне проведения ПХТ. Выявлено, что мЛП развивается у больных еще до начала проведения ПХТ и большой вклад в это вносит воспаление, возникающее при появлении злокачественного новообразования. На фоне лечения противоопухолевыми препаратами снижается активность некоторых неспецифических маркеров воспаления, однако, ухудшаются и параметры фазовых функций ЛП, что является следствием непосредственно кардиотоксичности ПХТ. Однако, на фоне активности воспалительного процесса и влияния ПХТ нельзя исключить опосредованное влияние эндотелиальной дисфункции (ЭД) на миокард левого предсердия и левого желудочка. В данной работе такая корреляция не исследовалась, но вышеуказанную взаимосвязь можно изучить в дальнейших исследованиях, ассоциированных с этой темой, дабы дифференцировать вклад ЭД в развитие миопатии ЛП и ЛЖ.

Научная и социально-экономическая значимость данной работы определяются тем, что полученные результаты могут быть применены в разработке

рекомендаций по предупреждению и раннему обнаружению кардиотоксических осложнений ПХТ, поможет разработать оптимальные схемы профилактики и их превентивного лечения. Такой подход поможет повысить качество жизни пациентов с онкологической патологией, в частности, с ЛПЗ, снизить затраты на их ведение. Помимо этого, результаты данной работы определяют предпосылки для дальнейшего изучения кардиоваскулотоксичности, мониторинга и разработки методов лечения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гемобластозами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение онкологических заболеваний претерпело значительный прогресс за последние десятилетия, что дало возможность существенно снизить смертность у пациентов с данной патологией. Однако возросло и количество осложнений, связанных с побочными эффектами химиотерапевтических препаратов, применяемых для лечения злокачественных новообразований. Одними из наиболее частых осложнений, не связанных непосредственно с онкологическим процессом и присоединением вторичной инфекции, являются сердечно-сосудистые события [10]. При этом частота нарушений ритма у онкологических пациентов, в частности, фибрилляции предсердий, значительно превышает таковую в общей популяции. Так, согласно данным, полученным у больных раком молочной железы ($n=11\ 608$ исследуемых), риск развития ФП составил 3,4% (95% ДИ 2,1–5,6) (в течение 3 месяцев от момента постановки диагноза) [138]. Таким образом, категория пациентов со злокачественными новообразованиями представляет собой группу, для которой раннее выявление предикторов значимых ННР является важной задачей.

В течение последних лет особое внимание научного сообщества уделяется структурно-функциональным изменениям миокарда левого предсердия (ЛП), а также развитию миопатии ЛП. В 2016 году Европейским Обществом Специалистов по Нарушениям ритма был сформулирован консенсус в отношении миопатии левого предсердия, согласно которому она представляет собой совокупность структурных и функциональных изменений, а также электрофизиологических нарушений ЛП, способных потенциально вызвать клинически значимые проявления [4]. Важно отметить, что миокард ЛП, в силу структурных особенностей, более чувствителен к воздействию как кардиальных, так и внекардиальных факторов (сахарный диабет 2 типа, ожирение), которые, как правило, способствуют развитию системного малоинтенсивного воспаления [8].

Роль хронического системного воспаления в развитии миопатии ЛП изучается на протяжении ряда лет. Так, в 2003 году было показано, что уровень

высокочувствительного С-реактивного белка является предиктором развития ФП [139]. Также было установлено, что степень выраженности системного воспалительного ответа связана с более высоким риском развития ФП и прямо коррелирует со структурно-функциональными изменениями предсердий [140]. Предположение о связи воспаления с развитием ФП также подтверждает тот факт, что у пациентов в периоперационном периоде при радиочастотной абляции применяется для профилактики развития ФП противовоспалительная терапия [129]. Важно подчеркнуть, что злокачественные новообразования также сопряжены с рядом факторов риска, способных обуславливать развитие миопатии ЛП, таких, как системное вялотекущее воспаление, прямое повреждение миокарда на фоне опухолевой интоксикацией, электролитные нарушения [141]. Важно учитывать эффекты полихимиотерапии, роль которых в настоящее время у пациентов с онкологическими заболеваниями изучена недостаточно. Все это формирует дополнительные предпосылки для раннего выявления миопатии ЛП и мониторинга данного состояния у онкологических пациентов.

В настоящее время нет достоверных шкал прогноза риска развития нарушений ритма у данной категории больных. Предпринимались попытки использования клинических шкал для оценки риска тромбоэмболических осложнений в прогнозировании развития ФП у онкологических больных [142], однако, использование только клинических параметров не позволяет выявить ранние изменения структуры и функций ЛП. Использование современных методов оценки функции ЛП могло бы способствовать оптимизации подходов стратификации риска у данной категории больных. На данный момент одним из наиболее перспективных и чувствительных методов ранней оценки структурно-функциональных изменений ЛП у пациентов с онкологическими заболеваниями является стрейн-эхокардиография с оценкой деформации ЛП. В настоящее время исследования в данной области немногочисленны. Имеются данные о том, что функция левого предсердия у пациентов со злокачественными новообразованиями нарушена еще до проведения полихимиотерапии [4] а также прогрессирует на фоне лечения [143-144].

Таким образом, в настоящее время динамика структурно-функциональных изменений левого предсердия у онкологических больных, в частности, пациентов с ЛПЗ, и ее клиническая и прогностическая значимость не до конца изучены.

Учитывая вышеизложенное, целью проведения данного исследования явилось изучение структурно-функциональных изменений левого предсердия и динамики изменения маркеров системного воспаления у больных с лимфопролиферативными заболеваниями до и после проведения полихимиотерапии, а именно: динамика основных маркеров системного воспаления, инструментальная оценка состояния миокарда левого предсердия (ЭХО-КГ со спекл-трекинг, Холтеровское мониторирование ЭКГ). В ходе работы также проведен корреляционный анализ между уровнем маркеров воспаления, эхокардиографическими параметрами функции левого предсердия и электрофизиологическими изменениями миокарда левого предсердия.

При сопоставлении данных, полученных при оценке группы с ЛПЗ и без ЛПЗ, но со сходными ФР ССЗ статистически значимых демографических (возраст, пол, ИМТ), лабораторных (уровень гемоглобина, тромбоцитов, АЧН, глюкозы, креатинина, холестерина), клинических (факторы риска ССЗ: ожирение, курение, дислипидемия, АГ, СД 2 типа) изменений выявлено не было. В динамике на фоне лечения отмечалось увеличение количества больных с дислипидемией ($p_{2-1} = 0,023$, $p_{3-1} = 0,012$) и АГ ($p_{2-1} = 0,001$, $p_{3-1} < 0,001$) в группе больных ЛПЗ, что может быть следствием, в том числе, используемых в схемах ПХТ ГКС.

При оценке параметров клинического анализа крови и биохимических показателей была выявлена динамика в виде нарастания цитопении (лейкопении, нейтропении, анемии) вследствие эффектов цитостатических агентов, а также и дислипидемии. Вклад в данные изменения вносят как непосредственное проатерогенное влияние основного заболевания, так и ятрогения.

При изучении маркеров системного воспалительного ответа в группе пациентов с ЛПЗ исходно регистрировались более высокие показатели СОЭ ($p=0,001$), СРБ ($p=0,001$), ферритина ($p=0,003$), ЛДГ ($p=0,001$), более низкие значения гамма-глобулина ($p=0,03$) как следствие, во-первых, активности

опухолевого процесса, во-вторых, иммунодефицита на фоне гемобластоза. При оценке маркеров воспаления в динамике на фоне проведения ПХТ отмечено ожидаемое статистически значимое снижение уровней С-реактивного белка ($p_{3-1} = 0,011$), альфа1-глобулина ($p_{3-2} = 0,028$), бета-глобулина ($p_{2-1} = 0,037$, $p_{3-1} < 0,001$), гамма-глобулина ($p < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о снижении активности воспаления на фоне проводимого лечения химиопрепаратами, а также об усугублении уже имеющегося иммунодефицита, что требует более тщательного контроля за состоянием пациента и своевременной коррекции терапии.

Оценивая эхокардиографические параметры, исходно в группе ЛПЗ регистрировался больший по сравнению с группой пациентов без ЛПЗ объем индекса левого предсердия в фазу протекания ($LAVi_{pre-A}$) ($p=0,044$) и снижение деформации ЛП фазы активного сокращения (LA strain booster pump) ($p=0,01$). После 6 курсов полихимиотерапии у пациентов с ЛПЗ отмечено статистически значимое увеличение индекса максимального объема ЛП ($LAVi_{max}$) ($p_{3-1} = 0,049$), деформации ЛП фазы кондуит (LA strain conduit) ($p=0,03$) и глобальной продольной деформации ЛП ($GLS LA$) ($p=0,03$). Полученные данные свидетельствуют о развитии в ходе лечения тенденции к расширению ЛП и проявлению мЛП, как возможное следствие начальных нарушений диастолической функции ЛЖ, которые на данном этапе не подтверждались посредством динамики стандартных Эхо-КГ параметров. Таким образом, несмотря на отсутствие достижения критериев кардиотоксичности согласно клиническим рекомендациям, отмечено развитие дилатации левого предсердия и его дисфункции в виде достоверного снижения глобальной продольной деформации левого предсердия, то есть, развитию миопатии ЛП (Приложение А).

Исследуя группы пациентов с ЛПЗ и без него на момент включения в исследование, отмечено более частое развитие эпизодов НЖТ в группе с гемобластозами ($p=0,02$). В динамике после проведения 3 курсов ПХТ количество случаев наджелудочковой тахикардии уменьшалось ($p_{2-1} = 0,038$), что было связано с коррекцией кардиальной терапии и добавлением антиаритмических препаратов, однако, после 6 курсов химиотерапии количество НЖТ возвращалось к исходным

значениям (14 (47%) эпизодов после лечения против 16 (53%) эпизодов исходно). Данные изменения свидетельствуют о вероятном вкладе развития мЛП в электрофизиологию ЛП, что требует динамического наблюдения за пациентом и подбора терапии исходя из полученных данных.

В Приложении Б объединены показатели, имеющие достоверную динамику после проведения 6 курсов ПХТ.

При проведении корреляционного анализа отмечена взаимосвязь между возрастом, стадией, прогностическим индексом ЛПЗ, маркерами воспаления и структурно-функциональными параметрами ЛП, параметрами объемов, толщины стенок, фракцией выброса и показателями диастолической дисфункции ЛЖ и объемно-фазовыми параметрами ЛП, маркерами воспаления и ННР. Выявлены корреляционные связи заметной тесноты: отрицательная корреляционная связь между возрастом пациента с ЛПЗ и деформацией ЛП фазы кондуит ($r=-0,582$, $p=0,003$), прямая связь между прогностическим индексом ЛПЗ и ЛДГ ($r=0,526$, $p=0,003$), обратная связь между активной фракцией выброса ЛП и ферритином ($r=-0,581$, $p=0,004$), прямые и обратные связи между объемными и фазовыми параметрами ЛП и фракцией выброса, объемами ЛЖ, толщиной ЗС и МЖП, E/A и E/e', прямая связь между уровнем ферритина и количеством наджелудочковых экстрасистол ($r=0,601$, $p=0,039$). Это свидетельствует в пользу подтверждения исходного предположения, что на структуру и функции ЛП оказывают влияние как демографические данные, так и прогностические критерии, хроническое субклиническое системное воспаление, вызывая развитие миопатии ЛП и наджелудочковых нарушений ритма сердца, что, в свою очередь, может иметь негативное воздействие в отношении систолической и диастолической дисфункции ЛЖ. В ходе исследования не выявлено взаимосвязи между уровнем артериальной гипертензии и развитием мЛП как исходно, так и на фоне проведения полихимиотерапии, несмотря на увеличение количества пациентов с АГ после 6 курсов ПХТ, подтверждая тот факт, что основную роль в развитии морфофункциональных нарушений ЛП играет именно кардиотоксичность противоопухолевых препаратов, а не гемодинамические изменения. В данной

работе не исследовался вклад эндотелиальной дисфункции в развитие миопатии ЛП, однако, это может послужить почвой для дальнейших исследований в рамках кардиоваскулотоксичности противоопухолевой терапии с включением АА у пациентов с ЛПЗ.

Подводя итог анализа полученных данных, можно утверждать, что результаты проведенного исследования могут способствовать более углубленному пониманию механизмов развития миопатии ЛП у пациентов с ЛПЗ как до, так и после проведения ПХТ, помогут в стратификации рисков развития кардиотоксичности противоопухолевой терапии и стандартизации алгоритмов ее ранней диагностики. Эти данные можно применить в рутинной клинической практике. Снижение частоты ССО способствует продолжительности жизни пациентов с ЛПЗ и прочими злокачественными новообразованиями, улучшит качество их жизни и благоприятно повлияет на социально-экономический прогноз в целом. Результаты данной работы формируют предпосылки для дальнейшего изучения влияний механизмов патогенеза ЗНО, их вклада в развитие ССЗ, а также профилактики кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов у пациентов с онкологической патологией.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ЛПЗ по сравнению с больными без ЛПЗ, но со сходными ФР ССЗ, исходно регистрируется более высокий уровень СРБ - 8 [3; 36] мг/л против 3 [2,3; 4] мг/л ($p = 0,001$), при этом на фоне проведения специфической противоопухолевой терапии отмечается достоверное уменьшение провоспалительной активности: после 3 и 6 курсов ПХТ уровень СРБ составил 3,1 мг/л и 2 мг/л ($p=0,01$), соответственно.

2. У пациентов с ЛПЗ исходно регистрируются изменения структуры и функций ЛП по сравнению с группой больных без ЛПЗ со сходными ФР ССЗ: $LAVi_{pre-A}$ 17,7 [14,6; 21,5] мл/м² против 14,6 [12,5; 18,2] мл/м² ($p=0,044$), LA strain booster pump 13,9 [9; 16] % против 14,8 [11,7; 16,9] % ($p=0,001$), соответственно, при этом на фоне ПХТ у пациентов с ЛПЗ отмечено достоверное увеличение $LAVi_{max}$ (23,4 [19,55; 29,29] мл/м² и 29,17 [24,09; 32,68] мл/м², $p=0,029$), LA strain conduit (17 [13; 24]% и 19 [16;23]%, $p=0,030$), снижение GLS LA ($33,51 \pm 9,78\%$ и $24,02 \pm 11,72\%$, $p=0,03$) до и после ПХТ, соответственно.

3. У больных с ЛПЗ при сравнении с группой больных без ЛПЗ, но со сходными ФР ССЗ, исходно более часто регистрируются эпизоды наджелудочковой тахикардии ($p=0,02$), сохраняющиеся на фоне проведения ПХТ ($p=0,047$).

4. При проведении корреляционного анализа отмечены множественные умеренные прямые и обратные связи между возрастом, активностью ЛПЗ, маркерами воспаления, структурно-функциональными параметрами ЛП и ННР, при этом тесные взаимосвязи выявлены следующие: обратная корреляция между возрастом пациента с ЛПЗ и деформацией ЛП фазы кондуит ($r=-0,582$, $p=0,003$), обратная связь между уровнем ферритина и активной фракцией выброса ЛП ($r=-0,581$, $p=0,004$), прямая связь между уровнем ферритина и количеством наджелудочковых экстрасистол ($r=0,601$, $p=0,039$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оценке базового кардиоонкологического риска пациентам с лимфопролиферативными заболеваниями необходимо оценивать лабораторные маркёры системного воспаления, так как высокая активность провоспалительных белков вносит непосредственный вклад в развитие исходной дисфункции левого предсердия и наджелудочковых нарушений ритма.

2. Больным с лимфопролиферативными заболеваниями и факторами риска сердечно-сосудистой патологии целесообразно проведение эхокардиографической оценки структуры и функций левого предсердия в режиме speckle-tracking в протоколе кардиоонкологического мониторинга; наличие миопатии левого предсердия может являться более ранним маркером развития кардиотоксичности, чем изменение параметров ремоделирования левого желудочка.

3. Лабораторным маркером, который может быть наиболее показательным предиктором развития изменений левого предсердия на фоне антрациклин-содержащих режимов ПХТ, является уровень ферритина, что требует более частого его определения у больных из группы лимфопролиферативных заболеваний.

4. Всем пациентам, проходящим противоопухолевое лечение, обязательно проведение мониторинга и своевременной медикаментозной коррекции артериальной гипертензии и дислипидемии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ANP	atrial natriuretic peptide – предсердный натрийуретический пептид
BNP	brain natriuretic peptide – натрийуретический пептид В
CHIP	clonal hematopoiesis of indeterminate potential – клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula – формула расчета скорости клубочковой фильтрации
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group – шкала оценки общего состояния онкологического больного
ESC	ЕОК – Европейское Общество Кардиологов
GLS	global longitudinal strain – глобальная продольная деформация
GLS LA	global longitudinal strain – глобальная продольная деформация левого предсердия
HER2	human epidermal growth factor receptor 2- рецептор эпидермального фактора роста 2
HMGB-1	high-mobility group protein B1 – белок группы высокой подвижности B1 (амфотерин)
JAK-STAT	Janus kinases signal transducer and activator of transcription proteins – преобразователь сигнала и активатор белков транскрипции киназы Януса
LA ActEF	left atrium active emptying fraction – активная фракция выброса левого предсердия
LA strain booster pump	left atrium strain booster pump -деформация левого предсердия фазы активного сокращения
LA strain conduit	left atrium strain conduit – деформация левого предсердия фазы протекания (конduit)
LA PassEF	left atrium passive emptying fraction – пассивная фракция выброса левого предсердия

LA strain reservoir	left atrium strain reservoir – деформация левого предсердия фазы накопления (резервуар)
LA TotEF	left atrium total emptying fraction общая фракция выброса левого предсердия
LAV _i _{max}	left atrium volume index maximal – максимальный объем левого предсердия, индексированный к площади поверхности тела
LAV _i _{min}	left atrium volume index minimal – минимальный объем левого предсердия, индексированный к площади поверхности тела
LAV _i _{pre-A}	left atrium volume index pre-A – объем левого предсердия перед систолой предсердия, индексированный к площади поверхности тела
M	стандартная ошибка среднего
Me	Медиана
Mean	среднее значение
N	количество наблюдений
NADP	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate – никотинамидадениндинуклеотидфосфат
NCS-1	neuronal calcium sensor-1 – нейрональный сенсор кальция
NO	nitric oxide – оксид азота
NT-proBNP	terminal prohormone of brain natriuretic peptide – N-концевой фрагмент молекулы предшественника натрийуретического пептида В
NYHA	New York Heart Association – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
PD-1	Programmed cell death protein 1 – белок запрограммированной смерти клеток-1
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation – шкала сердечно-сосудистого риска
TLR	Toll-like receptor – Толл-подобный рецептор
VEGF	vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов

АА	антрациклиновые антибиотики
АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АКШ	аортокоронарное шунтирование
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АРА	антагонисты рецепторов ангиотензина
А-С ПХТ	антрациклин-содержащая полихимиотерапия
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АЧН	абсолютное число нейтрофилов
БА	бронхиальная астма
ББ	бета-адреноблокаторы
БМКК	блокаторы медленных кальциевых каналов
ВАК	высшая аттестационная комиссия
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГБ	гипертоническая болезнь
ГГТ	гамма-глутаматтранспептидаза
ГКС	глюкокортикостероиды
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕОК	Европейское Общество Кардиологов
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗНО	злокачественные новообразования
ЗС ЛЖ	задняя стенка левого желудочка
иАПФ	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИКИ	ингибиторы контрольных точек иммунитета
ИЛ	интерлейкин
ИМ	инфаркт миокарда
ИММ ЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ	индекс массы тела
ИнЛ	индолентные лимфомы
КДО	конечный диастолический объем
КДР	конечный диастолический размер
КСО	конечный систолический объем
КСР	конечный систолический размер
КМП	кардиомиопатия
КМЦ	кардиомиоцит
КО	кардиоонкология
ЛГ	легочная гипертензия
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
ЛПЗ	лимфопролиферативные заболевания
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛХ	лимфома Ходжкина
мЛП	миопатия левого предсердия
МЖП	межжелудочковая перегородка
МК	митральный клапан
МПИ	международный прогностический индекс
МРТ	магнитно-резонансная томография
МТХ	митохондрия
НЖТ	наджелудочковая тахикардия
НЖЭ	наджелудочковая экстрасистолия
ННР	наджелудочковые нарушения ритма
НПВ	нижняя полая вена
НРС	нарушения ритма сердца
НХЛ	неходжкинские лимфомы
ОКС	острый коронарный синдром

ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ППТ	площадь поверхности тела
ПХТ	полихимиотерапия
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РМЖ	рак молочной железы
РНК	рибонуклеиновая кислота
РФА	реактивные формы азота
РФК	реактивные формы кислорода
РЧА	радиочастотная абляция
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СДЛА	систолическое давление в легочной артерии
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
СМ-ЭКГ	суточное мониторирование ЭКГ
СН	сердечная недостаточность
СОА	синтаза оксида азота
СОД	суммарная очаговая доза
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СР	саркоплазматический ретикулум
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
СХ-ДОКСО	семихинон доксорубицина
США	Соединенные Штаты Америки
Топ-IIβ	топоизомераза IIβ
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ	ультразвуковое исследование
УКБ 1	Университетская клиническая больница №1

ФВ	фракция выброса
ФК	функциональный класс
ФНО- α	фактор некроза опухоли-альфа
ФП	фибрилляция предсердий
ФР	фактор риска
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХТ	химиотерапия
ЧДД	частота дыхательных движений
ЧЖС	частота желудочковых сокращений
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭД	эндотелиальная дисфункция
ЭКГ	Электрокардиография
ЭХО-КГ	Эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012 / J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent [et al.]. – Текст : непосредственный // European journal of cancer. – 2013. – Vol. 49, № 6. – P. 1374-1403.
2. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC) / A.R. Lyon, T. López-Fernández, L.S. Couch [et al.]. – Текст : непосредственный // European heart journal. – 2022. – Vol. 43, № 41. – P. 4229-4361.
3. The cancer patient and cardiology / J.L. Zamorano, C. Gottfridsson, R. Asteggiano [et al.]. – Текст : непосредственный // European Journal of Heart Failure. – 2020. – Vol. 22, № 12. – P. 2290-2309.
4. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication / A. Goette, J.M. Kalman, L. Aguinaga [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur Europace. – 2016. – Vol. 18, № 10. – P. 1455-1490.
5. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer / G.T. Armstrong, K.C. Oeffinger, Y. Chen [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Clinical Oncology. – 2013. – Vol. 31, № 29. – P. 3673.
6. Phasic left atrial function in cancer patients before initiation of anti-cancer therapy / M. Tadic, M. Genger, C. Cuspidi [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Clinical Medicine. – 2019. – Vol. 8, № 4. – P. 421.
7. Cardiac dysfunction in cancer patients: beyond direct cardiomyocyte damage of anticancer drugs: novel cardio-oncology insights from the joint 2019 meeting of the ESC Working Groups of Myocardial Function and Cellular Biology of the Heart / C.G. Tocchetti, P. Ameri, R.A. de Boer [et al.]. – Текст : непосредственный // Cardiovascular research. – 2020. – Vol. 116, № 11. – P. 1820-1834.

8. Packer, M. HFpEF is the substrate for stroke in obesity and diabetes independent of atrial fibrillation / M. Packer. – Текст : непосредственный // JACC: Heart Failure. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 35-42.

9. Взаимосвязь уровня С-реактивного белка и параметров функционального состояния левого предсердия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне программной химиотерапии / Е.Ю. Салахеев, А.А. Щендрыгина, И.Я. Соколова [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая медицина. – 2023. – Т. 101, № 1. – С. 55-62.

10. Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level / A. Barac, G. Murtagh, J.R. Carver [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – Vol. 65, № 25. – P. 2739-2746.

11. Position, E.S.C. Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines / E.S.C. Position. – Текст : непосредственный // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37. – P. 2768.

12. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии / Ю.А. Васюк, Г.Е. Гендлин, Е.И. Емелина [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 9. – С. 152-233.

13. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia / C. Tan, H. Tasaka, K.P. Yu [et al.]. – Текст : непосредственный // Cancer. – 1967. – Vol. 20, № 3. – P. 333-353.

14. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / J.C. Plana, M. Galderisi, A. Barac [et al.]. – Текст : непосредственный // European Heart Journal–Cardiovascular Imaging. – 2014. – Vol. 15, № 10. – P. 1063-1093.

15. Hahn, V.S. Cancer therapy–induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies / V.S. Hahn, D.J. Lenihan, B. Ky. – Текст :

непосредственный // Journal of the American Heart Association. – 2014. – Vol. 3, № 2. – P. e000665.

16. Suter, T.M. Cancer drugs and the heart: importance and management / T.M. Suter, M.S. Ewer. – Текст : непосредственный // European heart journal. – 2013. – Vol. 34, № 15. – P. 1102-1111.

17. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial / M. Procter, T.M. Suter, E. De Azambuja [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Clinical Oncology. – 2010. – Vol. 28, № 21. – P. 3422-3428.

18. Ohtsu, H. Real-World Evidence in Cardio-Oncology: What Is It and What Can It Tell Us? / H. Ohtsu, A. Shimomura, K. Sase. – Текст : непосредственный // Cardio Oncology. – 2022. – Vol. 4, № 1. – P. 95-97.

19. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy / L.J. Steinherz, P.G. Steinherz, C.T.C. Tan [et al.]. – Текст : непосредственный // Jama. – 1991. – Vol. 266, № 12. – P. 1672-1677.

20. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure / D.D. Von Hoff, M.W. Layard, P. Basa [et al.]. – Текст : непосредственный // Annals of internal medicine. – 1979. – Vol. 91, № 5. – P. 710-717.

21. Heart failure and cancer: mechanisms of old and new cardiotoxic drugs in cancer patients / A. Cuomo, A. Rodolico, A. Galdieri [et al.]. – Текст : непосредственный // Cardiac failure review. – 2019. – Vol. 5, № 2. – P. 112.

22. Cardinale, D. Cardiotoxicity of anthracyclines / D. Cardinale, F. Iacopo, C.M. Cipolla. – Текст : непосредственный // Frontiers in cardiovascular medicine. – 2020. – Vol. 7. – P. 26.

23. The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology / J.L. Zamorano, P. Lancellotti, D. Rodriguez Muñoz [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37. – P. 2768-801.

24. Yeh, E.T.H. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management / E.T.H. Yeh, C.L. Bickford. – Текст :

непосредственный // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 53, № 24. – P. 2231-2247.

25. Determining the genetic basis of anthracycline-cardiotoxicity by molecular response QTL mapping in induced cardiomyocytes / D.A. Knowles, C.K. Burrows, J.D. Blischak [et al.]. – Текст : непосредственный // *Elife*. – 2018. – Vol. 7. – P. e33480.

26. Genetic variants in SLC22A17 and SLC22A7 are associated with anthracycline-induced cardiotoxicity in children / H. Visscher, S.R. Rassekh, G.S. Sandor [et al.]. – Текст : непосредственный // *Pharmacogenomics*. – 2015. – Vol. 16, № 10. – P. 1065-1076.

27. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer / L. Moja, L. Tagliabue, S. Balduzzi [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2012, № 4.

28. Bortezomib-based chemotherapy for multiple myeloma patients without comorbid cardiovascular disease shows no cardiotoxicity / S.B. Heitner, J. Minnier, A. Naher [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. – 2018. – Vol. 18, № 12. – P. 796-802.

29. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study / J.F. San-Miguel, P.G. Richardson, P. Sonneveld [et al.]. – Текст : непосредственный // *Leukemia*. – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 842-849.

30. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma / A.K. Stewart, S.V. Rajkumar, M.A. Dimopoulos [et al.]. – Текст : непосредственный // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372, № 2. – P. 142-152.

31. Willis, M.S. Proteotoxicity and cardiac dysfunction—Alzheimer's disease of the heart? / M.S. Willis, C. Patterson. – Текст : непосредственный // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 368, № 5. – P. 455-464.

32. Serial echocardiographic assessment of patients (pts) with relapsed multiple myeloma (RMM) receiving carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd): a substudy of the phase 3 Endeavor Trial (NCT01568866) / S.D.

Russell, A. Lyon, D.J. Lenihan [et al.]. – Текст : непосредственный // Blood. – 2015. – Vol. 126, № 23. – P. 4250.

33. Biomarkers of cardiotoxicity among multiple myeloma patients subsequently treated with proteasome inhibitor therapy / N. Lendvai, S. Devlin, M. Patel, [et al.]. – Текст : непосредственный // Blood. – 2015. – Vol. 126, № 23. – P. 4257.

34. Ganatra, S. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis / S. Ganatra, T.G. Neilan. – Текст : непосредственный // The oncologist. – 2018. – Vol. 23, № 8. – P. 879-886.

35. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade / D.B. Johnson, J.M. Balko, M.L. Compton [et al.]. – Текст : непосредственный // New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 375, № 18. – P. 1749-1755.

36. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice / H. Nishimura, T. Okazaki, Y. Tanaka [et al.]. – Текст : непосредственный // Science. – 2001. – Vol. 291, № 5502. – P. 319-322.

37. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice / T. Okazaki, Y. Tanaka, R. Nishio [et al.]. – Текст : непосредственный // Nature medicine. – 2003. – Vol. 9, № 12. – P. 1477-1483.

38. Особенности ранней динамики эхокардиографических показателей у онкологических пациентов на фоне химиотерапии / З.З.А. Фашафша, П.Ш. Чомахидзе, Д.Ф. Меситская [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 11. – С. 22-28.

39. Эпидемиологические и клинические особенности лимфопролиферативных заболеваний с поражением органов головы и шеи / Ф.Ш. Камолова, А.М. Мудунов, П.А. Зейналова [и др.]. – Текст : непосредственный // Онкогематология. – 2021. – Т. 16, № 3. – С. 105-117.

40. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 250 с. – ISBN 978-5-85502-227-8 2017. – Текст : непосредственный.

41. Hjalgrim, H. On the aetiology of Hodgkin lymphoma / H. Hjalgrim. – Statens Serum Institut, 2011. – 22 p. – Текст : непосредственный.
42. Cronin, K.A. The surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program of the National Cancer Institute / K.A. Cronin, L.A.G. Ries, B.K. Edwards. – Текст : непосредственный // Cancer. – 2014. – Vol. 120. – P. 3755-3757.
43. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. – Москва : Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, 2018. – 356 с. – ISBN 978-5-4465-1990-3. – Текст : непосредственный.
44. Международный прогностический индекс при распространенных стадиях лимфомы Ходжкина в условиях современной терапии / К.Д. Капланов, А.Л. Шипаева, В.А. Васильева [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2013. – Т. 6, № 3. – С. 294-302.
45. Лимфома Ходжкина / Е.А. Демина, Г.С. Тумян, Т.Н. Моисеева [и др.]. – Текст : непосредственный // Современная онкология. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 6-33.
46. Prognostic, I.N. Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factor Project / I.N. Prognostic. – Текст : непосредственный // N Eng J Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 987-994.
47. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology / N.K. Aaronson, S. Ahmedzai, B. Bergman [et al.]. – Текст : непосредственный // JNCI: Journal of the National Cancer Institute. – 1993. – Vol. 85, № 5. – P. 365-376.
48. Han, X. Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy / X. Han, Y. Zhou, W. Liu. – Текст : непосредственный // NPJ precision oncology. – 2017. – Vol. 1, № 1. – P. 1-11.

49. Ewer, M.S. A historical perspective of anthracycline cardiotoxicity / M.S. Ewer, D.D. Von Hoff, R.S. Benjamin. – Текст : непосредственный // Heart failure clinics. – 2011. – Vol. 7, № 3. – P. 363-372.

50. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies / Y. Octavia, C.G. Tocchetti, K.L. Gabrielson [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of molecular and cellular cardiology. – 2012. – Vol. 52, № 6. – P. 1213-1225.

51. Dhingra, R. Molecular mechanisms underlying anthracycline cardiotoxicity: challenges in cardio-oncology / R. Dhingra, V. Margulets, L.A. Kirshenbaum. – Текст : непосредственный // Cardio Oncol. – Academic Press: Boston, MA, USA, 2017. – P. 25-34.

52. Doxorubicin-induced mitochondrial dysfunction is secondary to nuclear p53 activation in H9c2 cardiomyoblasts / V.A. Sardão, P.J. Oliveira, J. Holy [et al.]. – Текст : непосредственный // Cancer chemotherapy and pharmacology. – 2009. – Vol. 64, № 4. – P. 811-827.

53. Doxorubicin induces apoptosis in H9c2 cardiomyocytes: role of overexpressed eukaryotic translation initiation factor 5A / X. Tan, D. Wang, X. Lu [et al.]. – Текст : непосредственный // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2010. – Vol. 33, № 10. – P. 1666-1672.

54. Anthracyclines/trastuzumab: new aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms / L. Rochette, C. Guenancia, A. Gudjoncik [et al.]. – Текст : непосредственный // Trends in pharmacological sciences. – 2015. – Vol. 36, № 6. – P. 326-348.

55. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer / S.E. Lipshultz, S.R. Lipsitz, S.M. Mone [et al.]. – Текст : непосредственный // New England Journal of Medicine. – 1995. – Vol. 332, № 26. – P. 1738-1744.

56. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience / J.P. Krischer, S. Epstein, D.D.

Cuthbertson [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of clinical oncology. – 1997. – Vol. 15, № 4. – P. 1544-1552.

57. Rodvold, K.A. Doxorubicin clearance in the obese / K.A. Rodvold, D.A. Rushing, D.A. Tewksbury. – Текст : непосредственный // Journal of Clinical Oncology. – 1988. – Vol. 6, № 8. – P. 1321-1327.

58. Antineoplastic drug-induced cardiotoxicity: a redox perspective / G. Varricchi, P. Ameri, C. Cadeddu [et al.]. – Текст : непосредственный // Frontiers in Physiology. – 2018. – Vol. 9. – P. 167.

59. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity / S. Zhang, X. Liu, T. Bawa-Khalfe [et al.]. – Текст : непосредственный // Nature medicine. – 2012. – Vol. 18, № 11. – P. 1639-1642.

60. Oxidative stress, redox signaling, and metal chelation in anthracycline cardiotoxicity and pharmacological cardioprotection / M. Štěřba, O. Popelová, A. Vávřová [et al.]. – Текст : непосредственный // Antioxidants & redox signaling. – 2013. – Vol. 18, № 8. – P. 899-929.

61. Сырoвая, А. О. и др. Биологическая роль свободных радикалов в развитии патологических состояний / А.О. Сырoвая, Ф.С. Леонтьева, И.В. Новикова [и др.]. – Текст : непосредственный // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 98-104.

62. Пожилова, Е.В. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки. / Е.В. Пожилова, В.Е. Новиков, О.С. Левченкова. – Текст : непосредственный // Вестник смоленской государственной академии. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 13-21.

63. Identification of a fibronectin interaction site in the extracellular matrix protein ameloblastin / M. Beyeler, C. Schild, R. Lutz [et al.]. – Текст : непосредственный // Experimental cell research. – 2010. – Vol. 316, № 7. – P. 1202-1212.

64. Кардиотоксичность и методы ее диагностики у пациентов гематологического профиля (обзор литературы) / Т.П. Кузьмина, И.Л. Давыдкин,

О.В. Терешина [и др.]. – Текст : непосредственный // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 39, № 1. – С. 34-42.

65. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge / P. Ameri, M. Canepa, M.S. Anker [et al.]. – Текст : непосредственный // European Journal of Heart Failure. – 2018. – Vol. 20, № 5. – P. 879-887.

66. Cancer and heart disease: associations and relations / R.A. de Boer, W.C. Meijers, P. van der Meer [et al.]. – Текст : непосредственный // European Journal of Heart Failure. – 2019. – Vol. 21, № 12. – P. 1515-1525.

67. Clinical significance of DNA variants in chronic myeloid neoplasms: a report of the Association for Molecular Pathology / R.F. McClure, M.D. Ewalt, J. Crow [et al.]. – Текст : непосредственный // The Journal of Molecular Diagnostics. – 2018. – Vol. 20, № 6. – P. 717-737.

68. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence / G. Genovese, A.K. Kähler, R.E. Handsaker [et al.]. – Текст : непосредственный // New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 371, № 26. – P. 2477-2487.

69. Association of mutations contributing to clonal hematopoiesis with prognosis in chronic ischemic heart failure / L. Dorsheimer, B. Assmus, T. Rasper [et al.]. – Текст : непосредственный // JAMA cardiology. – 2019. – Vol. 4, № 1. – P. 25-33.

70. Fuster, J.J. Somatic mutations and clonal hematopoiesis: unexpected potential new drivers of age-related cardiovascular disease / J.J. Fuster, K. Walsh. – Текст : непосредственный // Circulation research. – 2018. – Vol. 122, № 3. – P. 523-532.

71. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease / S. Jaiswal, P. Natarajan, A.J. Silver [et al.]. – Текст : непосредственный // New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 377, № 2. – P. 111-121.

72. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes / S. Jaiswal, P. Fontanillas, J. Flannick [et al.]. – Текст : непосредственный // New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 371, № 26. – P. 2488-2498.

73. Cancer-related inflammation / A. Mantovani, P. Allavena, A. Sica [et al.]. – Текст : непосредственный // *nature*. – 2008. – Vol. 454, № 7203. – P. 436-444.
74. Grivennikov, S.I. Immunity, inflammation, and cancer / S.I. Grivennikov, F.R. Greten, M. Karin. – Текст : непосредственный // *Cell*. – 2010. – Vol. 140, № 6. – P. 883-899.
75. Tobacco smoke promotes lung tumorigenesis by triggering IKK β -and JNK1-dependent inflammation / H. Takahashi, H. Ogata, R. Nishigaki [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cancer cell*. – 2010. – Vol. 17, № 1. – P. 89-97.
76. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression / E.J. Park, J.H. Lee, G.Y. Yu [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cell*. – 2010. – Vol. 140, № 2. – P. 197-208.
77. Inflammation and mitochondrial fatty acid β -oxidation link obesity to early tumor promotion / J. Khasawneh, M.D. Schulz, A. Walch [et al.]. – Текст : непосредственный // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2009. – Vol. 106, № 9. – P. 3354-3359.
78. Karin, M. Nuclear factor- κ B in cancer development and progression / M. Karin. – Текст : непосредственный // *Nature*. – 2006. – Vol. 441, № 7092. – P. 431-436.
79. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses / S. Wu, K.J. Rhee, E. Albesiano [et al.]. – Текст : непосредственный // *Nature medicine*. – 2009. – Vol. 15, № 9. – P. 1016-1022.
80. Does interleukin-6 link explain the link between tumour necrosis, local and systemic inflammatory responses and outcome in patients with colorectal cancer? / G.J.K. Guthrie, C.S.D. Roxburgh, P.G. Horgan [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cancer treatment reviews*. – 2013. – Vol. 39, № 1. – P. 89-96.
81. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia / P. Bruins, H. Velthuis, A.P. Yazdanbakhsh [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96, № 10. – P. 3542-3548.

82. Boos, C.J. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? / C.J. Boos, R.A. Anderson, G.Y. Lip [et al.]. – Текст : непосредственный // *European heart journal*. – 2006. – Vol. 27, № 2. – P. 136-149.
83. Differential behaviors of atrial versus ventricular fibroblasts: a potential role for platelet-derived growth factor in atrial-ventricular remodeling differences / B. Burstein, E. Libby, A. Calderone [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117, № 13. – P. 1630-1641.
84. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function / P. Barbier, S.B. Solomon, N.B. Schiller [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100, № 4. – P. 427-436.
85. Hoit, B.D. Left atrial size and function: role in prognosis / B.D. Hoit. – Текст : непосредственный // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63, № 6. – P. 493-505.
86. Павлюкова, Е.Н. Функция левого предсердия: современные методы оценки и клиническое значение / Е.Н. Павлюкова, Д.А. Кужель, Г.В. Матюшин. – Текст : непосредственный // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 675-683.
87. Marwick, T.H. Myocardial imaging: tissue Doppler and speckle tracking / Т.Н. Marwick, С.М. Yu, J.P. Sun (ed.). – John Wiley & Sons, 2008. – 336 p. – ISBN 978-1405161138. – Текст : непосредственный.
88. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications / W.P. Abhayaratna, J.B. Seward, С.P. Appleton [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 47, № 12. – P. 2357-2363.
89. Left atrial myopathy in idiopathic dilated cardiomyopathy / F. Triposkiadis, С. Pitsavos, Н. Boudoulas [et al.]. – Текст : непосредственный // *American Heart Journal*. – 1994. – Vol. 128, № 2. – P. 308-315.
90. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model / Н. Kamel, P.M. Okin, M.S.V. Elkind [et al.]. – Текст : непосредственный // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47, № 3. – P. 895-900.

91. Farmakis, D. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer / D. Farmakis, J. Parissis, G. Filippatos. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 63, № 10. – P. 945-953.

92. Современные представления о механизмах ремоделирования левого предсердия при артериальной гипертензии / А.В. Барсуков, Д.В. Глуховской, М.П. Зобнина [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. НИ Пирогова. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 77-82.

93. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study / K. Wachtell, M. Lehto, E. Gerds [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – Vol. 45, № 5. – P. 712-719.

94. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study / X. Du, T. Ninomiya, B. De Galan [et al.]. – Текст : непосредственный // European heart journal. – 2009. – Vol. 30, № 9. – P. 1128-1135.

95. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study / A.D. Krahn, J. Manfreda, R.B. Tate [et al.]. – Текст : непосредственный // The American journal of medicine. – 1995. – Vol. 98, № 5. – P. 476-484.

96. Yeh, E.T. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management / E.T. Yeh, C.L. Bickford. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – Vol. 53, № 24. – P. 2231-2247.

97. Jain, M. Chemotherapy agents and hypertension: a focus on angiogenesis blockade / M. Jain, R.R. Townsend. – Текст : непосредственный // Current hypertension reports. – 2007. – Vol. 9, № 4. – P. 320.

98. Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma / S.

Szmit, W. Jurczak, J.M. Zaucha [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the American Society of Hypertension. – 2014. – Vol. 8, № 11. – P. 791-799.

99. Atrial fibrillation as a marker of occult cancer / E.B. Ostfeld, R. Erichsen, L. Pedersen [et al.]. – Текст : непосредственный // PloS one. – 2014. – Vol. 9, № 8. – P. e102861.

100. Risk of malignant cancer among women with new-onset atrial fibrillation / D. Conen, J.A. Wong, R.K. Sandhu [et al.]. – Текст : непосредственный // JAMA cardiology. – 2016. – Vol. 1, № 4. – P. 389-396.

101. The association between new onset atrial fibrillation and incident cancer – A nationwide cohort study / C.S. Hung, C.H. Chang, J.W. Lin [et al.]. – Текст : непосредственный // PloS one. – 2018. – Vol. 13, № 6. – P. e0199901.

102. Non-invasive methods of atrial function evaluation in heart diseases / G. Piotrowski, A. Goch, R. Wlzlowski [et al.]. – Текст : непосредственный // Medical Science Monitor. – 2000. – Vol. 6, № 4. – P. 827-839.

103. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? / T.S.M. Tsang, W.P. Abhayaratna, M.E. Barnes [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – Vol. 47, № 5. – P. 1018-1023.

104. Industry r, Reviewers: This document was reviewed by members of the ESDC. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/industry task force to standardize deformation imaging / L.P. Badano, T.J. Koliass, D. Muraru [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2018. – Vol. 19, № 6. – P. 591-600.

105. Thomas, L. Left atrial reverse remodeling: mechanisms, evaluation, and clinical significance / L. Thomas, W.P. Abhayaratna. – Текст : непосредственный // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2017. – Vol. 10, № 1. – P. 65-77.

106. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging / J.U. Voigt, G. Pedrizzetti, P. Lysyansky [et al.]. –

Текст : непосредственный // European Heart Journal-Cardiovascular Imaging. – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 1-11.

107. Normal ranges of left atrial strain by speckle-tracking echocardiography: a systematic review and meta-analysis / F. Pathan, N. D'Elia, M.T. Nolan [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2017. – Vol. 30, № 1. – P. 59-70.

108. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms / D.A. Arber, A. Orazi, R. Hasserjian [et al.]. – Текст : непосредственный // Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2016. – Vol. 127, № 20. – P. 2375-2390.

109. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016) / M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall [et al.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Vol. 22, № 6. – P. 7-85.

110. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice; third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts) / G. De Backer, E. Ambrosioni, K. Borch-Johnsen [et al.]. – Текст : непосредственный // European Journal of Preventive Cardiology. – 2003. – Vol. 10, № 4. – P. S1-S10.

111. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification / P.P. Carbone, H.S. Kaplan, K. Musshoff [et al.]. – Текст : непосредственный // Cancer research. – 1971. – Vol. 31, № 11. – P. 1860-1861.

112. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting / T.A. Lister, D. Crowther, S.B. Sutcliffe [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Clinical Oncology. – 1989. – Vol. 7, № 11. – P. 1630-1636.

113. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group / M.M. Oken, R.H. Creech, D.C. Tormey [et al.]. – Текст : непосредственный // American Journal of Clinical Oncology. – 1982. – Vol. 5, № 6. – P. 649-656.

114. Стандартизация проведения трансторакальной эхокардиографии у взрослых: консенсус экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) и Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики (РАСФД) / М.Н. Алехин, С.Ю. Бартош-Зеленая, Н.Ф. Берестень [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинский алфавит. – 2021. – № 39. – С. 8-18.

115. Трансторакальная эхокардиография у взрослых : методические рекомендации / Сост. Д.А. Дорошенко, М.А. Беневская, Н.Н. Ветшева. – Москва : ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. – 40 с. – Текст : непосредственный.

116. Echocardiographic reference ranges for normal left atrial function parameters: results from the EACVI NORRE study / T. Sugimoto, S. Robinet, R. Dulgheru [et al.]. – Текст : непосредственный // European Heart Journal-Cardiovascular Imaging. – 2018. – Vol. 19, № 6. – P. 630-638.

117. Рукавицын, О.А. Гематология: национальное руководство / О.А. Рукавицын. – Москва : ГЭОТАР-Медиа. – 2015. – 776 с. – ISBN 978-5-9704-5270-7. – Текст : непосредственный.

118. Positron emission tomography in the diagnosis and monitoring of lymphomas / V.I. Chernov, E.A. Dudnikova, V.E. Goldberg [et al.]. – Текст : непосредственный // Medical Radiology and Radiation Safety. – 2018. – Vol. 63, № 6. – P. 41-50.

119. Коррекция дислипидемии у больных лимфомой Ходжкина и неходжкинскими злокачественными лимфомами на курсах полихимиотерапии / А.С. Чернышова, Л.Е. Панин, Ф.В. Тузиков [и др.]. – Текст : непосредственный // Сибирский научный медицинский журнал. – 2014. – Т. 34, № 6. – С. 42-46.

120. Prognostic relevance of lipoprotein cholesterol levels in acute lymphocytic and nonlymphocytic leukemia / S. Baroni, D. Scribano, C. Zuppi [et al.]. – Текст : непосредственный // Acta haematologica. – 1996. – Vol. 96, № 1. – P. 24-28.

121. Цитокины и артериальная гипертензия / Л.Е. Шинетова, А. Омар, Л. Елубаева [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2017. – № 1. – С. 264-268.

122. Буданова, Д.А. Оценка кардиотоксического эффекта химиотерапии лимфом индолентного типа по динамике маркеров раннего повреждения миокарда и показателей эндотелиальной дисфункции : специальность 14.01.05 «Кардиология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Буданова Дарья Александровна ; [Место защиты: Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)]. – Москва, 2021. – 158 с.

123. Бокарев, И.Н. Современные проблемы тромбозов артерий и вен / И.Н. Бокарев, Л.В. Попова. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2014. – № 6 (82). – С. 13-17.

124. Inflammation, oxidative stress, and obesity / A. Fernández-Sánchez, E. Madrigal-Santillán [et al.]. – Текст : непосредственный // International journal of molecular sciences. – 2011. – Vol. 12, № 5. – P. 3117-3132.

125. The systemic immune-inflammation index is associated with an increased risk of incident cancer – A population-based cohort study / J. Fest, R. Ruiter, M. Mulder [et al.]. – Текст : непосредственный // International journal of cancer. – 2020. – Vol. 146, № 3. – P. 692-698.

126. Second Manifestations of ARTERial disease (SMART) study group. Cancer risk in patients with manifest vascular disease: effects of smoking, obesity, and metabolic syndrome / R.C.M. van Kruijsdijk, Y. van der Graaf, P.H.M. Peeters [et al.]. – Текст : непосредственный // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2013. – Vol. 22. – P. 1267-1277.

127. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease / P.M. Ridker, B.M. Everett, T. Thuren [et al.]. – Текст : непосредственный // New England journal of medicine. – 2017. – Vol. 377, № 12. – P. 1119-1131.

128. The relation between systemic inflammation and incident cancer in patients with stable cardiovascular disease: a cohort study / C.C. van't Klooster, P.M. Ridker, J. Hjordnaes [et al.]. – Текст : непосредственный // European Heart Journal. – 2019. – Vol. 40, № 48. – P. 3901-3909.

129. Colchicine for prevention of post-operative atrial fibrillation: a meta-analysis / J.Z. Lee, N. Singh, C.L. Howe [et al.]. – Текст : непосредственный // JACC: Clinical Electrophysiology. – 2016. – Vol. 2, № 1. – P. 78-85.

130. Сегментарная систолическая и диастолическая функция левого желудочка сердца у больных опухолевыми гемобластозами, получающих высокодозную и интенсифицированную химиотерапию / А.В. Шкляева, В.С. Паршин, С.С. Шкляев [и др.]. – Текст : непосредственный // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. – №. 1. – С. 65-75.

131. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert [et al.]. – Текст : непосредственный // European Journal of Echocardiography. – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 165-193.

132. Effect of age and sex on left atrial morphology and function / N.P. Nikitin, K.K.A. Witte, S.D.R. Thackray [et al.]. – Текст : непосредственный // European Journal of Echocardiography. – 2003. – Vol. 4, № 1. – P. 36-42.

133. Серегина, О.Б. Роль эндотелиальной дисфункции как проявления системной воспалительной реакции в патогенезе агрессивных и индолентных вариантов неходжкинских злокачественных лимфом / О.Б. Серегина, Т.Н. Бабаева, Т.И. Поспелова. – Текст : непосредственный // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 39, № 1. – С. 125-135.

134. Association of systemic inflammation score with atrial fibrillation: a case-control study with propensity score matching / H. Zhang, J. Li, X. Chen [et al.]. – Текст : непосредственный // Heart, Lung and Circulation. – 2018. – Vol. 27, № 4. – P. 489-496.

135. Proarrhythmic electrophysiological and structural remodeling in rheumatoid arthritis / K.H.K. Patel, T.N. Jones, S. Sattler [et al.]. – Текст : непосредственный // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2020. – Vol. 319, № 5. – P. H1008-H1020.

136. Left atrial minimum volume and reservoir function as correlates of left ventricular diastolic function: impact of left ventricular systolic function / C. Russo, Z.

Jin, S. Homma [et al.]. – Текст : непосредственный // Heart. – 2012. – Vol. 98, № 10. – P. 813-820.

137. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / T. Eschenhagen, T. Force, M.S. Ewer [et al.]. – Текст : непосредственный // European Journal of Heart Failure. – 2011. – Vol. 13, № 1. – P. 1-10.

138. Colorectal cancer and risk of atrial fibrillation and flutter: a population-based case-control study / R. Erichsen, C.F. Christiansen, F. Mehnert [et al.]. – Текст : непосредственный // Internal and emergency medicine. – 2012. – Vol. 7, № 5. – P. 431-438.

139. Association of atrial fibrillation and cancer: Analysis from two large population-based case-control studies / W. Saliba, H.S. Rennert, N. Gronich [et al.]. – Текст : непосредственный // PloS one. – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. e0190324.

140. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation / R.J. Aviles, D.O. Martin, C. Apperson-Hansen [et al.]. – Текст : непосредственный // Circulation. – 2003. – Vol. 108, № 24. – P. 3006-3010.

141. Atrial fibrillation and cancer—an unexplored field in cardiovascular oncology / G. Chu, H.H. Versteeg, A.J. Verschuur [et al.]. – Текст : непосредственный // Blood reviews. – 2019. – Vol. 35. – P. 59-67.

142. Hu, W.S. CHA2DS2-VASc score in the prediction of ischemic bowel disease among patients with atrial fibrillation: insights from a nationwide cohort / W.S. Hu, C.L. Lin. – Текст : непосредственный // International Journal of Cardiology. – 2017. – Vol. 235. – P. 56-60.

143. Cardiotoxicity in breast cancer treatment: what about left ventricular diastolic function and left atrial function? / A.T. Timoteo, L. Moura Branco, F. Filipe [et al.]. – Текст : непосредственный // Echocardiography. – 2019. – Vol. 36, № 10. – P. 1806-1813.

144. Оценка структуры и функции левого предсердия у больных лимфопролиферативными заболеваниями на фоне проведения полихимиотерапии: одноцентровое наблюдательное исследование / Е.Ю. Салахеева, И.Я. Соколова,

О.В. Ляпидевская [и др.]. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 385-392.

145. Уровень циркулирующего нейрегулина-1 у здоровых добровольцев / К.А. Жбанов, А.А. Щендрыгина, Е.А. Железных, Е.В. Привалова, А.Ю. Суворов, А.С. Абляметова, Н.Ф. Фуксман, Е.Ю. Салахеева, Ю.Н. Беленков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 6. – С. 853-859.

146. Нейрегулин-1 β , биомаркеры системного воспаления и миокардиального фиброза у больных с хронической сердечной недостаточностью / К.А. Жбанов, Е.Ю. Салахеева, И.Я. Соколова, Е.А. Железных, В.Ю. Зекцер, Е.В. Привалова, Ю.Н. Беленков, А.А. Щендрыгина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2022. – № 18(5). – С. 522-529.

147. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: современное состояние проблемы / А.А. Щендрыгина, К.А. Жбанов, Е.В. Привалова, А.О. Юсупова, Ю.А. Данилогорская, Е.Ю. Салахеева, И.Я. Соколова, С.А. Цапурова, А.А. Агеева, Ю.Н. Беленков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – № 17(3). – С. 476-483.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

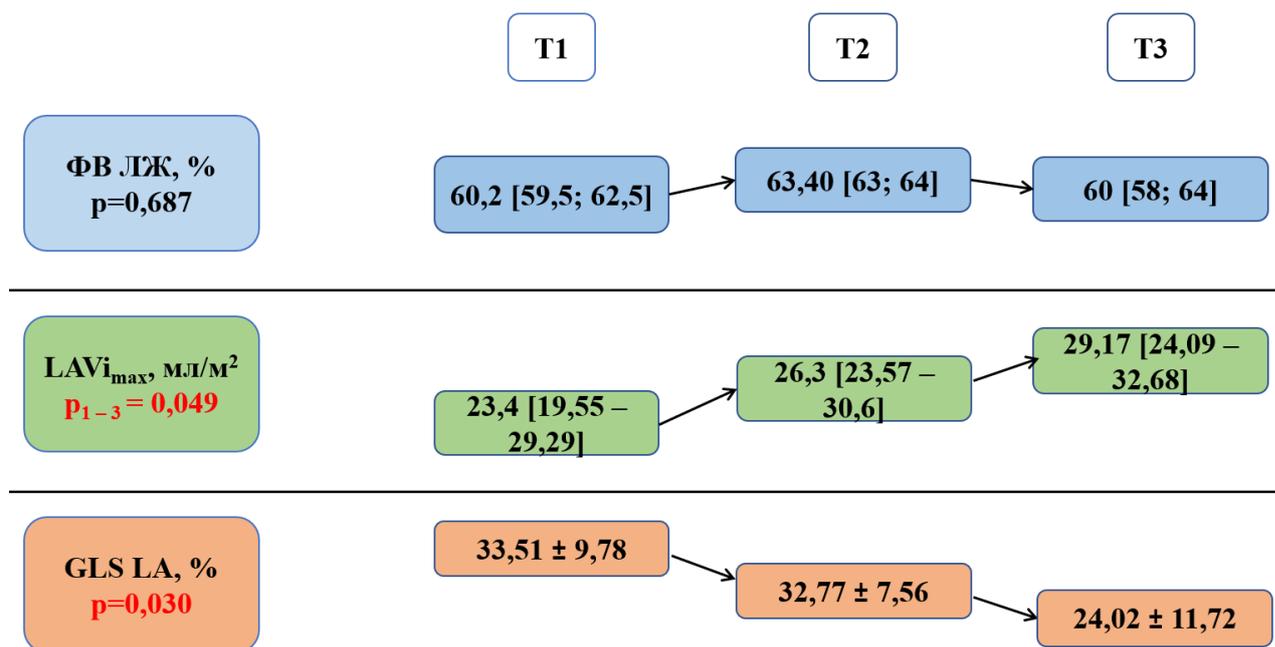


Рисунок А.1 – Изменения структурно-функциональных параметров ЛП как проявление кардиотоксичности ПХТ

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1 – Динамика показателей, изменившихся статистически значимо, у пациентов группы ЛПЗ после проведения ПХТ

Показатель	Снижение значения, %	Повышение значения, %	Статистическая значимость
Дислипидемия (n, %)		66,7	p=0,012
Артериальная гипертензия (n, %)		56	p <0,001
Уровень общего холестерина		23,7	p <0,001
Уровень ЛПНП		27,2	p=0,002
Уровень триглицеридов		44,2	p <0,001
Лейкоциты	35,5		p <0,001
АЧН	36,9		p=0,002
СРБ, мг/л	75		p=0,010
α 1-глобулин, %	24		p=0,017
β -глобулин, %	20,4		p <0,001
γ -глобулин, %	44,7		p <0,001
LAVi _{max} , мл/м ²		19,8	p=0,029
LA strain conduit, %		10,5	p=0,03
GLS LA, %	28,3		p=0,03
Наджелудочковая тахикардия (n, %)	56,25		p= 0,038