

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*

Буданова Дарья Александровна

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

14.01.05 - Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
Академик РАН, профессор,  
доктор медицинских наук  
Беленков Юрий Никитич

Москва - 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1. Эпидемиология кардиотоксических осложнений полихимиотерапии .....	13
1.2. Эпидемиология индолентных лимфом .....	16
1.3. Программы полихимиотерапии, применяемые для лечения индолентных лимфом .....	17
1.4. Механизмы реализации кардиотоксических эффектов цитостатиков, применяемых при лечении индолентных лимфом .....	20
1.4.1. Механизмы кардиотоксичности антрациклинов .....	20
1.4.2. Механизмы развития неантрациклиновой кардиотоксичности.....	21
1.5. Дисфункция эндотелия на фоне сердечно-сосудистых и лимфопролиферативных заболеваний .....	22
1.5.1. Строение и функция эндотелия .....	22
1.5.2. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе развития .....	24
серечно-сосудистых заболеваний .....	24
1.5.3. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями .....	24
1.6. Методы диагностики дисфункции эндотелия.....	27
1.6.1. Лабораторное определение маркеров дисфункции эндотелия, их диагностическая и прогностическая значимость при сердечно-сосудистой патологии .....	28
1.6.2. Инструментальные методы оценки дисфункции эндотелия.....	29
1.7. Стратификация риска и диагностика кардиотоксических осложнений полихимиотерапии .....	31
1.7.1. Оценка риска развития кардиотоксичности полихимиотерапии.....	31
1.7.2. Инструментальные методы диагностики .....	33
1.7.3. Диагностические лабораторные маркеры повреждения миокарда .....	34
1.8. Прогностическая значимость N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида и маркеров повреждения миокарда в развитии кардиотоксичности полихимиотерапии .....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	42
2.1. Общая характеристика больных лимфомами индолентного типа, включенных в исследование .....	42

2.2. Дизайн исследования .....	50
2.3 Методы исследования.....	52
2.3.1. Общеклиническое обследование.....	52
2.3.2. Лабораторная диагностика.....	53
2.3.3. Общие инструментальные методы диагностики .....	55
2.3.4. Специальные инструментальные методы исследования.....	55
2.4. Статистическая обработка данных.....	58
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>60</b>
3.1. Сравнительный анализ основных исходных клинических, лабораторных и инструментальных параметров у пациентов с индолентными лимфомами обеих групп .....	60
3.1.1. Общая и клиническая характеристика пациентов исследуемых групп ..	60
3.1.2. Оценка электрофизиологических показателей пациентов исследуемых групп.....	62
3.1.3. Сравнение уровней N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида и биомаркеров прямого повреждения миокарда в исследуемых группах .....	64
3.1.4. Сравнение лабораторных и инструментальных показателей дисфункции эндотелия в исследуемых группах .....	70
3.2. Оценка динамики основных исследуемых клинических, лабораторных и инструментальных параметров после первого курса полихимиотерапии у пациентов Группы 1 .....	77
3.2.1. Оценка динамики клинических и основных лабораторных параметров после первого курса полихимиотерапии у пациентов Группы 1 .....	77
3.2.2. Динамика электрофизиологических показателей .....	79
3.2.3. Динамика уровней N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида и биомаркеров прямого повреждения миокарда после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1 .....	80
3.2.4. Динамика лабораторных и инструментальных показателей.....	85
дисфункции эндотелия после первого курса полихимиотерапии .....	85
у пациентов Группы 1.....	85
3.2.5. Оценка динамики атерогенных липидов после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1.....	89
3.3. Корреляционный анализ уровней N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида, маркеров прямого повреждения миокарда,	

лабораторных и структурно-функциональных показателей повреждения эндотелия, уровня гемоглобина и значений островоспалительных тестов .....	94
3.3.1. Корреляционный анализ уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида, маркеров прямого повреждения миокарда, биомаркера дисфункции эндотелия – сосудистой молекулы клеточной адгезии .....	94
3.3.2. Корреляционный анализ маркеров дисфункции эндотелия с клинико-лабораторными тестами .....	96
3.3.3. Корреляционный анализ уровней N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида, маркеров повреждения миокарда и гемоглобина .....	97
3.4. Разработка алгоритма оценки риска развития ранней кардиотоксичности у пациентов с индолентными лимфомами на фоне первого курса полихимиотерапии .....	98
3.5. Отдаленный анализ клинических исходов .....	101
3.6. Клинический пример .....	103
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	106
4.1. Лабораторные показатели N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида и маркеров повреждения миокарда при исходном измерении и в процессе первого курса полихимиотерапии .....	108
4.2. Лабораторные и структурно-функциональные показатели дисфункции эндотелия при исходном измерении и в процессе первого курса полихимиотерапии .....	112
4.3. Оценка показателей острофазовой активности в исследуемых группах и их динамика после первого курса ПХТ .....	115
4.4. Оценка уровня гемоглобина и показателей холестерина обмена в исследуемых группах и их динамика в процессе терапии .....	116
4.5. Оценка показателей ЭКГ в исследуемых группах и их динамика в процессе терапии .....	120
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	123
ВЫВОДЫ .....	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	132
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	133
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ .....	135
ДОКЛАДЫ НА КОНФЕРЕНЦИЯХ .....	135

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	137
СПИСОК ІЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРІАЛА .....	156
ПРИЛОЖЕНИЕ А .....	158

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Современная комплексная полихимиотерапия (ПХТ) гемобластозов значительно изменила продолжительность жизни пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) [1]. Тем не менее, клинический эффект от лечения не всегда сопоставим с профилем безопасности применяемых препаратов. Безусловным является факт полиорганного воздействия цитостатиков. Однако одним из самых актуальных вопросов является влияние ПХТ на сердечно-сосудистую систему (ССС) [2]. Согласно статистическим данным около трети пациентов, излечившихся от онкологической патологии, умирает от развивающихся сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Клинические проявления кардиотоксичности очень разнообразны и включают в себя широкий спектр состояний от бессимптомных нарушений до развития клинически значимых ишемических изменений, нарушений ритма, сердечной недостаточности, кардиомиопатии и др. Отсутствие критериев прогноза последствий цитостатической терапии может приводить к недостаточной оценке рисков ее осложнений со стороны ССС.

В повседневной практике ведения онкологического пациента для определения риска развития кардиальных осложнений перед началом лечения используется оценка базовых критериев: сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), объем и характер предшествующей терапии, возраст и пол пациента, наследственность, образ жизни больного. Важно отметить, что дополнительными факторами риска кардиотоксичности у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), предположительно, является возможность развития очагов лимфопролиферации непосредственно в миокарде [3, 4], а также развитие цитопенического синдрома как проявление системного поражения гемопоэза, так и вследствие ПХТ. Подобные механизмы, безусловно, дополнительно увеличивают чувствительность миокарда к повреждающим факторам.

Ранее для диагностики кардиотоксичности требовалось выполнение эндокардиальной биопсии [5]. Однако данная методика не может применяться в рутинной практике из-за технической сложности выполнения и вероятного развития тяжелых осложнений манипуляции. Поэтому для мониторинга состояния ССС в основном используются методы электро- и эхокардиографии (Эхо-КГ), равновесной изотопной вентрикулографии, ядерно-магнитного резонанса. Необходимо отметить, что данные исследования определяют уже сформировавшиеся изменения миокарда, что зачастую является отражением необратимых процессов в сердце вследствие проводимой ПХТ, и не позволяет использовать профилактические подходы. Поэтому различными исследовательскими группами проводятся поиски методов выявления ранней кардиотоксичности, которые можно использовать для выбора ПХТ, для определения показаний к назначению кардиопротективного лечения, разработки программ мониторинга и динамического наблюдения за пациентом. Среди подобных лабораторных методов используется оценка сердечных биомаркеров, таких, например, как N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), тропонины.

Другой важной проблемой в изучении кардиотоксичности ПХТ является факт отсутствия четкого понимания механизмов ее возникновения. Наиболее часто обсуждается прямое повреждающее действие на кардиомиоциты (кардиотоксичность I типа, дозозависимая) за счет активации перекисного окисления липидов клеточных мембран, образования свободных радикалов, нарушения внутриклеточной концентрации кальция [6]. Остается неясной роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в реализации кардиотоксических эффектов ПХТ, как одного из частых механизмов развития ССЗ [7].

Высокий научно-практический интерес к вопросам кардиотоксичности ПХТ определил создание нового междисциплинарного направления – кардиоонкологии. Достижения в кардиоонкологии уже сейчас позволяют определять базовые риски осложнений со стороны ССС, способы их мониторинга и коррекции. Алгоритмы диагностики носят рекомендательный характер и изложены в согласительном

документе Европейского общества кардиологов 2020г. [8]. Для проведения лабораторного мониторинга кардиотоксичности наиболее часто применяют оценку динамики маркеров прямого повреждения миокарда и NT-proBNP. Несмотря на имеющиеся достижения в изучении кардиотоксичности ПХТ, продолжается активное изучение механизмов и способов коррекции кардиотоксических осложнений, поскольку виды маркеров, сроки и/или периодичность их исследования на сегодня еще однозначно не определены.

Учитывая вышеизложенное, актуальность темы не вызывает сомнений, так как раннее выявление критериев кардиотоксичности, понимание механизмов ее реализации позволят определять риск ССО и своевременно применять методы их профилактики.

#### Цель исследования

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

#### Задачи исследования

1. Исследовать динамику маркеров прямого повреждения миокарда (Тропонина I, высокочувствительного кардиального Тропонина I, сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты) и N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида у пациентов с индолентными лимфомами в процессе первого курса полихимиотерапии.
2. Определить наиболее значимые лабораторные маркеры раннего кардиотоксического действия полихимиотерапии при лечении индолентных лимфом.
3. Изучить исходное состояние функции эндотелия и структурные изменения сосудистого русла, в том числе на уровне микроциркуляции, посредством определения уровня молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, параметров пальцевой фотоплетизмографии, широкопольной компьютерной видеокапилляроскопии у пациентов с индолентными лимфомами.



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

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

#### Научная новизна

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

### Научно-практическая значимость

В ходе исследования показано, что наибольшей чувствительностью в оценке ранней кардиотоксичности ПХТ ИнЛ обладает маркер NT-proBNP, уровень которого целесообразно определять до начала терапии ЛПЗ. На основании комплексного анализа полученных данных разработана шкала оценки рисков ранней кардиотоксичности. Для решения вопроса о необходимости превентивной кардиальной терапии у пациентов с ИнЛ показано определение исходного уровня и динамики маркеров ЭД (VCAM-1), а также исследование структурно-функционального состояния крупных сосудов (SI) и сосудов МЦР (RI, ИО, ППК, ПКСп, ПСКво, ПКСрг). В ходе работы определена вероятная роль анемии и нарушений липидного обмена в развитии КОс у пациентов с ИнЛ на фоне ПХТ. Полученные данные помогут стандартизировать алгоритмы мониторинга и коррекции данной группы осложнений, будут способствовать раннему выявлению групп пациентов, требующих тщательного наблюдения для своевременного выявления и лечения КОс, что в последующем увеличит продолжительность жизни пациентов с ИнЛ. Кроме того, результаты данной работы формируют предпосылки для дальнейших исследований по реализации и мониторингу кардиотоксических осложнений у других групп пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови.

### Внедрение в практику

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

### Методология и методы исследования

В процессе исследования использовались следующие методы: наблюдение, методы статистики и математического анализа, синтеза и сравнения. Теоретической основой написания работы являлись источники монографической и научной публикационной литературы по выбранной теме.

### Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациентам с индолентными лимфомами перед началом ПХТ целесообразно определение уровня NT-proBNP для стратификации риска развития ранней кардиотоксичности согласно разработанной шкале.
2. Пациентам с индолентными лимфомами, независимо от наличия показаний к ПХТ, для диагностики структурно-функциональных изменений сосудистого русла, включая микроциркуляцию, целесообразно выполнять лазерную пальцевую фотоплетизмографию и широкопольную компьютерную видеокапилляроскопию околоногтевого ложа.
3. Пациентам с индолентными лимфомами, независимо от наличия показаний к ПХТ, рекомендовано лабораторное определение уровня VCAM-1 для оценки степени выраженности эндотелиальной дисфункции.
4. Пациентам с индолентными лимфомами целесообразно определение показателей липидного профиля перед началом ПХТ и после первого курса для решения вопроса о необходимости начала гиполипидемической терапии.

### Степень достоверности результатов

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

### Апробация работы

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

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

#### Публикации

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

#### Объем и структура диссертации

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

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

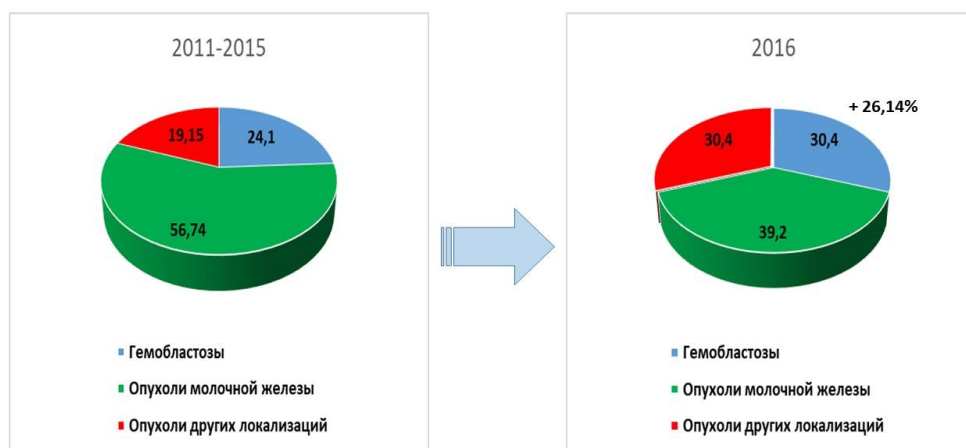
Начало XXI века ознаменовалось прогрессом медицинской техники, внедрением в практику врача большого арсенала новейших лекарственных средств, позволивших излечивать пациентов, считавшихся ранее безнадежно больными. Однако помимо основного действия, ради которого применяют препарат, возникает и его нежелательное влияние на организм, которое принято называть побочным. Побочные реакции, в той или иной степени, могут проявляться при приеме любого класса лекарственных средств, но наиболее ярко они выражены у противоопухолевых, в первую очередь, цитостатических препаратов (ПХТ). Данные препараты вызывают цитопенические синдромы, увеличивают риск развития вторичных опухолей, а также оказывают изолированное неблагоприятное действие на различные органы. В литературе много данных, подтверждающих поражение печени, легких и почек на фоне ПХТ [9-12].

Также среди побочных эффектов, развивающихся при проведении ПХТ, важная роль принадлежит кардиотоксическому действию цитостатиков [13], изучением которого занимается кардиоонкология. В 2000 году было создано первое кардиоонкологическое отделение в MD Anderson Cancer Center, США. За последнее десятилетие создано большое количество подобных центров в Европе и США [14]. Однако, как самостоятельное научное и клиническое направление кардиоонкология была выделена в 2016 году, что определено высокой социальной и экономической значимостью данной проблемы [15]. Задачей кардиоонкологической службы является обеспечение взаимодействия между кардиологом и онкологом, что позволит подобрать оптимальную программу диагностики, профилактики и лечения кардиотоксических осложнений предстоящей ПХТ у конкретного пациента.

### 1.1. Эпидемиология кардиотоксических осложнений полихимиотерапии

Для оценки эпидемиологии КОс можно сформировать два основных подхода. С одной стороны, оправдана попытка выделения основных нозологических форм

опухолей, при лечении которых наиболее часто развивается кардиоваскулотоксичность, с другой, крайне важна оценка частоты различных клинических проявлений данного типа осложнений. Так, согласно результатам исследования клиники Мэйо, США, структура обращения пациентов с ССЗ после завершения ПХТ по поводу различных опухолей, при наблюдении с 2011 по 2016 года претерпела изменения (Рисунок 1).



*Рисунок 1 - Структура пациентов кардиоонкологической клиники Мэйо, США с 2011-2016 год – адаптировано из J. Sulpher et al., J Oncol. [16]*

Рисунок 1 демонстрирует, что применение современных программ ПХТ в лечении гемобластозов и увеличение продолжительности жизни данной категории пациентов [17] привело к увеличению встречаемости КОс среди пациентов, наблюдающихся у гематолога.

В общей динамике роста частоты данных осложнений, безусловно, важна их структура. Среди основных вариантов клинических проявлений встречаются СН, ишемия миокарда, миокардит, артериальная и легочная гипертензия, тромбоэмболические осложнения, перикардиты. Также, согласно имеющимся представлениям, кардиотоксические эффекты могут реализовываться непосредственно в период проведения программной ПХТ или в первый год после ее окончания, и тогда классифицироваться как ранние или острые, а также развиваться в течение 5-7 лет, т.е. относиться к категории поздних. Очевидно, что

в связи с гетерогенностью вариантов кардиотоксичности, ее истинную статистику однозначно оценить сложно. В доступной литературе представлены результаты ряда исследований. Американская группа исследователей показала, что у 2,8% больных из 1122, получавших лечение различных вариантов гемобластозов, зарегистрирована СН или острая коронарная смерть в первый год после окончания специфической терапии [18]. По результатам другого исследования развитие СН у пациентов, перенесших терапию по поводу НХЛ, выявлялось у 17% исследуемых в течение 5 лет наблюдения [19].

Необходимо отметить, что частота побочных эффектов наиболее часто оценивалась у пациентов, получивших А-С курсы ПХТ, при которых вероятность развития осложнений со стороны ССС является дозозависимой. Этот класс препаратов, безусловно, является наиболее кардиотоксичным на сегодняшний день, его включение в программную терапию приводит к различным побочным эффектам со стороны сердца, а именно: аритмиям, дисфункции ЛЖ, СН. Ретроспективный анализ одного из исследований показал, что общая частота развития СН среди 1153 пациентов, получивших лечение по поводу РМЖ, составила 10,4% (ранняя и поздняя СН – 2,9 и 7,6%, соответственно) [20].

В отличие от кумулятивной дозы при применении АА, однократная курсовая доза является более значимой для развития кардиотоксичности при применении алкилирующих цитостатиков, также используемых для лечения пациентов с ЛПЗ. По данным литературы, кардиотоксичность высоких доз ифосфамида может достигать 17% [21]. Неблагоприятное воздействие на миокард оказывает и применение высокодозной терапии циклофосфаном. Это показано в исследовании финской группы ученых, проводивших оценку кардиотоксичности при лечении больных с НХЛ. По полученным данным у 18% пациентов зафиксированы признаки диастолической дисфункции ЛЖ, подтвержденные данными магнитно-резонансной томографии и повышением уровня NT-proBNP [22].

С внедрением в повседневную практику генно-инженерных моноклональных антител и препаратов, действующих на различные сигнальные пути клеточного метаболизма, очевидно, что «точечность» действия этих препаратов условна и

таргетные мишени не специфичны. По данным литературы, частота развития кардиотоксических эффектов терапии ритуксимабом составляет не более 2%. Описаны случаи развития кардиомиопатии такоцубо, полиморфных желудочковых тахикардий и суправентрикулярных нарушений ритма [23-25]. Эпидемиологические данные о кардиотоксичности ритуксимаба, в большей степени, экстраполированы из исследований, проводимых у пациентов с ревматоидным артритом. В исследовании Armitage et al. сообщалось о трех случаях ОКС в когорте пациентов из 818 человек, развившихся на фоне первого введения ритуксимаба. У одного из данных пациентов еще до начала терапии было доказано наличие ИБС. Авторы пришли к выводу, что развитие клинической картины ОКС вторично, в связи с увеличением потребности миокарда в кислороде на фоне роста ЧСС и АД при цитокиновой реакции, часто развивающейся при первом введении ритуксимаба [26]. Похожее заключение сделано в ряде других описаний клинических случаев ОКС при применении ритуксимаба [27-29].

Лечение хронического миелолейкоза таргетными препаратами из группы тирозинкиназ 2-го поколения (нилотиниб) приводит к развитию васкулотоксичности. В основе патогенеза лежит развитие ЭД за счет секреции провоспалительных цитокинов, ФНО- $\alpha$ , увеличения уровня растворимых форм молекул клеточной адгезии (E-селектин, VCAM-1, ICAM), что, в конечном итоге, приводит к образованию или разрыву атеросклеротических бляшек [30, 31].

Резюмируя имеющиеся в литературе данные по эпидемиологии ССО, развившихся после ПХТ, можно с уверенностью утверждать, что изучение данной проблемы является актуальным вопросом современной медицины.

## 1.2. Эпидемиология индолентных лимфом

Согласно реестру злокачественных новообразований в России частота встречаемости НХЛ, в структуру которых включены различные морфологические варианты ИнЛ, составляет 1,63% [32]. Эти данные, в целом, сопоставимы с мировой статистикой [33]. Заболеваемость НХЛ сохраняется высокой за последние



четыре десятилетия как в США, так и в странах Европы, и составляет в среднем 18,5 на 100 000 человек в год [34]. Важным эпидемиологическим аспектом ИнЛ является тот факт, что на фоне высокой заболеваемости, увеличивается число пациентов старшей возрастной группы, белой расы, мужчин, а также растет встречаемость экстранодальной локализации субстратов лимфопролиферации [35-36]. По данным литературы медиана возраста пациентов с фолликулярной лимфомой составляет 64,6 года, а для пациентов с В-ХЛЛ этот показатель равен 71,6 лет [35]. Лечение пациентов старших возрастных групп осложняется наличием сопутствующей, в том числе сердечно-сосудистой, патологии. Это определяет необходимость индивидуального подхода к выбору протоколов терапии и тщательного динамического контроля возможных КОс в процессе проведения ПХТ.

### 1.3. Программы полихимиотерапии, применяемые для лечения индолентных лимфом

Согласно современным представлениям, наличие у пациента какого-либо варианта ИнЛ не является абсолютным показанием к началу ПХТ. При отсутствии признаков генерализации ЛПЗ и выраженных симптомов опухолевой интоксикации допускается наблюдательная тактика [141]. В случае значительного увеличения размеров лимфоузлов, III-IV стадии заболевания определяются показания к началу специфического лечения, при этом традиционным подходом, независимо от локализации субстратов лимфопролиферации, является применение комплексной ПХТ, включающей в себя препараты различного противоопухолевого действия. Более полувека используют алкилирующие агенты (циклофосфан (С), хлорамбуцил (L), рибомустин (В)), антиметаболиты (флударабин (F), этопозид (E)), препараты растительного происхождения (винкристин (O), винбластин (V)), антрациклиновые антибиотики, среди которых наиболее широко используется доксорубицин (A, H) и митоксантрон (M); часто в схемы ПХТ включается преднизолон (P). Революцией в лечении ЛПЗ явилась разработка моноклональных антител против CD20 антигенов лимфоцитов. Первым препаратом, обладающим

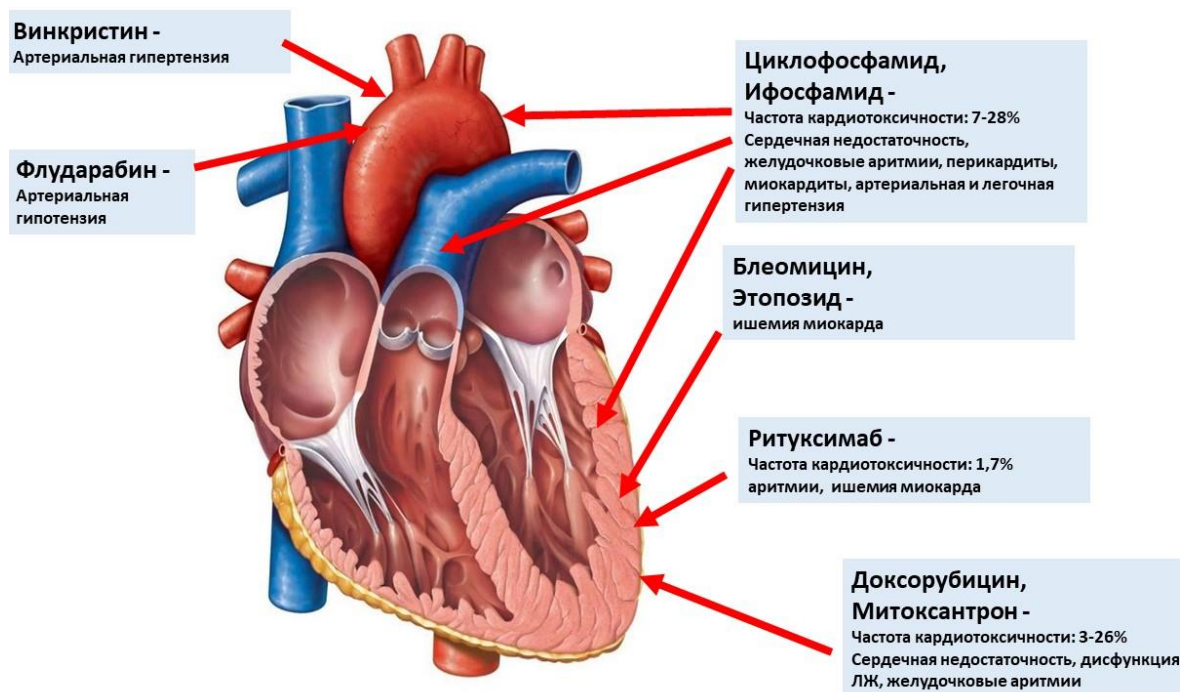
таргетным действием на В-лимфоциты, был ритуксимаб (R), зарегистрированный в США в конце 1997 г. В протоколах ПХТ ИнЛ используют различные комбинации данных препаратов: RFC, RCHOP, RCOP, RL, RB.

Включение ритуксимаба в программные курсы ПХТ позволило значительно улучшить общую выживаемость, повысить вероятность достижения полного ответа и увеличить продолжительность ремиссии у пациентов с ИнЛ. Так, убедительны результаты сравнительного рандомизированного исследования режимов CVP и R-CVP у больных старше 18 лет при III-IV стадиях и I-III морфологических типах фолликулярной лимфомы. Использование 8 циклов R-CVP вместо CVP (при условии достижения после 4-х циклов частичной или полной ремиссии) способствовало достоверному увеличению общей эффективности: 80,9% и 57,2%, соответственно ( $p < 0,0001$ ); достоверно увеличению достижения частоты полных ремиссий – 40,7% и 10,0% ( $p < 0,0001$ ). Время до неудачи терапии составило 26 месяцев при использовании протокола R-CVP и 7 месяцев при CVP ( $p < 0,0001$ ) [37]. Под понятием неудача терапии, согласно принятым определениям в онкологии, понимается развитие любого состояния из: прогрессирование в процессе лечения, отсутствие полной ремиссии после окончания программы лечения, рецидив, осложнения лечения, вызвавшие его прекращение, смерть от любой причины [38].

По данным литературы, в среднем, с началом применения моноклональных антител, обладающих специфичностью к CD20 антигену лимфоцитов, общая выживаемость пациентов с ИнЛ увеличилась на 10%, что подтверждается крупными рандомизированными исследованиями, проведенными в 2000х годах [39, 40].

Однако среди пациентов, достигших ремиссии ИнЛ, в процессе динамического наблюдения стали чаще выявляться ССЗ [41]. Именно кардиальная патология, зачастую, является причиной смерти пациентов, получивших программную ПХТ [42].

Согласно имеющимся литературным данным применение любого класса цитостатиков при лечении ИнЛ с различной частотой может вызывать различные проявления кардиоваскулотоксичности [43, 44] (Рисунок 2).



*Рисунок 2 - Частота и клинические проявления кардиотоксичности основных препаратов, применяемых для лечения ИнЛ, адаптировано из R. Moudgil, R. Clinical Cardio-oncology [45]*

Среди возможных способов преодоления кардиотоксичности рассматриваются различные варианты коррекции: использование препаратов с минимальным влиянием на ССС, редукция доз цитостатиков. Но иногда характер течения заболевания не позволяет выбрать именно этот путь уменьшения риска развития побочных эффектов. В этом случае становится необходимым применение различных методов профилактики, разработка которых возможна только при условии ранней диагностики и понимания механизмов возникновения кардиоваскулотоксичности.

## 1.4 Механизмы реализации кардиотоксических эффектов цитостатиков, применяемых при лечении индолентных лимфом

### 1.4.1. Механизмы кардиотоксичности антрациклинов

На сегодняшний день наиболее изученным является механизм развития антрациклин-опосредованной кардиомиопатии. Однако, несмотря на проведенные масштабные исследования в этой области, многие ее аспекты остаются до сих пор не выясненными и являются предметом дискуссий ученых различных стран. Доказано, что гибель кардиомиоцита происходит за счет комплексного воздействия молекулы АА на кардиомиоцит (Рисунок 3), которое в последующем приводит к активации биологических механизмов гибели клеток – апоптозу, аутофагии и некрозу [46, 47]. В литературе обсуждаются различные варианты активации гибели клетки [48 49].



Рисунок 3- Схематическое изображение развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, адаптировано из Dhingra R., *Cardio-Oncology Principles, Prevention and Management* [49]

Опубликован ряд работ, доказывающих, что гибель кардиомиоцитов протекает преимущественно путем апоптоза [50-52]; меньше в литературе данных

об активации доксорубицином других типов клеточной гибели – аутофагии и некроза. Считается, что роль аутофагии в развитии кардиомиопатии на сегодняшний день однозначно не определена. С позиций современной теории гибели клеток аутофагия – это клеточный механизм утилизации белковых комплексов и органелл, осуществляемый лизосомами этой же клетки. По мнению одних ученых под воздействием доксорубицина происходит чрезмерная активация процессов аутофагии, что и вызывает гибель клеток. С другой стороны, группой американских биологов были опубликованы данные о снижении активности лизосом и, наоборот, замедлении процессов аутофагии, что, в свою очередь, способствует развитию фиброза кардиомиоцитов [53-55].

#### 1.4.2. Механизмы развития неантрациклиновой кардиотоксичности

Механизмы реализации кардиотоксических эффектов других противоопухолевых препаратов, используемых при лечении ИнЛ, изучены хуже. Данные, описанные в доступной литературе, объединены в Таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Механизмы реализации кардиотоксического действия препаратов не антрациклинового ряда, применяемых для лечения ИнЛ [56]

Препарат	Сопутствующие факторы риска возникновения кардиотоксичности	Механизмы реализации кардиотоксичности
Циклофосфан	Применение высоких Доз (не кумулятивная токсичность) Пожилой возраст Предшествующее снижение ФВ ЛЖ Предшествующая лучевая терапия и терапия с применением антрациклиновых антибиотиков	Повреждение эндотелия капиллярного русла
Этопозид	Совместное применение с Блеомицином, ифосфамидом Предшествующие ССЗ	Спазм коронарных сосудов Индукция иммунного ответа Прямое повреждение миокарда
Винбластин/Винкрестин	неизвестны	Спазм коронарных сосудов

		Тромбоз Повреждение эндотелия Апоптоз
Ритуксимаб	Предшествующие ССЗ Лейкоцитоз $> 25 \cdot 10^9/\text{л}$	Вторичен по отношению к цитокиновой реакции, обусловлен увеличением ЧСС и АД
Флударабин	неизвестны	неизвестны

Наряду со специфическими механизмами реализации кардиотоксических эффектов цитостатиков, характерных для определенных классов препаратов, обсуждаются и универсальные пути их развития. В литературе встречаются указания на активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при проведении ПХТ. Проведенные на биологических моделях исследования доказывают возрастание активности ангиотензин-превращающего фермента после введения АА в 1,8 раз. Следствием этого является увеличение синтеза ангиотензина II, который, как известно, обладает вазопрессорным действием, стимулируя образование свободных радикалов (супероксидных анионов), которые, в свою очередь, снижают эффективность NO-опосредованной сосудистой дилатации [57]. Интересно, что применение иАПФ при проведении высокодозных режимов химиотерапии приводило к уменьшению концентрации TnI, и, в последующем, снижению частоты развития неблагоприятных кардиальных событий после завершения лечения [58].

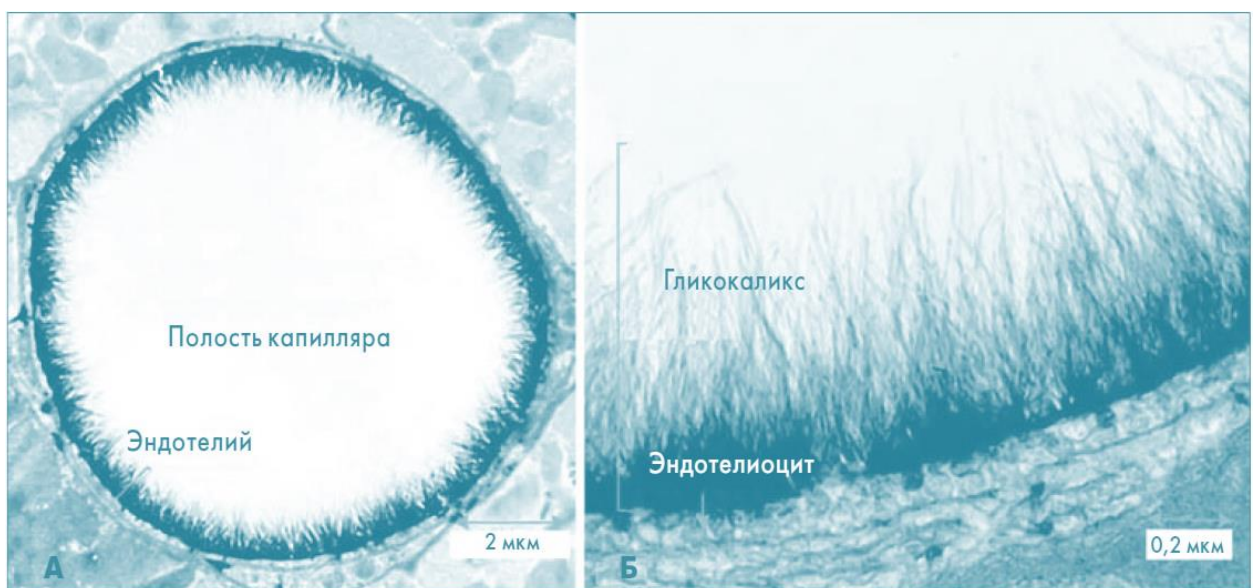
Другим возможным механизмом реализации кардиотоксичности может быть развитие ЭД.

## 1.5. Дисфункция эндотелия на фоне сердечно-сосудистых и лимфопролиферативных заболеваний

### 1.5.1. Строение и функция эндотелия

Эндотелий – это полупроницаемая мембрана, выстилающая внутреннюю поверхность полостей сердца, кровеносных и лимфатических сосудов. Эндотелий

производит свыше 30 гуморально активных веществ, поэтому является крупным эндокринным органом. Часть веществ вырабатывается непрерывно (например, оксид азота); другие же, как например, фактор Виллебранда (vWF), Р-селектин, накапливаются в эндотелии и выделяются им лишь при стимуляции или повреждении. Ряд веществ синтезируется только при активации эндотелия (VCAM-1, Е-селектин, ET-1), а некоторые являются рецепторами клеток (тромбомодулин, рецептор протеина С) [59]. Вышеперечисленные вещества отвечают за большое количество функций в организме, таких, как процессы вазоконстрикции и вазодилатации, различные этапы свертывания крови и ангиогенеза, иммунной защиты организма, фиброобразования и др. Важную роль в реализации данных функций играет гликокаликс эндотелиоцитов (Рисунок 4) – молекулярный слой, принимающий участие в метаболических процессах и предупреждающий прямой контакт клеток крови с клетками эндотелия. Поэтому ЭД проявляется расстройством регуляции регионарного и/или системного кровообращения, увеличением прокоагулянтной, проагрегантной активности крови, склонностью к фиброобразованию и пролиферации клеток гладкой мускулатуры, а также повышением провоспалительного потенциала организма [60].



*Рисунок 4 - микрофотография коронарного капилляра (электронная микроскопия, окраска - альциановый синий) [61]*

### 1.5.2. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе развития сердечно-сосудистых заболеваний

В 1991 году учеными Dzaou V. и Braunwald E. было определено понятие «серечно-сосудистого континуума», согласно которому нарушение функции эндотелия, возникающее при действии различных факторов, является пусковым механизмом атерогенеза и последующей реализации широкого спектра сердечно-сосудистых событий [62, 63]. В качестве одного из повреждающих факторов рассматривается гиперхолестеринемия, при которой увеличивается проницаемость мембраны для ЛПНП, дальнейшее окисление которых запускает апоптоз эндотелиальных клеток, вазоконстрикторные реакции и формирование атеросклеротической бляшки [64]. Важная роль в прогрессировании ССЗ отводится также и воспалительной теории атерогенеза [65]. Помимо патогенетического фактора ЭД может служить маркером сосудистых осложнений у пациентов с уже установленным диагнозом ССЗ и быть предиктором развития болезней сердца и сосудов у здоровых лиц с факторами риска [66].

Основываясь на знании основных механизмов развития ССЗ, можно предположить, что кардиотоксическое действие ПХТ реализуется в том числе за счет ЭД, развивающейся из-за агрессивного воздействия цитостатиков на клетки эндотелия.

### 1.5.3. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

Изучение ЭД у пациентов с системными заболеваниями крови, в том числе с ЛПЗ, началось с 90-х годов XX века, о чем свидетельствуют различные научные публикации. Развитие ЭД рассматривалось как следствие ЛПЗ, влияющее на прогноз опухолевого процесса, как результат проведенной ПХТ, или было лишь отражением сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

В поддержку гипотезы о самостоятельном развитии ЭД на фоне ЛПЗ свидетельствуют результаты следующих исследований. Salven P. проведено



изучение уровня эндотелиального фактора роста (VEGF) у 82 пациентов с НХЛ. Согласно полученным результатам в группе пациентов со значениями VEGF выше медианы в сравнении с группой больных с более низкими значениями этого показателя, определялся худший прогностический индекс и показатель 5-ти летней выживаемости (49% и 71%, соответственно) [67].

В MD Anderson Cancer Center, США проведен анализ биомаркеров ICAM/VCAM-1 у 100 пациентов с впервые выявленными ИнЛ. По полученным данным степень повышения этих маркеров коррелировала с худшими показателями общей выживаемости и составила не более 12 лет. Исследователями высказано предположение, что оценка концентрации данных маркеров ЭД может использоваться как прогностический фактор ответа на терапию [68]. Таким образом, полученные результаты наглядно демонстрируют, что само ЛПЗ может индуцировать развитие ЭД и зачастую является предиктором неблагоприятного исхода лечения.

Интересной также представляется динамика показателей ЭД на фоне ПХТ. Имеющиеся в литературе данные не однозначны и зачастую показывают разнонаправленную динамику.

Венгерскими учеными опубликованы результаты мониторинга уровня эндотелина-1 (ЕТ-1) у 20 пациентов с различными вариантами ЛПЗ, получившими ПХТ с включением АА. Динамика маркера оценивалась до начала терапии, сразу после завершения ПХТ и через год после ее окончания. Уровень ЕТ-1 в плазме крови достоверно снижался после терапии ( $5,47 \pm 3,34$  пг/мл и  $3,44 \pm 0,69$  пг/мл, соответственно ( $p < 0,02$ ), и эта динамика сохранялась такой же через 1 год ( $3,43 \pm 0,57$  пг/мл,  $p < 0,008$ ) [69].

Группой российских ученых изучалась динамика ЭД у пациентов с лимфомами различного типа. Все больные были разделены на 2 группы: группа I (n=15) - впервые установленный диагноз ЛПЗ (ЛХ+НХЛ) до начала ПХТ, группа II (n=15) - ЛПЗ + ГБ после проведения 2-6 курсов стандартных схем ПХТ. В контрольную группу были отобраны 28 практически здоровых доноров обоего пола в возрасте от 22 до 57 лет. Всем больным определяли содержание ЕТ-1, стабильных

метаболитов нитратов/нитритов (NO/NO-) и vWF в сыворотке крови. Согласно полученным данным в I группе до начала лечения содержание ET-1 было в 14,1 раза, а vWF – в 2,2 раза выше, чем в контрольной группе. В то же время у больных этой же группы содержание стабильных метаболитов оксида азота NO/NO-, напротив, было в 2,6 раза ниже, чем у лиц контрольной группы, что свидетельствовало о снижении факторов, обладающих вазодилатирующими свойствами. Во II группе (после курса ПХТ) наблюдается снижение уровней ET-1 и vWF, рост содержания NO/NO-, несмотря на наличие ГБ. По мнению авторов улучшение ряда показателей ЭД предположительно объясняется ослаблением синдрома эндогенной интоксикации и снижением продукции провоспалительных цитокинов [70].

Похожие результаты исследования получены еще в одном отечественном исследовании. На базе Сеченовского Университета проведен анализ маркеров ЭД (ET-1 и E-селектин) у 26 пациентов с ЛПЗ до и после завершения программного лечения. Пациентам в среднем проведено шесть А-С курсов ПХТ, у всей группы исследуемых достигнута ремиссия основного заболевания. Результаты исследования показали нормальные значения уровня E-селектина и повышение уровня ET-1 у исследуемой когорты до начала лечения. После завершения ПХТ, в целом по всей группе, отмечено снижение этих двух показателей. Хотя достоверной оказалась только динамика уровня ET-1 ( $p=0,05$ ). Исследователями особенно отмечается, что значение уровня ET-1, обладающего вазоконстрикторным действием, сохранялось по-прежнему высоким и после окончания терапии, и составляло практически 8 норм. Интересно, что при детальном анализе динамики маркеров у пациентов старшей возрастной группы (медиана возраста 64 года), отмечалось усугубление показателей ЭД – значение E-селектина и ET-1 увеличилось [71].

Ухудшение показателей ЭД отмечено у пациентов, получающих терапию цисплатиной по поводу не гематологических опухолей [72, 73].

При лечении пациентов с гемобластомами также зафиксирована отрицательная динамика ЭД. Группой норвежских ученых проведено

исследование показателей ЭД среди пациентов, после аллогенной трансплантации костного мозга. Усугубление показателей маркеров ЭД осуществлялось за счет выброса цитокинов (интрелейкин-1 и TNF-альфа), что, в свою очередь, запускало синтез молекул межклеточной адгезии (VCAM-1, ICAM) и E-селектина, и увеличение концентрации коагуляционных факторов – тромбомодулина и vWF. В ходе данного исследования доказана роль ЭД в патогенезе ранних осложнений трансплантации стволовых гемопоэтических клеток, таких как веноокклюзионная болезнь и тромботическая микроангиопатия. Кроме того, был выявлен высокий уровень гликопротеина, продуцируемого эндотелием – ангиопоэтин-2. По мнению исследователей, данный маркер играет важную роль в ангиогенезе опухоли и может быть одним из факторов, определяющих резистентное течение гемобластоза [74].

Также, итальянской группой ученых опубликованы результаты исследования по оценке ЭД у детей, излечившихся от острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). В работе оценивалось изменение концентрации адипонектина, ET-1, vWF и фибриногена, а также проводилась ультразвуковая оценка изменения скорости потока крови в плечевой артерии до и после завершения терапии. У всей группы исследуемых были обнаружены метаболические изменения и ЭД после окончания терапии. При динамическом контроле вся когорта исследуемых имела более высокие риски развития ССО, независимо от длительности и типа протокола проводимой терапии. На основании этого высказана гипотеза о связи повреждения эндотелия, вызванного ПХТ, и возникающих в последующем ССЗ [75].

### 1.6. Методы диагностики дисфункции эндотелия

Одной из важных практических задач в изучении параметров ЭД являются способы ее диагностики. На сегодняшний день широко применяются различные лабораторные и инструментальные методы.

### 1.6.1. Лабораторное определение маркеров дисфункции эндотелия, их диагностическая и прогностическая значимость при сердечно-сосудистой патологии

Несмотря на широкий спектр лабораторных тестов, применяемых для определения различных состояний, не все могут использоваться в качестве диагностических. При выборе маркера необходимо обязательное соблюдение ряда условия: специфическая связь маркера с патологией, его чувствительность, доступность применения у лиц разного пола и возраста, однозначность идентификации, высокая разрешающая способность метода определения.

Одним из маркеров ЭД, доказавшем свою прогностическую значимость при ССЗ, является VCAM-1 – молекула межклеточной адгезии. VCAM-1 экспрессируется эндотелиальными клетками человека и относится к типу адгезивных рецепторов суперсемейства иммуноглобулинов, которые особенно важны в формировании иммунного ответа. Данная молекула способствует контакту лимфоцитов, моноцитов, НК-клеток, эозинофилов и базофилов через взаимодействие с очень поздним лейкоцитарным антигеном-4, что обеспечивает прочную адгезию циркулирующих лейкоцитов (не относящихся к нейтрофилам) к эндотелию. Существует ряд исследований, показывающих важную роль VCAM-1 в развитии атеросклероза, поскольку увеличение миграции воспалительных клеток в эндотелий способствует их скоплению в субэндотелиальном пространстве, захвату макрофагами холестерина и различных липопротеинов, и последующему формированию так называемого ядра атеросклеротической бляшки [76-79]. Повышение уровня VCAM-1 определено в исследовании Гусева Д. у 38 пациентов с ОКС и у 103 больных с хронической формой ИБС. Показано статистически значимое ( $p < 0,01$ ) превышение среднего значения VCAM-1 у исследуемых пациентов при сравнении с группой здоровых добровольцев [80]. Более высокие концентрации VCAM-1 в исследовании Soto M. выявлялись у пациентов с многососудистым поражением при проведении КАГ у больных с ИБС [81]. Также определено, что степень повышения VCAM-1 коррелирует и с тяжестью течения ИБС. Так, в исследовании Закировой А. у 111 больных с ХСН I-IV ФК по NYHA

более высокие уровни VCAM-1 определялись у больных с более высокими ФК ХСН и сочетались с наличием ФП [82].

Одним из современных методов лабораторной оценки ЭД является количественное определение циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) и эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК). Физиологическая активность эндотелия поддерживается за счет слущивания старых клеток в просвет кровеносных сосудов и процессов миграции и пролиферации новых предшественников – ЭПК, вырабатываемых костным мозгом. Нарушение этих процессов отражается на количестве и функции ЦЭК и ЭПК и может быть использовано для диагностики ЭД. Данный анализ осуществляется посредством проточной цитометрии, при которой ЦЭК и ЭПК определяются по специфическим кластерам дифференцировки [83]. Согласно современным представлениям, повышение уровня ЦЭК и снижение количественного и функционального потенциала ЭПК является фактором риска развития и неблагоприятного течения заболеваний ССС [84, 85]. Ограничения широкого применения данной методики связаны главным образом со сложностью полного отделения клеток эндотелия от остальных циркулирующих клеток крови, длительностью процедуры исследования и ее стоимостью.

Таким образом, проведенный анализ литературы показал высокую прогностическую значимость и специфичность, а также доступность применения маркера VCAM-1 в определении ЭД, что оправдывает его исследование в оценке кардиотоксического действия ПХТ ИнЛ.

#### 1.6.2. Инструментальные методы оценки дисфункции эндотелия

Инструментальные методы оценки ЭД позволяют выявлять структурно-функциональные нарушения сосудистого русла, отражающие степень ремоделирования сосудистой стенки в ходе патологического процесса. По результатам инструментальной оценки ЭД может выявляться снижение эластичности сосудистой стенки, уменьшение вазодилататорного резерва,

увеличение сопротивляемости кровотоку. Для данной диагностики применяются инвазивные и неинвазивные методики [86].

Инвазивные методы оценки ЭД фиксируют изменение диаметра артерии в ответ на действие химического фактора или механическое растяжение. К подобным методам относятся коронарная эпикардальная вазореактивность, исследование функции коронарных сосудов с помощью дуплексного сканирования, венозная окклюзионная плетизмография. Ввиду сложности технического исполнения и, как правило, их высокой стоимости, данные методы не используют для скрининговой оценки изменения параметров функции эндотелия.

Ранее, одним из широко используемых неинвазивных методов исследования ЭД был метод FMD (Flow Mediated Dilatation) – «кровоток-опосредованное расширение». Принцип методики основан на регистрации изменения диаметра плечевой артерии с помощью УЗ-датчика после ее окклюзии манжетой для измерения АД в течение 5-ти минут. Однако в настоящее время от широкого применения данной методики отказались в связи со сложной стандартизацией ее технического исполнения [87, 88].

Анализ литературы показал, что для скрининговой оценки показателей ЭД следует использовать неинвазивные, стандартизированные, доступные по стоимости и простые в исполнении методы диагностики. Данным характеристикам на сегодняшний день полностью отвечают методы лазерной пальцевой фотоплетизмографии (ФПГ) и широкопольной компьютерной видеокапилляроскопии (КВК) ОНЛ и кожи пальца [89]. В России для выполнения ФПГ применяют аппарат «АнгиоСкан-01» (АнгиоСкан, Москва), в основе работы которого заложена регистрация пульсовой волны объема с помощью оптического датчика, установленного на концевой фаланге пальца руки. Метод КВК позволяет провести исследования состояния микроциркуляции с количественной оценкой капилляров и перикапиллярных тканей, а также оценить скоростные характеристики капиллярного кровотока. ФПГ и КВК широко применяются в кардиологии для ранней диагностики ССЗ [90].

Параметры, изучаемые при проведении ФПГ, позволяют оценивать жесткость сосудистой стенки – показатель, отражающий процессы ремоделирования сосудов эластического типа. Рядом крупных исследований середины 2000-х годов доказано, что увеличение жесткости артерий является независимым предиктором развития ССЗ и смерти от них [91-93]. В настоящее время проведение оценки скорости пульсовой волны входит в клинические рекомендации по лечению и обследованию пациентов с артериальной гипертонией [93]. Проведение КВК у пациентов с ХСН позволяет выявить замедление капиллярного кровотока, что коррелирует со снижением фракции выброса миокарда ЛЖ [95]. Проведенными ранее исследованиями доказано, что изменение микроциркуляции, а именно разряжение плотности капиллярного кровотока также наблюдается при ГБ, ИБС, ХСН [96, 97] и СД [98].

### 1.7 Стратификация риска и диагностика кардиотоксических осложнений полихимиотерапии

Гетерогенность клинических проявлений и широкий спектр механизмов реализации кардиоваскулотоксических осложнений определяет сложность их диагностики. На сегодняшний день в ежедневной практике врача присутствует широкий арсенал различных инструментальных и лабораторных методов, помогающих диагностировать КОс в процессе ПХТ. Эти методы также используются и для оценки исходных рисков развития данных осложнений, позволяющих очертить группу пациентов, введение цитостатиков которым может привести к значимому ухудшению ССС, а значит, требующих применения превентивной кардиальной терапии и индивидуальных программ мониторинга.

#### 1.7.1. Оценка риска развития кардиотоксичности полихимиотерапии

Лабораторно-инструментальная диагностика является важной составляющей общего анализа рисков при прогнозировании кардиотоксичности ПХТ, для оценки которого в настоящее время, согласно рекомендациям ЕОК, используются

прогностические шкалы, основанные на применении определенных групп препаратов, тогда как при некоторых опухолевых заболеваниях, в том числе ИнЛ, используется комплексная ПХТ. Так, при лечении пациентов с ИнЛ возможно лишь применение шкалы антрациклиновой кардиотоксичности, при условии включения препаратов данной группы в протоколы ПХТ [99]. Наиболее универсальной является шкала оценки рисков кардиотоксичности, разработанная в клинике Мэйо, США в 2014 году (Таблица 1.2), хотя не все ее параметры могут быть применены к пациентам с ИнЛ.

Таблица 1.2 – Оценка рисков кардиотоксичности у пациентов с ИнЛ без включения АА в программу ПХТ<sup>в</sup> [99, 100]

В – в программах ПХТ ИнЛ используют препараты только из группы высокого и очень низкого рисков; ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление, ПХТ

Факторы риска	
Зависимые от препарата	Зависимые от пациента
<u>Очень низкий риск (0 баллов)</u> Ритуксимаб, этопозид	<u>Высокий риск (4 балла)</u> Кардиомиопатия или сердечная недостаточность
<u>Низкий риск (1 балл)</u> Бевацизумаб, дазатиниб, иматиниб	Ишемическая болезнь сердца
<u>Промежуточный риск (2 балла)</u> Доцетаксел, Пертузумаб, Сунитиниб	Перенесенные в анамнезе ИМ или реваскуляризация коронарных артерий
<u>Высокий риск (4 балла)</u> Циклофосфамид (в высокодозных режимах)	Тяжелая патология клапанного аппарата Возраст > 80 лет
	<u>Суммируемые факторы (по 1 баллу за каждый фактор)</u>
	Артериальная гипертензия*
	Сахарный диабет**
	Предшествующая или сопутствующая терапия антрациклинами
	Предшествующая или сопутствующая лучевая терапия
	Возраст <15 лет или > 65 лет
	Женский пол
	Ожирение (ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> )
	Курение (в процессе ПХТ или значимый анамнез)
<u>Общий риск кардиотоксичности: общая сумма баллов</u>	
>6 баллов — очень высокий риск	
5–6 баллов — высокий риск	
3–4 балла — умеренный риск	
1–2 балла — низкий риск	
0 баллов — очень низкий риск	

– полихимиотерапия; \*Систолическое АД > 140 мм рт. ст., или диастолическое АД > 90 мм рт. ст., или постоянная терапия; \*\*Гликированный гемоглобин >7,0% или >53 ммоль/моль или на постоянной терапии



### 1.7.2. Инструментальные методы диагностики

Среди инструментальных методов диагностики по-прежнему часто используется электрокардиография, позволяющая оценить динамику конечной части желудочкового комплекса, различные варианты нарушений ритма сердца и длительность интервала QT [101]. Область применения других инструментальных методов для диагностики КОс отражена в Таблице 1.3. Среди широкого арсенала различных методов, Эхо-КГ рекомендуется в качестве первого метода для скрининга кардиотоксичности [2,103]. Ее вариантом является speckle-tracking Эхо-КГ (англ. – speckle – пятно, метка, tracking – отслеживание), позволяющая с большей точностью оценивать изменение функции кардиомиоцита. Применение данной методики позволяет проводить расчет глобальной продольной систолической деформации ЛЖ (GLS – англ. global longitudinal strain). Оценка GLS позволяет выявлять изменения субэндокардиальной сократимости и жизнеспособности, которые часто предшествуют снижению фракции ЛЖ, измеряемой при проведении Эхо-КГ [104]. Согласно современным представлениям снижение ФВ ЛЖ до 50% и ниже, или ее уменьшение на 10% и более от исходного уровня, или снижение GLS более, чем на 15% от исходного уровня считается патологическим и является ранним субклиническим маркером миокардиальной дисфункции. Снижение должно быть подтверждено повторным исследованием ФВ ЛЖ спустя 3 недели [105-107]. Несмотря на имеющиеся рекомендации по определению GLS у пациентов на фоне ПХТ, однозначное прогностическое значение данного теста у пациентов, выживших после рака требует дальнейшего изучения. Так, в ходе исследования Hsien-Yuan Ch. по изучению динамики GLS у 74 пациентов с различными вариантам ЛПЗ на фоне стандартных А-С курсов ПХТ определено, что в группе со снижением GLS более 15%, зафиксированной через 3 месяца после начала терапии, не происходит статистически достоверного увеличения развития СН через 6 мес. ( $p=0,43$ ) и год наблюдения ( $p=0,47$ ). Тогда как смертность от любых причин в группе пациентов со снижением GLS была достоверно выше ( $p=0,03$ ) [108].

Таблица 1.3 – Инструментальные методы диагностики кардиотоксических эффектов ПХТ [102]

Метод	Оценка ФВ ЛЖ	Оценка толщины и массы миокарда	Миокардит	Патология клапанного аппарата	Перикардит	Ишемия миокарда
2D Эхо-КГ	+	+	0	+++	++	0
3D Эхо-КГ	++	++	0	+++	++	0
Стресс - Эхо-КГ	++	0	0	++	+	+++
MPT	+++(*)	+++(*)	+++	++	+	+++
ПЭТ	++	++	+++	0	+++	+++
SPECT, RNA	++	+	+	0	++	++
МСКТ КА	+	+	0	+	++	+++ (**)

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, 2D Эхо-КГ – 2D эхокардиография, 3D Эхо-КГ – 3D эхокардиография, Стресс -Эхо-КГ – стресс – эхокардиография, MPT – магнитно-резонансная томография, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, SPECT (single photon emission computed tomography) – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, RNA (radionuclide angiography) – радионуклидная ангиография, МСКТ КА – мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, +++ - высокая диагностическая точность, ++ - промежуточная диагностическая точность, + - приемлемая диагностическая точность, 0 – невозможно диагностировать, \* - установленный стандарт диагностики, \*\* - единственный неинвазивный тест, дающий анатомическую информацию о наличии ишемической болезни сердца. Все остальные методы основаны на функциональной оценке.

Несмотря на высокую чувствительность, инструментальные методы диагностики помогают выявлять уже сформированные изменения миокарда, что не всегда позволяет эффективно применять меры профилактики ССО. Поиск наиболее ранних методов диагностики кардиоваскулотоксичности является актуальной задачей современной кардиоонкологии. Поэтому в данной сфере активно изучаются лабораторные маркеры повреждения миокарда.

### 1.7.3. Диагностические лабораторные маркеры повреждения миокарда

Лабораторные маркеры, используемые при диагностике кардиотоксичности, должны так же, как и маркеры ЭД, соответствовать общепринятым требованиям

диагностических тестов (чувствительность, специфичность, воспроизводимость). Согласно рекомендациям ЕОК на сегодняшний день для диагностики кардиотоксичности ПХТ целесообразно исследование динамики следующих маркеров, отвечающих вышеуказанным требованиям: NT-proBNP/BNP и сTnT/I [8, 110].

N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) относится к семейству пептидных гормонов, играющих важную роль в поддержании гомеостаза организма. Натрийуретические пептиды участвуют в регуляции артериального давления, объема жидкости организма и ее электролитного состава за счет увеличения натрийуреза и диуреза, ингибирования РААС, обладают вазодилатирующим действием. Регуляция секреции NT-proBNP зависит от уровня экспрессии гена BNP, расположенного на первой хромосоме. Повышение давления на стенки сердца служит сигналом к транскрипции мРНК BNP и последующей трансляции молекулы белка, которая синтезируется в кардиомиоцитах желудочков в виде препрогормона (preproBNP). В результате посттрансляционной модификации из preproBNP образуется молекула proBNP, с последующим образованием физиологически неактивной N-концевой части (NT-proBNP) и биологически активной молекулы BNP (Рисунок 5).

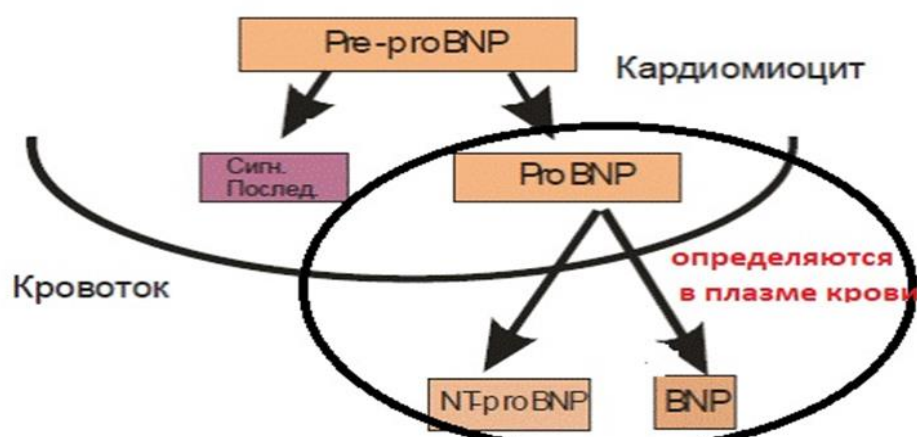


Рисунок 5 – Схематическое изображение секреции NT-proBNP  
адаптировано из Карнова Н.С., 2008 г. [109]

В более ранних работах было показано, что в плазме человека присутствуют три формы пептида: BNP, proBNP и NT-proBNP [111]. Однако для оценки молекул этого семейства целесообразно определение NT-proBNP нежели BNP. Это обусловлено его высокими концентрациями в крови в связи с большим молекулярным весом, что обеспечивает легкое детектирование пептида на ранних стадиях нарушения функции миокарда и диастолической дисфункции [112]. Гормон BNP больше подвержен циркадным ритмам, имеет более короткий период полувыведения – 20 мин, в отличие от NT-proBNP, у которого этот показатель составляет 1-2 ч [113]. Зависимость концентрации в крови от суточных колебаний BNP позволяет оценить состояние миокарда только в момент определения, и она быстро меняется в зависимости от состояния и функции ЛЖ. Кумулятивный уровень NT-proBNP отражает функцию миокарда в целом, его концентрация в крови коррелирует со степенью нарушения сердечной функции. Важно, что на уровень NT-proBNP в крови пациентов не влияет гипотензивная и другая проводимая кардиальная терапия [114]. По данным литературы чувствительность теста оценки концентрации NT-proBNP для диагностики СН у пациентов, обращающихся в отделения неотложной кардиологии, составляет 90%, специфичность 74% [115]. Согласно рекомендациям РОК, повышение уровня NT-proBNP свыше 125 пг/мл является одним из критериев диагностики ХСН у пациентов с нормальной или умеренно сниженной фракцией выброса ЛЖ [116]. Динамика уровня NT-proBNP для оценки кардиотоксичности проводилась в исследованиях Kittiwara-wut A. [117] и Romano S. у пациенток с РМЖ [118].

Обобщая имеющиеся на сегодняшний день данные по тропонинам Т и I, можно сказать, что они являются частью тропонинового комплекса, входящего в состав тонкого филамента миофибриллы сердечной мускулатуры. Данные изоформы белка являются специфичными для сердечной ткани, в связи с чем определение их уровня вот уже более 30 лет используется для диагностики и стратификации риска состояний, связанных с некрозом кардиомиоцитов [119, 120]. Однако повышение уровня тропонина не является строго специфичным и может определяться также при СН, специфической воспалительной/невоспалительной

инфильтрации миокарда, острой ТЭЛА, сепсисе, ОНМК и даже при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [121, 122].

Высоко вероятно, что впервые о возможной связи повреждения миокарда с ПХТ было высказано в исследовании Lipshultz S., проведенного среди молодых пациентов (медиана возраста 5,7 лет), получавших ПХТ ОЛЛ. Повышение уровня тропонина отмечалось у всех 15 исследуемых, что явилось предиктором выявления дилатации полости ЛЖ через 9 месяцев наблюдения [123]. На основании имеющихся литературных данных на сегодняшний день положительная прогностическая ценность повышения уровня тропонина в оценке дисфункции ЛЖ составляет 53%, а отрицательная 93% (со специфичностью и чувствительностью 87% и 69%, соответственно) [124]. Изучение динамики уровня тропонинов для оценки кардиотоксичности ПХТ проводилось в исследованиях Olivieri J. [125], Cardinale D. [126].

Согласно ряду исследований [127, 128], при изучении кардиотоксичности у пациентов с РМЖ, оценивался высокочувствительный TnI. Методика высокочувствительного определения тропонинов (hs-cTn – high sensitivity cardiac troponin) основывается на применении моноклональных антител, распознающих различные эпитопы белка сердечной мышцы. Опыт применения данного маркера в неотложной кардиологии показал, что высвобождение в кровотоки небольшого количества hs-cTn возникает даже при незначительной ишемии миокарда; динамика изменения уровня hs-cTn дифференцирует острый некроз кардиомиоцитов от их хронического повреждения. Также важно, что факт повышения hs-cTn, независимо от исходных причин, приведших к этому, является предиктором неблагоприятных исходов, включающих повторные ОКС и ИМ [129,130]. Опираясь на имеющиеся данные, можно предполагать, что изучение динамики уровня тропонинов высокочувствительным методом, может быть перспективным в диагностике ранней кардиотоксичности ПХТ ИнЛ.

Опираясь на опыт применения различных маркеров в неотложной кардиологии, можно предполагать возможность оценки ранней кардиотоксичности с помощью маркера h-FABP. Его высокая чувствительность доказана в ряде работ

по диагностике ОКС [131-133]. Известно, что h-FABP относится к семейству белков, осуществляющих транспорт длинноцепочечных жирных кислот через мембрану внутрь клетки. Повышение концентрации данных кислот приводит к изменениям фосфолипидной структуры мембран кардиомиоцитов, нарушению их проницаемости для ионов и других веществ, что проявляется снижением сократимости кардиомиоцитов и аритмиями. Так как h-FABP, в основном, свободно расположен в цитоплазме клеток, в случае повреждения клеточной мембраны кардиомиоцита он быстро попадает в кровоток [134], что определяет возможность его применения для диагностики некроза кардиомиоцитов. Так, в исследовании Мартынова А., включившего 1049 человек, чувствительность h-FABP достигала максимума от 3 до 6ч. с момента развития ИМ и превышала данную характеристику сTnI на треть [135].

#### 1.8. Прогностическая значимость N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида и маркеров повреждения миокарда в развитии кардиотоксичности полихимиотерапии

За последние 10 лет проведено большое количество исследований по изучению предиктивной роли NT-proBNP и сTnT/I в диагностике кардиотоксичности. Результаты некоторых исследований приведены в Таблице 1.4.

Таблица 1.4 – Результаты исследований прогностической значимости кардиальных маркеров в развитии кардиотоксичности ПХТ

Исследование/год	N	Тип опухоли	Терапия	Маркер	Сроки определения маркера	Заключение исследователей по прогностической значимости маркера
Sawaya H./ 2011 [127]	43	РМЖ	А-С ПХТ, TRZ	hs-cTnI NT-proBNP	до начала ПХТ, далее через 3 и 6 мес. от начала ПХТ	hs-cTnI + NT-proBNP -
Gimeno E./ 2011 [137]	104	НХЛ	У 90 пациент ов А-С ПХТ, 14	NT-proBNP	до начала ПХТ	NT-proBNP +

			– не А-С ПХТ			
Sawaya H./ 2012 [128]	21	PMЖ	А-С ПХТ, TRZ, таксаны	hs-cTnI NT- proBNP ST2	До начала ПХТ, далее каждые 3 мес. (до 15 мес. суммарного наблюдения)	hs-cTnI + NT-proBNP - ST2 -
Mavinkurve- Groothuis A. /2013 [136]	60*	ОЛЛ	А-С ПХТ	cTnT NT- proBNP	до начала ПХТ, далее через 3 и 12 мес. от начала ПХТ	cTnT - NT-proBNP -
Olivieri J./ 2017 [125]	99	В-ЛПЗ	А-С ПХТ	cTnI	≤1 курс ПХТ	cTnI +
Wang Y./ 2018 [139]	116	MM	А-С ПХТ	cTnT NT- proBNP Миогло- бин	до начала ПХТ, далее перед и через 24ч после каждого курса ПХТ №4	cTnT - NT-proBNP + Миоглобин -
Goel S./ 2019 [138]	222	PMЖ	А-С ПХТ, TRZ	cTnT NT- proBNP	до начала ПХТ, далее после каждого А-С ПХТ, затем каждые 3 месяца на терапии TRZ (12 месяцев суммарного наблюдения)	cTnT - NT-proBNP -

\*Исследование проведено в детской популяции, N - количество пациентов, включенных в исследование, PMЖ – рак молочной железы, НХЛ – неходжкинские лимфомы, ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, В-ЛПХ – В-клеточные лимфопролиферативные заболевания, MM – множественная миелома, А-С ПХТ – антрациклин-содержащая полихимиотерапия, TRZ – трастузумаб, ST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, «-» - прогностическая значимость маркера не подтверждена, «+» - прогностическая значимость маркера подтверждена

Проведенный анализ литературы показал, что сроки определения NT-proBNP, cTnT/I и hs-cTnI, а также их прогностическая значимость достаточно разнородны. По оценке прогностической значимости h-FABP в доступной литературе представлены результаты одного исследования, проведенного у пациентов с НХЛ (n=40). У всех пациентов с повышением уровня маркера, взятого через 24 часа после первого цикла СНОР, в последующем выявлялось снижение ФВ ЛЖ менее 50% после 6 курсов ПХТ [140].

В 2019 году ЕОК были опубликованы результаты метаанализа, объединившего в себя данные 61 исследования по изучению динамики NT-proBNP и cTnT/I у 5691 пациента при проведении специфического лечения по поводу

опухолей различных локализаций. На основании данного исследования Американское общество клинической онкологии рекомендует проведение мониторинга уровня тропонина исходно и после каждого цикла А-С ПХТ или терапии трастузумабом всем пациентам [103]. Тогда как ЕОК считает целесообразным определять программу скрининга кардиотоксичности в зависимости от стратификации группы риска пациента [124]. В целом, имеющиеся на сегодняшний день рекомендации мониторинга кардиотоксичности стандартной ПХТ для ЛПЗ мало изучены и не всегда универсальны, однозначно не определены точки контроля, пороговые концентрации маркеров, определяющие развитие кардиотоксичности, и необходимые алгоритмы коррекции терапии основного заболевания в случае ее выявления.

Увеличение выживаемости пациентов с ИнЛ является следствием улучшения диагностики и лечения данной нозологии. Более глубокое понимание молекулярно-генетических основ патогенеза ИнЛ способствует появлению новых фармакотерапевтических возможностей, неизбежной частью которых является развитие побочных эффектов. Актуальность изучения КОс ПХТ ИнЛ не вызывает сомнений. Известно, что развитие кардиоваскулярных событий в процессе ПХТ, в зависимости от их тяжести и жизнеугрожаемости, может привести к перерыву или остановке программного лечения. А развитие отдаленных кардиоваскулотоксических осложнений может значимо влиять на качество жизни пациентов или даже стать причиной смерти.

Проведенный анализ литературы показал, что исследований по изучению кардиоваскулотоксических осложнений ПХТ у пациентов с ИнЛ крайне мало и их результаты неоднозначны. Несмотря на доказанный кардиотоксический эффект практически любого класса цитостатических препаратов, большинство исследований проведено на фоне А-С и высокодозных режимов ПХТ. Крайне актуальной задачей современной кардиоонкологии является выявление ранних предикторов кардиотоксичности, выделение группы риска по развитию кардиальных осложнений при ПХТ, что поможет в последующем сформулировать



алгоритмы контроля, лечения и профилактики. Реализация данной задачи невозможна без понимания фундаментальных основ патогенеза кардиоваскулотоксичности, а также без поиска ранних и максимально чувствительных методов диагностики, выявления дополнительных факторов, способных потенцировать кардиотоксичность противоопухолевой терапии. Вышеизложенная информация свидетельствует о высокой научной значимости и актуальности проведенного исследования, аналогов которому в современной отечественной и зарубежной литературе не найдено.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе отделения гематологии 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 больных лимфомами индолентного типа, включенных в исследование

В исследовании приняли участие 77 пациентов с впервые выявленным диагнозом ИнЛ в период с июля 2017 по февраль 2019 гг. Все включенные в исследование пациенты подписывали добровольное информированное согласие, одобренное Локальным Комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

#### *Критерии включения пациентов в исследование:*

- наличие письменного информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании;
- возраст от 18 до 80 лет обоего пола;
- пациенты с впервые выявленной ИнЛ, подтвержденной гистологически и методом ИГХ-исследования;
- отсутствие ранее проводимой полихимио- или лучевой терапии по поводу опухолей других локализаций.

#### *Критерии не включения пациентов в исследование:*

- возраст моложе 18 лет и старше 80 лет;

- ИМ, развившийся в течение 3 месяцев до начала исследования, нестабильная стенокардия, ОКС;
- ОНМК в течение 3 месяцев до начала исследования;
- наличие нарушений ритма и проводимости, требующие имплантации искусственного водителя ритма или кардиоверсии,
- ХСН любого гемодинамического варианта;
- тяжелые нарушения функции печени (повышение АЛТ, АСТ, ГГТ и общего билирубина в 3 раза и более по сравнению с лабораторной нормой), несвязанные с основным заболеванием, цирроз печени с нарушением синтетической функции печени в стадии декомпенсации;
- острые инфекционные заболевания на момент включения в исследование
- острая почечная недостаточность;
- ХОБЛ 3 – 4 ст., хроническое легочное сердце в стадии декомпенсации;
- психические заболевания и недееспособность;
- алкоголизм, наркомания, токсикомания;
- беременность и кормление грудью;
- низкая комплаентность пациента;
- участие в другом клиническом исследовании

Морфологический вариант ИнЛ определялся в соответствии с классификацией ВОЗ «Опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, 2017 года» [142]. Обследование пациентов для стадирования заболевания проводилось согласно «Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний» [141]. Стадирование заболевания основывалось на классификации Ann-Arbor (1971г.), дополненной в Cotswald (1989 г.) - Таблица 2.1.

Таблица 2.1 – Система стадирования лимфом Ann-Arbor (модификация Cotswald) [144, 143]

Стадия I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Поражение одной лимфатической зоны или структуры</li> <li>• IЕ стадия: Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента</li> </ul>
Стадия II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Поражение двух или более 4 лимфатических зон по одну сторону диафрагмы</li> <li>• IIЕ стадия: 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</li> </ul>
Стадия III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы</li> <li>• 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</li> <li>• IIIС(1) стадия: с вовлечением селезенки</li> <li>• IIIЕ(2) стадия: с локализованным экстранодальным поражением</li> <li>• IIISE стадия: сочетание IIIС и IIIЕ</li> </ul>
Стадия IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов</li> <li>• Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов</li> <li>• Поражение печени и/или костного мозга</li> </ul>
Для всех стадий	
A	Отсутствие признаков В-стадии
B	<p>Один или более из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• - лихорадка выше 38°С не менее трех дней подряд без признаков воспаления</li> <li>• - ночные профузные поты</li> <li>• - потеря массы тела на 10% и более за последние 6 месяцев</li> </ul>
E	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 более 1/3

После завершения клинического обследования и стадирования заболевания, принималось решение о показаниях к проведению ПХТ. Общими обязательными критериями согласно «Российским клиническим рекомендациям по диагностике и

лечению лимфопролиферативных заболеваний» [141] было наличие хотя бы одного из следующих признаков:

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

Дополнительными критериями, учитываемыми для определения показаний к началу ПХТ согласно тому же источнику, являлись выраженность В-симптомов и степень спленомегалии.

На основании вышеуказанного комплексного анализа больные были разделены на Группу 1, пациентам которой было показано начало программной ПХТ (n=52), и Группу 2, для пациентов которой на момент их включения в исследование показаний к проведению ПХТ не было (n=25). Для специфического лечения пациентов Группы 1 использовались стандартные рекомендованные курсы ПХТ (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Схемы полихимиотерапии для пациентов Группы 1

Название схемы ПХТ	Комбинация препаратов	Доза препарата, мг/м <sup>2</sup>	День введения, способ
Антрациклин-содержащие схемы ПХТ – 18 пациентов (34,6%)			
RCHOP, n=18 (34,6%)	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
Не Антрациклин-содержащие схемы ПХТ – 34 пациента (65,4%)			
RCOP, n=11 (21,2%)	Ритуксимаб	375	0, в/в
	Циклофосфан	400	1-5, в/в

	Винкрестин/Винбластин	1,4/5,0	1, в/в
	Преднизолон	60	1-5, per os
RB, n=7 (13,5%)	Ритуксимаб	375	0, в/в
	Бендамустин	90	1-2, в/в
RFC, n=7 (13,5%)	Ритуксимаб	375	0, в/в
	Флударабин	32	1-3, per os
	Циклофосфан	150	1-3, per os
RCD, n=9 (17,3%)	Ритуксимаб	375	0, в/в
	Циклофосфан	100	1-5, *2 раза в день, per os
	Дексаметазон	20	1, в/в

в/в – внутривенно, per os - внутрь

Особенностью программ ПХТ для пациентов с ЛПЗ является частое применение глюкокортикостероидных препаратов. Доля пациентов, в программу лечения которых были включены препараты этой группы составила 73,1%.

Распределение нозологических форм внутри исследованных групп представлено на Рисунке 6. Так как некоторые варианты ИнЛ, включенные в исследование, составили менее 5 наблюдений в группе, то для оценки межгрупповых различий использовался метод «максимального правдоподобия», не выявивший статистически значимых различий (МП  $\chi^2=5,80$ ,  $p=0,67$ ).



Рисунок 6 - Характеристика исследуемых групп пациентов по морфологическим вариантам ИнЛ

Распределение пациентов по полу было следующим: в Группу 1 включено 15 мужчин (29,5%) и 37 женщин (70,5%). В Группу 2 - 8 мужчин (32%) и 17 женщин (68%). Согласно точному критерию Фишера половой состав в обеих группах отличался незначимо ( $p>0,999$ ).

Медиана возраста в Группе 1 составила  $63,4 \pm 2,59$  года (от 31 года до 79 лет), а в Группе 2 -  $61,8 \pm 3,28$  лет (от 35 до 78 лет) ( $p(WW)=0,827$ ). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в группах, определялась тенденция к преобладанию пациентов более старшего возраста в Группе 1, которым было показано начало ПХТ.

Характеристики течения основного заболевания (Таблице 2.3) оценивались по стадии, наличию органных поражений, количеству баллов по шкале ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status) [145], а также наличию В-симптомов согласно классификации Ann-Arbor [143, 144]. Экстранодальная локализация ИнЛ была выявлена у 17 пациентов (22,1%) и ее распределение было следующим: поражение селезенки встречалось у 12 исследуемых (15,6%), щитовидной железы – у 3 больных (3,9%), молочной железы – у 2 пациенток (2,6%). Симптомы опухолевой интоксикации (В-симптомы) встречались у 40 исследуемых пациентов (51,9%). Частота их выявления, а также степень выраженности достоверно чаще определялись в Группе 1 ( $p < 0,05$ ), при этом выраженная потливость, в том числе ночная, выявлялась почти в 3 и 5 раз чаще, чем лихорадка и снижение массы тела, соответственно. Также в Группе 1 статистически достоверным было снижение работоспособности и физической активности пациентов, что подтверждалось наличием больных, имеющих более высокий балл по шкале ECOG (Приложение А). Выявленные различия вышеуказанных характеристик объясняются более агрессивным течением основного заболевания, что, в том числе, и определяло показания к началу проведения ПХТ.

Таблица 2.3 - Характеристика течения основного заболевания в исследуемых группах

Признак заболевания	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=25)	Статистическая значимость
Стадия заболевания, n (%)	1 ст. – 0	1ст. – 15 (59,9)	$p < 0,001$
	2 ст. – 17 (31,8)	2ст. – 10 (40,1)	$p = 0,18$
	3 ст. – 8 (15,9)	3 ст. – 0	$p = 0,004$

	4 ст.– 27 (52,3)	4 ст. – 0	p<0,001
Экстранодальное поражение, n (%)	12 (23,1)	5 (20)	p>0,05
Наличие В-симптомов*, n (%)	34 (65,4)	6 (24)	p<0,05
Балл по шкале ECOG, n (%)	0 – 2 (3,8) 1 – 10 (19,2) 2 – 37 (71,2) 3 – 3 (5,8)	0 – 10 (40) 1 – 15 (60) 2 – 0 3 – 0	p<0,05

\*В-симптомы: лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления, и/или ночные профузные поты, и/или похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев (если пациент не предпринимал мер к похуданию); p – статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением теста  $\chi^2$

Анализ групп пациентов по сопутствующей патологии показал наличие коморбидного фона в виде компенсированного сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии у большей части исследуемых, что отражено на Рисунке 7, при этом межгрупповых различий, согласно точному критерию Фишера не определялось (p>0,05).

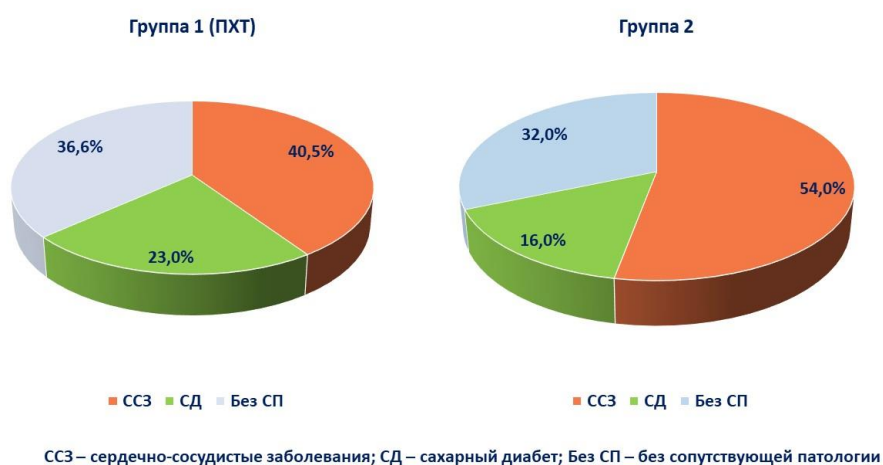


Рисунок 7 – Характеристика исследуемых групп пациентов по сопутствующей патологии

Анализ кардиологического статуса у исследуемых групп пациентов отражен в Таблице 2.4. Необходимо отметить, что пациентам, перенесшим ИМ в анамнезе, с целью реваскуляризации выполнялось чрескожное коронарное вмешательство в сроки от 2-х до 4-х лет на момент включения в исследование. Других форм ИБС не было. Наиболее значимым вариантом НРС была пароксизмальная форма фибрилляция предсердий.



Повышение ИМТ более 30 определялось у 18 пациентов (34,6%) в Группе 1 и у 11 пациентов (44%) Группе 2; курение подтвердили 14 (27,3%) и 5(20%) пациентов соответственно. Различия в показателях незначимы ( $p>0,05$ ) согласно точному критерию Фишера.

Таблица 2.4 - Характеристика кардиологического статуса и факторов риска ССЗ у исследуемых групп пациентов

Исследуемая характеристика	Группа 1	Группа 2	Статистическая значимость
Артериальная гипертензия*	21(40,5)	15 (54%)	$p_a>0,05$
ИМ в анамнезе	12 (23,1%)	4 (16%)	$p_b=0,296$
Пароксизмальная форма ФП	5 (9,6%)	2(8%)	$p_b=0,132$
Уровень холестерина > 5,6 ммоль/л	14 (26,9%)	6 (24%)	$p_a>0,05$
Сахарный диабет	12 (23%)	4(16%)	$p_a>0,05$
Курение	14 (27,3%)	5(20%)	$p_a>0,05$
Уровень глюкозы, ммоль/л	5,5±1,46	5,3±0,99	$p_c=0,230$
ИМТ	25,6±0,78	26,2±1,1	$p_c=0,66$

\*Согласно «Клиническим рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии у взрослых» 2016 г [94]; данные для АГ, СД, ИМ, ФП, превышения уровня холестерина, курения представлены как абсолютные и относительные значения; для уровня глюкозы и ИМТ – как среднее значение ± стандартное отклонение; а - статистическая значимость оценена с применением точного критерия Фишера; b - статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением критерия  $\chi^2$ ; c - статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок

Помимо общепопуляционных показателей и анализа сопутствующей патологии проводился так же анализ групп по получаемой сопроводительной терапии - Таблица 2.5. Необходимо отметить, что показанием к приему антикоагулянтов в исследуемых группах, помимо фибрилляции предсердий, был перенесенный тромбоз глубоких вен (менее 0,5 года до включения в исследование) у 6 пациентов (11,5%) в Группе 1 и у 4 больных (16%) в Группе 2, а также высокий и средний риск тромбоэмболических осложнений по шкале Khorana A. у пациентов, имеющих показания к ПХТ (Приложение А) [146].

Таблица 2.5 - Характеристика сопутствующей терапии у пациентов исследуемых группах

Класс препарата	Группа 1, (n=52)	Группа 2, (n=25)	Статистический показатель
Антиагреганты, n (%)	6 (11,4)	2 (8)	$p_b=0,55$
Антикоагулянты, n (%)	17 (33,1)	6 (24)	$p_a>0,05$
$\beta$ -блокаторы n (%)	16 (30,6)	13 (52)	$p_a>0,05$

Антиаритмические препараты III класса	5 (9,6%)	2 (8%)	p=0,132 a
И-АПФ. n (%)	6 (12)	6 (24)	p <sub>a</sub> >0,05
АРА, n (%)	6(12)	3(12)	p <sub>b</sub> =1,00
Тиазидные диуретики, n (%)	5 (8,8)	4(16)	p <sub>b</sub> =0,245
БМКК, n (%)	7(13)	3 (12)	p <sub>b</sub> =1,00
Статины, n (%)	12 (23)	4 (16)	p <sub>b</sub> =0,29
Бигуаниды, n (%)	12 (23)	4 (16)	p <sub>b</sub> =0,29

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

Количество пациентов, не получавших никакой терапии из вышеуказанных препаратов в Группе 1 и 2 составило 13 (25%) против 9 пациентов (36%), соответственно. Однако данная разница так же не являлась статистически значимой (p=0,21).

Подводя итог сравнительного анализа материалов, используемых в исследовании, можно констатировать наличие коморбидного фона у пациентов с ИнЛ, включенными в исследование. При детальном анализе исследуемых групп, пациенты были сопоставимы по возрасту, половому составу, сопутствующей патологии и характеру проводимой терапии сопутствующих заболеваний. Однако выраженность клинических проявлений ИнЛ была более значима в Группе 1, что отражалось в стадии распространения ЛПЗ, снижении общей работоспособности пациентов и большей выраженностью признаков опухолевой интоксикации.

## 2.2. Дизайн исследования

Проведено открытое проспективное нерандомизированное когортное клиничко-лабораторное исследование на базе отделения гематологии 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 8.

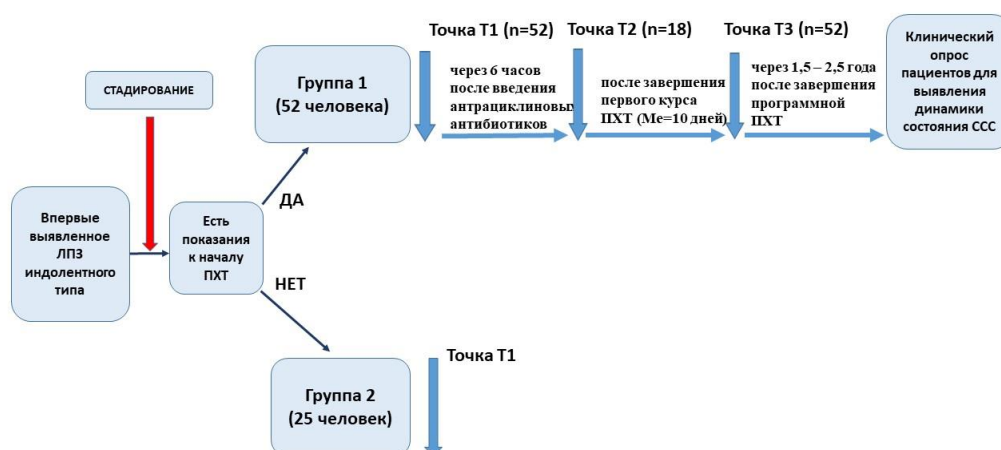


Рисунок 8 – Дизайн исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, морфологически подтверждено наличие ЛПЗ. После верификации варианта ИнЛ проведено стадирование основного заболевания, позволившее сделать заключение о характере течения заболевания, степени его распространенности и наличии показаний к проведению ПХТ. В зависимости от результатов стадирования пациенты распределены на 2 группы: те, которым по совокупности клинико-лабораторных данных было показано начало ПХТ, включены в Группу 1 (52 человека); пациенты, характер течения ИнЛ у которых допускал динамического контрольного наблюдения, включены в Группу 2 (25 человек). Поскольку исследуемые группы различались по степени активности ИнЛ, проводился анализ влияния характера течения заболевания на исходно исследуемые параметры у пациентов Группы 1 и 2. В процессе дальнейшего анализа у пациентов Группы 1 проведена оценка влияния ПХТ на динамику изучаемых параметров. Пациентам Группы 2 динамического контроля не проводилось, т.к. изменение изучаемых параметров представлялось маловероятным, с учетом срока медианы проведения первого курса ПХТ и стабильного характера течения ИнЛ. В последующем, в пациентам Группы 1 в среднем через 2 года (от 1,5 до 2,5 лет) после завершения

программного лечения проведен анализ отдаленных клинических исходов, включивший оценку частоты и причин летальности, частоту развития одышки/стенокардии/НРС, необходимость госпитализации в кардиологическое отделение для лечения, а также амбулаторную коррекцию терапии ССЗ. Таким образом, оценивались следующие конечные точки: общая летальность и комбинированная точка - сердечно-сосудистая смертность и кардиотоксичность.

Всей когорте исследуемых 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, Г-ГТ, ЩФ, данных липидного профиля, ЛДГ, уровня общего белка и электрофореза белков сыворотки, электролитов (K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>); оценка показателей островоспалительных тестов (СРБ, фибриноген), ЭКГ, а так же специальное обследование - лабораторная оценка маркеров повреждения и дисфункции миокарда - h-FABP, cTnI и hs-cTnI, NT-proBNP, маркера ЭД (VCAM-1) и неинвазивное исследование состояния сосудистой стенки крупных сосудов и микроциркуляторного русла посредством ФПГ и КВК ОНЛ и кожи пальца.

Затем пациентам Группы 1 вышеуказанные тесты исследованы в динамике: все параметры после завершения первого курса ПХТ (точка анализа T3) – медиана наблюдения 10 дней, а также дополнительно (точка анализа T2) через 6 часов после введения АА (если они входили в программу лечения) оценивались показатели прямого повреждения и дисфункции миокарда. Анализ отдаленных клинических исходов проводился на основании созданного опросника.

## 2.3 Методы исследования

### 2.3.1. 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), оценка соматического статуса по шкале ECOG (Приложение А). Для контрольной клинической оценки состояния пациентов Группы 1 через 1,5-2,5 года после завершения программной ПХТ создан опросник, включивший следующие параметры: исход заболевания, в случае смерти – причина; появление одышки/стенокардии/нарушений ритма сердца, необходимость госпитализации в кардиологические стационары, коррекция кардиальной терапии при амбулаторном обращении.

### 2.3.2. Лабораторная диагностика

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

#### I. Общеклиническое лабораторное обследование.

1) Клинический анализ крови – для оценки уровня лейкоцитов, абсолютного числа нейтрофилов, тромбоцитов, гемоглобина, определения СОЭ.

2) Биохимический анализ крови – с исследованием глюкозы плазмы крови натощак, уровня креатинина, АЛТ, АСТ, Г-ГТ, ЩФ, данных липидного профиля, ЛДГ, уровня общего белка и электрофореза белков сыворотки, электролитов (K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>)

3) Определение С-реактивного белка (иммунологическое исследование крови) и определения уровня фибриногена (коагулограмма) с целью оценки показателей системного воспаления.

#### II. Специальные методы лабораторной диагностики

4) Определение маркера эндотелиальной дисфункции – концентрации молекулы адгезии сосудистого эндотелия – VCAM-1 (Vascular cell adhesion

molecule 1, CD106) методом иммуноферментного анализа в образцах сыворотки пациентов, реактив Human VCAM-1 Platinum ELISA, производитель «Affymetrix eBioscience» (США). Для количественного определения референсные значения в сыворотке здоровых добровольцев составляют 400,6-1340,8 нг/мл, медиана – 772,4 нг/мл (согласно данным тест-системы производителя).

5) Определение уровня биомаркера кардиотоксичности ПХТ N-концевого фрагмента молекулы предшественника мозгового натрийуретического пептида (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, NT-proBNP). Для определения концентрации так же использовался метод иммуноферментного анализа в сыворотке крови больных с использованием реактива NT-proBNP, BIOMEDICA, Австрия. Для количественного определения среднее референсное значение в сыворотке здоровых добровольцев составляют 5,9 пмоль/л (согласно данным тест-системы производителя), что соответствует 51,62 пг/мл.

б) Определение уровня маркеров прямого повреждения миокарда в сыворотке крови:

А) Тропонин I (сTnI) определяли с использованием иммуноферментного метода при помощи тест-системы Troponin I, (Human cardiac-specific, Enzyme immunoassay test kit), производство BIOMERICA, Германия. Измеряемый диапазон концентраций 0,03-50 нг/мл, уровень данного маркера более 2,0 нг/мл имеет высокое прогностическое значение в отношении развития ИМ, СС-смерти.

Б) Высокочувствительный тропонин (hs-cTnI) определяли с использованием иммунохемилюминисцентного метода на анализаторе ADVIA CENTAUR XP, тест-система cTnI-Ultra, производство ADVIA Centaur cTnI – Ultra, США). Измеряемый диапазон концентраций 0,006-50 нг/мл, значение 99-перцентиля, согласно тест-системе производителя составляет 0,04 нг/мл.

В) Сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты (h-FABP), определяли посредством иммуноферментного метода при помощи тест-системы Human h-FABP НК402, производство Hycult Biotech, США. Среднее значение сыворотки клинически здоровых доноров 1,6 нг/мл (согласно данным производителя тест-системы Hycult Biotech, США), пороговое значение для

диагностики ИМ по имеющейся доступной литературе не определено. Однако, средний уровень данного маркера среди исследуемых больных с острым коронарным синдромом составляет более 6 нг/мл [147].

### 2.3.3. Общие инструментальные методы диагностики

7) 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, QTс, нарушения ритма и проводимости, изменения конечной части желудочкового комплекса (динамика сегмента ST).

8) 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 – с целью стадирования ИнЛ.

9) 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 – с целью стадирования ИнЛ.

### 2.3.4. Специальные инструментальные методы исследования

Для оценки состояния структурно-функциональных изменений сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла всем пациентам проводилась лазерная пальцевая фотоплетизмография (ФПГ) и широкопольная компьютерная видеокапилляроскопия ОнЛ (КВК).

Накануне проведения ФПГ и КВК пациента предупреждали о необходимости исключения приема кофе, алкогольных напитков. Утром в день исследования

исключалось курение, завтрак и прием вазоактивных препаратов. Исследование выполнялось с 8.00 до 10.00, в положении сидя при комнатной температуре (19°-23°C). Перед исследованием пациенту выполнялось измерение артериального давления на левой руке при помощи тонометра OMRON M10-IT, OMRON Healthcare Co., Ltd (Япония).

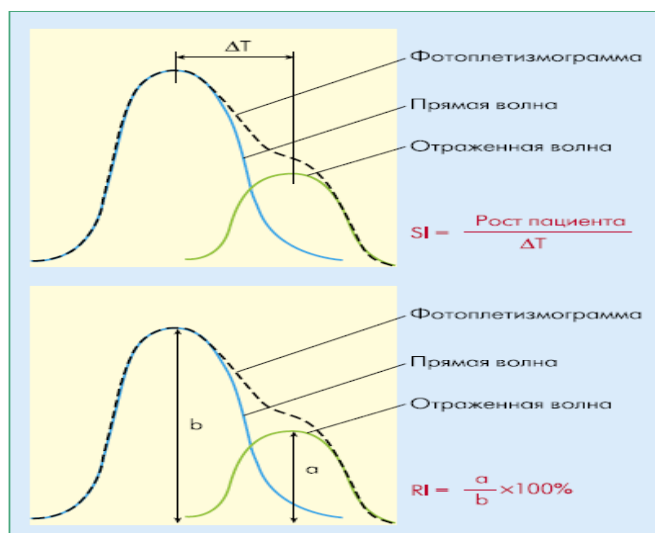
10) Лазерная пальцевая фотоплетизмография (ФПГ) в покое и после пробы с артериальной окклюзией. Исследование проводилось с помощью аппарата Ангиоскан-01 (АнгиоСкан, Россия). Данный метод представляет собой регистрацию оптической плотности ткани. Исследуемый участок просвечивается инфракрасным светом, который затем попадает на фотопреобразователь и регистрируется в виде фотоплетизмограммы, которая оценивается по следующим параметрам: индекс жесткости (SI), индекс отражения (RI), индекс окклюзии по амплитуде (ИО), индекс окклюзии по каналам (или сдвиг фаз - (СФ)).

Индекс жесткости (stiffness index, SI) – параметр, позволяющий судить о структурных изменениях аорты. При снижении ее эластичности отмечается ускорение скорости прохождения пульсовой волны от ее проксимального отдела до места отражения.

Индекс отражения (reflection index, RI) - параметр, на основании которого определяют структурное состояние мелких резистивных артерий.

Формулы расчета показателей и схематическое изображение принципа формирования RI и SI отражены на Рисунке 9.





*Рисунок 9 - Схематическое изображение формирования индекса жесткости (SI) и индекса отражения (RI) при проведении фотоплетизмографии [149]*

Следующим параметром, характеризующим функциональное состояние сосудов МЦР (мелкие резистивные артерии, артериолы), был индекс окклюзии по амплитуде (ИО). Определяется как отношение амплитуды пульсовой волны после пробы с реактивной гиперемией ( $A_{рг}$ ) к исходной амплитуде в состоянии покоя ( $A$  покой):  $ИО = A_{рг}/A$ .

11) Широкопольная компьютерная видеокапилляроскопия (КВК) позволяет оценивать структурно-функциональное состояние капиллярной сети кожи пальца и ОНЛ. Исследование проводилось с помощью аппарата «Капилляроскан-1» ТУ 9442-001-82402834-2008 производства ООО «Новые энергетические технологии», Россия. Для проведения исследования был использован аппарат «Капилляроскан-1», представляющий собой микроскоп особого типа, оснащённый видеокамерой и монитором. Данное исследование позволяет оценить плотность капилляров, их форму, расположение, толщину в диаметре. Разрешающая способность 1,3 мкм.

Для анализа структурного состояния капиллярной сети исследовались значения ПКСп (количество капилляров перфузируемых в покое) и ПКСво (количество капилляров кожи после проведения пробы с венозной окклюзией) и ПКСрг (количество капилляров кожи после проведения пробы с реактивной гиперемией). Для оценки функционального состояния капилляров проводился анализ процента перфузируемых капилляров (ППК). Известно, что

ремоделирование капиллярной сети проявляется капиллярным разряжением и изменением формы капиллярной петли [150]. При увеличении общего периферического сопротивления и нарушении работы резистивных сосудов, растет давление в капиллярах, что приводит к их разрушению [151].

Согласно результатам ранее проведенных исследований структурно-функциональные изменения сосудистой стенки крупных сосудов и капилляров выявляются у пациентов, страдающих СД, гипертонической болезнью, ХСН [66, 152, 153].

Нормы исследуемых параметров при проведении ФПГ и КВК приведены в Таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Нормальные показатели параметров ФПГ и КВК, используемые для оценки состояния сосудистого русла

Исследуемый параметр	Норма	Уровень исследования	Характер отклонения
Индекс жесткости (SI)	5-8 м/с	Крупные сосуды (аорта)	Увеличение характеризует структурные нарушения
Индекс отражения (RI)	<30%	Сосуды МЦР (артериолы)	Увеличение характеризует структурные нарушения
Индекс окклюзии (ИО)	>1.8	Сосуды МЦР (артериолы)	Уменьшение характеризует функциональные нарушения
ППК	92,5%±5,3%*	Сосуды МЦР (капилляры)	Уменьшение характеризует функциональные нарушения
ПКСрг	59 (кап/мм <sup>2</sup> )*	Сосуды МЦР (капилляры)	Уменьшение характеризует функциональные нарушения
ПКСп	53(кап/мм <sup>2</sup> )*	Сосуды МЦР (капилляры)	Уменьшение характеризует структурные нарушения
ПКСво	87(кап/мм <sup>2</sup> )*	Сосуды МЦР (капилляры)	Уменьшение характеризует структурные нарушения

\*Учитывая отсутствие четко установленных норм показателей для оценки функционального и структурного состояний капиллярного кровотока, взяты средние значения результатов, полученных при ранее проведенных исследованиях в популяции здоровых лиц [154-156]

#### 2.4. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета STATISTICA 23 и включала описательную и аналитическую части. Описательная часть заключалась в представлении количественных данных в

виде средних значений (Mean), стандартной ошибки среднего (m), медианы (Me), верхних и нижних квартилей (LQ, UQ). Проверка нормальности распределения признаков проводилась по тестам Лиллиефорса, Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Качественные данные представлялись в виде абсолютных (n) и относительных значений (%). Аналитическая часть заключалась в оценке динамики параметров ЭКГ, показателей маркеров прямого повреждения миокарда и NT-proBNP, показателей островоспалительных тестов, параметров общего анализа крови, динамики уровня общего холестерина и липопротеидов, лабораторных и инструментальных показателей эндотелиальной дисфункции. Значимость различий количественных показателей двух несвязанных групп определялась путем сравнения средних значений по t-тесту Стьюдента, а также сумм рангов наблюдений при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни, Вальда-Вольфовица. Для оценки межгрупповых различий количественных показателей связанных выборок использовался метод сравнения средних значений по парному t-тесту Стьюдента, а также сумм рангов наблюдений при помощи непараметрического критерия Вилкоксона. Оценка значимости влияния различных факторов исследовалась с помощью дисперсионного анализа. Статистическая значимость межгрупповых различий по качественным признакам в сравниваемых группах для таблиц 2x2 оценивалась с применением точного критерия Фишера, для таблиц большей размерности – с применением критерия  $\chi^2$  (в модификациях Пирсона или максимального правдоподобия). Для определения взаимосвязи изучаемых количественных признаков выполнялся корреляционный анализ. Сила и направление связи количественных переменных оценивалась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена, при наличии бинарных переменных использовалась точечно - бисериальная корреляция. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Сравнительный анализ основных исходных клинических, лабораторных и инструментальных параметров у пациентов с индолентными лимфомами обеих групп

##### 3.1.1. Общая и клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Средний возраст пациентов Группы 1 составил  $58,4 \pm 17,17$  года, группы 2 -  $58,3 \pm 16,35$  года ( $p=0,082$ ). В клинической картине пациентов Группы 1 были более выражены В-симптомы, снижение общей работоспособности и стадия заболевания ИнЛ (Таблица 2.3). Исследуемые группы больных были сопоставимы по частоте экстранодального поражения, характеру сопутствующей патологии и получаемой сопроводительной терапии (Таблица 2.4 и Таблица 2.5). 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 1, n=52	Группа 2, n=25	Статистическая значимость
Средний возраст, годы	$58,4 \pm 17,17$	$58,3 \pm 16,35$	$p_a=0,082$
Пол: М/Ж, чел.	15(29,5%)/37(70,5%)	8(32%)/17(68%)	$p_b>0,999$
Наличие В-симптомов	34 (65,4%)	6 (24%)	$p_c<0,05$
Уровень глюкозы (N 3,3-5,5 ммоль/л)	$5,5 \pm 1,46$	$5,3 \pm 0,99$	$p_c=0,230$
Уровень креатинина (N 53,0-97,0 мкмоль/л)	$85,73 \pm 25,45$	$100,11 \pm 33,50$	$p_c=0,069$
СКФ (MDRD) (N 85-135/мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	$70,98 \pm 2,21$	$59,18 \pm 1,98$	$p_c=0,06$
Уровень общего холестерина (N 3,2-5,6 ммоль/л)	$5,07 \pm 0,18$	$4,9 \pm 0,18$	$p_c=0,41$
Уровень ЛПНП (N 2,0-4,2 ммоль/л)	$3,1 \pm 0,15$	$3,0 \pm 0,17$	$p_c=0,81$
Лейкоциты (N $4,0-9,0 \cdot 10^9$ клеток/л)	$6,20 \pm 16,59$	$5,46 \pm 6,12$	$p_c=0,490$
АЧН	$3,78 \pm 3,08$	$4,15 \pm 3,12$	$p_c=0,670$

(N 2,1-8,9*10 <sup>9</sup> клеток/л)			
Гемоглобин (N 120-160 г/л)	113±18,0	136±16,0	p <sub>c</sub> =0,34
Тромбоциты (N 180-320*10 <sup>9</sup> клеток/л)	182±12,0	218±16,0	p <sub>c</sub> =0,075

АЧН – абсолютное число нейтрофилов, СКФ – скорость клубочковой фильтрации; данные для пола и В-симптомов представлены как абсолютные и относительные значения; для возраста, уровня глюкозы, креатинина, уровня лейкоцитов, гемоглобина, АЧН, – как среднее значение ± стандартное отклонение; а - статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением теста Вальда-Вольфовица; в - статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением точного критерия Фишера; с - статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок; е - статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением теста  $\chi^2$

Анализ полученных результатов показал, что уровень гемоглобина в Группе 1 был на 17% ниже, чем в Группе 2 (p=0,34). Также было определено, что уровень гемоглобина менее 100 г/л зафиксирован у 5 пациентов (9,6%) в Группе 1. Среднее значение уровня лейкоцитов не имело статистически значимых различий (p=0,23) между исследуемыми группами пациентов, при этом максимальные значения в группах составили 110\*10<sup>9</sup> и 52\*10<sup>9</sup> клеток/л, соответственно в Группе 1 и Группе 2. Среднее значение уровня тромбоцитов в группе пациентов, которым планировалось проведение ПХТ, значимо не отличалось от группы пациентов, которым проведение ПХТ не было показано, хотя и было на 16,5% ниже.

Анализ активности острофазовых показателей при включении пациентов в исследование (точка T1) указан в Таблице 3.2

Таблица 3.2 – Исходные значения острофазовых показателей в исследуемых группах

Исследуемый показатель	Группа 1, n=52 (T1)		Группа 2, n=25		Статистическая значимость межгрупповых различий
	значение	распределение признака <sup>с</sup>	значение	распределение признака <sup>с</sup>	
СОЭ, N 2-16 мм/час (по Панченкову)	11,5 (4,0;26,0)	p<,001	8,0 (6,0;18,0)	p<0,05	p <sub>a</sub> =0,93
ЛДГ, N 240-480 ед/л	397,0 (315,0; 457,0)	p<,001	353,5 (285,0; 444,0)	p<0,05	p <sub>a</sub> =0,25
$\alpha$ 2-глобулин, N 7,1-11,8 %	10,3 (9,9; 12,1)	p=,019	9,6 (6,05; 11,20)	p<0,05	p <sub>a</sub> =0,49
Фибриноген, N 1,8-4,0 г/л	3,8 (2,9; 4,8)	p<,001	3,6 (2,9; 4,2)	p<0,05	p <sub>a</sub> =0,25

СРБ, N мг/дл	0-0,8	0,7 (0,4; 1,46)	p<,001	0,6 (0,43;1,87)	p<0,05	p <sub>a</sub> =0,93
-----------------	-------	-----------------	--------	-----------------	--------	----------------------

T1 – исходное значение параметра, N – норма, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СРБ – С-реактивный белок; данные представлены как Me (25-й процентиль; 75-й процентиль); а – статистическая значимость оценена с применением теста Вальда-Вольфовица; с – статистическая значимость оценена с применением критерия Шапиро-Уилка (SW)

Из представленных данных очевидно, что медианные значения исследуемых показателей не выходили за пределы референтных норм, тогда как при анализе средних в обеих исследуемых группах выявлялось повышение СОЭ и СРБ. Показатель СОЭ в Группе 1 составил  $17,08 \pm 3,27$  мм/час, а в Группе 2 -  $15,06 \pm 5,50$  мм/час; среднее значение СРБ было равно  $1,66 \pm 0,74$  мг/дл и  $1,14 \pm 0,26$  мг/дл, соответственно. Сравнение средних и медианных значений выявило, что для подавляющего большинства показателей их распределение не совпадало с нормальным, что подтверждается результатами теста Шапиро-Уилка ( $p(SW) < 0.05$ ). Поэтому для проверки статистических различий показателей между исследуемыми группами применен ранговый теста Вальда-Вольфовица, подробные результаты которого отражены также в Таблице 3.2. Согласно полученным результатам, значимых различий между группами для исследуемых показателей выявлено не было. Исходное повышение средних значений СОЭ и СРБ выше референтной нормы объясняется, вероятнее всего, наличием ИнЛ.

### 3.1.2. Оценка электрофизиологических показателей пациентов исследуемых групп

Согласно рекомендациям ЕОК для инструментальной оценки кардиотоксических осложнений ПХТ может быть использована электрокардиография, рекомендовано проведение ультразвукового исследования сердца, в том числе, методом speckle-tracking эхокардиографии [99]. При этом несомненно, что для мониторинга кардиотоксического действия ПХТ в период одного курса такой терапии более важен контроль за изменением электрофизиологической активности сердца. Согласно цитируемому выше источнику пациентам в период ПХТ рекомендуется проведение ЭКГ, позволяющей

выявлять различные признаки кардиальной токсичности, включая динамику ST-T, нарушения проводимости, удлинение интервала QT, нарушения ритма сердца. Поэтому в исходные задачи данной работы включен контроль ЭКГ в период проведения одного курса ПХТ. Проведение же ультразвукового исследования представляется наиболее значимым при повторных курсах ПХТ и в отдаленном периоде после ПХТ.

Полученные статистические показатели скорректированного интервала QT при первичном измерении отражены в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Значения интервала QTс в исследуемых группах при первичном измерении

QTс	Этап	n	Среднее значение			Ранговые значения					
			Mean	m	SD	Me	Min	Max	LQ	UQ	p(L)
Группа 1	T1	52	0,41	0,02	0,00	0,41	0,36	0,46	0,39	0,42	p>0,05
Группа 2	T1	25	0,40	0,02	0,05	0,39	0,34	0,55	0,38	0,41	p>0,05

T1 – исходное значение параметра, n - количество наблюдений, Mean - среднее значение, m - стандартная ошибка среднего, SD – стандартное отклонение, Me - медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, LQ - нижний квартиль, UQ – верхний квартиль, p(L) - статистическая значимость оценена с применением теста Лиллиефорса

ЭКГ-признаки гипертрофии миокарда ЛЖ выявлялись у 4 пациентов (7,6%) в группе, пациентам которой в последующем начата ПХТ, и у 2 пациентов (8%) в группе, продолжающей динамическое наблюдение ИнЛ; нарушения внутрижелудочковой проводимости выявлялись у 15 пациентов (29,5%) и у 6 больных (24%), соответственно. При оценке НРС у больных Группы 1 наиболее часто встречалась СА – 13 пациентов (25%), у 7 больных (13,5%) зафиксирована НЭС, и у 5 пациентов (9,11%) - ФП. Эти же показатели в Группе 2 составили: 5 пациентов (20%), 3 (12%) и 2 человека (8%), соответственно. Межгрупповые различия при применении метода «максимального правдоподобия» («МП  $\chi^2$ ») были статистически незначимы (p=0,23).

### 3.1.3. Сравнение уровней N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида и биомаркеров прямого повреждения миокарда в исследуемых группах

#### Оценка показателей уровней тропонинов (сTnI, hs-cTnI) в исследуемых группах

В процессе исследования проводилась оценка динамики уровней сTnI (измеряемый диапазон концентраций 0,03-50 нг/мл) и hs-cTnI (измеряемый диапазон концентраций 0,001-50 нг/мл) согласно данным тест-систем производителя. Оценка уровня сTnI показала, что концентрация маркера при первичном измерении колебалась от 0,199 нг/мл до 2,1 нг/мл в Группе 1 и от 0,263 нг/мл до 2,7 нг/мл в Группе 2, т.е. полученные данные не выходили за пределы референтных диапазонов (Рисунке 10). Средние значения маркера составляли  $0,924 \pm 0,095$  нг/мл и  $1,043 \pm 0,15$  нг/мл ( $p=0,480$ ). Максимальные значения концентраций встречались лишь у двух пациенток (по одной в каждой группе). Необходимо отметить, что у пациентки в Группе 1 отмечались выраженные симптомы интоксикации в виде лихорадки до 39С и сильной ночной потливости. При физикальном обследовании, а также данным ЭКГ, признаков острой кардиальной патологии не выявлено.

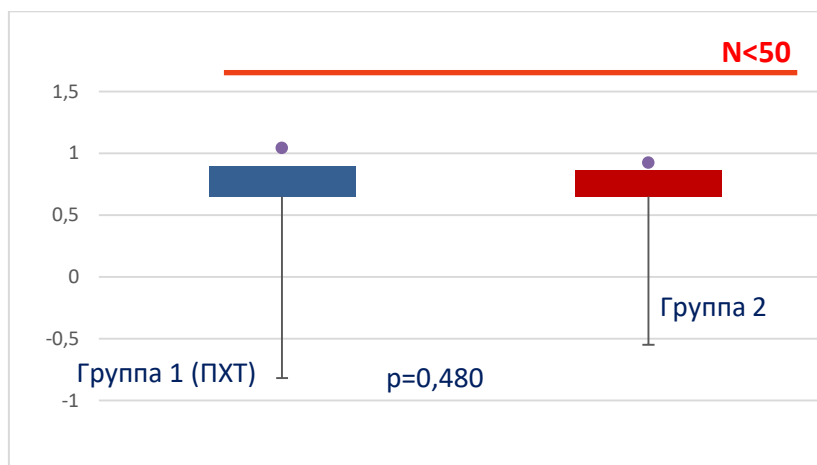


Рисунок 10 - Показатели тропонина I (нг/мл) в исследуемых группах при первичном измерении



Учитывая, что по данным литературы большей чувствительностью по сравнению с сТnI обладает hs-сТnI [157, 158], всем пациентам, включенным в исследование, так же проводилась оценка концентрации и этого маркера прямого повреждения миокарда. Колебания hs-сТnI при первичном измерении отражены на Рисунке 11. Видно, что средние значения концентрации маркера hs-сТnI в обеих исследуемых не выходили за пределы значения 99-перцентиля. Максимальные значения концентрации маркера составили 0,067 нг/мл и 0,042 нг/мл соответственно.

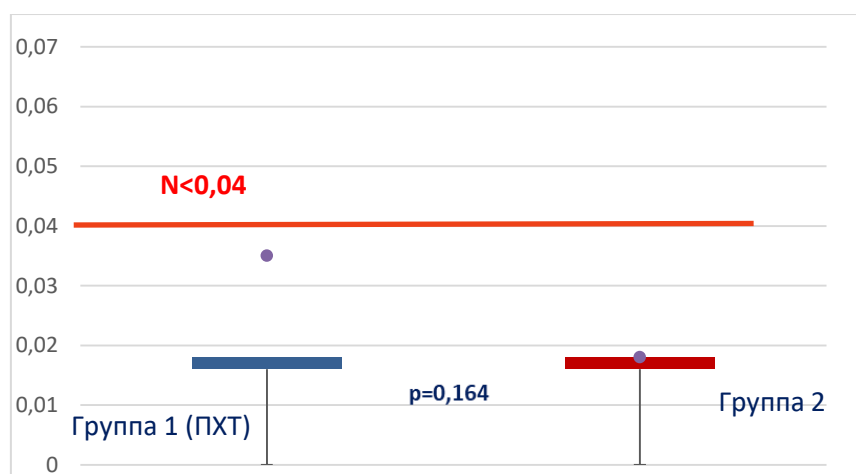


Рисунок 11 - Показатели hs-сТnI (нг/мл) в исследуемых группах при первичном измерении

Разница показателей сТnI и hs-сТnI между исследуемыми группами при первичном измерении как по средним значениям, так и по суммам рангов (с использованием тестов Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова) статистически незначима, что подтверждается данными, представленными в Таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Сравнение концентраций ТI и hs-сТnI в исследуемых группах при первичном измерении

Тест	Точка измерения	Сравнение средних								Сравнение ранговых показателей				
		Группа 1			Группа 2			Тест Стьюдента		Медианы		Вер. случайного различия		
		n	Mean	m	n	Mean	m	t	p(t)	Г1	Г2	p(U)	p(WW)	p(KC)
сТnI	T1	52	0,924	0,095	25	1,043	0,15	0,71	0,480	0,99	1,027	0,12	0,009	> ,10

hs-cTnI	T1	52	0,035	0,016	25	0,054	0,04	1,43	0,164	0,102	0,072	0,06	0,000	> ,10
---------	----	----	-------	-------	----	-------	------	------	-------	-------	-------	------	-------	-------

T1 – исходное значение параметра, n - количество наблюдений, Mean - среднее значение, m - стандартная ошибка среднего, p(U) - статистическая значимость оценена с применением критерия Манна-Уитни, p(KC) - статистическая значимость оценена с применением критерия Колмогорова-Смирнова, p(WW) - статистическая значимость оценена с применением теста Вальда-Вольфовица

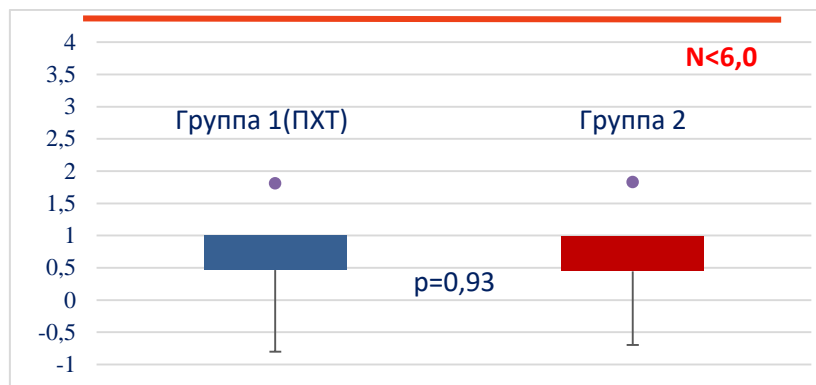
Полученные статистически значимые различия по тесту Вальда-Вольфовица объясняются несколькими одинаковыми значениями концентраций в обеих группах и не препятствуют заключению об отсутствии статистической значимости различий полученных результатов.

#### Оценка уровня сердечного белка, связывающего жирные кислоты в исследуемых группах

По имеющимся в литературе данным [159,160] h-FABP так же является чувствительным маркером прямого повреждения миокарда, в связи с чем проведено исследование его исходного уровня и динамики в процессе курса ПХТ. Точки измерения концентрации h-FABP были аналогичны точкам измерения уровня тропонинов. В сыворотке/плазме здоровых людей присутствует приблизительно 1,6 нг/мл h-FABP (согласно данным производителя тест-системы Hucult Biotech, США). Пороговые концентрации для диагностики некроза миокарда составляют 6 нг/мл [149, 160].

При первичном измерении концентрация маркера колебалась от 0,514 нг/мл до 3,53 нг/мл в Группе 1 и от 0,428 нг/мл до 3,44 нг/мл в Группе 2, т.е. полученные результаты так же, как и уровни тропонинов, не выходили за пределы референтных диапазонов. Интересно, что среднее значение концентрации h-FABP в обеих группах было статистически значимо выше средних показателей здоровых добровольцев на 12% ( $p < 0,001$ ). При этом значение более 1,6 нг/мл было зафиксировано у 30 больных (58%) Группы 1 и у 13 пациентов (52%) Группы 2. Согласно данным производителя тест-системы (Hucult Biotech, США) отмечается небольшое увеличение уровня h-FABP с возрастом [160,161], что так же подтверждается полученными результатами в ходе исследования: при оценке корреляции возраста и h-FABP выявлена прямая положительная связь средней

силы (коэффициент корреляции Спирмена  $R=0,6$ ). При сравнении показателей средних и медианных значений в точке T1 различий между группами выявлено не было ( $p(t)=0,937$ ,  $p(U)=0,94$ ,  $p(WW)=0,931$ ). Показатели первичных измерений маркера h-FABP отражены на Рисунок 12.



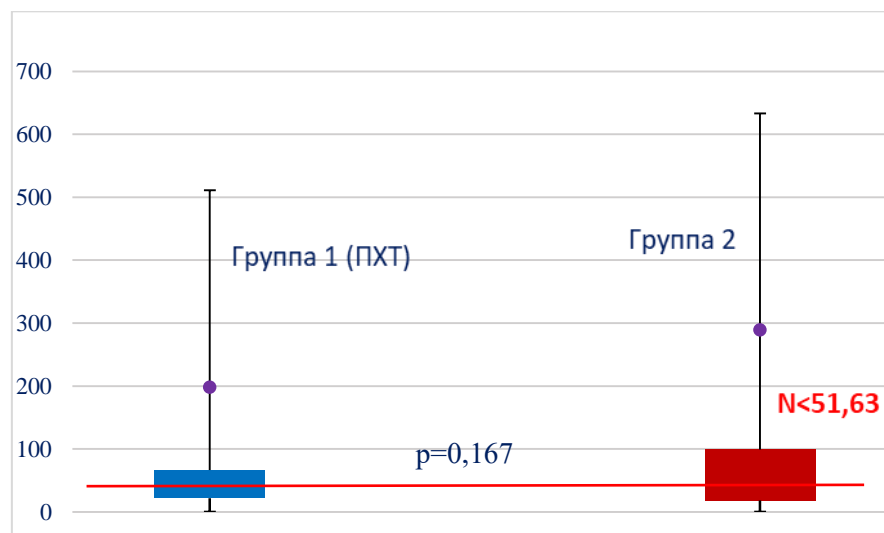
*Рисунок 12 - Показатели h-FABP, нг/мл в исследуемых группах при первичном измерении*

Оценка уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в исследуемых группах

Точки измерения концентрации NT-proBNP были аналогичны точкам, исследуемым при изучении динамики маркеров прямого повреждения миокарда. При проведении исследования концентрация маркера измерялась в пмоль/л. Более часто встречающейся единицей измерения NT-proBNP является пг/мл. Для перевода концентрации NT-proBNP в данную единицу измерения применялась формула  $K \cdot 8,75$ , где K – концентрация пептида в пмоль/л.

Согласно данным производителя тест-системы (BIOMEDICA, Австрия) медиана концентрации NT-proBNP у здоровых добровольцев составляет 51,63 пг/мл. По полученным результатам исследования уровень NT-proBNP выше данного значения определялся у 21 (40,4%) и 10 пациентов (40,0%) Группы 1 и Группы 2, соответственно, что не имело статистически значимых различий ( $p(F)>0,05$ ). Результаты измерения маркера в точке T1 отражены на Рисунке 13. Диапазон колебаний полученных концентраций достаточно широк: от 21,75 пг/мл до 575,07 пг/мл в группе пациентов, которым в последующем проводилась ПХТ, и от 18,11 пг/мл до 629,78 пг/мл в группе пациентов, не имевших показаний к

лечению. Средние значения маркера в исследуемых группах статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превышали показатели значений здоровых добровольцев: в Группе 1 в 3,5 раза и в Группе 2 в 5,6 раз. При сравнении показателей средних значений между исследуемыми группами статистически значимых различий уровня NT-proBNP с применением теста Стьюдента выявлено не было ( $p = 0,167$ ).



*Рисунок 13– Показатели NT-proBNP, пг/мл в исследуемых группах при первичном измерении*

Учитывая выявленное повышение среднего значения NT-proBNP, проведен анализ параметров Эхо-КГ, которая выполнялась пациентам перед включением в исследование с целью оценки фракции выброса ЛЖ. Полученные результаты отражены в Таблице 3.5. На основании представленных данных видно, что на момент включения в исследование у пациентов с ИнЛ имелись признаки диастолической дисфункции ЛЖ и тенденция к увеличению объема левого предсердия, что, безусловно, играло важную роль в значении концентрации NT-proBNP в точке T1. В связи с этим проведен анализ средних значений маркера в подгруппах пациентов с наличием и без ССЗ. Согласно полученным результатам, в Группе 1 среднее значение у пациентов с ССЗ составило  $333,74 \pm 56,86$  пг/мл против  $183,75 \pm 47,12$  пг/мл у пациентов без кардиальной патологии - данная разница была незначима ( $p = 0,683$ ), в Группе 2 также не было определено

статистической значимости в средних значениях концентрации NT-proBNP по данному признаку ( $p=0,245$ ).

Таблица 3.5 – Показатели Эхо-КГ в исследуемых группах \*

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

\*Данные Эхо-КГ получены перед включением пациентов в исследование, представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение; статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок; КСО - конечный систолический объем; КДО - конечный диастолический объем; ЛП - левое предсердие; ПП - правое предсердие; КДР - конечный диастолический размер; ЗС - задняя стенка; МЖП - межжелудочковая перегородка; ФВ - фракция выброса ЛЖ

При проведении корреляции между исходным уровнем NT-proBNP и параметрами Эхо-КГ, значением СКФ, уровнем гемоглобина, полом и возрастом пациентов статистически значимых ассоциаций не выявлено. На основании данного анализа можно сделать вывод, что причина повышения NT-proBNP у пациентов, включенных в исследование, носила комплексный характер.

Проведённое исследование уровней маркеров прямого повреждения миокарда (TnI, hsc-TnI, h-FABP) показало, что перед началом терапии средние значения находились в пределах референтных норм и не имели межгрупповых различий, т.е. характер течения заболевания незначимо влияет на исходный уровень данных маркеров. Повышение среднего значения уровня NT-proBNP при первичном измерении в исследуемых группах значимо превышало уровень маркера здоровых добровольцев (согласно данным производителя тест-системы), было обусловлено не только наличием ССЗ у пациентов с ИнЛ, т.е. носило комплексный многофакторный характер.

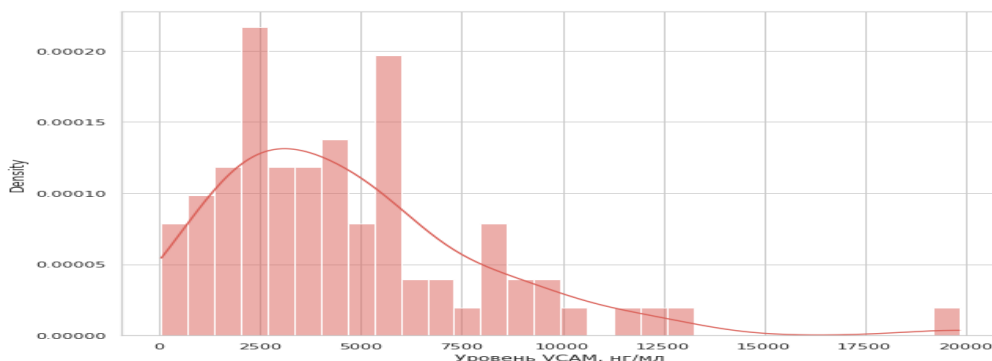
### 3.1.4. Сравнение лабораторных и инструментальных показателей дисфункции эндотелия в исследуемых группах

В исследовании проводилось лабораторное измерение динамики концентрации VCAM-1, а также инструментальная оценка функциональных изменений эндотелия и ремоделирования сосудистой стенки крупных сосудов эластического, мышечного типа (аорта, плечевая, лучевая артерии) и сосудов МЦР (артериолы, капилляры) у больных с ИнЛ с использованием методов ФПГ и КВК.

#### Оценка уровня VCAM-1 в исследуемых группах

Определение концентрации маркера эндотелиальной дисфункции VCAM-1 в исследуемых группах пациентов проводилось в соответствии с дизайном работы. Согласно данным производителя тест-системы «Affymetrix, eBioscience» (США) средние концентрации VCAM-1 у здоровых добровольцев составляют 400,6-1340,8 нг/мл, медианные – 772,4 нг/мл. В Группе 1 уровень VCAM-1 выше верхней границы референтного значения встречался у 37 пациентов (71,4%), а в Группе 2 - у 18 (72,7%).

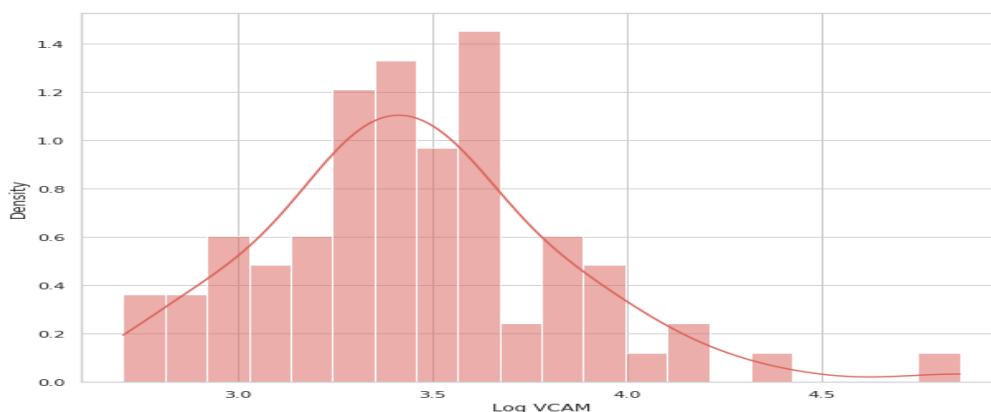
Анализ гистограмм распределения полученных значений VCAM-1 показывает, что уровень концентрации маркера у исследуемых пациентов в точке T1 резко асимметричен (Рисунок 14). При оценке вероятности нормальности распределений по тесту Лиллиефорса  $p(L) < 0,01$ .



*Рисунок 14 - Гистограмма распределения уровня VCAM-1 в исследуемых группах при первичном измерении*

Из этого следует, что анализ средних значений статистически недостаточен. Для коррекции особенностей полученных результатов было применено

нормализующее (логарифмическое) преобразование, а анализ показателей проводился с использованием непараметрических методов статистики, базирующихся на суммах рангов наблюдений, что эквивалентно сравнению медиан. Таким образом нормализованные гистограммы значительно более симметричны (Рисунок 15).



*Рисунок 15 – Гистограмма распределения уровня VCAM-1 в исследуемых группах при первичном измерении после логарифмического преобразования*

В процессе анализа выявлено, что уровень VCAM-1 при первичном измерении колебался от 1077 нг/мл до 15000 нг/мл в Группе 1 (Рисунок 16). При сравнении показателей средних значений в исследуемых группах статистически значимых различий выявлено не было (Таблица 3.6), хотя полученные концентрации VCAM-1 в Группе 1 были выше, как в абсолютных выражениях, так и в логарифмически преобразованных: на 1726 нг/мл и 0,192 нг/мл, соответственно. Также важно, что средние значения VCAM-1 в исследуемых группах были статистически значимо повышены ( $p < 0,001$ ) по сравнению с показателями здоровых добровольцев согласно данным производителя тест-системы.

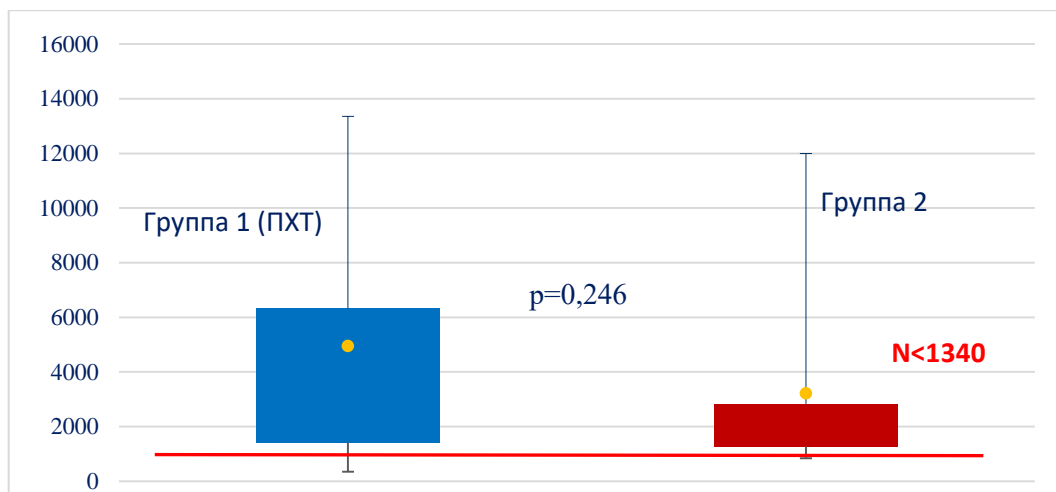


Рисунок 16 - Показатели концентрации VCAM-1, нг/мл в исследуемых группах при первичном измерении

Таблица 3.6 – Статистическая оценка уровня VCAM-1 в исследуемых группах при первичном измерении

Тест	Этап	Сравнение средних							Сравнение ранговых показателей					
		Группа 1			Группа 2			Тест Стьюдента		Медианы		Вер. случайного различия		
		n	Mean	SE	n	Mean	SE	t	p(t)	Г1	Г2	p(U)	p(WW)	p(KC)
VCAM-1, N 400,6-1340,8	T1	52	4951	1297	25	3225	757	1,23	,226	4811	3776	0,246	0,931	> ,10
LogVCAM-1	T1	52	3,529	0,116	25	3,337	0,083	1,37	,180	3,51	3,39	0,246	0,931	> ,10

T1 – исходное значение параметра; n - количество наблюдений, N – норма, Mean- среднее значение, m - стандартная ошибка среднего, p(U) - статистическая значимость оценена с применением критерия Манна-Уитни, p(KC) - статистическая значимость оценена с применением критерия Колмогорова-Смирнова, p(WW) - статистическая значимость оценена с применением теста Вальда-Вольфовица

Таким образом, анализ уровня VCAM-1 у пациентов с ИнЛ показал, что лабораторные признаки ЭД определяются у пациентов обеих групп, т.е. еще до введения цитостатиков и могут быть обусловлены имеющимся коморбидным фоном у исследуемых групп пациентов. При этом статистически значимых различий в уровне маркера в Группе 1 и 2 не выявлено, хотя средние и медианные значения у пациентов, имеющих показания к проведению ПХТ, выше. Учитывая сопоставимость групп по сопутствующим заболеваниям можно предполагать, что более активный характер течения ИнЛ может вносить вклад в развитие ЭД.



## Инструментальная оценка состояния сосудистого русла в исследуемых группах

Для оценки состояния сосудистого русла у исследуемых групп пациентов использовались методы ФПГ и КВК. Согласно дизайну исследования ФПГ и КВК проводились в Группе 1 двукратно: до начала (Точка Т1) и после окончания курса ПХТ (Точка Т3). В Группе 2 данные методы диагностики применялись однократно при верификации диагноза ИнЛ (Точка Т1).

Для оценки структурного состояния артериол при проведении ФПГ проведен анализ индекса отражения (RI). Повышение значения RI более 30% было зафиксировано у 34 пациентов (66%) в Группе 1 и у 17 исследуемых (68%) в Группе 2. Согласно точному критерию Фишера различия в количестве больных с повышенным значением RI между двумя группами были незначимы ( $p(F)=0,267$ ). Среднее значение этого показателя в Группе 1 было на 7,7% выше нормы, а в Группе 2 – на 10,5%. Анализ средних значений RI указывает на то, что у включенных в исследование пациентов выявлялось снижение эластичности артериол, т.е. признаки ЭД на уровне мелких резистивных сосудов, однако данное превышение было статистически незначимо ( $p\Gamma_1=0,09$ ,  $p\Gamma_2=0,08$ ) при сравнении с нормой. Полученные данные при расчете основных статистических показателей у пациентов исследуемых групп приведены в Таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Показатели индекса отражения (RI) в исследуемых группах при первичном измерении

RI	Этап	Среднее значение				Ранговые значения					
		n	Mean	m	SD	Me	Min	Max	LQ	UQ	p(L)
Группа 1	T1	52	37,76	3,86	18,49	32,10	8,8	74,0	23,00	49,00	<.10
Группа 2	T1	25	40,55	5,27	19,01	37,90	11,1	74,0	30,30	48,80	>.20

T1 – исходное значение параметра; n - количество наблюдений, Mean - среднее значение, m- стандартная ошибка среднего, SD – стандартное отклонение, Me - медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, LQ - нижний квартиль, UQ – верхний квартиль, p(L) - статистическая значимость оценена с применением теста Лиллиефорса

Другим параметром, который оценивался при проведении ФПГ, был ИО. Этот показатель характеризует функцию эндотелия сосудов МЦР, к которым относят мелкие резистивные артерии и артериолы. При сохраненной функции

эндотелия эта величина должна быть больше 1,8. При первичном анализе групп выявлено, что признаки нарушения МЦР присутствовали у 23 пациентов (44,2%) Группы 1 и у 16 исследуемых (64%) в Группе 2. Статистический анализ по точному критерию Фишера показывает, что межгрупповые различия в количестве больных с ИО меньше нормы незначимы ( $p(F)=0,098$ ). Анализ средних значений ИО показал, что уменьшение показателя в обеих исследованных группах, при этом у пациентов, направленных в последующем на ПХТ это было статистически значимым ( $p<0,01$ ). Подробно статистические показатели ИО отражены в Таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Показатели индекса окклюзии (ИО) в исследуемых группах при первичном измерении

ИО	Этап	n	Среднее значение			Ранговые значения					
			Mean	m	SD	Me	Min	Max	LQ	UQ	p(L)
Группа 1	T1	52	1,42	0,07	0,31	1,400	0,9	2,2	1,20	1,60	<,20
Группа 2	T1	25	1,69	0,08	0,27	1,650	1,3	2,2	1,45	1,90	<,10

T1 – исходное значение параметра; n - количество наблюдений, Mean - среднее значение, m- стандартная ошибка среднего, SD – стандартное отклонение, Me - медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, LQ - нижний квартиль, UQ – верхний квартиль, p(L) - статистическая значимость оценена с применением теста Лиллиефорса

Для оценки состояния крупных сосудов у пациентов с ИнЛ посредством ФПГ проведен анализ индекса жесткости (SI). Повышение показателя более 8 м/с, т.е. исходное нарушение эластичности стенки крупных сосудов, было зафиксировано у 26 пациентов (50%) в Группе 1 и у 11 исследуемых (44%) в Группе 2, хотя эта разница была статистически незначима ( $p(F)=0,306$ ). Среднее значение SI составляло  $8,61\pm 0,56$  м/с и  $10,07\pm 1,19$  м/с, а максимальные 14,3 м/с и 19,1 м/с, соответственно.

Для исследования структурно-функционального состояния капилляров оценивалась динамика ряда параметров КВК. Значение ППК рассчитывалось по формуле  $\text{ПКСрг}/\text{ПКСво} \times 100\%$  [96, 145]. Этот результат показывает, какой процент капилляров от максимально возможного включается в работу после пробы с РГ. Анализ полученных данных показал, что функциональное состояние капиллярного русла исследуемых пациентов обеих групп можно охарактеризовать

как нормальное: среднее значение ППК составляло  $98,76 \pm 4,78\%$  в Группе 1 и  $103,55 \pm 6,52$  в Группе 2. Детальные статистические показатели ППК отражены в Таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Показатели ППК в исследуемых группах при первичном измерении

ППК	Этап	Среднее значение				Ранговые значения					
		n	Mean	m	SD	Me	Min	Max	LQ	UQ	p(L)
Группа 1	T1	52	98,76	4,78	22,44	97,33	52,94	177,78	86,79	105,41	<,20
Группа 2	T1	25	103,55	6,52	21,63	102,86	52,94	131,11	100,00	113,89	<,10

T1 – исходное значение параметра; n - количество наблюдений, Mean - среднее значение, m - стандартная ошибка среднего, SD – стандартное отклонение, Me - медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, LQ - нижний квартиль, UQ – верхний квартиль, p(L) - статистическая значимость оценена с применением теста Лиллиефорса

Из представленных данных очевидно, что значение ППК в Группе 1 меньше, чем в Группе 2, однако это различие статистически незначимо ( $t=-0,58380$   $p(t)=0,56$ ).

Так же при проведении КВК оценивались показатели ПКСп, ПКСрг и ПКСво – плотность капиллярной сети в покое, а также после проб с реактивной гиперемией и венозной окклюзией. При сравнении полученных средних значений показателей ПКС у исследуемых больных и этих же показателей в здоровой популяции [153-155] выявляются выраженные исходные структурно-функциональные нарушения микроциркуляторного звена в обеих группах ( $p < 0,001$ ), что, в целом, выразилось в снижении плотности капиллярной сети (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Структурно-функциональные показатели капиллярного кровотока в исследуемых группах при первичном измерении

ПКСп (норма 53 кап/мм <sup>2</sup> )*	Этап	Среднее значение				Ранговые значения					
		n	Mean	m	SD	Me	Min	Max	LQ	UQ	p(L)
Группа 1	T1	52	38,1	1,6	10,7	35	25	64	29,5	41,5	<.10
Группа 2	T1	25	38,3	2,4	11,9	35	24	64	28,0	47,0	<.10
ПКСрг (норма 59 кап/мм <sup>2</sup> )*	Этап	Среднее значение				Ранговые значения					
		n	Mean	m	SD	Me	Min	Max	LQ	UQ	p(L)
Группа 1	T1	52	47,5	2,0	13,6	43,5	27	81	36,5	58,5	<.10
Группа 2	T1	25	48,1	2,6	13,2	44	33	81	38,0	54,0	<.10
ПКСво (норма 87 кап/мм <sup>2</sup> )*	Этап	Среднее значение				Ранговые значения					
		n	Mean	m	SD	Me	Min	Max	LQ	UQ	p(L)
Группа 1	T1	52	45,8	1,8	11,9	43	33	79	37,5	47,5	<.10

Группа 2	T1	25	47,2	2,6	13,2	42	35	79	38,0	48,0	<.10
----------	----	----	------	-----	------	----	----	----	------	------	------

T1 – исходное значение параметра; n - количество наблюдений, Mean - среднее значение, m - стандартная ошибка среднего, SD – стандартное отклонение, Me - медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, LQ - нижний квартиль, UQ – верхний квартиль, p(L) - статистическая значимость оценена с применением теста Лиллиефорса, \* [154-156]

Из представленных данных очевидно, что полученные значения распределены равномерно. При сравнении показателей средних значений между группами статистически значимых различий выявлено не было ( $p(t)_{ПКSp}=0,939$ ,  $p(t)_{ПКСрг}=0,853$   $p(t)_{ПКСво}=0,167$ ).

Таким образом, при инструментальной оценке состояния сосудистого русла методами ФПГ и КВК можно говорить о том, что у исследуемых пациентов в обеих группах выявляются тенденция к структурно-функциональным нарушениям сосудов крупного и мелкого калибров, а также значимые структурно-функциональные нарушения на уровне МЦР.

Подводя общий итог анализа результатов данного этапа работы можно сделать следующие заключения: на этапе включения в исследование у пациентов, имеющих показания к проведению ПХТ, значимо чаще выявляются симптомы опухолевой интоксикации и тенденция к более низкому уровню гемоглобина. Также в Группе 1 определяется тенденция к более высокому уровню показателей, отражающих островоспалительную активность, что вероятнее всего связывать с более активным течением ЛПЗ. При оценке уровней маркеров прямого повреждения миокарда существенных межгрупповых различий не определяется, т.е. характер течения ИнЛ значимо не влияет на полученные средние значения и концентрации маркеров не выходят за пределы референтных норм. Средние значения NT-proBNP статистически значимо превышают средние значения в популяции здоровых добровольцев (согласно тест-системе производителя), что объясняется не только наличием ССЗ у исследуемых групп пациентов. При этом межгрупповых различий в исходном уровне NT-proBNP не определяется. Также у пациентов с ИнЛ выявляются признаки ЭД, подтвержденные как лабораторными,

так и инструментальными методами исследования, что отражает общий коморбидный фон у исследуемой когорты. При этом, в Группе 1 выявлена тенденция к повышению среднего уровня VСAM-1, что определяет вероятную роль самого ЛПЗ в развитии ЭД. При проведении ФПГ и КВК выявляется тенденция к структурно-функциональным изменениям сосудов крупного и значимые нарушения на уровне МЦР.

### 3.2. Оценка динамики основных исследуемых клинических, лабораторных и инструментальных параметров после первого курса полихимиотерапии у пациентов Группы 1

Согласно дизайну исследования, пациентам, имеющим показания к началу специфического лечения (Группа 1), был проведен первый курс ПХТ, вариант которого определялся в соответствии с «Российскими клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний» [138] в зависимости от нозологической формы ИнЛ.

#### 3.2.1. Оценка динамики клинических и основных лабораторных параметров после первого курса полихимиотерапии у пациентов Группы 1

Анализ клинических данных показал, что проведение 1 курса ПХТ привело к статистически значимому уменьшению выраженности В-симптомов ( $p < 0,05$ ), что при детальном анализе группы наиболее часто выражалось в нормализации температуры тела и уменьшении общей слабости. При оценке изменений в показателях клинического и биохимического анализов крови значимой динамики не определялось (Таблица 3.11), хотя средний уровень гемоглобина повысился на 10,3%, а АЧН на фоне введения цитостатиков снизилось на 22,7%.

Таблица 3.11– Клиническая и лабораторная динамика показателей общего и биохимического анализов крови после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1

Исследуемая характеристика	Группа 1, n=52	Статистическая значимость
----------------------------	----------------	---------------------------

	До ПХТ (точка Т1)	После ПХТ (точка Т3)	
Наличие В-симптомов	34 (65,4%)	20 (38,5%)	$p_b < 0,05$
Уровень глюкозы (N 3,3-5,5 ммоль/л)	5,5±1,46	5,9±1,25	$p_d = 0,84$
Уровень креатинина (N 53,0-97,0 мкмоль/л)	85,73±25,45	89,68±26,37	$p_d = 0,91$
Лейкоциты (N 4,0-9,0*10 <sup>9</sup> клеток/л)	6,20±16,59	5,69±8,32	$p_d = 0,230$
АЧН (N 2,1-8,9*10 <sup>9</sup> клеток/л)	3,78±3,08	2,92±3,38	$p_d = 0,85$
Гемоглобин (N 120-160 г/л)	113±18,0	126±15,0	$p_d = 0,58$

данные для В-симптомов представлены как абсолютные и относительные значения; для уровня глюкозы, креатинина, уровня лейкоцитов, гемоглобина и АЧН – как среднее значение ± стандартное отклонение; в - статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением точного критерия Фишера; д – статистическая значимость оценена с применением t-критерия Стьюдента для связанных выборок;

Также, анализируя данные, полученные после завершения первого курса ПХТ, можно говорить о снижении активности острофазовых показателей, что подтверждается отрицательной разницей всех средних и медианных значений измерений до и после ПХТ (Т3-Т1) в Группе 1 (Таблица 3.12). Для большей части полученных показателей распределение значений не совпадало с нормальным ( $p(SW) < 0,05$ ), в связи с этим статистический анализ проводился с использованием рангового теста Вилкоксона. Согласно полученным результатам уменьшение СОЭ и ЛДГ в процессе терапии была статистически значимым - на 23,9% ( $p = 0,027$ ) и 14,8% ( $p = 0,026$ ) соответственно. Интересно, что средние значения показателей для большинства тестов были выше, чем медианные, что, вероятнее всего, можно связывать с резким снижением уровня данных маркеров у части больных.

Таблица 3.12 – Динамика показателей острофазовых тестов после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1

Тест (Т3-Т1)	Сумма рангов		
	n	Me	p(T)
СОЭ	52	-5,5	0,027
ЛДГ	52	-37	0,026
α2-глобулин	52	-0,4	0,399
Фибриноген	52	-0,13	0,29
СРБ	50	-0,2	0,149

T3-T1 – разница параметра между конечным и первичным измерением; n- количество наблюдений, Mean- среднее значение, m- стандартная ошибка среднего, Me- медиана, p(T) - статистическая значимость оценена с применением теста Вилкоксона

### 3.2.2. Динамика электрофизиологических показателей после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1

После первого курса ПХТ значимой динамики интервала QTc и конечной части желудочкового комплекса выявлено не было. Структура нарушений в проводящей системе сердца была следующей: нарушения внутрижелудочковой проводимости дополнительно появились у 10 пациентов, что суммарно составило 48%, а также у 2 больных (3,8%) развилась АВ-блокада 1 степени, что не повлияло на лечение основного заболевания. Согласно точному критерию Фишера изменение проводимости сердца было статистически незначимым ( $p>0,05$ ). Анализ НРС у пациентов Группы 1 представлен в Таблице 3.13.

Таблица 3.13 - Частота развития нарушений ритма сердца после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1

Тип нарушений ритма сердца	Группа 1 до ПХТ	Группа 1 после ПХТ	Статистическая значимость
СА	13 (25%)	17 (32,6%)	$p>0,05$
НЭС	7 (13,5%)	9 (17,3%)	$p>0,05$
ФП	5 (9,11%)	8 (15,3%)	$p>0,05$

Данные представлены как абсолютные и относительные значения; СА – синусовая аритмия, НЭС - наджелудочковая экстрасистолия, ФП – фибрилляция предсердий, p - статистическая значимость оценена с применением точного критерия Фишера

Анализ частоты нарушений ритма сердца после курса ПХТ выявил учащение их развития с 25 (47,6%) до 34 пациентов (65,4%). Пароксизм ФП развился у пациенток, имеющих НЭС до введения цитостатиков и был купирован введением 600 мг амиодарона. Тогда как пациенты, у которых дополнительно зафиксирована СА и НЭС не имели сердечно-сосудистого анамнеза и лечились по протоколу, не содержащего АА. Очевидно, что введение цитостатиков у пациентов с ИнЛ приводит к увеличению частоты развития НРС, хотя статистически данная динамика незначима ( $p>0,05$ ).

Можно предполагать, что более высокая частота возникновения нарушений ритма и проводимости у исследуемых больных является следствием токсического эффекта ПХТ, при этом нельзя в части случаев достоверно исключить еще и влияние кардиальных факторов риска, участвующих в развитии выявленных нарушений.

### 3.2.3. Динамика уровней N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида и биомаркеров прямого повреждения миокарда после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1

В соответствии с дизайном исследования уровень вышеуказанных маркеров пациентам из Группы 1 определялся исходно, при включении в исследование (точка T1), а также в динамике: через 6 часов после введения АА, если они входили в программу курса ПХТ (точка T2) и после завершения курса (точка T3).

#### Оценка динамики показателей уровней тропонинов (T1, hs-cTnI) после первого курса полихимиотерапии у пациентов Группы 1

Для определения значимости динамики показателей уровней тропонинов в процессе проведенного курса ПХТ был использован тест Стьюдента: для сравнения среднего сдвига показателя с константой (за которую принят ноль, соответствующий отсутствию эффекта), а затем, полученный результат подтверждался тестом Вилкоксона для сравнения сумм рангов положительных и отрицательных эффектов. Полученные результаты отражены в Таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Динамика концентрации T1 и hs-cTnI после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1

Тест	Этап	n	Среднее значение					Ранговые значения					
			Mean	m	SD	t	p(t)	Me	Min	Max	LQ	UQ	P(T)
cTnI	T1	52	0,924	0,095	0,435	-	-	0,99	0,199	2,1	0,81	1,236	-
	T2	18	0,790	0,000	0,000	-	-	0,790	0,790	0,790	0,790	0,790	-
	T3	52	0,848	0,040	0,183	-	-	0,790	0,790	1,400	0,790	-	-
	T2-T1	18	-0,185	0,185	0,453	-0,70	,492	0,000	-1,110	0,000	0,000	0,000	0,584
	T3-T2	18	-0,025	0,031	0,140	-0,80	,440	0,000	-0,610	0,110	0,000	0,000	0,475
	T3-T1	52	-0,076	0,080	0,367	-0,95	,353	0,000	-1,110	0,610	0,000	0,000	0,893
Hs-c	T1	52	0,035	0,016	0,016	-	-	0,102	0,016	0,067	0,042	0,167	-



TnI	T2	18	0,016	0,000	0,002	-	-	0,016	0,016	0,023	0,016	0,016	-
	T3	52	0,017	0,000	0,003	-	-	0,016	0,016	0,035	0,016	0,016	-
	T2-T1	18	-0,008	0,000	0,001	-0,62	,539	0,000	-0,021	0,001	0,000	0,000	0,48
	T3-T2	18	0,001	0,001	0,004	1,05	,305	0,000	-0,023	0,019	0,000	0,000	0,48
	T3-T1	52	-0,002	0,000	0,003	0,003	,550	0,000	-0,022	0,019	0,000	0,000	1,00

T2-T1 – разница концентрации маркера, измеренной после введения АА и исходным значением; T3-T2 – разница концентрации маркера, измеренной после завершения курса ПХТ и введения АА; T3-T1 - разница концентрации маркера между конечным и первичным измерением; n - количество наблюдений, Mean - среднее значение, m - стандартная ошибка среднего, SD – стандартное отклонение, Me - медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, LQ - нижний квартиль, UQ – верхний квартиль, t - критерий Стьюдента, p(t)-статистическая значимость оценена с применением теста Стьюдента, p(T) - статистическая значимость оценена с применением теста Вилкоксона

Анализ имеющихся результатов свидетельствует о том, что в целом в Группе 1 уровень концентрации cTnI и hs-cTnI снижался, однако динамика уровня тропонинов после первого курса ПХТ была статистически незначимой, как при сравнении средних, так и ранговых показателей. Несмотря на сохраняющиеся значения в пределах референтной нормы, динамика концентрации данных маркеров у пациентов в процессе проводимого лечения была неоднозначной (Рисунок 17).

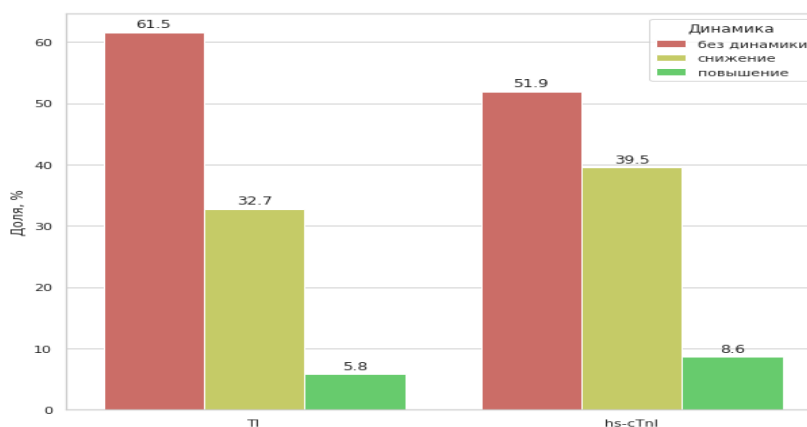


Рисунок 17 - Динамика концентрации cTnI, hs-cTnI после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1

Важно, что полученные в процессе терапии концентрации маркеров по-прежнему оставались в пределах референтных значений. Однако, у ряда пациентов значение тропонинов повышалось, то есть введение цитостатиков оказывало токсическое действие на миокард. В качестве факторов, потенциально влияющих на повышение концентрации уровня исследуемых тропонинов в суммарном

эффекте проведенного курса ПХТ, рассматривались пол пациентов, возраст, наличие СД, АГ, введение АА. Среди пациентов, у которых введение цитостатиков приводило к увеличению концентрации кардиальных маркеров, все были женского пола, трое из них старше 70 лет, только у одной больной отмечен отягощенный кардиальный анамнез (СД, АГ 2 степени). Трое пациентов получали терапию с включением АА. При проведении корреляционного анализа по указанным выше параметрам была выявлена прямая корреляция между повышением уровня тропонина I и введением АА (коэффициент корреляции Спирмена  $R=0,7$ ), хотя это было статистически незначимо ( $p=0,345$ ).

Оценка динамики уровня сердечного белка, связывающего жирные кислоты после первого курса полихимиотерапии у пациентов Группы 1

Анализ полученных данных демонстрирует, что, несмотря на колебания h-FABP в пределах референтных значений, средний уровень концентрации маркера снижается, достигая минимальных значений через 6-8 часов после введения АА ( $p=0,043$ ), и, в целом, эта тенденция сохраняется к окончанию цикла лечения после первого курса ПХТ ( $p=0,061$ ) (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Динамика концентрации h-FABP в процессе первого курса ПХТ у пациентов Группы 1

Тест	Этап	Среднее значение						Ранговые значения					
		n	Mean	m	SD	t	p(t)	Me	Min	Max	LQ	UQ	P(T)
h-FABP	T1	52	1,818	0,171	0,782	-	-	1,942	0,514	3,53	1,60	2,37	-
	T2	18	1,386	0,264	0,699	-	-	1,300	0,400	2,700	1,100	1,700	-
	T3	52	1,440	0,138	0,619	-	-	1,300	0,500	3,100	1,000	1,850	-
	T2-T1	18	-0,514	0,158	0,418	-	,017	0,600	-1,000	0,200	-0,900	-0,200	,043
	T3-T2	18	0,083	0,239	0,585	0,35	,741	0,150	-0,600	1,000	-0,500	0,300	,753
	T3-T1	37	-0,290	0,169	0,757	-	,103	0,150	-3,100	0,600	-0,450	0,100	,061

T2-T1 – разница концентрации маркера, измеренной после введения АА и исходным значением; T3-T2 – разница концентрации маркера, измеренной после завершения курса ПХТ и введения АА; T3-T1 – разница концентрации маркера между конечным и первичным измерением; n – количество наблюдений, Mean – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль, t – критерий Стьюдента, p(t) – статистическая значимость оценена с применением теста Стьюдента, p(T) – статистическая значимость оценена с применением теста Вилкоксона

Детальный анализ динамики концентрации h-FAHВ на фоне лечения так же, как и изменение уровня тропонинов, отражает разнонаправленную тенденцию (Рисунок 18).

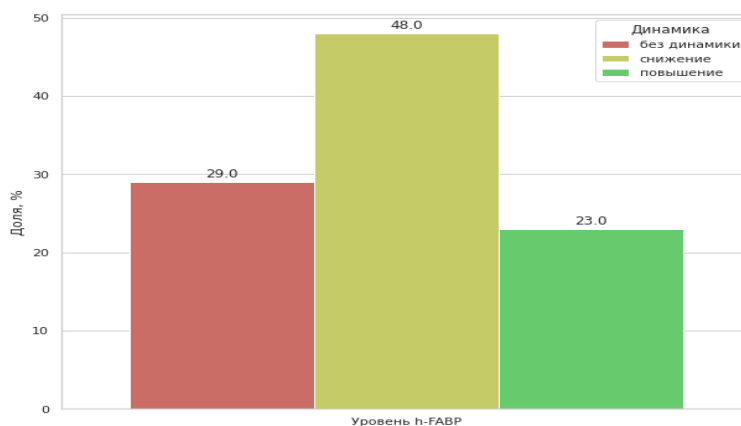


Рисунок 18 – Динамика концентрации h-FAHВ после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1

Оценка динамики уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида после первого курса полихимиотерапии у пациентов Группы 1

Данные, полученные при изучении динамики концентрации NT-proBNP в процессе курса ПХТ, отражены в Таблице 3.16.

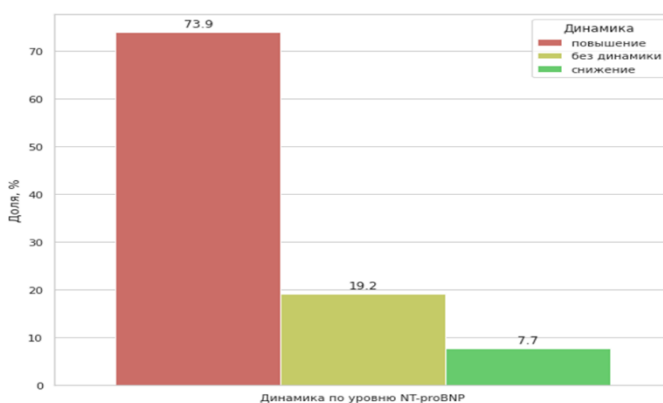
Таблица 3.16 – Динамика концентрации NT-proBNP после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1

Тест	Этап	n	Среднее значение					Ранговые значения					
			Mean	m	SD	t	p(t)	Me	Min	Max	LQ	UQ	P(T)
NT-proBNP	T1	52	182,67	74,67	495,35	-	-	367,01	21,19	575,07	190,65	559,13	-
	T2	18	192,63	63,97	286,10	-	-	56,88	25,38	758,75	25,38	87,5	-
	T3	52	380,17	122,31	811,32	-	-	35,44	25,38	811,25	25,38	94,94	-
	T2-T1	18	9,96	71,30	76,45	0,38	0,705	-25,38	-272,13	183,68	0	28	0,95
	T3-T2	18	187,54	88,78	588,91	1,15	0,256	0	-322	52,5	-7,44	11,81	0,064
	T3-T1	52	197,50	86,01	831,86	2,06	0,05	25,38	-113,75	236,18	-16,19	12,25	0,05

T2-T1 – разница концентрации маркера, измеренной после введения АА и исходным значением; T3-T2 – разница концентрации маркера, измеренной после завершения курса ПХТ и введения АА; T3-T1 – разница концентрации маркера между конечным и первичным измерением; n – количество наблюдений, Mean – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего, SD –

стандартное отклонение, Me - медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, LQ - нижний квартиль, UQ – верхний квартиль, t - критерий Стьюдента, p(t) - статистическая значимость оценена с применением теста Стьюдента, p(T) - статистическая значимость оценена с применением теста Вилкоксона

Согласно полученным результатам уровень NT-proBNP при проведении ПХТ повышался, при этом максимальное увеличение концентрации в 2 раза от исходного значения зафиксировано после окончания курса терапии (в точке T3), что было статистически значимым ( $p=0,05$ ). В целом динамика концентрации у пациентов в Группе 1 к третьему измерению была следующей: у 38 пациентов (73,1%) введение цитостатиков привело к увеличению концентрации NT-proBNP, у 10 исследуемых (19,2%) уровень маркера не изменился, а у оставшихся 4 больных (7,7%) уменьшился (Рисунок 19).



*Рисунок 19 – Динамика концентрации NT-proBNP после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1*

Учитывая доказанную кардиотоксичность АА, проведен анализ прироста концентрации маркера в подгруппах пациентов, получавших А-С ПХТ и без включения данных препаратов в программу лечения ИнЛ. При исследовании средних, значимых различий получено не было ( $p=0,497$ ). Абсолютные выражения прироста концентрации составили:  $196,44 \pm 13,31$  пг/мл у 18 пациентов (34,6%) имевших АА в курсе ПХТ против  $165,55 \pm 7,25$  пг/мл у 34 пациентов (65,4%) получивших не А-С режимы противоопухолевого лечения. Так же проведен анализ средних значений прироста NT-proBNP в группе пациентов с ССЗ и без них.

Достоверной значимости в ходе анализа так же не получено ( $p=0,176$ ), средние значения составили  $227,98 \pm 12,7$  пг/мл и  $201,67 \pm 10,15$  пг/мл соответственно.

Подводя итог анализа показателей маркеров прямого повреждения и дисфункции миокарда можно заключить: после первого курса ПХТ наибольшую раннюю значимость показывает NT-proBNP. Отмечено увеличение его концентрации в Точке Т3 ( $p=0,05$ ), что может свидетельствовать о развитии ранней миокардиальной дисфункции. Колебания уровней маркеров прямого повреждения миокарда после первого курса ПХТ не выходят за пределы референтных значений, т.е. признаков некроза кардиомиоцитов на первых этапах ПХТ стандартных курсов ИнЛ не определяется.

#### 3.2.4. Динамика лабораторных и инструментальных показателей дисфункции эндотелия после первого курса полихимиотерапии у пациентов Группы 1

Согласно дизайну исследования оценка лабораторных и инструментальных параметров ЭД пациентам Группы 1 проводилась дважды: при включении в исследование и в динамике, после завершения первого курса ПХТ.

#### Оценка динамики уровня VCAM-1 после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1

После первого курса ПХТ отмечено снижение среднего значения VCAM-1 на 52,9% ( $p=0,035$ ). Детальные показатели абсолютных и логарифмически преобразованных значений VCAM-1 отражены в Таблице 3.17.

Таблица 3.17 – Динамика уровня VCAM-1 после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1

VCAM-1 (абсолютные значения)	Этап	Среднее значение				Ранговые значения					
		n	Mean	m	SD	Me	Min	Max	LQ	UQ	p(L)
	T1	52	4951	757	3467	3776	432	12604	2351	5709	<,01
	T3	52	2617	742	3319	1608	572	15000	922	2491	<,01
VCAM-1 (log данных)	Этап	Среднее значение				Ранговые значения					
		n	Mean	m	SD	Me	Min	Max	LQ	UQ	
	T1	52	3,337	0,0825	0,378	3,39	2,7	4,36	3,23	3,39	>.20
	T3	52	3,244	0,0789	0,353	3,206	2,7574	4,18	2,965	3,389	<.10

T1 – исходное значение параметра, T3 – значение параметра после завершения первого курса ПХТ; n- количество наблюдений, Mean- среднее значение, m- стандартная ошибка

среднего, SD – стандартное отклонение, Me- медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, LQ- нижний квартиль, UQ – верхний квартиль, p(L)- статистическая значимость оценена с применением теста Лиллиефорса

Очевидно, что предельные значения VCAM-1 относительно медианы асимметричны, а значения стандартной ошибки среднего весьма велики. Но, если учесть, что измерения в точке T1 и T3 проводились у одних и тех же больных, то средняя разность значений T3-T1 может оказаться значимой. Для подтверждения этого предположения проведена оценка статистических характеристик распределения эффекта лечения (Таблица 3.18). Полученные результаты показывают, что снижение концентрации VCAM-1 после курса ПХТ статистически значимо, как для среднего логарифмического ( $p(t)=0,04$ ), так и для суммы рангов наблюдений ( $p(T)=0,016$ ).

Таблица 3.18 – Показатели динамики VCAM-1 после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1

	Этап	n	Среднее значение					Ранговые значения					
			Mean	m	SD	t	p(t)	Med	Min	Max	LQ	UQ	p(T)
VCAM-1 (исходные данные)	T3- T1	52	-2334	395	1769	- 1,89	0,074	- 303,5	- 6883	584	- 674,5	20	0,035
VCAM-1 (log исходных данных)	T3- T1	52	-0,128	0,05 81	0,260	- 2,21	0,040	- 0,084	- 1,09	0,1624	- 0,188	0,00760	0,016

T3-T1 - разница концентрации маркера между конечным и первичным измерением; n- количество наблюдений, Mean- среднее значение, m- стандартная ошибка среднего, SD – стандартное отклонение, Me- медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, LQ- нижний квартиль, UQ – верхний квартиль, t- критерий Стьюдента, p(t)- статистическая значимость оценена с применением теста Стьюдента, p(T) - статистическая значимость оценена с применением теста Вилкоксона

В процессе исследования изучена оценка влияния проведения ПХТ на динамику уровня VCAM-1. Для этого выполнен анализ уравнения линейной регрессии – зависимости эффекта (разность логарифмов значений T3-T1) от логарифма исходного значения T1. В результате расчета было выявлено, что между логарифмом начального значения VCAM-1 и средне логарифмическим эффектом лечения существует значимая отрицательная линейная связь средней силы ( $r= -0,436$ ), описывающая примерно 19% общей изменчивости LogVCAM-1. Иными словами, чем больше изначальный уровень VCAM-1, тем сильнее снижается его

значение в результате лечения. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена, описывающий величину монотонной связи, указывающей на направление признака без учета его количественных характеристик, так же дает очень близкое значение  $r(S)=-0,497$ , что подтверждает гипотезу о линейности связи между исследуемыми величинами. Необходимо отметить, что у 9 пациентов (18%) после одного курса терапии значение VCAM-1 повышалось, что сочеталось также с отрицательной динамикой показателей островоспалительных тестов. При ретроспективном анализе эта часть пациентов имела неблагоприятный характер течения основного заболевания, хотя этот факт требует дальнейшего изучения, но при этом позволяет предполагать важную роль ИнЛ в патогенезе развития ЭД с одной стороны, и рассматривать прогностическое значение уровня VCAM-1 на течение ИнЛ, с другой стороны.

Оценка динамики параметров лазерной пальцевой фотоплетизмографии и широкопольной компьютерной видеокапилляроскопии околоногтевого ложа после первого курса полихимиотерапии у пациентов Группы 1

При изучении динамики параметров ФПГ выявлено, что показатели структурного и функционального состояния артериол имели тенденцию к улучшению: индекс RI снижался на 16,7%, а ИО увеличивался на 11,9%, хотя данная динамика была статистически незначимой. Подробный анализ вышеуказанных параметров в процессе первого курса ПХТ в Группе 1 отражен в Таблице 3.19.

Таблица 3.19 – Динамика индекса отражения (RI) и индекса окклюзии (ИО) после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1

RI	Этап	Среднее значение				Ранговые значения					
		n	Mean	m	SD	Me	Min	Max	LQ	UQ	p(L)
Группа 1	T1	52	37,76	3,86	18,49	32,10	8,8	74,0	23,00	49,00	<.10
	T3	52	31,47	3,64	17,44	28,50	9,7	90,0	20,40	38,90	<.20
Эффект лечения	T3-T1	52	-6,30	4,13	19,81	-3,70	-44,8	59,7	-14,90	1,70	<.01
ИО	Этап	Среднее значение				Ранговые значения					
		n	Mean	m	SD	Me	Min	Max	LQ	UQ	p(L)

Группа 1	T1	52	1,42	0,07	0,31	1,400	0,9	2,2	1,20	1,60	<.20
	T3	52	1,59	0,14	0,63	1,600	0,6	2,8	1,20	1,80	<.10
Эффект лечения	T3-T1	52	0,17	0,14	0,63	0,100	-0,8	1,6	-0,10	0,20	<.01

T1 – исходное значение параметра, T3-T1 - разница значения между конечным и первичным измерением; n- количество наблюдений, Mean- среднее значение, m- стандартная ошибка среднего, SD – стандартное отклонение, Me- медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, LQ- нижний квартиль, UQ – верхний квартиль, p(L)- статистическая значимость оценена с применением теста Лиллиефорса

Необходимо отметить, что все отклонения от нормального распределения данных эффекта лечения ( $p(L)_{T3-T1} < .01$ ) происходили за счет высоковершинности (положительного эксцесса), что не препятствует использованию критерия Стьюдента. Согласно полученным данным видно, что имеющаяся динамика средних значений RI и ИО на фоне ПХТ, несмотря на их улучшение, могла быть вызвана случайными событиями ( $p=0,142$  и  $p=0,24$ , соответственно).

При изучении динамики структурного состояния крупных сосудов на фоне ПХТ также отмечается некоторое улучшение показателей, характеризующих эластичность стенки крупных сосудов. Это выражается в снижении среднего значения SI на 2,1%. Однако и эта динамика является статистически незначимой, что подтверждается значением теста Вилкоксона ( $p(T)=0,434$ ). Таким образом, динамика SI на фоне ПХТ находится в диапазоне, который может быть, с достаточно большой вероятностью, вызван случайными колебаниями. Попытка выявить связь между начальным значением SI-1 и эффектом терапии (T3-T1) показала, что эта связь мала: коэффициенты линейной и ранговой корреляции Спирмена составляли следующие значения:  $r=0,063$  ( $p(r)=0,785$ ) и  $R(S)= -0,09$  ( $p(R(S))=0,7$ ). Из чего можно заключить, что влияние ПХТ на SI не носит системный характер.

Результаты, полученные при проведении КВК, показали некоторое ухудшение показателей структурно-функционального состояния капиллярной сети, что подтверждалось уменьшением ПКС после завершения курса ПХТ по данным ППК и ПКСрг, однако, данная динамика также была статистически незначимой (Таблица 3.20).



Таблица 3.20 – Статистическая оценка динамики параметров КВК после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1

Параметры КВК	n	Mean	p(t)	p(T)
ППК (Т3) -ППК (Т1)	52	-1,04	0,69	0,68
ПКСп (Т3) -ПКСп (Т1)	52	0,43	0,838	0,526
ПКСрг(Т3) -ПКСрг (Т1)	52	-1,89	0,487	0,149
ПКСво(Т3) -ПКСво (Т1)	52	0,66	0,790	0,856

Т3-Т1 - разица значения между конечным и первичным измерением; n- количество наблюдений, Mean- среднее значение, p(t)- статистическая значимость оценена с применением теста Стьюдента, p(T) - статистическая значимость оценена с применением теста Вилкоксона

Подводя итог оценки параметров ЭД на фоне первого курса ПХТ можно говорить об улучшении лабораторных параметров, характеризующих состояние эндотелия, что подтверждается значимым снижением концентрации VCAM-1 ( $p=0,035$ ). Тогда как значимой динамики ни в структурных, ни в функциональных показателях ремоделирования сосудистой стенки, как на уровне крупных артерий, так и на уровне капиллярного кровотока по данным ФПГ и КВК не происходит. Полученный результат инструментальной оценки ЭД, вероятно, можно объяснить тем, что исследуемая динамика между точками контроля составляла один цикл терапии.

### 3.2.5. Оценка динамики атерогенных липидов после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1

В связи с тем, что нарушение холестеринового обмена лежит в основе развития заболеваний ССЗ, для более полного понимания патогенеза кардиотоксических осложнений при применении ПХТ проведен также анализ динамики показателей липидного спектра. Исследовался уровень общего холестерина, триглицеридов, ЛПОНП, ЛПВП.

#### Оценка динамики уровня общего холестерина

Анализ исходных значений показателя проводился исходя из лабораторной нормы 3,2-5,6 ммоль/л. Полученные результаты отражены в Таблице 3.21.

Таблица 3.21 - Динамика уровня общего холестерина после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1

Холестерин	Этап	Среднее значение				Ранговые значения					
		n	Mean	m	SD	Me	Min	Max	LQ	UQ	p(L)
Группа 1	T1	52	5,07	0,177	1,182	5,12	2,91	7,93	4,34	6,00	p>,02
	T3	52	5,65	0,248	1,614	5,33	3,04	7,55	4,49	6,50	p<,01
Эффект лечения	T3-T1	52	0,58	0,211	1,369	0,37	1,57	4,73	-0,09	0,97	p>,02

T1 – исходное значение параметра, T3-T1 - разница значения между конечным и первичным измерением; n- количество наблюдений, Mean- среднее значение, m- стандартная ошибка среднего, SD – стандартное отклонение, Me- медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, LQ- нижний квартиль, UQ – верхний квартиль, p(L)- статистическая значимость оценена с применением теста Лиллиефорса

Из полученных данных видно, что среднее значение уровня холестерина перед началом ПХТ не выходило за пределы референтной нормы. При оценке эффекта лечения повышение среднего содержания общего холестерина на 11,4%, согласно тесту Стьюдента для связанных выборок статистически значимо ( $t=2,63$ ;  $p=0,011$ ), что подтверждается так же и результатами теста Вилкоксона ( $p(T)=0,013$ ). Если помимо динамики среднего значения оценить число больных, у которых содержание общего холестерина увеличилось (или уменьшилось) в процессе терапии, то окажется, что из 52 больных в результате лечения концентрация холестерина уменьшилась у 13 пациентов (25%), у остальных 75% больных его концентрация увеличилась ( $p=0,0005$ ), т.е. именно введение цитостатиков привело к увеличению концентрации общего холестерина, что полностью отражает эффект лечения. Необходимо отметить, что отмены приема статинов у исследуемых пациентов не было. При проведении корреляционного анализа была определена положительная связь средней силы ( $R=0,3$ ) между включением ГКС в программу ПХТ и значением уровня холестерина после завершения ПХТ, которая носила характер тенденции ( $p=0,069$ ).

Оценка динамики уровня триглицеридов

Анализ полученных результатов проводился исходя из лабораторной нормы 0,41-1,7 ммоль/л. Таблице 3.22 детально отражает результаты в различных точках измерения показателя.

Таблица 3.22 - Динамика уровня триглицеридов после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1

Триглицериды	Этап	Среднее значение				Ранговые значения					
		n	Mean	m	SD	Me	Min	Max	LQ	UQ	p(L)
Группа 1	T1	52	1,4	0,1	0,6	1,18	0,42	2,47	0,9	1,7	p>,02
	T3	52	1,6	0,2	0,7	1,62	0,56	3,41	1,1	1,9	p<,005
Эффект лечения	T3-T1	52	0,2	0,072	0,470	0,16	0,75	1,53	0,02	0,44	p>,02

T1 – исходное значение параметра, T3-T1 - разница значения между конечным и первичным измерением; n- количество наблюдений, Mean- среднее значение, m- стандартная ошибка среднего, SD – стандартное отклонение, Me- медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, LQ- нижний квартиль, UQ – верхний квартиль, p(L)- статистическая значимость оценена с применением теста Лиллиефорса

Среднее значение уровня триглицеридов, как и концентрация общего холестерина, находилось в пределах референтных норм. Однако исходное повышение уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л было выявлено у 15 пациентов (29,6%) в Группе 1. В процессе терапии также было зафиксировано увеличение среднего значения уровня триглицеридов на 14,3%. Согласно тесту Стьюдента для связанных выборок эта динамика оказалась статистически значимой ( $t=3,79$ ;  $p<0,001$ ), что подтверждается применением теста Вилкоксона ( $p(T)=0,0002$ ). При этом после курса ПХТ повышенная концентрация триглицеридов была зафиксирована уже у 22 больных (41,9%), что является статистически значимым ( $t=4,69$ ,  $p=0,00003$ ). Значимой корреляции между включением ГКС в программу ПХТ и уровнем триглицеридов после первого курса терапии не определялось ( $p=0,463$ ).

Оценка динамики уровня липопротеинов низкой плотности

При проведении анализа за референтную границу нормы принималось значение уровня ЛПНП 2,0-4,2 ммоль/л. Данные, полученные в процессе анализа полученных результатов, отражены в Таблице 3.23.

Таблица 3.23 – Динамика уровня ЛПНП после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1

ЛПНП	Этап	Среднее значение				Ранговые значения					
		n	Mean	m	SD	Me	Min	Max	LQ	UQ	p(L)
Группа 1	T1	52	3,1	0,15	0,9	3,2	1,7	5,08	2,3	3,6	p>,20
	T3	52	3,2	0,2	1,0	3,54	1,6	6,1	2,1	4,0	p<,005
Эффект лечения	T3-T1	52	0,1	0,96	0,15	0,1	-1,93	2,93	0,46	0,75	p>,20

T1 – исходное значение параметра, T3-T1 - разница значения между конечным и первичным измерением; n- количество наблюдений, Mean- среднее значение, m- стандартная ошибка среднего, SD – стандартное отклонение, Me- медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, LQ- нижний квартиль, UQ – верхний квартиль, p(L)- статистическая значимость оценена с применением теста Лиллиефорса

Повышение среднего содержания ЛПНП на 3,2% в процессе терапии, согласно тесту Стьюдента для связанных выборок и тесту Вилкоксона для сумм рангов наблюдений, оказалось статистически незначимым ( $t=1,56$ ;  $p(t)=0,156$ ;  $p(T)=0,129$ ). Однако, оценивая тенденцию имеющейся динамики, удалось выявить, что повышение концентрации ЛПНП от исходных значений наблюдалось у 29 больных (65,1%) по сравнению с 17 пациентами (32,6%), у которых значение ЛПНП снижалось, что значимо отличается ( $t=2,08$ ;  $p=0,044$ ) от 50%, которых можно было бы ожидать, если бы лечение не оказало воздействия на содержание ЛПНП). Другими словами, ПХТ приводит к повышению концентрации ЛПНП у большинства больных, и согласно биномиальному тесту эта динамика значима на уровне  $p=0,05$ , хотя концентрация ЛПНП и остается в пределах референтных значений.

#### Оценка динамики уровня липопротеинов очень низкой плотности

Оценка полученных результатов ЛПОНП проводилась исходя из лабораторной нормы 0,19-0,77 ммоль/л. Статистические показатели полученных концентраций ЛПОНП в Группе 1 отражены в Таблице 3.24.

Таблица 3.24 – Динамика уровня ЛПОНП после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1

ЛПОНП	Этап	Среднее значение				Ранговые значения					
		n	Mean	m	SD	Me	Min	Max	LQ	UQ	p(L)
Группа 1	T1	52	0,62	0,047	0,311	0,56	0,11	1,75	0,44	0,80	p>,20
	T3	52	0,81	0,058	0,379	0,79	0,19	1,80	0,64	1,02	p>,20
Эффект лечения	T3-T1	52	0,19	0,037	0,239	0,19	-0,34	0,69	0,05	0,33	p>,20

T1 – исходное значение параметра, T3-T1 - разница значения между конечным и первичным измерением; n- количество наблюдений, Mean- среднее значение, m- стандартная ошибка среднего, SD – стандартное отклонение, Me- медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, LQ- нижний квартиль, UQ – верхний квартиль, p(L)- статистическая значимость оценена с применением теста Лиллиефорса

Динамика показателя на фоне терапии, а именно повышение среднего содержания ЛПОНП на 30,6%, согласно тесту Стьюдента для связанных выборок и тесту Вилкоксона для рангов наблюдений, является статистически значимым ( $t=5,17$ ;  $p(t)<0,001$ ;  $p(T)<0,0001$ ). Оценивая динамику данного показателя в целом по группе, было определено, что в результате лечения концентрация ЛПОНП уменьшилась у 10 пациентов (18,6%), у 1 больного (2,3%) осталась неизменной и у остальных 41 пациента (79,1%) концентрация увеличилась, что является статистически значимым ( $t=4,69$ ;  $p=0,00003$ ). При этом, отмечена тенденция к росту количества пациентов в группе с превышением показателя выше верхней границы лабораторной нормы: с 16 (30,8%) до 26 (49,9%) пациентов ( $p(F)=0,08$ ).

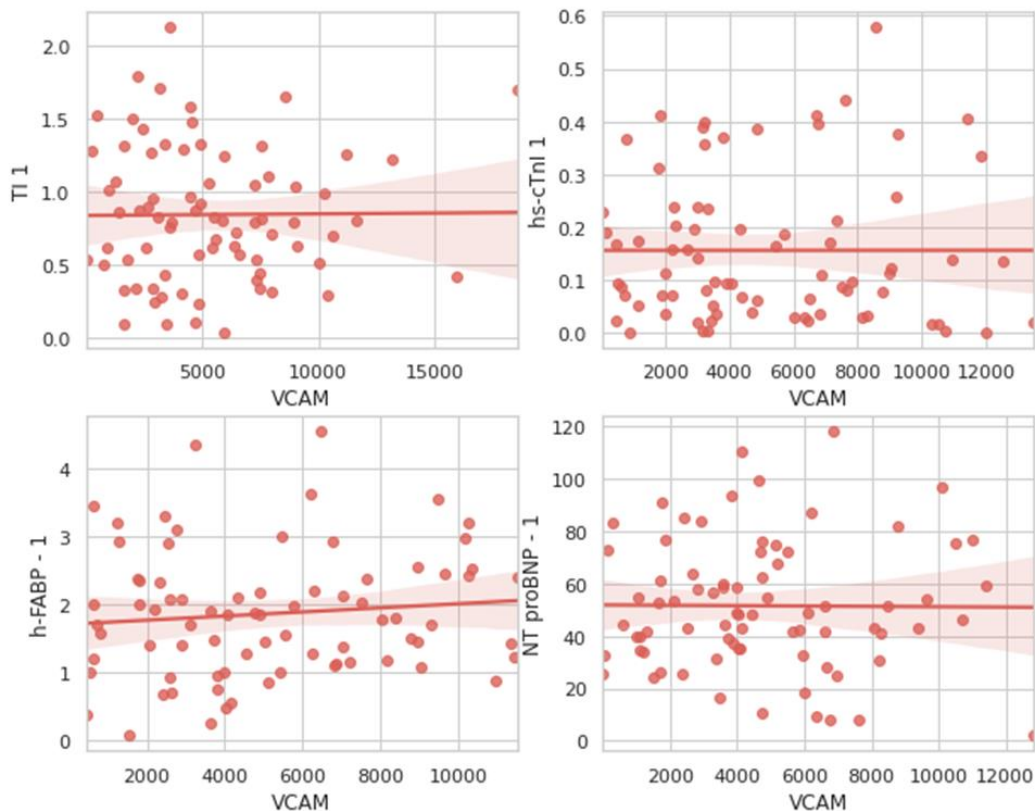
Обобщая полученные результаты анализа показателей обмена липидного профиля в группе пациентов, получающих ПХТ, можно сделать следующее заключение: определяется статистически значимое повышение среднего значения уровней общего холестерина ( $p=0,013$ ), триглицеридов ( $p=0,0002$ ) и ЛПОНП ( $p<0,001$ ). Для всех исследуемых параметров липидного профиля (общий холестерин, триглицериды, ЛПОНП, ЛПНП) также определялось статистически значимое увеличение количества пациентов с превышением показателей выше верхней границы лабораторной нормы ( $p(Xc)=0,0005$ ,  $p(\text{триглицериды})=0,00003$ ,

$p(\text{ЛПОНП})=0,00003$ ,  $p(\text{ЛПНП})=0,04$ ,). Полученную динамику уровня холестерина вероятнее всего связывать с включением ГКС в программе ПХТ.

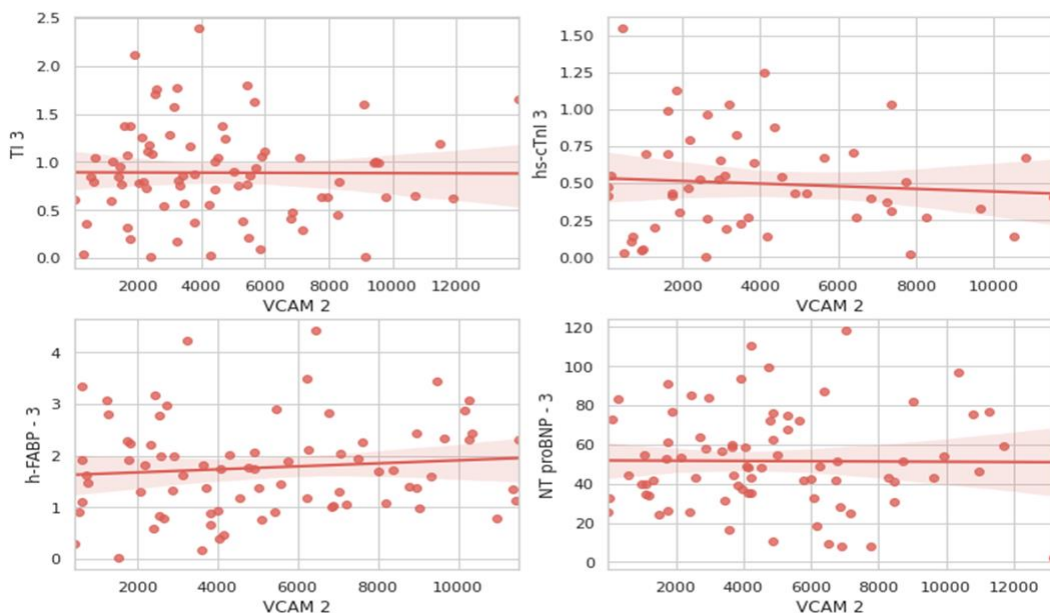
3.3. Корреляционный анализ уровней N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида, маркеров прямого повреждения миокарда, лабораторных и структурно-функциональных показателей повреждения эндотелия, уровня гемоглобина и значений островоспалительных тестов

3.3.1. Корреляционный анализ уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида, маркеров прямого повреждения миокарда, биомаркера дисфункции эндотелия – сосудистой молекулы клеточной адгезии

Одной из задач исследования являлась оценка связи динамики показателей специфических биомаркеров раннего повреждения миокарда и NT-proBNP с показателями ЭД на фоне курса ПХТ. В результате анализа определено, что, как линейная, так и ранговая корреляция между значениями маркеров повреждения и дисфункции миокарда со значениями VCAM-1 находятся в пределах случайных колебаний, т.е. отсутствует, как до начала ПХТ, так и после завершения первого курса терапии (Рисунок 20 и 21).



*Рисунок 20 - Корреляции VCAM-1 и исследуемых кардиальных маркеров при первичном измерении у пациентов Группы 1*



*Рисунок 21 - Корреляции VCAM-1 и исследуемыми кардиальными маркерами после первого ПХТ у пациентов Группы 1*

### 3.3.2. Корреляционный анализ маркеров дисфункции эндотелия с клинико-лабораторными тестами

Проведенная корреляционная оценка показателей маркеров ЭД с клинико-лабораторными тестами представлен в Таблице 25.

Таблица 3.25 – корреляционный анализ исходных показателей ЭД с клинико-лабораторными тестами

Показатель	возраст	Стадия ИЛ	Уровень глюкозы	СОЭ	ЛДГ
VCAM-1	$R_s = 0,3$ $p = 0,048$	$R_s = 0,3$ $p = 0,04$	$R_s = 0,31$ $p = 0,036$	$R_s = 0,21$ $p = 0,17$	$R_s = 0,3$ $p = 0,11$
RI	$R_s = 0,219$ $p = 0,16$	$R_s = -0,1$ $p = 0,5$	$R_s = 0,20$ $p = 0,183$	$R_s = -0,24$ $p = 0,12$	$R_s = -0,16$ $p = 0,30$
ИО	$R_s = -0,326$ $p = 0,033$	$R_s = 0,01$ $p = 0,98$	$R_s = -0,13$ $p = 0,39$	$R_s = 0,20$ $p = 0,21$	$R_s = 0,05$ $p = 0,76$

$R_s$  – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

Анализ полученных данных показал, что определяется положительная корреляционная связь средней силы между уровнем VCAM-1 и возрастом пациента, стадией ИнЛ и уровнем глюкозы. Также выявлено, что с возрастом у исследуемых пациентов ухудшается функциональное состояние сосудов МЦР. При оценке взаимосвязи между лабораторными и инструментальными показателями ЭД получена отрицательная корреляционная связь средней силы ( $r = -0,4$ ,  $p = 0,001$ ) между уровнем VCAM-1 и ПКСп, т.е. повышение концентрации VCAM-1 ассоциируется с усугублением структурных нарушений МЦР.

Таким образом, отсутствие значимых корреляций между маркерами повреждения миокарда и VCAM-1 может свидетельствовать о том, что на начальных этапах терапии кардиотоксические эффекты цитостатиков реализуются путем запуска иных механизмов, а динамика показателей ЭД до и после проведения ПХТ, а также выявленные ассоциации позволяют сделать предположение о том, что наличие ИнЛ является самостоятельным независимым фактором, вызывающим нарушение функции эндотелия и, возможно, запускает патогенетические



механизмы, повышающие риск развития ССО у этой группы пациентов в последующем.

### 3.3.3. Корреляционный анализ уровней N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида, маркеров повреждения миокарда и гемоглобина

Учитывая доказанный факт, что снижение уровня гемоглобина увеличивает чувствительность клеток миокарда к повреждающим агентам и гипоксии [148], проведен корреляционный анализ между исследуемыми кардиальными маркерами и уровнем гемоглобина. Полученные данные описанные в Таблица 3.26.

Таблица 3.26 - Корреляционный анализ между исходным уровнем маркеров повреждения миокарда, NT-proBNP и уровнем гемоглобина у пациентов Группы 1

	n	Коэффициенты корреляции			
		Линейной		Ранговой	
		r	p(r)	R(S)	p(R(S))
Уровень маркера (T1)	Уровень гемоглобина до ПХТ (Точка T1)				
cTnI	52	-,063	,728	-0,089	0,623
hs-cTnI	52	-,102	,573	-0,007	0,968
h-FABP	52	-,077	,672	-0,192	0,285
NT proBNP	52	-,041	,819	-0,139	0,441

T1 – исходное значение параметра, n- количество наблюдений, r – коэффициент линейной корреляции Пирсона, R- коэффициент ранговой корреляции Спирмена

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии значимой ассоциации между исходным уровнем гемоглобина и значением концентрации кардиальных маркеров, что можно объяснить отсутствием экстремально низких значений исследуемых параметров у большей части пациентов Группы 1. Принципиальным заключением данного анализа, вероятно, можно считать тот факт, что направление связи для всех маркеров носит обратный характер, т.е. низкие уровни гемоглобина сочетаются с более высокими уровнями маркеров прямого повреждения миокарда и NT-proBNP.

### 3.4. Разработка алгоритма оценки риска развития ранней кардиотоксичности у пациентов с индолентными лимфомами на фоне первого курса полихимиотерапии

На основании полученных результатов комплексного анализа динамики различных лабораторных и инструментальных показателей, отражающих состояние ССС, после первого курса ПХТ определено, что наибольшей ранней значимостью в оценке кардиотоксичности обладает маркер NT-proBNP. В связи с этим динамика прироста данного показателя в начале программного лечения, вероятно, может лежать в основе прогнозирования развития осложнений со стороны ССС в последующем. Данное предположение послужило предпосылкой для разработки шкалы оценки риска развития ранней кардиотоксичности у пациентов с ИнЛ на фоне первого курса ПХТ. В основе ее создания использованы следующие этапы:

1. Рассчитана  $\Delta$  уровня NT-proBNP до и после введения цитостатиков (динамика маркера Т3-Т1).
2. Проведен корреляционный анализ между значением  $\Delta$ NT-proBNP и основными факторами риска кардиотоксичности (согласно рекомендациям ЕОК), а также параметрами ФПГ и КВК, лабораторными и клиническими характеристиками основного заболевания и наличием АА в курсе ПХТ.
3. В случае выявления достоверной корреляции для какого-либо из вышеперечисленных параметров данному показателю, в зависимости от силы связи, эмпирически присвоено значение в баллах - от 1 до 2.
4. На основании бальной оценки пациентам Группы 1 проведен индивидуальный подсчет соответствующих факторов риска.
5. В результате сопоставления суммарных баллов и значения  $\Delta$ NT-proBNP разработана шкала оценки риска развития ранней кардиотоксичности, позволяющая прогнозировать степень увеличения NT-proBNP в начале лечения, и выделять группу пациентов, требующих пристального наблюдения со стороны кардиолога при дальнейшем проведении ПХТ.

В процессе анализа определено, что колебания  $\Delta$ NT-proBNP у исследуемой группы пациентов между точками T3 и T1 лежали в диапазоне от минус 113,75 до плюс 1412,63 пг/мл (Таблица 3.16). В качестве факторов риска кардиотоксичности рассматривались основные демографические показатели, сопутствующая патология, факторы риска, связанные с образом жизни пациента, особенности течения и лечения основного заболевания, а также исходный уровень маркеров прямого повреждения миокарда и NT-proBNP. На основании корреляционного анализа определено, что у больных с ИнЛ наибольший вклад в повышение уровня NT-proBNP после первого курса ПХТ вносят возраст старше 65 лет ( $R=0,44$ ,  $p=0,0009$ ), стадия АГ ( $r=0,42$ ,  $p=0,002$ ), исходное повышение уровня NT-proBNP более 51,63 пмоль/л ( $R=0,29$ ,  $p=0,03$ ) и повышение ИМТ более 30 мг/м<sup>2</sup> ( $R=0,29$ ,  $p=0,033$ ).

Необходимо отметить, что наличие ФП и ИМ (в анамнезе) значимо не коррелировало с уровнем прироста концентрации NT-proBNP после первого курса ПХТ.

Также известно, что повышение ИМТ занижает концентрацию NT-proBNP. Однако, полученный в ходе работы результат объясняется, вероятнее всего тем, что масса тела используется для расчета площади его поверхности, на которую рассчитываются вводимые дозы цитостатиков. В связи с этим, несомненно, что более высокое значение ИМТ влечет за собой применение больших доз цитостатических препаратов, а значит может усиливать кардиотоксический эффект ПХТ. Подробные результаты анализа и присвоенные им эмпирические значения балльной оценки возможных факторов риска кардиотоксичности у пациентов с ИнЛ отражены в Таблице 3.27.

Таблица 3.27 – Значимость факторов риска развития ранней кардиотоксичности у пациентов с ИнЛ при проведении ПХТ

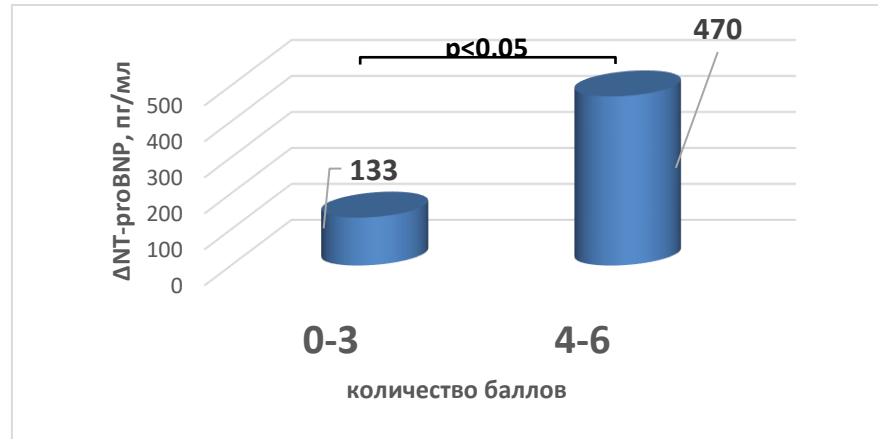
Показатель	Значение коэффициента корреляции для $\Delta$ NT-proBNP	Статистическая значимость	Балл
Возраст (> 65 лет)	0,44	0,0009 <sup>A</sup>	2

АГ в анамнезе	0,42	0,002 <sup>А</sup>	2
Исходный уровень NT-proBNP (>51,63 пг/мл)	0,29	0,03 <sup>А</sup>	1
ИМТ (>30 кг/м <sup>2</sup> )	0,29	0,03 <sup>А</sup>	1
Пол	-0,04	0,78 <sup>Б</sup>	0
Курение	-0,13	0,330 <sup>Б</sup>	0
ИМ в анамнезе	0,05	0,71 <sup>Б</sup>	0
ФП в анамнезе	0,15	0,27 <sup>Б</sup>	0
Стадия ИнЛ	0,04	0,76 <sup>А</sup>	0
Наличие В-симптомов	0,09	0,48 <sup>А</sup>	0
АА в курсе ПХТ	-0,15	0,29 <sup>Б</sup>	0
Исходный уровень Hb, г/л	-0,02	0,91 <sup>А</sup>	0
Исходный уровень сTnI, нг/мл	-0,02	0,87 <sup>А</sup>	0
Исходный уровень hs-cTnI, нг/мл	0,05	0,75 <sup>А</sup>	0
Исходный уровень h-FABP, нг/мл	0,17	0,23 <sup>А</sup>	0
Исходный уровень VCAM – 1, нг/мл	0,06	0,65 <sup>А</sup>	0
Исходный уровень RI, %	0,17	0,24 <sup>А</sup>	0
Исходный уровень ИО	0,09	0,56 <sup>А</sup>	0
Исходный уровень ППК, %	0,13	0,34 <sup>А</sup>	0

А – статистическая значимость оценена с применением ранговой корреляции Спирмена, Б - статистическая значимость оценена с применением точечно-бисериальной корреляции

На основании проведенной градации анализируемых параметров было выявлено следующее: пациенты, набравшие 0-3 балла – 36 человек (69,2%) – продемонстрировали средний прирост NT-proBNP после первого курса ПХТ на

133±1,56 пг/мл, а набравшие 4-6 баллов - 16 пациентов (30,8%) - на 470,75±0,79 пг/мл. Данная разница средних значений прироста NT-proBNP была статистически значимой ( $p<0,05$ ) (Рисунок 22).



*Рисунок 22 – Значение  $\Delta$  NT-proBNP в зависимости от комплексной оценки факторов риска кардиотоксичности у пациентов Группы 1*

Данный анализ позволяет сделать вывод о том, что подобная стратификация риска помогает распределить пациентов с низкой (0-3 балла) и высокой (5-6 баллов) степенью вероятности увеличения концентрации NT-proBNP в самом начале ПХТ, а значит, выделить группу пациентов, требующих пристального контроля со стороны кардиолога для своевременной профилактики, диагностики и коррекции кардиоваскулотоксических осложнений.

### 3.5. Отдаленный анализ клинических исходов

Согласно дизайну исследования, пациентам Группы 1 проведен анализ отдаленных клинических исходов в среднем, через 2 года (от 1,5 до 2,5 лет) после окончания программной ПХТ ИнЛ. Проведена оценка следующих конечных точек: летальность, не связанная ССЗ, и комбинированная точка: сердечно-сосудистая смертность/кардиотоксичность. Критериями комбинированной точки, помимо смерти от сердечно-сосудистого события, были частота госпитализации в кардиологическое отделение, необходимость амбулаторной коррекции терапии ССЗ, а также возникновение одышки/стенокардии/НРС, в том числе без обращения

за специализированной помощью. Необходимо отметить, что однозначно оценить вклад введенных цитостатиков в отдаленный клинический исход в рамках данного исследования невозможно, однако факт их влияния на формирование полученных результатов не вызывает сомнений.

В ходе анализа было определено, что, в целом, общая летальность в Группе 1 составила 17 пациентов (32,69%). При этом от прогрессии ИнЛ и инфекционных осложнений умерло 14 человек (26,9%). Комбинированная конечная точка составила 12 пациентов (23,08%), из которых от сердечно-сосудистого события умерло 3 (5,77%). Сравнение данных параметров в Группе 1 между пациентами, имеющими высокий (4-6 баллов) и низкий (0-3 балла) риск развития ранней кардиотоксичности отражены на Рисунке 23.



*Рисунок 23 – Анализ клинических исходов у пациентов Группы 1, в зависимости от стратификации риска развития ранней кардиотоксичности*

Из представленных данных видно, что у пациентов, набравших до начала ПХТ 0-3 балла, более чем в 5 раз выше общая выживаемость, в том числе без развития каких-либо сердечно-сосудистых событий в отдаленные сроки после окончания ПХТ (p<0,05). Практически в 3 раза ниже был показатель летальности от прогрессии ИнЛ и инфекционных осложнений в подгруппе пациентов, набравших исходно 0-3 баллов (p<0,05). Критериям комбинированной конечной точки соответствовало по 6 пациентов в подгруппах, что составило 37,5% в

подгруппе высокого риска и 16,7% в подгруппе низкого риска ( $p>0,05$ ), при этом ССЗ явилось причиной смерти у 2 пациентов (12,5%), набравших 4-6 баллов до начала ПХТ и 1 больного (2,8%) имевшего исходно 0-3 балла. Статистический анализ показателей комбинированной конечной точки не выявил значимых различий согласно точному критерию Фишера ( $p>0,05$ ), что может объясняться малым размером выборки и требует дальнейшего изучения.

### 3.6. Клинический пример

Больная С., 71 года, наблюдалась в гематологическом отделении УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) с диагнозом: Лимфома из клеток маргинальной зоны IVA стадии с поражением периферических, внутрибрюшных, внутригрудных лимфоузлов, селезенки, костного мозга. Гипертоническая болезнь III стадии, 2 степени повышения артериального давления, очень высокого риска ССО. Дислипидемия. Атеросклероз аорты.

При осмотре предъявляла жалобы на выраженную слабость, ночную потливость (требующую смены белья до 2-х раз за ночь), увеличение шейных лимфоузлов.

При обследовании выявлена генерализованная лимфаденопатия – увеличение шейных, подмышечных, внутригрудных и забрюшинных лимфоузлов более 4 см, увеличение размеров селезенки до 140\*60 мм (норма 120\*60 мм). При гистологическом и ИГХ-исследовании биопсированного шейного лимфатического узла верифицирован диагноз лимфомы из клеток маргинальной зоны, при проведении трепанобиопсии костного мозга выявлено специфическое поражение при лимфоме. Из анамнеза известно, что длительное время страдает АГ. Регулярно принимает бисопролол 5мг, эналаприл 10мг, индапамид 2,5 мг, аторвастатин 20 мг, аспирин 100 мг. Пациентка не курит, ранее не отмечала НРС, не страдает СД, ИМТ 29.

В соответствии с «Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний» [141] пациентке начата ПХТ по

протоколу R-COP (ритуксимаб, циклофосфан, винкристин, преднизолон), в процессе проведения которого клинических проявлений кардиотоксичности не зафиксировано. Динамика лабораторных параметров отражена в Таблице 3.28.

Таблица 3.28 - Динамика исследуемых параметров пациентки С. до и после первого курса полихимиотерапии

Показатель	До ПХТ	После ПХТ
<b>Динамика стандартных лабораторных тестов</b>		
Лейкоциты, норма 4,0-9,0*10 <sup>9</sup> клеток/л	9,8	6,4
АЧН, норма 2,1-8,9*10 <sup>9</sup> клеток/л	4,6	3,5
Гемоглобин, норма 120-160 г/л	110	112
Тромбоциты, норма 180-320 *10 <sup>9</sup> клеток/л	179	168
Уровень глюкозы, норма 3,3-5,5 ммоль/л	5,2	5,7
Уровень креатинина, норма 53,0-97,0 мкмоль/л	68,41	71,3
СКФ MDRD, норма 80-120 мл/мин	77	74
Уровень общего холестерина, норма 3,2-5,6 ммоль/л	4,45	5,7
Уровень триглицеридов, норма 0,41-1,7 ммоль/л	0,42	0,56
Уровень ЛПНП, норма 2,0-4,2 ммоль/л	3,2	3,9
Уровень ЛПОНП, норма 0,19-0,77 ммоль/л	0,5	1,02
<b>Динамика островоспалительных тестов</b>		
СОЭ, норма 2-16 мм/час (по Панченкову)	8	3
ЛДГ, норма 240-480 ед/л	443	364
α2-глобулин, норма 7,1-11,8 %	10,5	9,8
Фибриноген, норма 1,8-4,0 г/л	3,88	3,02
СРБ, норма 0-0,8 мг/дл	0,4	0,1
<b>Динамика маркеров прямого повреждения миокарда и NT-proBNP</b>		
cTnI, норма 0,03-50 нг/мл	0,79	0,79
hs-cTnI, норма 0,001 – 50 нг/мл	0,016	0,016
h-FABP, норма до 1,6 нг/мл	1,4	0,8
NT-proBNP, норма до 125 пг/мл	25,38	474,25



Динамика параметров дисфункции эндотелия		
VCAM-1, норма 400,6-1340,8 нг/мл	7277	2947
RI, норма < 30%	38	34
ИО, норма > 1,8	1,3	1,6
SI, 5-8 м/с	6,3	5,1
ППК, норма 92,5%±5,3%	88,1	92,5
ПКСп, норма 53 кап/мм <sup>2</sup>	35	36
ПКСрг, норма 87 кап/мм <sup>2</sup>	37	37
ПКСво, норма 59 кап/мм <sup>2</sup>	42	40

Таким образом, в процессе обследования у пациентки перед началом ПХТ выявлены анемия и тенденция к тромбоцитопении. Уровни маркеров прямого повреждения миокарда и NT-proBNP перед началом ПХТ были в пределах нормы. Также выявлены лабораторные и структурно-функциональные нарушения параметров, отражающих ЭД на различных уровнях сосудистого русла, имеющих улучшение в процессе специфической терапии. Значимой динамики маркеров прямого повреждения миокарда после первого курса ПХТ не отмечено. Согласно шкале оценки ранней кардиотоксичности, разработанной в ходе исследования, сумма баллов была равна 4 (возраст + АГ), при этом прирост NT-proBNP составил 448,87 пг/мл. В процессе динамического контроля пациентка дважды госпитализировалась в отделение кардиологии №1 УКБ № 1 ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) в связи с нестабильностью АД, требующей коррекции терапии.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Заболеваемость НХЛ, в структуру которых входят также ИнЛ, сохраняется высокой на протяжении ряд лет. Более 125 тысяч человек в России имеют верифицированный диагноз ЛПЗ, из них 59,5% наблюдаются у онколога более 5 лет [32]. Очевидно, что применение современных программ ПХТ в лечении ИнЛ позволило увеличить продолжительность жизни этой группы пациентов [17, 162]. Однако в процессе последующего наблюдения у данной категории больных отмечается более частое развитие сердечно-сосудистой патологии [19]. Значимую роль в ее развитии играет кардиотоксическое действие противоопухолевых препаратов, но механизмы реализации данных осложнений до конца не ясны. Наряду с этим доказано, что, одним из важных патогенетических факторов в развитии кардиальной патологии является ЭД [7], к которой, по сообщению ряда авторов может приводить также проведение ПХТ при лечении онкологического заболевания [73, 74]. В связи с этим можно предположить, что развитие ЭД на фоне ПХТ, может вносить определенный вклад в повышение риска развития ССЗ и у пациентов с ИнЛ, получающими ПХТ. Согласно данному предположению было проведено исследование по изучению динамики маркеров повреждения миокарда и показателей ЭД у пациентов с ИнЛ на фоне ПХТ. Включенные в данную работы маркеры соответствовали необходимым требованиям по чувствительности и специфичности, объективности и воспроизводимости параметра [8].

В представленной работе проведена оценка исходных показателей маркеров повреждения миокарда, состояния эндотелия и особенностей ремоделирования сосудов различного калибра у пациентов с ИнЛ при первичной диагностике ЛПЗ, оценена степень влияния характера течения заболевания на исходные параметры, а также изучена их динамика после проведения первого ПХТ. Проведен анализ связи специфических кардиальных биомаркеров с показателями ЭД, уровнем гемоглобина и показателями островоспалительных тестов, оценена динамика показателей липидного профиля, исследована динамика различных параметров ЭКГ. На основании полученных результатов разработана шкала оценки ранней

кардиотоксичности у пациентов с ИнЛ, позволяющая выявлять пациентов, требующих наблюдения кардиолога уже на первых этапах программной ПХТ для профилактики и своевременного лечения осложнений со стороны ССС, а также оценена прогностическая значимость динамики NT-proBNP для общей выживаемости в отдаленные сроки наблюдения после завершения ПХТ. Важно отметить, что аналогов подобной работе по комплексному изучению предикторов ранней кардиотоксичности ПХТ, судя по данным литературы, нет. Дополнительная научная ценность заключается также и в том, что исследований в этом направлении у пациентов с ЛПЗ крайне мало, и проводились они, преимущественно, на фоне А-С или высокодозных курсов ПХТ.

В исследовании приняли участие 77 пациентов с впервые диагностированными различными вариантами ИнЛ. Было включено 54 женщины (70,1%) и 23 мужчин (29,9%), средний возраст  $54,4 \pm 3,27$  лет. Согласно дизайну исследования, в последующем, 52 пациентам, имеющим показания к началу специфического лечения и включенным в Группу 1, проведен первый курс ПХТ. 25 человек, характер течения заболевания которых допускал динамического наблюдения, были включены в Группу 2. Медиана наблюдения при проведении первого курса ПХТ 10 дней. Включенным в исследование пациентам проводилось лабораторное обследование (общий анализ крови, оценка биохимических показателей плазмы крови с определением уровня креатинина, глюкозы, АЛТ, АСТ, Г-ГТ, ЩФ, данных липидного профиля, ЛДГ, уровня общего белка и электрофореза белков сыворотки, электролитов ( $K^+$ ,  $Na^+$ ); оценка показателей островоспалительных тестов (СРБ, фибриноген), а также специфическая лабораторная диагностика – определение концентрации маркеров h-FABP, cTnI и hs-cTnI, NT-proBNP, VCAM-1. Инструментальное обследование для оценки кардиоваскулотоксичности включало оценку параметров ЭКГ, а также проведение ФПГ и КВК. Трансторакальная Эхо-КГ и/или Speckle-tracking Эхо-КГ не проводилась, поскольку выявление значимой динамики параметров данного метода исследования за один курс ПХТ представляется маловероятным. Лабораторно-инструментальное обследование проводилось исходно всем

пациентам в обеих группах (Т1), что позволило сделать заключение о влиянии характера течения заболевания на изучаемые показатели. Далее в Группе 1 - через 6 часов после введения АА (если они входили в программу лечения) оценивались маркеры повреждения миокарда и NT-proBNP (Т2), а после завершения курса ПХТ (Т3) оценены все исследуемые параметры. В последующем пациентам Группы 1 проведен анализ клинических исходов в сроки от 1,5 до 2,5 лет после окончания программной ПХТ ИнЛ.

#### 4.1. Лабораторные показатели N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида и маркеров повреждения миокарда при исходном измерении и в процессе первого курса полихимиотерапии

В процессе исследования уровни маркеров прямого повреждения миокарда (h-FABP, cTnI и hs-cTnI) оставались в пределах референтных значений, как при первичном измерении (в точке Т1) у пациентов обеих групп, так и в последующих контрольных точках – Т2 и Т3 после 1 курса терапии у пациентов Группы 1. В целом, полученные данные сопоставимы с результатами ранее проводимых исследований по изучению кардиотоксичности ПХТ. Так, по данным литературы, повышение уровня тропонинов в процессе проводимой ПХТ выше референтных значений в среднем встречается у 10% - 33% исследуемых [163, 164]. В приводимых результатах цитируемых авторов, оценка динамики маркеров прямого повреждения миокарда, в основном, проводится до и после завершения программной терапии, состоящей из 6-8 курсов цитостатического лечения, часто включающего АА, суммарная концентрация которых за данный период наблюдения приближается к критическим значениям. Вероятно, полученные в ходе данной работы результаты могут быть объяснены более коротким периодом наблюдения за пациентами, и, в соответствии с этим, меньшими введенными суммарными дозировками цитостатических препаратов за один курс ПХТ. Так же можно предположить, что более низкая чувствительность тропонинов может подтверждать гипотезу некоронарогенного повреждения миокарда при проведении химиотерапии. По данным литературы, максимальные концентрации данных

маркеров достигают пиковых значений не в первые часы, как при ОКС, а к седьмым суткам и могут сохраняться повышенными до 90 дней после завершения введения цитостатиков, что подтверждается исследованиями Колесниковой Д. и Cardinale D. с соавторами [165-167]. Учитывая полученные результаты динамики маркеров повреждения миокарда можно сделать вывод, что некроза кардиомиоцитов у изученных пациентов не происходило.

Несмотря на сохраняющиеся референтные нормы, колебания концентрации маркеров прямого повреждения миокарда у исследуемых пациентов Группы 1 в процессе терапии были разнонаправленными, при этом увеличение уровня маркера h-FABP коррелировало с возрастом пациентов ( $R=0,6$ ), а повышение сTnI с введением АА ( $R=0,7$ ), как и в ряде других исследований по изучению кардиотоксического влияния ПХТ при лечении пациентов с ЛХ, РМЖ [168-171], хотя статистически значимыми данные ассоциации не были.

Оценка динамики средних значений вышеуказанных маркеров показала тенденцию к снижению концентрации h-FABP на 20,8% ( $p=0,061$ ). Необходимо отметить, что в доступной литературе нет работ, изучающих причины снижения концентрации данного маркера, поскольку принципиальное значение в неотложной кардиологии имеет факт повышения h-FABP, отражающего некроз кардиомиоцита, т.е. в плазме крови детектируется его свободная фракция. В случае связывания молекулы данного белка с жирными кислотами происходит снижение концентрации маркера. Согласно результатам работы, после курса ПХТ значимо повысилась концентрация общего холестерина и проатерогенных липопопротеидов, в связи с чем можно также предполагать и повышение концентрации свободных жирных кислот, что может отмечаться под действием ГКС [172], вероятно, именно это и привело к снижению концентрации свободной молекулы h-FABP в ходе работы. Безусловно, данный факт требует дальнейшего изучения.

При изучении динамики уровня NT-proBNP выявлено, что перед началом ПХТ у пациентов с ИнЛ в обеих исследуемых группах, определяется значимое повышение среднего значения концентрации маркера ( $p<0,001$ ) по сравнению со

значением здоровых добровольцев (согласно данным тест-системы производителя), в ходе работы зафиксирован значимый рост концентрации NT-proBNP в 2 раза после окончания курса ПХТ. Согласно рекомендациям ЕОК 2020 года, целесообразно определение уровня NT-proBNP до начала ПХТ. Это помогает выявлять группу пациентов, требующих в последующем пристального динамического наблюдения для исключения развития КОс. По-прежнему дискуссионными остаются вопросы сроков повторных определений уровня маркера и прогностической значимости повышения NT-proBNP для последующего развития сердечной недостаточности после проведенной ПХТ [8].

Анализ результатов ранее проведенных исследований показал, что, в основном, оценка динамики NT-proBNP, как и оценка динамики маркеров прямого повреждения, проводились на фоне А-С курсов ПХТ и длительного периода наблюдения за пациентами [137, 174]. При этом, ряд исследователей свидетельствуют о прогностической значимости повышения NT-proBNP в развитии СН после окончания терапии, тогда как результаты других исследовательских групп ее не подтверждают. Так, Ferraro M. с соавторами доказали, что исходный уровень NT-proBNP является точным предиктором антрациклиновой кардиотоксичности у пациентов с ЛХ. Конкурирующий анализ рисков (кардиотоксичность и смерть) показал значительное повышение риска развития кардиотоксичности у пациентов с NT-proBNP > 600 пг/мл. При этом, кумулятивная заболеваемость кардиомиопатией возрастала при наблюдении за пациентами в течении первых двух лет, а в последующем не менялась, и составляла 7,1% через 12 месяцев, а через 2 года и 5 лет наблюдения была одинаковой - 14,8% ( $P < 0,012$ ) [173]. Увеличение летальности при уровне NT-proBNP более 901,25 пг/мл выявлено так же при лечении пациентов с НХЛ в исследовании Gimeno E. с соавторами [128].

С другой стороны, по результатам Garrone Or. с соавторами повышение уровня NT-proBNP, у пациенток, перенесших химиотерапию по поводу РМЖ, не всегда коррелировало с последующим снижением фракции выброса ЛЖ через 5, 16, 28 и 40 месяцев наблюдения после завершения лечения [174]. Похожие выводы

сделаны в исследовании Sawaya H. у пациенток, получавших ПХТ по поводу той же локализации онкологического процесса [127]. Результаты исследования Adedayo A. с соавторами так же определили отсутствие корреляционной связи между повышенным значением NT-proBNP и последующим снижением фракции выброса ЛЖ у пациентов, получающих ПХТ по поводу РМЖ [175].

Возможной проблемой в оценке прогностической роли NT-proBNP является тот факт, что есть ряд не кардиологических заболеваний и физиологических состояний, влияющих на уровень данного маркера. Так, с возрастом отмечается повышение концентрации NT-proBNP без клинически явной СН [176]. Повышение маркера так же отмечается при почечной недостаточности [177], ТЭЛА [178] или первичной легочной гипертензии [179]. Так же, среди пациентов с пограничными уровнями NT-proBNP, наблюдается высокий процент наличия диастолической СН. Показано, что у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ и содержанием в крови NT-proBNP > 220 пг/мл вероятность наличия диастолической дисфункции ЛЖ составляет 80% [180-182].

Таким образом, исходное повышение NT-proBNP у пациентов с ИнЛ может объясняться их возрастом, наличием анемии на фоне основного заболевания, показателями СКФ, а также признаками миокардиальной дисфункции, без клинических признаков ХСН, обусловленной сопутствующими ССЗ. Многофакторность исходного повышения NT-proBNP подтверждается отсутствием значимых различий в среднем значении маркера между пациентами с наличием и без ССЗ. Таким образом, полученные в ходе данной работы результаты измерения NT-proBNP определяют необходимость более глубокого обследования пациентов перед началом лечения. Проведение первого курса ПХТ, вероятно, не приводит к значимому некрозу кардиомиоцитов, в связи с чем концентрация маркеров прямого повреждения миокарда сохраняется в пределах нормальных значений, тогда как явления миокардиальной дисфункции продолжают усугубляться, что, вероятно, и лежит в основе реализации сердечно-сосудистых событий в дальнейшем. Необходимо отметить, что первый курс ПХТ у исследуемых пациентов не приводит к значимому ремоделированию сосудистого

русла с учетом отсутствия достоверной динамики структурно-функциональных параметров сосудистой стенки. Важно, что прирост концентрации NT-proBNP после первого курса ПХТ не зависит от факта применения АА, что определяет универсальность применения разработанной шкалы при оценке прогноза при применении стандартных курсов ПХТ ИнЛ. Повышение концентрации NT-proBNP, зафиксированное уже после первого курса ПХТ, справедливо использовать как предиктор риска развития кардиотоксичности ПХТ в целом. Т.е. нормальную концентрацию NT-proBNP целесообразно расценивать как показатель, указывающий на отсутствие признаков кардиотоксичности на данном этапе лечения, а повышение его концентрации следует трактовать как прогностический фактор ССО. Разработанная шкала оценки ранней кардиотоксичности поможет выделению группы пациентов, у которых, высоко вероятно, будет фиксироваться повышение уровня NT-proBNP в процессе ПХТ, и данный показатель, несмотря на дискуссии о специфичности этого маркера, требует более тщательного наблюдения и коррекции для своевременной профилактики развития кардиоваскулярных событий. Оценка значимости данной шкалы в прогнозе общей выживаемости пациентов с ИнЛ, безусловно, требует дальнейшего изучения на большем статистическом материале.

#### 4.2. Лабораторные и структурно-функциональные показатели дисфункции эндотелия при исходном измерении и в процессе первого курса полихимиотерапии

При анализе показателей ЭД, проведенного в данной работе, выявлено, что лабораторные и структурно-функциональные нарушения определяются еще до начала терапии: в Группе 1 уровень VCAM-1 выше верхней границы референтного значения встречался у 37 пациентов (71,4%), а в Группе 2 у 18 (72,7%). При этом средние значения маркера в обеих исследуемых группах статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превышали средние значения VCAM-1 в популяции здоровых добровольцев. Нарушение структурно-функционального состояния артериол (RI более 30%) было зафиксировано у 34 пациентов (66%) в Группе 1 и у 17



исследуемых (68%) в Группе 2, ИО < 1,8 зафиксирован у 23 пациентов (44,2%) и у 16 исследуемых (64%) соответственно. Структурные изменения микроциркуляции так же выявлялись исходно в обеих исследуемых группах, что подтверждалось снижением ПКС<sub>п</sub> до 38 кап/мм<sup>2</sup> (норма 53 кап/мм<sup>2</sup>), ПКС<sub>рп</sub> до 47,5 кап/мм<sup>2</sup> (норма 87 кап/мм<sup>2</sup>) ПКС<sub>во</sub> до 45,8 (норма 59 кап/мм<sup>2</sup>).

После 1 курса ПХТ зафиксировано улучшение лабораторных и некоторых инструментальных показателей, характеризующих функцию эндотелия, а именно достоверное снижение среднего значения VCAM-1 с  $4951 \pm 1297$  нг/мл до  $2617 \pm 742$  нг/мл, т.е. на  $2334 \pm 150$  нг/мл ( $p=0,035$ ), тогда как статистически значимой динамики параметров, исследуемых при ФПГ и КВК не определялось.

Результаты исследований, отражающих динамику лабораторных маркеров ЭД на фоне ПХТ подробно обсуждены в литературном обзоре и показывают разнонаправленные эффекты терапии [73, 74, 69]. Результаты инструментальных исследований, оценивающих структурно-функциональное состояние сосудов у онкологических пациентов после введения цитостатиков немногочисленны, но, в основном, выявляют усугубление ремоделирования сосудистой стенки. Так, в исследовании Кириченко Ю., оценивающей, в том числе, динамику показателей ФПГ и КВК у больных с раком желудка отмечается достоверное ухудшение значений индексов SI, RI, ИО, а также ППК после завершения ПХТ, что составило 6-7 месяцев наблюдения [184]. Похожие данные были получены также в исследовании Giordano P. при измерении FMD плечевой артерии у детей через 28 месяцев после завершения терапии ОЛЛ [75]. На основании имеющихся данных можно предположить, что структурно-функциональные изменения сосудов после введения цитостатиков формируются в более отдаленные сроки.

Полученные в ходе данной работы результаты лабораторно-инструментальных показателей ЭД при первичном измерении подтверждают предположение о наличии ремоделирования сосудистого русла, обусловленного в т.ч. исходным коморбидным статусом пациентов. Необходимо отметить, что при сопоставлении данных VCAM-1 в группах пациентов, различающихся лишь активностью основного заболевания, выявлено повышение маркера в группе,

имеющей более активный характер течения ИнЛ. Улучшение ряда параметров ЭД после первого курса ПХТ, вероятно, необходимо связывать не с «благоприятным» действием цитостатиков на клетки эндотелия, а со снижением выработки вазоконстрикторных пептидов из-за снижения активности опухолевого процесса в результате патогенетического лечения. Это косвенно также подтверждается снижением активности островоспалительных тестов. Исходя из полученных данных, можно предполагать роль самого ЛПЗ в развитии ЭД. Вместе с этим, можно полагать, что полученные результаты не исключают последующей роли ПХТ в усугублении ЭД и возможности развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с лимфомами. На такую возможность указывает исследование израильских ученых, в ходе которого наличие ЭД оценивалось по количеству ЭПК и их функции, путем измерения митохондриальной активности живых клеток у пациентов с впервые диагностированной ЛХ (до начала лечения), не имевших анамнеза ССЗ; у больных с той же нозологией, но, находящихся в ремиссии, достигнутой как минимум 2 года; в группе пациентов с сахарным диабетом и в клинически здоровой группе. Согласно современным представлениям ЭПК отвечают за поддержание функции эндотелия и формирование новых сосудов, а снижение количества ЭПК и нарушение их функции является независимым фактором риска ССЗ [84,85]. С помощью ИФА определялись клетки с фенотипом CD34(+)/VEGFR2(+) и CD133(+)/VEGFR2(+), что соответствует фенотипу ЭПК. Их уровни были, по данным авторов, достоверно выше у нелеченых пациентов с ЛХ, по сравнению с группой, находящейся в стадии ремиссии ( $p = 0,03$  и  $p = 0,005$  соответственно), у пациентов в стадии ремиссии по сравнению с пациентами с сахарным диабетом ( $p = 0,011$  и  $p < 0,001$  соответственно) и у пациентов в стадии ремиссии по сравнению со здоровыми лицами ( $p = 0,08$  и  $p = 0,003$  соответственно). Крайне важно, что в группах пациентов с ЛХ, помимо изменения количества ЭПК определялось нарушение их функции. По мнению исследователей, полученный результат нельзя объяснить следствием только злокачественного заболевания, так как в отличие от пациентов с впервые диагностированной ЛХ, у пациентов в ремиссии, активности опухолевого процесса не было в течение как минимум 2 лет.

В то же время, полученный результат не был следствием только токсического влияния химиотерапии и облучения на ССС, поскольку, в отличие от группы пациентов в ремиссии, недавно диагностированные пациенты еще не проходили лечение. Поэтому очевидным является факт сочетанного воздействия ЛПЗ и ПХТ на функцию эндотелия. Вероятно, злокачественная опухоль вызывает первый пик ЭД. Снижение количества ЭПК косвенно отражает ремиссию; однако ПХТ не способствует нормализации исходного количества и функции циркулирующих ЭПК, что в последующем и может усугублять ЭД и увеличивать риск развития ССЗ [185].

При изучении корреляции выявлена значимая отрицательная ассоциация между возрастом и ИО, а также положительная связь средней силы между уровнем VCAM-1 и параметрами как доказанных сердечно-сосудистых факторов риска (возраст ( $p=0,048$ ), уровень глюкозы ( $p=0,04$ )), так и стадией ИнЛ ( $p=0,036$ ). Полученные данные еще раз подтверждают роль самого ЛПЗ в развитии ЭД.

#### 4.3. Оценка показателей острофазовой активности в исследуемых группах и их динамика после первого курса ПХТ

В процессе исследования для изучения активности островоспалительных тестов проводилась оценка уровней СОЭ, фибриногена, ЛДГ, СРБ,  $\alpha 2$ -глобулина, абсолютного числа нейтрофилов. При анализе средних в группах отмечалось повышение СОЭ и СРБ по сравнению с верхней границей нормы референтных значений: 17,08 мм/час и 1,66 мг/дл в Группе 1, 15,71 мм/час и 1,14 мг/дл в Группе 2. Анализ данных после завершения одного цикла ПХТ, показал снижение активности острофазовых показателей, что подтверждается отрицательной разницей средних значений первичных и повторных измерений. При этом, динамика СОЭ и ЛДГ в процессе терапии была статистически значимой ( $p(\text{СОЭ})=0,027$ ;  $p(\text{ЛДГ})=0,026$ ). Снижение абсолютного числа нейтрофилов за время лечения было статистически незначимым ( $p=0,36$ ). Четкой корреляции между вышеописанными показателями и уровнем VCAM-1 не получено. Необходимо отметить, что у 9 пациентов (18%) в процессе одного курса терапии

динамика показателей островоспалительных тестов была отрицательной, значение VCAM-1 так же повышалось. Данная динамика лабораторных показателей клинически сочеталась с плохим противоопухолевым ответом на лечение. Этот факт может свидетельствовать в пользу заключения о связи ЭД с активностью ЛПЗ. Согласно проведенным ранее исследованиям [78], воспалительный процесс (любой этиологии) провоцирует повышенный синтез нейтрофилов, провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, TNF- $\alpha$ , что, в свою очередь, ослабляет активность эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), тем самым снижая доступность NO (вазодилататор) и увеличивая концентрацию ET-1 (вазоконстриктор), который ослабляет процесс эндотелий-зависимой вазодилатации. Уменьшение вазодилатации вызывает большее повреждение кровеносного сосуда, создавая благоприятные условия для атеросклеротического процесса и образования тромбов, и, как следствие, реализации сердечно-сосудистых событий. Т.е. высокая активность островоспалительных тестов на фоне ЛПЗ еще раз подтверждает его возможную самостоятельную роль в увеличении рисков развития кардиальных осложнений за счет развития ЭД.

#### 4.4. Оценка уровня гемоглобина и показателей холестерина обмена в исследуемых группах и их динамика в процессе терапии

Предполагая наличие дополнительных факторов, увеличивающих риск развития КОс, была изучена динамика уровня гемоглобина и холестерина обмена у исследуемых пациентов.

В ходе первичного анализа у пациентов Группы 1 зафиксирована анемия легкой степени, связанная с наличием ИнЛ. После первого курса ПХТ отмечено повышение среднего содержания гемоглобина на 12,2% ( $p=0,09$ ). Можно предполагать, что данный факт объясняется снижением активности островоспалительных тестов и нормализацией метаболизма железа у исследуемых пациентов.

Значимая роль анемии в развитии кардиотоксичности у пациентов с различными опухолевыми заболеваниями известна и доказана рядом

исследований. Так в работе Garrone Or. с соавторами было определено, что снижение фракции выброса ЛЖ в конце курсового лечения пациенток с РМЖ ниже 53% или концентрации гемоглобина более чем на 3,3 г/л в месяц, определяет отношение шансов последующей кардиотоксичности в течении 3-х лет наблюдения как 37,3% и 18% соответственно. Специфичность этих двух параметров составила 93,3% и 80%, тогда как чувствительность составляла 90,9% и 81,2% соответственно [174]. В связи с этим, мониторинг данных показателей, по мнению исследователей, является существенным методом оценки влияния ПХТ на сердечную деятельность и необходим для выявления пациентов с высоким риском развития ХСН. Важная роль анемии, как частого осложнения гематологических опухолей, отражена в нескольких исследованиях. Так, Hsien-Yuan Ch. было показано, что у пациентов с различными вариантами ЛПЗ при снижении уровня гемоглобина менее 11 г/дл достоверно чаще ( $p=0,02$ ) выявлялись различные сердечно-сосудистые события, а именно СН, нарушения проводимости, гипертония, тромботические осложнения и ишемия миокарда [108]. Прогностическая значимость анемии определена в исследовании Емелиной Е. у пациентов с НХЛ на фоне А-С курсов ПХТ. Автором показано, что уровень гемоглобина менее 11,7 г/дл служит предиктором развития СН в отдаленном периоде после ПХТ [186]. Несмотря на имеющиеся результаты, уровень гемоглобина не включен в базовую оценку риска кардиотоксичности ни одной из применяемых на сегодняшний день шкал. В ходе данной работы значимой ассоциации уровня гемоглобина с исследуемыми кардиальными маркерами и степенью прироста NT-proBNP не определено, что, вероятно может объясняться отсутствием экстремально низких значений уровня гемоглобина у исследуемой когорты. Наиболее важным аспектом анализа является отрицательное значение полученных корреляций. Т.е. более низкие значения уровня гемоглобина сопровождаются более высокими значениями исходных уровней кардиальных маркеров, в т.ч. NT-proBNP, а значит уровень гемоглобина будет косвенно учитываться в оценке рисков КОс у пациентов с ИнЛ при проведении стратификации согласно созданной шкале. Очевидно, что имеющиеся данные о

неблагоприятном действии низкого уровня гемоглобина на миокард требуют коррекции анемического синдрома у пациентов с ИнЛ при проведении ПХТ.

Интересной находкой оказались результаты анализа показателей липидного обмена у пациентов в процессе первого курса ПХТ, изначально не входившего в задачи исследования. Так, исходные значения уровней холестерина и липопротеидов находились в пределах референтных значений. Проведение курса ПХТ показало следующую динамику: с одной стороны, был выявлен статистически значимый рост показателей атерогенных липидов у пациентов - уровень триглицеридов повысился на  $0,2 \pm 0,072$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), уровень ЛПОНП повысился на  $0,19 \pm 0,037$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), с другой стороны – значение ЛПВП также статистически значимо повысилось на  $0,4 \pm 0,026$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). При проведении корреляционного анализа выявлена значимая прямая положительная связь средней силы ( $r = 0,6$ ,  $p = 0,031$ ) между уровнями VCAM-1 и холестерина, что еще раз подтверждает важную роль нарушения липидного обмена в развитии ЭД и последующем развитии ССЗ.

По имеющимся данным в литературе можно определить две тенденции в изучении показателей липидного профиля у пациентов с ЛПЗ: первая выявляет достоверный рост атерогенных липидов на фоне ПХТ, вторая основывается на оценке значимости исходного уровня ЛПВП и их роли в процессе противоопухолевого лечения.

Подтверждением первого направления являются результаты исследований Желобова В. [187] у пациентов с ОЛЛ. Интересно, что автором высказывается предположение о том, что повышение уровня атерогенных липидов является положительным прогностическим маркером течения основного заболевания, поскольку цитостатиками блокируется катаболический опухолевый процесс и это приводит к восстановлению липидсинтезирующей функции печени. Так же рост уровня атерогенных липидов на фоне проводимой ПХТ подтвердила в исследовании Чернышова А. с соавторами [188] в группе больных с ЛХ и Serelova M. с соавт. [189] при изучении пациентов с этой же нозологией, но уже через 10 лет после окончания терапии. Отдаленные результаты наблюдения показывают, что у

пациентов, излечившихся от гемобластоза, выявляется достоверное ухудшение показателей липидного профиля по уровням триглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПНП по сравнению с таковым в контрольной группе здоровых людей. Так же у пациентов в ремиссии ЛХ при ультразвукографическом исследовании общих сонных артерий выявлена более высокая распространенность атеросклеротических бляшек ( $p = 0,0009$ ) и большая толщина интима-медиа ( $p < 0,0001$ ).

Анализируя полученные результаты в ходе данной работы необходимо отметить, у пациентов исследуемой группы не отменялись статины, не развивался холестатический или нефротический синдром, следствием которых может быть быстрое нарушение показателей липидного обмена. Можно предполагать, что зафиксированная атерогенная дислипидемия явилась следствием ятрогенного гиперкортицизма на фоне применения ГКС в программах ПХТ у 38 пациентов (73,1%), поскольку факт их приема коррелировал с уровнем холестерина после первого курса терапии ( $R=0,3$ ,  $p=0,069$ ). Учитывая среднюю длительность системного применения данной группы препаратов около полугода при программной терапии ИнЛ, данный механизм может быть значимым в реализации ССО.

Сопоставляя результаты данной работы, а также ранее полученные данные, следует полагать, что повышение уровня атерогенных липидов, возникающее на ранних этапах цитостатического лечения может свидетельствовать о благоприятном эффекте лечения, однако в дальнейшем становится неблагоприятным фактором т.к. в отдаленные сроки может приводить к развитию атеросклероза, лежащего в основе патогенеза ССЗ. В связи с этим можно предполагать, что профилактические мероприятия, направленные на коррекцию данных показателей при ПХТ смогут уменьшить развитие кардиальных осложнений.

Вместе с этим, ряд исследователей считает, что большую терапевтическую значимость имеет оценка концентрации ЛПВП, которые обладают кардиопротективным эффектом. Ранее полагали, что ЛПВП участвуют в

профилактике ССО опосредованно, за счет снижения риска развития атеросклероза. Однако в последнее время активно изучается их прямой кардиопротективный эффект. Например, было показано, что лечение ЛПВП защищает сердце (*in vivo* и *ex vivo*) и изолированные кардиомиоциты от ишемии и реперфузии при травме и инфаркте миокарда [190,191].

Недавние исследования с использованием изолированных кардиомиоцитов в культуре [192-195] и на доклинических моделях на животных демонстрируют, что ЛПВП способны защищать кардиомиоциты от апоптоза и некроза, в том числе, индуцированного ПХТ с использованием доксорубина [196-198], а также и другими цитотоксическими факторами, такими как гипоксия и дефицит глюкозы.

В связи с вышеизложенным, новыми научными направлениями по уменьшению кардиотоксических эффектов цитостатического лечения являются методы разработки таргетной терапии, с использованием в качестве проводников лекарственных препаратов восстановленные нано-частицы ЛПВП [199].

#### 4.5. Оценка показателей ЭКГ в исследуемых группах и их динамика в процессе терапии

В процессе исследования пациентам проводилась инструментальная оценка основных электрофизиологических показателей посредством ЭКГ. Важно, что перед началом терапии у пациентов с ИнЛ выявляются исходные отклонения параметров, наиболее часто – наджелудочковые НРС зафиксированы у 25 пациентов (47,6%), а также нарушение внутрижелудочковой проводимости у 15 пациентов (29,5%). Проведение 1 курса ПХТ вызывает увеличение частоты данных отклонений: НРС определялось уже у 35 пациентов (57,7%) а нарушения проводимости у 27 (51,9%), хотя данная динамика было статистически незначимой ( $p>0,05$ ).

Полученные результаты сопоставимы с результатами ранее проведенных исследований. В ряде работ показано, что исходные отклонения показателей ЭКГ часто встречаются у пациентов, которым в последующем предстоит лечение по поводу онкологического процесса различной локализации [200-201]. Данные



результаты, вероятно, объясняются тем, что злокачественные заболевания, в том числе ИнЛ, чаще развивается у лиц старшей возрастной группы. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, введение противоопухолевых препаратов любого класса приводит к увеличению частоты различных нарушений ритма сердца [202]. Однако однозначно проаритмогенные механизмы еще не определены, но, безусловно, носят комплексный характер. Считается, что они могут быть результатом прямого электрофизиологического эффекта в результате электролитных нарушений или быть следствием изменения структуры и функции сердца, включая миокардиальную ишемию и СН, которые и создают аритмогенный субстрат.

Таким образом, в представленной работе проведен комплексный анализ возможных механизмов реализации кардиоваскулотоксичности противоопухолевой терапии, оценены параметры ее раннего проявления в процессе одного курса ПХТ: изучена динамика маркеров повреждения миокарда, лабораторные и инструментальные параметры ЭД, динамика общеклинических лабораторных тестов, а именно островоспалительных показателей, уровня гемоглобина, показателей липидного обмена и ЭКГ. Проведен анализ корреляций между вышеуказанными параметрами. На основании полученных данных разработана универсальная шкала оценки рисков развития КОс на начальных этапах ПХТ ИнЛ, независимо от факта введения АА, определена роль ГКС в реализации данных осложнений. Изучена прогностическая значимость данной шкалы на показатели общей выживаемости и частоту развития КОс в отдаленные сроки окончания ПХТ.

В доступной отечественной и зарубежной литературе аналогов данной работе не описано. Полученные результаты углубили и расширили понимание механизмов кардиоваскулотоксичности у пациентов с ИнЛ при проведении ПХТ. Выявлено, что наиболее ранним маркером, отражающим миокардиальную дисфункцию уже после первого курса ПХТ является NT-proBNP, определена вероятная роль самого ЛПЗ в развитии КОс, т.к. его наличие приводит к самостоятельному развитию ЭД. Под действием ПХТ отмечено уменьшение

активности неспецифических воспалительных тестов и, возможно, провоспалительных цитокинов, сопровождающих ИнЛ, что привело к улучшению показателей ЭД, которая играет важную патогенетическую роль в реализации кардиальных событий.

Научная и социально-экономическая значимость данной работы определяются тем, что полученные результаты могут быть применены в разработке оптимальных рекомендаций по мониторингу и своевременному выявлению ССО при ПХТ, что в свою очередь, позволит проводить их своевременную профилактику и лечение, поможет в клинической практике выбирать оптимальные схемы терапии и, при необходимости, проводить их коррекцию у больных с ИнЛ. Данный подход поможет улучшить качество и продолжительность жизни этой категории пациентов, а также снизить затраты на их ведение. Кроме того, результаты данной работы формируют предпосылки для дальнейших исследований по реализации и мониторингу КОс у других групп пациентов с злокачественными заболеваниями системы крови.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ССЗ являются ведущей причиной смертности во всем мире [203]. Согласно данным демографической статистики в 2019 году каждая вторая смерть жителя России вызвана кардиоваскулярной патологией. Второе место среди причин летальных исходов занимает онкопатология, на долю которой приходится 16,4% от общей смертности россиян [204]. Применение методов ранней диагностики и современных комплексных подходов в лечении онкологических заболеваний, в ряде случаев, позволяет увеличивать продолжительность жизни этой категории больных, что в полной мере актуально для пациентов с ИнЛ [39,40]. Однако на фоне достижения стойких, длительных ремиссий злокачественного заболевания у пациентов отмечается увеличение частоты развития СС-событий [43], что связано не только с реализацией доказанных факторов риска ССЗ и усугублением течения исходной кардиоваскулярной патологии, но и с кардиоваскулотоксическим действием ПХТ. На сегодняшний день доказано, что применение любого класса цитостатиков для лечения ИнЛ может оказывать неблагоприятное воздействие на ССС, что, в целом, определяется термином кардиотоксичность, хотя включает и поражение сердца, и сосудистого руса [43-45]. Частота и сроки ее возникновения, клинические проявления зависят от комплекса факторов, к которым относят индивидуальные характеристики пациента, его соматический статус перед началом ПХТ, также важная роль отводится классу и дозам применяемых химиопрепаратов [99,100]. Стратификация факторов риска, разработка своевременных методов выявления, профилактики и лечения кардиотоксичности ПХТ являются приоритетными задачами отдельного научного и клинического направления – кардиоонкологии, сформированного в качестве самостоятельной дисциплины в 2016 году. Разработанные за прошедшие 5 лет принципы стратификации кардиоонкологического риска и алгоритмы диагностики, указанные в согласительном документе ЕОК 2020 года [8], носят рекомендательный характер, включают ограниченное количество классов противоопухолевых препаратов. Несмотря на колоссальный прорыв в изучении кардиотоксичности ПХТ, многие вопросы остаются открытыми, что и определяет высокую актуальность

исследований в данной области. Основными направлениями являются изучение понимания механизмов патогенеза кардиотоксичности, а также поиски методов ее ранней диагностики, среди которых наиболее широко применяются лабораторный мониторинг маркеров повреждения миокарда (сTnT/I) и NTproBNP, а также трансторакальная Эхо-КГ с определением глобальной продольной деформации ЛЖ (speckle-tracking Эхо-КГ). Необходимо отметить, что типы маркеров, сроки и/или периодичность мониторинга вышеуказанных параметров, особенно для пациентов, получающих не А-С курсы ПХТ, однозначно не определены.

Важным аспектом изучения кардиотоксичности является также понимание механизмов ее реализации. Опираясь на результаты исследований в кардиологии, доказавших важную роль изменений сосудистой стенки в возникновении и прогрессировании ССЗ [91-93], можно предполагать, что данный паттерн реализуется и в развитии КОс ПХТ. В связи с чем, оценка ЭД и параметров ремоделирования сосудистого русла, включая микроциркуляцию, крайне важны для изучения основ патогенеза кардиотоксичности ПХТ ИнЛ.

Учитывая вышеизложенное, целью проведения данного исследования явилось изучение различных показателей у пациентов с ИнЛ на фоне первого курса ПХТ, а именно: динамика основных клинико-лабораторных показателей, маркеров прямого повреждения миокарда (h-FABP, TnI и hs-cTnI) и NT-proBNP, лабораторно-инструментальная оценка параметров ЭД. В ходе работы также проведен корреляционный анализ между уровнем исследуемых специфических биомаркеров повреждения миокарда, NT-proBNP и маркерами ЭД, а также исследована значимость специфических биомаркеров повреждения миокарда в самом начале программной ПХТ, в т.ч. не А-С курсов ПХТ.

При сопоставлении данных, полученных при исходной оценке двух групп, т.е. степени влияния характера течения заболевания, было выявлено, что среди пациентов, имеющих показания к проведению ПХТ (Группа 1), определялась более высокая степень распространения ЛПЗ, достоверно чаще выявлялось наличие В-симптомов, снижение общей работоспособности, и определялись тенденции к более низкому уровню гемоглобина и тромбоцитов, что объясняется влиянием

основного заболевания на данные параметры. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующей патологии и характеру сопроводительной терапии. При оценке показателей ЭД было выявлено большее значение V<sub>САМ-1</sub> в группе пациентов, имеющих показания к началу ПХТ, из чего можно сделать вывод, что агрессивный характер течения ИнЛ может ухудшать функцию эндотелия.

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют об уменьшении симптомов интоксикации у пациентов с ИнЛ после проведения первого курса ПХТ, что подтверждается уменьшением выраженности слабости, потливости, лихорадки. При изучении динамики лабораторных показателей островоспалительных тестов также выявлено снижение их активности, достоверно значимое для значений СОЭ ( $p=0,027$ ) и ЛДГ ( $p=0,026$ ).

Клинические проявления кардиотоксичности одного курса ПХТ у исследуемых пациентов, зарегистрированных посредством ЭКГ до и после лечения, были представлены, в основном, бессимптомными и прогностически благоприятными нарушениями ритма и проводимости. Согласно полученным результатам частота развития нарушений проводимости составила 23%, а НРС – 17,3%, однако это не было статистически значимым. Достоверной динамики конечной части желудочкового комплекса у пациентов в ходе данной работы также не выявлялось.

При изучении основных лабораторных параметров значимой динамики уровня гемоглобина, абсолютного числа нейтрофилов, глюкозы и креатинина выявлено не было. Интересной оказалась динамика показателей проатерогенных липидов у пациентов с ИнЛ в процессе курса ПХТ: выявлено статистически значимое повышение среднего значения уровней общего холестерина ( $p=0,013$ ), триглицеридов ( $p=0,0002$ ) и ЛПОНП ( $p<0,001$ ). Для всех исследуемых параметров липидного профиля (общий холестерин, триглицериды, ЛПОНП, ЛПНП) определялось статистически значимое увеличение количества пациентов с превышением показателей выше верхней границы лабораторной нормы ( $p(X_c)=0,0005$ ,  $p(тр.)=0,00003$ ,  $p(ЛПНП)=0,0444$ ,  $p(ЛПОНП)=0,00003$ ). Полученные данные определяют необходимость контроля данных показателей у

пациентов с ИнЛ на фоне ПХТ, поскольку отсутствие их своевременной коррекции может приводить в последующем к прогрессии атеросклероза и развитию ССЗ.

При изучении динамики специфических биомаркеров миокарда было выявлено, что в обеих исследуемых группах определялось значимое исходное повышение среднего значения NT-proBNP в сравнении с уровнем маркера у здоровых добровольцев (согласно данным тест-системы производителя). Полученный результат имеет многофакторные причины, т.е. на исходный уровень маркера оказали влияние возраст пациентов, уровень гемоглобина, показатели СКФ и признаки миокардиальной дисфункции на фоне ССЗ. После одного курса ПХТ выявлено статистически значимое повышение среднего значения данного маркера ( $p=0,05$ ), что, вероятно, может свидетельствовать об усугублении миокардиальной дисфункции. Существенной динамики маркеров прямого повреждения миокарда ( $p_{cTnI}=0,893$ ,  $p_{hs-cTnI}=1,00$ ,  $p_{h-FABP}=0,061$ ) в процессе данного исследования не определялось, т.е. малые суммарные дозы введенных цитостатиков, в т.ч. с включением АА, не вызывают значимого некроза кардиомиоцитов на первых этапах терапии. Подводя итог полученных результатов по оценке динамики специфических биомаркеров миокарда, можно говорить о большей значимости NT-proBNP в качестве маркера ранней кардиотоксичности в ходе первого курса ПХТ ИнЛ.

При изучении параметров ЭД было выявлено исходное ее нарушение в обеих группах, как при лабораторной оценке, так и при проведении ФПГ и КВК, что является как отражением коморбидности исследуемых групп пациентов, так и влиянием ИнЛ на ЭД. Статистически значимых различий между исходными показателями в исследуемых группах не определялось ( $p_{VCAM-1}=0,246$ ;  $p_{RI}>0,05$ ;  $p_{ИО}>0,05$ ;  $p_{SI}>0,05$ ), хотя в группе пациентов, имеющих показания к ПХТ, данные параметры отражали более тяжелые нарушения функции эндотелия. Превышение уровня VCAM-1 у пациентов обеих исследуемых групп статистически значимо превышало показатель VCAM-1 здоровых добровольцев (согласно данным тест-системы производителя), имел более высокое значение в Группе 1, а в результате курса ПХТ отмечено достоверное его снижение на 52,9% ( $p=0,035$ ). При

проведении ФПГ признаки ремоделирования сосудистой стенки определялись также в обеих исследуемых группах, как на уровне крупных сосудов, так и на уровне микроциркуляторного русла, что подтверждалось следующими изменениями: RI более 30% зафиксирован у 34 пациентов (66%) Группы 1 и у 17 больных (68%) в Группе 2; снижение ИО менее 1,8 определялось у 23 пациентов (44,2%) и у 16 исследуемых (64%) соответственно; повышение SI более 8 м/с выявлено у 26 пациентов (50%) в Группе 1 и у 11 исследуемых (44%) в Группе 2. При оценке показателей МЦР методом КВК выявлено нарушение параметров, характеризующих структурные изменения капилляров в обеих группах, что выражалось снижением плотности капиллярной сети в покое, после проведения пробы с реактивной гиперемией и теста с венозной окклюзией. В процессе терапии статистически значимой динамики параметров ФПГ и КВК не выявлялось ( $p_{RI}=0,142$ ,  $p_{ИО}=0,24$ ,  $p_{SI}=0,43$ ,  $p_{ППК}=0,68$ ).

Выявленные изменения параметров ЭД при проведении лабораторно-инструментальных методов отражают следующее: у пациентов с ИнЛ еще до начала ПХТ выявляются признаки ремоделирования сосудистой стенки, причем более тяжелый характер течения заболевания вызывает более глубокие нарушения функции эндотелия, что выражается более высоким уровнем VCAM-1 у пациентов Группы 1 и достоверной корреляцией между уровнем VCAM-1 и стадией ИнЛ ( $R_s=0,3$ ,  $p=0,04$ ). После первого курса ПХТ отмечается достоверное снижение лабораторного показателя ЭД без значимой динамики структурно-функциональных показателей сосудистой стенки. В связи с этим, можно сделать следующее предположение: определенный вклад в развитие ЭД вносит наличие самого ЛПЗ, патогенез которого сопровождается высокой активностью вазоконстрикторных пептидов и провоспалительных цитокинов. Улучшение показателей ЭД, безусловно, связано не с благоприятным действием ПХТ на клетки эндотелия, а с уменьшением активности ИнЛ, и, как следствие этого, ослаблением опухолевого влияния на эндотелий сосудов.

В Таблице 4.1 объединены основные показатели, имеющие достоверную динамику после первого курса ПХТ ИнЛ.

Таблица 4.1 – Динамика показателей, изменившихся статистически значимо у пациентов Группы 1 после первого курса ПХТ

Показатель	Снижение значения	Повышение значения	Статистическая значимость
В-симптомы, количество пациентов, %	10 (19,2%)	-	$p_a < 0,05$
СОЭ, мм/час	$2,71 \pm 3,10$	-	$p = 0,027$
ЛДГ, ед/л	$62,38 \pm 21,70$	-	$p = 0,026$
VCAM-1, нг/мл	$2617 \pm 742$	-	$p = 0,035$
Холестерин, ммоль/л	-	$0,58 \pm 0,211$	$p = 0,013$
Триглицериды, ммоль/л	-	$0,2 \pm 0,072$	$p = 0,0002$
ЛПОНП, ммоль/л	-	$0,19 \pm 0,037$	$p < 0,001$
NT-proBNP, пг/мл	-	$197,05 \pm 86,01$	$p = 0,05$

для В-симптомов данные представлены как абсолютные и относительные значения; для СОЭ, ЛДГ, показателей липидного обмена, VCAM-1, NT-proBNP как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение,  $p_a$  – статистическая значимость оценена с помощью точного критерия Фишера,  $p$  – статистическая значимость оценена с применением t-теста Стьюдента для парных выборок

При проведении корреляционного анализа значимых связей между биомаркерами повреждения миокарда и показателями ЭД не выявлено. Это может говорить о том, что на первых этапах ПХТ кардиотоксические эффекты цитостатиков реализуются путем запуска иных механизмов, возможно, развитием изолированной миокардиальной дисфункции, что подтверждается увеличением уровня NT-proBNP. Динамика показателей атерогенных липидов позволяет сделать предположение о том, что включение ГКС в программы терапии приводит к развитию ятрогенного гиперкортицизма, развитию дислипидемии и может способствовать раннему развитию и/или прогрессированию атеросклероза, что требует применение первичной профилактики. Также в процессе исследования определена отрицательная корреляция между маркерами повреждения миокарда, NT-proBNP,  $\Delta$ NT-proBNP и уровнем гемоглобина, позволяющая говорить о том, что анемия у пациентов с ИнЛ может быть дополнительным фактором риска развития кардиотоксичности и требует своевременной коррекции.



В ходе исследования разработана шкала оценки рисков развития ранней кардиотоксичности для пациентов с ИнЛ при проведении стандартных, в том числе не А-С курсов ПХТ (Таблица 4.2), в основе которой лежит степень корреляции  $\Delta$ NT-proBNP (T3-T1) между различными изучаемыми параметрами в ходе исследования. Согласно полученным данным наибольшее влияние на степень прироста NT-proBNP, а значит, вероятного развития осложнений со стороны ССС, оказывают возраст пациента старше 65 лет, ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>, наличие АГ в анамнезе и исходный уровень NT-proBNP более 51,6 пг/мл. Анализ отдаленных клинических исходов показал, что в зависимости от вышеперечисленных параметров среди пациентов с ИнЛ уже перед первым курсом ПХТ может быть выделена группа пациентов, требующих пристального мониторинга кардиолога для своевременной профилактики, выявления и лечения кардиоваскулотоксических осложнений.

Таблица 4.2 - Шкала оценки риска развития ранней кардиотоксичности для пациентов с индолентными лимфомами

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

Подводя итог анализа полученных данных, можно с уверенностью утверждать, что результаты проведенного исследования будут способствовать углублению понимания механизмов реализации кардиоваскулярной патологии у пациентов с ИнЛ, в том числе на фоне ПХТ, помогут в стратификации рисков развития кардиотоксичности данной терапии и стандартизации алгоритмов ее ранней диагностики. Данные, выявившие дополнительные факторы риска развития кардиотоксичности, уже сейчас могут быть применены в ежедневной клинической

практике. Снижение частоты ССО будет способствовать увеличению продолжительности жизни пациентов с онкопатологией в целом, и улучшит их качество жизни. Результаты данной работы формируют предпосылки для дальнейшего изучения механизмов патогенеза и профилактики кардиоваскулотоксичности ПХТ у пациентов с различной онкопатологией.

## ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

2. С целью решения вопроса о необходимости превентивной кардиальной терапии у пациентов с индолентными лимфомами, независимо от показаний к началу ПХТ, необходима комплексная лабораторно-инструментальная оценка состояния функции эндотелия с использованием методов лазерной пальцевой фотоплетизмографии, компьютерной видеокапилляроскопии, а также определение уровня VCAM-1 плазмы крови.

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

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

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

CD	cluster of differentiation - кластер дифференцировки
ET-1	эндотелин-1
FMD	flow mediated dilatation – кровоток-опосредованное расширение
GLS	global longitudinal strain - глобальная продольная деформация
h-FABP	heart-type fatty acid binding protein - сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты
hs-cTnI	high sensitivity cardiac troponin I – высокочувствительная методика определения тропонина I
ICAM	intracellular adhesion molecule – молекула межклеточной адгезии
IO	occlusion index - индекс окклюзии по амплитуде
m	стандартная ошибка среднего
Me	медиана
Mean	среднее значение
n	количество наблюдений
NO	nitric oxide оксид азота
NT-proBNP	terminal prohormone of brain natriuretic peptide - N-концевой фрагмент молекулы предшественника натрийуретического пептида В
RI	reflection index - индекс отражения
SI	stiffness index - индекс жесткости
TI	Тропонин I
TNF	tumor necrosis factor – фактор некроза опухоли
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule 1, CD106 – молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа
VEGF	vascular endothelial growth factor – сосудистый эндотелиальный фактор роста
vWF	von Willebrand factor – фактор Виллебранда
АА	антрациклиновые антибиотики
АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
А-С ПХТ	антрациклин-содержащая полихимиотерапия
АЧН	абсолютное число нейтрофилов
В-ХЛЛ	В-клеточный хронический лимфолейкоз
ГБ	гипертоническая болезнь
ГКС	глюкокортикостероиды
ЕОК	Европейское Общество Кардиологов
иАПФ	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела

ИнЛ	индолентные лимфомы
ИО	индекс окклюзии
КАГ	коронароангиография
КВК	широкопольная компьютерная видеокапилляроскопия
КОс	кардиотоксические осложнения
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛЖ	левый желудочек
ЛПЗ	лимфопролиферативные заболевания
ЛХ	лимфома Ходжкина
НХЛ	неходжкинские лимфомы
ОКС	острый коронарный синдром
ОЛЛ	острый лимфобластный лейкоз
ОНЛ	околоногтевое ложе
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ПКСво	плотность капиллярной сети при пробе с венозной окклюзией
ПКСп	плотность капиллярной сети в покое
ПКСрг	плотность капиллярной сети при пробе с реактивной гиперемией
ППК	процент перфузируемых капилляров
ПХТ	полихимиотерапия
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РМЖ	рак молочной железы
СН	сердечная недостаточность
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
США	Соединенные Штаты Америки
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ФПГ	лазерная фотоплетизмография
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦЭК	циркулирующие эндотелиальные клетки
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭД	дисфункция эндотелия
ЭКГ	электрокардиография
ЭПК	эндотелиальные прогениторные клетки
ЭХО-КГ	эхо-кардиография

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Буданова Д.А., Беленков Ю.Н., Соколова И.Я., Антиюфеева О.Н., Ершов В.И., Ильгисонис И.С., Гадаев И.Ю. Оценка роли дисфункции эндотелия в развитии кардиотоксического действия цитостатиков у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. // Кардиология. – 2019. –59(4). – С. 64-66.
2. Беленков Ю. Н., Ершов В. И., Антиюфеева О.Н., Буданова Д.А., Кочкарева Ю.Б., Гадаев И.Ю., Бочкарникова О.В., Соколова И.Я., Кириченко Ю.Ю. Оценка роли показателей окислительного стресса и ранних маркеров повреждения и дисфункции миокарда у больных лимфопролиферативными заболеваниями. //Кардиология. – 2019.–№8. – С. 47-53.
3. Буданова Д.А., Антиюфеева О.Н., Ильгисонис И.С., Соколова И.Я., Беленков Ю.Н., Ершов В.И., Бочкарникова О.В., Гадаев И.Ю. Оценка динамики маркеров прямого повреждения и дисфункции миокарда, показателей дисфункции эндотелия у пациентов с индолентными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии. //Кардиология. – 2020. – 60(11) – С. 49-52.
4. Шакарьянц Г.А., Буданова Д.А., Кириченко Ю.Ю., Лобастов К.В., Хабарова Н.В., Беленков Ю.Н. Лечение и вторичная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. // Кардиология. – 2020.–№3. – С. 71-79.
5. Антиюфеева О.Н., Буданова Д.А., Ильгисонис И.С., Гадаев И.Ю., Бочкарникова О.В., Соколова И.Я., Беленков Ю.Н., Ершов В.И. Оценка динамики показателей окислительного стресса, ранних маркеров повреждения и дисфункции миокарда у больных лимфопролиферативными заболеваниями агрессивного типа на фоне противоопухолевой терапии. //Кардиология. - 2020. - 60(12). – С.76-82.
6. Буданова Д.А., Антиюфеева О.Н., Ильгисонис И.С., Беленков Ю.Н., Ершов В.И. Тезисы «Лабораторные маркеры кардиоваскулотоксичности полихимиотерапии индолентных лимфом» Образовательный форум «Российские дни сердца» 2021 (Россия, Санкт-Петербург, 2021)

## ДОКЛАДЫ НА КОНФЕРЕНЦИЯХ

1. Устный доклад «Междисциплинарный подход к ведению онкологических пациентов» Буданова Д.А., Антиюфеева О.Н. Научно-практическая конференция Кардио-2018. (Россия, Москва, 2018)
2. Устный доклад «Профилактика кардиотоксичности при химиотерапии лимфом» Антиюфеева О.Н., Буданова Д.А. Кардио-2019. (Россия, Москва, 2019)
3. Тезисный доклад «Лабораторные маркеры кардиоваскулотоксичности полихимиотерапии индолентных лимфом»

Буданова Д.А., Антюфеева О.Н., Ильгисонис И.С., Беленков Ю.Н., Ершов В.И. VIII Международный образовательный форум «Российские дни сердца» (Россия, Санкт-Петербург, 2021)

4. Тезисный и постерный доклад «Sacubitril/valsartan significant positive effect in a patient with chemotherapy associated heart failure» Safonova J., Ilgisonis I., Kozhevnikova M., Budanova D., Naimann Y., Privalova E., Belenkov Yu. GCOS 2021 Virtual Summit (США, 2021)



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferlay, J. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. / J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent, et al // *Eur J Cancer*. – 2013. – V. 49. – P. 1374-1403.
2. Zamorano, J.L. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). / J.L. Zamorano, P. Lancellotti, D.R. Muñoz, et al // *Eur Heart J*. – 2016. – V. 37 (36). – P. 2768-2801.
3. O'Mahony, D. Cardiac Involvement with Lymphoma: A Review of the Literature. / D. O'Mahony, R. L. Piekarz, W. P. Bandettini, et al // *Clin Lymphoma Myeloma*. – 2008. V. 8 (4). – P. 249-252.
4. Гадаев, И.Ю. Поражение сердца при лимфомах. Обзор литературы и описание случая. / И.Ю. Гадаев, В.И. Ершов, О.В. Бочкарникова, и др // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2015. – Т. 11. – № 6. – С. 611-617.
5. Ganz, W. I. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. / W.I. Ganz, K.S. Sridhar, S.S. Ganz, et al // *Oncology*. – 1996. – V. 53 (6). – P. 461-470.
6. Cardinale, D. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. / D. Cardinale, A. Colombo, G. Bacchiani, et al // *Circulation*. – 2015. – V. 131 (22). – P. 1981-1988.
7. Dzau, V.J. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. / V.J. Dzau, E.M. Antman, H.R. Black, et al // *Circulation*. – 2006. – V. 114 (25). – P. 2871-2896.
8. Pudil, R. The role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. / R. Pudil, C. Mueller, J. Čelutkienė, et al // *Eur J Heart Fail*. – 2020. – V. 22. – P. 1966-1983.
9. Ткаченко, П.Е. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. / П.Е. Ткаченко, В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. – 2018. – Т. 8. – № 3. – С. 531-544.
10. Косарев, В.В. Поражения легких, обусловленные воздействием лекарственных средств. / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // *Медицина неотложных состояний*. – 2015. – № 4 (67). – С. 63-71.

11. Oun, R. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. / R. Oun, Y.E. Moussa, N.J. Wheate // Dalton Transactions. – 2018. – V. 47 (19). – P. 6645-6653.
12. Гревцева, Е.А. Поражение почек при современных методах терапии лейкозов и лимфом. / Е.А. Гревцева, Т.Л. Настаушева, А.П. Швырев, и др // Медицина. – 2016. – Т. 1. – № 3. – С. 6-11.
13. Cardinale, D. Cardio-oncology: A new medical issue. / D. Cardinale, A. Colombo, G. Lamantia, et al // Ecancermedicalscience. – 2008. – V. 2. – P. 126.
14. Snipelisky, D. How to Develop a Cardio-Oncology Clinic. / D. Snipelisky, J.Y. Park, A. Lerman, et al // Heart Fail Clin. – 2017. – V. 13 (2). – P. 347-359.
15. Cardinale, D. A new frontier: cardio-oncology. / D. Cardinale // Cardiologia. – 1996. – V. 41 (9). – P. 887-891.
16. Sulpher, J. Clinical experience of patients referred to a multidisciplinary Cardiac Oncology Clinic: an observational study. / J. Sulpher, S. Mathur, N. Graham, et al // Journal of Oncology – 2015. – V. 2015. – P. 1-5.
17. Sarkozy, C. Chemotherapy-free treatment in patients with follicular lymphoma. / C. Sarkozy, G. Salles, E. Bachy // Expert Rev Hematol. – 2015. – V. 8 (2). – P. 187-203.
18. Wang, L. Major Cardiac Events and the Value of Echocardiographic Evaluation in Patients Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy. / L. Wang, T.C. Tan, E.F. Halpern, et al // The American Journal of Cardiology. – 2015. – V. 116 (3). – P. 442-446.
19. Limat, S. Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. / S. Limat, E. Daguindau, J.-Y. Cahn, et al // J Clin Pharm Ther. – 2014. – V. 39. – P. 168-174.
20. Qin, A. Predictors of late-onset heart failure in breast cancer patients treated with doxorubicin. / A. Qin, C.L. Thompson, P. Silverman // Journal of Cancer Survivorship. – 2014. – V. 9 (2). – P. 252-259.
21. Sayed-Ahmed, M.M. Inhibition of gene expression of carnitine palmitoyltransferase I and heart fatty acid binding protein in cyclophosphamide and ifosfamide-induced acute cardiotoxic rat models. / M.M. Sayed-Ahmed, M. L. Aldelemy, O. A. Al-Shabanah, et al // Cardiovascular Toxicology. – 2014. – V. 14 (3). – P. 232-242.
22. Kuittinen, T. Very acute cardiac toxicity during BEAC chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. / T. Kuittinen, M. Husso-Saastamoinen, P. Sipola, et al // Bone Marrow Transplant. – 2005. – V. 36 (12). – P. 1077-1082.

23. Foran, J.M. European Phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma and previously treated mantle cell lymphoma, immunocytoma, and small B lymphocytic lymphoma. / J.M. Foran, A.Z.S. Rohatiner, D. Cunningham, et al // *J Clin Oncol.* – 2000. – V. 18 (2). – P. 317-324.
24. Cercosimo, R.J. Monoclonal antibodies in the treatment of cancer, part 2. / R.J. Cercosimo // *Am J Health Syst Pharm.* – 2003. V. 60 (16). – P. 1631-1641.
25. Ng, K.H. Rituximab-induced Takotsubo syndrome: more cardiotoxic than it appears? / K.H. Ng, C. Dearden, P. Gruber, et al // *BMJ Case Rep.* – 2015. – V. 2015. – P. bcr2014208203.
26. Armitage, J.D. Acute coronary syndromes complicating the first infusion of rituximab. / J.D. Armitage, C. Montero, A. Benner, et al // *Clin Lymphoma Myeloma.* – 2008. – V. 8 (4). – P. 253-255.
27. Roy, A. Rituximab-vincristine chemotherapy-induced acute anterior wall myocardial infarction with cardiogenic shock. / A. Roy, N. Khanna, N.B. Senguttuvan // *Tex Heart Inst J.* – 2014. – V. 41 (1). – P. 80–82.
28. Renard, D. Myocardial infarction after rituximab infusion. / D. Renard, L. Cornillet, G. Castelnovo // *Neuromuscul Disord.* – 2013. – V. 23 (7). – P. 599–601.
29. Mehrpooya, M. Delayed myocardial infarction associated with rituximab infusion: a case report and literature review. / M. Mehrpooya, G. Vaseghi, A. Eshraghi, et al // *Am J Ther.* – 2016. – V. 23(1). – P. e283–e287.
30. Alhawiti, N. The tyrosine kinase inhibitor, nilotinib potentiates a prothrombotic state. / N. Alhawiti, K.L. Burbury, F.A. Kwa, et al // *Thromb Res.* – 2016. – V. 145. – P. 54–64.
31. Gustafson, D. Mechanisms of Cardiovascular Toxicity of BCR-ABL1 Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myelogenous Leukemia. / D. Gustafson, J.E. Fish, J.H. Lipton, et al // *Current Hematological Malignancy Reports.* – 2020. – V. 15 (1). – P. 20-30.
32. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.А. Петрова. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. - 2018. – 250 с.
33. Kathleen, A. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. / A.Kathleen, A. G. Lynn , B. Edwards//*Williams hematology, Ninth Edition.* – United States. - 2017. – P. 1570.
34. National Cancer Institute. Bethesda. SEER cancer statistics review. [электронный ресурс] / 2016. – Режим доступа: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2011](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011)

35. Bowzyk Al-Naeeb, A. Non-Hodgkin lymphoma. / A. Bowzyk Al-Naeeb, T. Ajithkumar, S. Behan, et al // *BMJ*. – 2018. – V. 362. – P. k3204.
36. Chiu, B.C.-H. Epidemiology and Etiology of Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Treatment and Research*. / B.C.-H. Chiu, N. Hou, et al // *Cancer Treatment and Research*. – 2015. – P. 1-25.
37. Marcus, R. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. / R. Marcus, K. Imrie, A. Belch, et al // *Blood*. – 2005. – V. 105 (4). – P. 1417-1423.
38. Aaronson, N. The European Organisation 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, M. Bullinger, et al. // *Journal of the National Cancer Institute*. – 1993. V. 85. – P. 365-376.
39. Hiddemann, W. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. / W. Hiddemann, M. Kneba, M. Dreyling, et al // *Blood*. – 2005. – V. 106(12). – P. 3725-3732.
40. Herold, M. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. / M. Herold, A. Haas, S. Srock, et al // *J Clin Oncol*. – 2007. V. 25 (15). – P. 1986-1992.
41. Cautela, J. Management and research in cancer treatment-related cardiovascular toxicity: Challenges and perspectives. / J. Cautela, N. Lalevée, C. Ammar, et al // *Int J Cardiol*. – 2016. – V. 224. – P. 366-375.
42. Curigliano, G. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. / G. Curigliano, D. Cardinale, T. Suter, et al // *Ann Oncol*. – 2012. – V. 23 – P. vii155-166.
43. Said, R., Cardiotoxicity of Anticancer Therapies. / R. Said, N. Myles, D.J. Lenihan. // Palta M., Lee CL., Yusuf S.W. et al, *Cardio-Oncology*. -2017. – Ch.2. – P.15
44. Sekhon, N., Current Trends in Cancer Therapy. / N. Sekhon, R.A. Kumbla, M. Mita. // R.A. Gottlieb, P.K. Mehta. *Cardio-Oncology Principles, Prevention and Management*. – 2017. – Ch.1. – P.1-24.

45. Moudgil, R. Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy. / R. Moudgil, T.H. Edward// J. HERRMANN. Clinical Cardio-oncology. – USA. - 2017. - Ch.8 - P. 134
46. Shevchuk, O.O. Theoretical ground for adsorptive therapy of anthracyclines cardiotoxicity. / O.O. Shevchuk, E.A. Posokhova, L.A. Sakhno, et al // Exp Oncol. – 2012. – V. 34(4). – P. 314-322.
47. Гендлин, Г.Е. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. / Г.Е. Гендлин, Е.И. Емелина, И.Г. Никитин и др // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 3 - №143. – 146 С.
48. Octavia, Y. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. / Y. Octavia, C.G. Tocchetti, K.L. Gabrielson, et al // J Mol Cell Cardiol. – 2012. – V. 52(6). – P. 1213-1225.
49. Dhingra, R. Molecular Mechanisms Underlying Anthracycline Cardiotoxicity: Challenges in Cardio-Oncology. / R. Dhingra, V. Margulets, L.A. Kirshenbaum // R.A. Gottlieb, P.K. Mehta. Cardio-Oncology Principles, Prevention and Management. – 2017. - Ch.2. – P. 25-34.
50. Sardao, V.A. Doxorubicin-induced mitochondrial dysfunction is secondary to nuclear p53 activation in H9c2 cardiomyoblasts. / V.A. Sardao, P.J. Oliveira, J. Holy, et al // Cancer Chemother Pharmacol. – 2009. – V. 64. – P. 811-827.
51. Tan, X. Doxorubicin induces apoptosis in H9c2 cardiomyocytes: role of overexpressed eukaryotic translation initiation factor 5A. / X. Tan, D.B. Wang, X. Lu, et al // Biol Pharm Bull. – 2010. – V. 33(10). – P. 1666-1672.
52. Khan, O.A. A phase I study of the safety and tolerability of olaparib (AZD2281, KU0059436) and dacarbazine in patients with advanced solid tumours. / O.A. Khan, M. Gore, P. Lorigan, et al // Br J Cancer. – 2011. – V. 104. – P. 750-755.
53. Li, D.L. Doxorubicin Blocks Cardiomyocyte Autophagic Flux by Inhibiting Lysosome Acidification. / D.L. Li, Z.V. Wang, G. Ding, et al // Circulation. – 2016. – V. 133 (17). – P. 1668-1687.
54. L'Ecuyer, T. DNA damage is an early event in doxorubicin-induced cardiac myocyte death. / T. L'Ecuyer, S. Sanjeev, R. Thomas, et al // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2006. – V. 291. – P. H1273-H1280.
55. Sardão, V.A. Doxorubicin-induced mitochondrial dysfunction is secondary to nuclear p53 activation in H9c2 cardiomyoblasts. / V.A. Sardão, P.J. Oliveira, J. Holy, et al // Cancer Chemother Pharmacol. – 2009. – V. 64 (4). – P. 811-827.

56. Lenihan, D.J. Cardio-oncology in Practice: Goals and Principles. / D.J. Lenihan. // J. Herrmann. Clinical Cardio-oncology. – USA. - 2017. – Ch.21. - P. 466-476.
57. Toko, H. Angiotensin II type 1a receptor mediates doxorubicin-induced cardiomyopathy. / H. Toko, T. Oka, Y. Zou, et al // Hypertens Res. – 2002. – V. 25 (4). – P. 597-603.
58. Cardinale, D. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. / D. Cardinale, A. Colombo, M.T. Sandri, et al // Circulation. – 2006. – V. 114 (23). – P. 2474-2481.
59. Васина, Л.В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. / Л.В. Васина, Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16. – № 1. – С.4-15.
60. Степанова, Т.В. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции. Т.В. Степанова, А.Н. Иванов, Э.Б. Попыхова, и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1.
61. Bernard, M. Endothelial Luminal Glycocalyx. M. Bernard, van den Berg., M. Nieuwdorp, et al. // Endothelial Biomedicine. – 2007. – V. 75. - P. 689.
62. Dzau, V. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: A workshop consensus statement. / V. Dzau, E. Braunwald // Am Heart J. – 1991. V. 121 (4). – P. 1244-1263.
63. Poppe, K.K. Predicting cardiovascular disease risk across the atherosclerotic disease continuum. / K.K. Poppe, S. Wells, R. Jackson, et al // Eur J Prev Cardiol. – 2020. V. zwaa098.
64. Чаулин, А.М. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы). / А.М. Чаулин, Ю.В. Григорьева, Д.В. Дупляков // Медицина в Кузбассе. - 2020. - №2. - С. 34-41.
65. Groot, H.E. Leukocyte profiles across the cardiovascular disease continuum: A population-based cohort study. / H.E. Groot, I.V. van Blokland, E. Lipsic, et al // J Mol Cell Cardiol. – 2019. – V. 138. – P. 158-164.
66. Щендрыгина, А.А. Изучение эффективности использования нового диагностического алгоритма комплексной неинвазивной оценки дисфункции эндотелия на разных уровнях сосудистого русла у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе и в сочетании с сахарным диабетом 2 типа: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Щендрыгина Анастасия Александровна. – М., 2013. – 152 с.
67. Salven, P. A high pretreatment serum vascular endothelial growth factor concentration is associated with poor outcome in non-Hodgkin's lymphoma.

/ P. Salven, L. Teerenhovi, H. Joensuu // *Blood*. – 1997. – V. 90 (8). – P. 3167-3172.

68. Shah, N. Prognostic value of serum CD44, intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 levels in patients with indolent non-Hodgkin lymphomas. / N. Shah, F. Cabanillas, B. McIntyre, et al // *Leukemia & Lymphoma*. – 2012. – V. 53 (1). – P. 50-56.

69. Zsáry, A. Endothelin-1 and Cardiac Function in Anthracycline-treated Patients: A 1-year Follow-up. / A. Zsáry, S. Szücs, K. Keltai, et al // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2004. – V. 44 (1). – P. 372-375.

70. Коптев, В.Д. Функциональное состояние эндотелия сосудов у больных гемобластозами до и после полихимиотерапии. / В.Д. Коптев, Т.И. Поспелова, Д.Д. Цырендоржиев // *Сибирский онкологический журнал*. – 2010. – № 4 (40). – С. 20-24.

71. Буданова, Д.А. Оценка роли дисфункции эндотелия в развитии кардиотоксического действия цитостатиков у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. / Д.А. Буданова, Ю.Н. Беленков, И.Я. Соколова, и др // *Кардиология*. – Т. 59. – № 4. – С. 64-66.

72. Nuver, J. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. / J. Nuver, A.J. Smit, D.T. Sleijfer, et al // *Eur J Cancer*. – 2004. – V. 40 (5). – P. 701-706.

73. Vaughn, D.J. Cardiovascular risk in long-term survivors of testicular cancer. / D.J. Vaughn, S.C. Palmer, J.R. Carver, et al // *Cancer*. – 2008. – V. 112 (9). – P. 1949-1953.

74. Blix, E.S. Raiders of the lost mark – endothelial cells and their role in transplantation for hematologic malignancies. / E.S. Blix, A. Husebekk // *Leuk Lymphoma*. – 2016. – V. 57 (12). – P. 2752-2762.

75. Giordano, P. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. / P. Giordano, P. Muggeo, M. Delvecchio, et al // *International Journal of Cardiology*. – 2017. – V. 228. – P. 621-627.

76. Карпов, А.М. Современные представления об иммуновоспалительных механизмах атеросклероза / А.М. Карпов, А.В. Рвачева, М.Х. Шогенова, и др // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2014. – №1 (14). – С. 25-30.

77. Черепяхин, Д.И. Современные маркеры в диагностике атеросклероза. / Д.И. Черепяхин, В.В. Базылев, И.А. Евтюшкин, и др // *Ишемическая болезнь сердца*. – 2012. – № 3. – С. 26-29.

78. Teixeira, B.C. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. / B.C. Teixeira, A.L. Lopes, R.C.O. Macedo, et al // *J Vasc Bras* – 2014. – V. 13(2). – P. 108-115.
79. McAteer, M.A. An approach to molecular imaging of atherosclerosis, thrombosis, and vascular inflammation using microparticles of iron oxide. / M.A. McAteer, A.M. Akhtar, C. von zur Muhlen, et al // *Atherosclerosis*. – 2010. – V. 209 (1). – P. 18-27.
80. Гусев, Д. Е. Маркеры воспаления при различных формах ишемической болезни сердца. / Д.Е. Гусев, Б. Г. Потиевский, Н. Райчевич, А. Л. Сыркин // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2012. - №5(4). С. 4-8.
81. Soto, M.E. Evaluation and analysis of plasma soluble adhesion molecules in patients with coronary ectasia and atherosclerotic coronary artery disease. / M. E. Soto, M. A. Reyes-Villatoro, R. Márquez. // *Archives of Medical Reseach*. – 2014. – V. 45 (6). – P. 478-483.
82. Закирова, А.Н. Состояние адгезивной функции эндотелия у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. / А.Н. Закирова, Э.Р. Абдюкова, Н.Э. Закирова. // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2013. -№9(1). – С. 35-39.
83. Феоктистова, В.С. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии. / В.С. Феоктистова, Т.В. Вавилова, О.В. Сироткина, и др // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2015. - № 4. - С. 23-39.
84. Vargas, K.G. Copeptin for the early rule-out of non-ST-elevation myocardial infarction. / K.G. Vargas, M. Kassem, C. Mueller, et al // *Int J Cardiol*. – 2016. – V. 223 (23). – P. 797-804.
85. Топузова, М.П. Циркулирующие эндотелиоциты и их предшественники как маркер дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт (обзор). // М.П. Топузова, Т.М. Алексеева, Т.В. Вавилова, и др // *Артериальная гипертензия*. – 2018. – Т. 24. - № 1. – С. 57-64.
86. Шабров, А.В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. / А.В. Шабров, А.Г. Апресян, А.Л. Добкес, и др // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2016. – Т. 12. – № 6. – С. 733-742.



87. Harris, R.A. Ultrasound Assessment of Flow-Mediated Dilation. / R.A. Harris, S.K. Nishiyama, D.W. Wray, et al // Hypertension. – 2010. – V. 55(5). – P. 1075-1085.
88. Thijssen, D.H.J. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. / D.H.J. Thijssen, M.A. Black, K.E. Pyke, et al // Am J Physiol Heart Circ Physiol. –2010. - V. 300 (1). – P. H2-12.
89. Todiras, M. Evaluation of Endothelial Dysfunction In Vivo. / M. Todiras, N. Alenina, M. Bader // Methods in molecular biology. – 2017. – V. 1527. – P. 355-367.
90. Парфенов, А.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «АнгиоСкан-01». / А.С. Парфенов // Поликлиника. – 2012. – № 2. – С. 1-5.
91. Kingwell, B.A. Arterial stiffness and prediction of cardiovascular risk. / B.A. Kingwell, A. Bronwyn, D. Christoph et al // Journal of Hypertension. - 2002. – V.20 (12). – P. 2337-2340.
92. Mattace-Raso, F.U. Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: The Rotterdam Study. / F. U. Mattace-Raso, T.J.Cammen, A. Hofman et al // Circulation. – 2006.– Vol.113.– P.627–663.]
93. Weber, T. Arterial Stiffness, Wave Reflections, and the Risk of Coronary Artery Disease. / T. Weber, J. Auer, M.F. O'Rourke et al. // Circulation. – 2004.– Vol.109.– P.184–189.
94. Чазова, Е.И. Клинические рекомендации: Артериальная гипертензия у взрослых/ Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. 2016/ Е.И. Чазова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова и др // - 2016. – С. 12.
95. Гурфинкель, Ю.И. Особенности микроциркуляции у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения ингибиторами АПФ и диуретиками. // Ю.И. Гурфинкель, Кудуткина М.И., Парфенова Л.М. и др // Российский кардиологический журнал. – 2011. - №2. – С. 43-48.
96. Cheng, C. Capillary rarefaction in treated and untreated hypertensive subjects./ C. Cheng, C. Daskalakis, B. Falkner // Ther Adv Cardiovasc Dis. – 2008. – V.2. - №2. – P. 79-88.
97. Беленков, Ю. Н. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла на уровне капилляров у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), которые можно наблюдать в ход. / Ю. Н. Беленков, Е.В. Привалова Е. В., Ю.А. Данилогорская Ю. А. и др // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2012. - №5(2). – С.49-56.

98. Tibiriçá, E. Increased functional and structural skin capillary density in type 1 diabetes patients with vascular complications./ E. Tibiriçá, E.Rodrigues, R. Cobas et al.// *Diabetol Metab Syndr.*- 2009. – V.1 № 24.- P 1-4.
99. Lyon, R.A. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. / R.A. Lyon, S. Dent, S. Stanway, et al // *Eur J Heart Fail.* – 2020. – V. 22. – P. 1945-1960.
100. Herrmann, J. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. / J. Herrmann, A. Lerman, N.P. Sandhu, et al // *Mayo Clin Proc.* – 2014. – V. 89 (9). – P. 1287-1306.
101. Guglin, M. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. / M. Guglin, M. Aljayeh, S. Saiyad, et al // *Europace.* – 2009. – V. 11. – P. 1579-1586.
102. Seraphim, A. Advanced Imaging Modalities to Monitor for Cardiotoxicity. / A. Seraphim, M. Westwood, A.N. Bhuvu, et al // *Curr Treat Options Oncol.* – 2019. – V. 20 (9). – P. 73.
103. Armenian, S.H. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. / S.H. Armenian, C. Lacchetti, A. Barac, et al // *J Clin Oncol.* – 2017. – V. 35 (8). – P. 893-911.
104. Kalam, K. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. / K. Kalam, P. Otahal, T.H. Marwick. // *Heart.* – 2014. – V.100 (21). –P. 1673–80.
105. Villarraga, H.R. Cardio-Oncology: Role of Echocardiography. / H.R. Villarraga, J. Herrmann, V.T. Nkomo // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2014. – V. 57 (1). – P. 10-18.
106. Саидова, М.А. Сравнительные возможности метода спекл-трекинг-эхокардиографии в двумерном и трехмерном режимах в выявлении субклинической кардиотоксичности у больных раком молочной железы. / М.А. Саидова, А.А. Авалян, Е.В. Ощепкова и др // *Терапевтический архив.* – 2020. – Т. 92. - № 12. – С. 142-147.
107. Плохова, Е.В. Основные принципы профилактики и лечения кардиотоксичности на фоне химиотерапии у онкологических пациентов. / Е.В. Плохова, Д.П. Дундуа // *Клиническая практика.* – 2019. – Т. 10. – № 1. – С. 31-41.

108. Hsien-Yuan, Ch. Subtle cardiac dysfunction in lymphoma patients receiving low to moderate dose chemotherapy. / Ch. Hsien-Yuan, L. Chun-Hui, Su Po-Lan. // *Scientific Reports*. – 2021. – V. 11
109. Карпова, Н.С. Исследование свойств и процессинга предшественника натрийуретического пептида В (proBNP) человека. /Дипломная работа. Москва, МГУ им. М.В. Ломоносова. – 2008г. – С.13
110. Ananthan, K. The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology./ K. Ananthan, R. Lyon// *Journal of Cardiovascular Translational Research*. – 2020. – V.13. – P. 431–450
111. De Lemos, J.A. -type natriuretic peptide in cardiovascular disease. / J.A. De Lemos, D.K. McGuire, M.H. Drazner // *The Lancet*. – 2003. – V. 362 (9380). – P. 316-322.
112. Swedberg, K.B., New frontiers in cardiovascular management. Clinical experiences and state-of-the-art research on N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP). // K.B. Swedberg, C. Hall, O.W. Nielsen et al //A Report from the 1st International Symposium on NT-proBNP. [Электронный ресурс]. – 2003. - Режим доступа: [http://www.cardiologieactualites.ca/crus/202-035\\_English.pdf](http://www.cardiologieactualites.ca/crus/202-035_English.pdf)
113. Bentzen, H. Abnormal rhythmic oscillations of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in heart failure. / H. Bentzen, R.S. Pedersen, H.B. Pedersen, et al // *Clin Sci*. – 2003. – V. 104 (3). – P. 303-312.
114. Swedberg K.B., Hall C., Nielsen O.W. et al. New frontiers in cardiovascular management. Clinical experiences and state-of-the-art research on N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP). A Report from the 1st International Symposium on NT-proBNP. May 16-17, 2003 Lisbon, Portugal.
115. Stephen, A. Use of BNP and NT-proBNP for the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review of the evidence. / A. Stephen, R. Booth, L. Santaguida et al // *Heart Fail Reviews*. – 2014. - №19(4). – P. 421-38.
116. Терещенко, С.Н. Клинические рекомендации 2020. Хроническая сердечная недостаточность. / Российское кардиологическое общество (РКО). С.Н. Терещенко, А.С. Галявич, Т.М. Ускач и др.// *Российский кардиологический журнал*. - 2020. - №25(11). – С.320
117. Kittiwarawut, A. Serum NT-proBNP in the early detection of doxorubicin-induced cardiac dysfunction. A. Kittiwarawut, Y. Vorasettakarnkij, S. Tanasanvimon, et al/ *Asia-Pacific J Clinical Oncolgy*. - 2013. – V.9. – P.155-161.
118. Romano, S. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. / S. Romano, S.

Fratini, E. Ricevuto et al. // *British Journal of Cancer*. – 2011. – V. 105(11). – P.1663-8.

119. Катруха, И.А. Тропониновый комплекс сердца человека. Структура и функции. / И.А. Катруха // *Успехи биологической химии*. – 2013. – Т. 53. – С. 149-194.

120. Thygesen, K. Third universal definition of myocardial infarction. / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe, et al // *Eur Heart J*. – 2012. – V. 33 (20). – P. 2551-2567.

121. Sandoval, Y. Cardiac Troponin for the Diagnosis and Risk-Stratification of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. / Y. Sandoval, J.L. Januzzi, A.S. Jaffe // *J Am Coll Cardiol*. – 2020. – V. 76 (10). – P. 1244-1258.

122. Pan, B. Diastolic dysfunction and cardiac troponin I decrease in aging hearts. / B. Pan, Z.W. Xu, Y. Xu, et al // *Arch Biochem Biophys*. – 2016. – V. 603. – P. 20-28.

123. Lipshultz, S.E. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. / S.E. Lipshultz, N. Rifai, S.E. Sallan, et al // *Circulation*. – 1997. – V. 96. – P. 2641-2648.

124. Michel, L. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. / L. Michel, R.I. Mincu, A.A. Mahabadi, et al // *Eur J Heart Fail*. – 2020. – V. 22. – P. 350-361.

125. Olivieri, J. Modern Management of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Lymphoma Patients: Low Occurrence of Cardiotoxicity with Comprehensive Assessment and Tailored Substitution by Nonpegylated Liposomal Doxorubicin. / J. Olivieri, G.P. Perna, C. Bocci, et al // *The Oncologist*. – 2017. – V. 22 (4). – P. 422-431.

126. Cardinale, D., Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. // D. Cardinale, A.Colombo, R.Torrise, et al // *J of Clinical Oncology*. – 2010. - V.28. – P.3910–3916.

127. Sawaya, H. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. / H. Sawaya, I.A. Sebag, J.C. Plana, et al // *Am J Cardiol*. – 2011. – V. 107 (9). – P. 1375-1380.

128. Sawaya, H. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. / H. Sawaya, I.A. Sebag, J.C. Plana, et al // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2012. – V. 5 (5). – P. 596-603.

129. Вельков, В.В. Высококчувствительное измерение кардиальных тропонинов: тест, который спасает жизни. / В.В. Вельков // *Клинико-лабораторный консилиум*. – 2012. – № 1 (41). С. 47-52.

130. Jaffe, A.S. Troponin – past, present, and future. / A.S. Jaffe // *Curr Probl Cardiol.* – 2012. – V. 37 (6). – P. 209-228.
131. Gerede, D.M. Comparison of a qualitative measurement of heart-type fatty acid-binding protein with other cardiac markers as an early diagnostic marker in the diagnosis of non-ST-segment elevation myocardial infarction. / D.M. Gerede,, S.Güleç, M. Kiliçkap, et al // *Cardiovasc J Afr.* – 2015. – V. 26 (6). – 204-209.
132. Титов, В.Н. Диагностическое значение содержания в плазме крови тропонина и белка кардиомиоцитов, связывающего жирные кислоты, при остром коронарном синдроме. / В.Н. Титов // *Клиническая медицина.* – 2017. – Т. 95. – № 3. – С. 207-215.
133. Калиниченко, Р.М. Результаты применения качественного экспресс-теста на белок, связывающий жирные кислоты, у пациентов в ранние сроки острого коронарного синдрома. / Р.М. Калиниченко, Ф.Ю. Копылов, А.Л. Сыркин, и др // *Клиническая медицина.* – 2013. – Т. 91. – № 1. – 32-36.
134. Glatz, J.F., Unraveling the significance of cellular fatty acid-binding proteins. / J.F. Glatz, J. Storch. // *Current Opinion in Lipidolgy.* – 2001. – V.12. – P.267—274.
135. Мартынов, А.И. Клиническая эффективность ранней диагностики острого инфаркта миокарда с помощью белка, связывающего жирные кислоты.// А.И. Мартынов, М.И. Воевода, Г.П. Арутюнов, и др// *Российский кардиологический журнал.* - 2012. - №3 (95). – С.7-11.
136. Mavinkurve-Groothuis, A.M.C. Myocardial 2D strain echocardiography and cardiac biomarkers in children during and shortly after anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukaemia (ALL): a prospective study. / A.M.C. Mavinkurve-Groothuis, K.A. Marcus, M. Pourier, et al // *Eur Heart J.* – 2012. – V. 14 (6). – P. 562-569.
137. Gimeno, E. NT-proBNP: A cardiac biomarker to assess prognosis in non-Hodgkin lymphoma. / E. Gimeno, M. Gómez, J.R. González, et al // *Leukemia Research.* – 2011. – V. 35 (6). – P. 715-720.
138. Goel, S. Decline in Left Ventricular Ejection Fraction Following Anthracyclines Predicts Trastuzumab Cardiotoxicity. / S. Goel, J. Liu, H. Guo, et al // *JACC Heart Failure.* – 2019. – V. 7 (9). – P. 795-804.
139. Wang, Y. Progressive Elevation of NT-ProBNP During Chemotherapy Is related to Asymptomatic Cardiovascular Events in Patients With Multiple Myeloma. / Y. Wang, L. Bao, B. Chu, et al // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2018. – V. 19 (3). – P. 167-176.

140. ElGhandour, A.H. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic marker of doxorubicin cardiac toxicity. / A.H. ElGhandour, M. ElSorady, S. Azab, et al // *Hematol Rev.* – 2009. – V. 1 (1). – P. 29-32.
141. Поддубная, И.В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний 2018 год. / И.В. Поддубная, В.Г. Савченко и др. // 2018.
142. Swerdlow, S.H., The 2017 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. // S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, et al // *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.* 4th ed. Lyon, France: IARS, 2017.
143. Carbone, P.P. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. / P.P. Carbone, H.S. Kaplan, K. Musshoff, et al // *Cancer Res.* – 1971. – V. 31. – N. 11. – P. 1860-1861.
144. Lister, T.A. 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 // *J Clin Oncol.* – 1989. – V. 7. – N. 11. – P. 1630–1636.
145. Oken, M.M. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. / M.M. Oken, R.H. Creech, D.C. Tormey, et al // *Am J Clin Oncol.* – 1982. – V5(6). – P. 649-655.
146. Khorana, A.A. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. / A.A. Khorana, N.M. Kuderer, E. Culakova, et al // *Blood.* – 2008. – V. 111. – N. 10. – P. 4902-4907.
147. Калиниченко, Р.М. Применение экспресс-теста «КардиоБСЖК» в кардиологической практике. / Пособие для врачей. Р.М. Калиниченко, Копылов Ф.Ю., Сыркин А.Л. // 2012 год
148. Сатаева, Т.П. Морфофункциональные особенности перестройки миокарда в условиях гипоксии различного генеза и при кардиопротекции (экспериментальное исследование): дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.01 / Т.П. Сатаева. – Симферополь, 2020. – 365 с.
149. Li, C. Point-of-care test of heart-type fatty acid-binding protein for the diagnosis of early acute myocardial infarction. / C. Li, J. Li, X. Liang, et al // *Acta Pharmacol Sin.* – 2010. – V. 31. – N. 3. – P. 307-312.
150. Максимчук, И.В. Сравнительный анализ Фурье и вейвлет преобразования для анализа сигнала фотоплетизмограммы. / И.В. Максимчук, Л.Г. Гергель, О.В. Осадчий // *Современные научные исследования и инновации.* – 2013. – Т. 6. - № 26. – С.5.

151. Feihl F, Liaudet L., Waeber B et al. Hypertension A Disease of the Microcirculation. / F. Feihl, L. Liaudet., B.Waeber et al.// Hypertension.- 2006. – V.48. – P. 1012-1017
152. Dubiel, M. Skin microcirculation and echocardiographic and biochemical indices of left ventricular dysfunction in non-diabetic patients with heart failure. / M. Dubiel, J.Królczyk, J. Gsowski1 at al. //Cardiology Journal – 2011. V. 18. –P. 270–275
153. Tibirica, E. Endothelial function in patients with type 1 diabetes evaluated by skin capillary recruitment. / E. Tibirica, E. Rodrigues, R.A. Cobas et al.// Microvasc Res. – 2007. – V.73 - №2. – P. 107–112
154. Penna, G.L.A. Treatment of essential hypertension does not normalize capillary rarefaction/ G.L.A. Penna, I.R.F. Garbero, M.F. Neves et al.// Clinics. – 2008. – V.6. - № 5
155. Christensen, K.L. Location of resistance arteries./ K.L. Christensen, M.J. Mulvany // J Vasc Res. - 2008. V. 38. – P. 1–12.
156. Cheng, C. Capillary rarefaction in treated and untreated hypertensive subjects./ C. Cheng, C. Daskalakis, B. Falkner // TherAdvCardiovasc Dis. – 2008. – V.2. - №2. – P. 79-88.
157. Body, R., Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay./ R. Body, S. Carley, G. McDowell et al. //J Am Coll Cardiol. – 2011. – V.58(13). – P. 1332-9
158. Druey, S. Early rule-out and rule-in of myocardial infarction using sensitive cardiac troponin I./ S. Druey, K. Wildi, R. Twerenbold et al. // Int J Cardiol. - 2015. - V. 195.- P.163-70
159. Roy, V.K. Plasma free Fatty Acid concentrations as a marker for acute myocardial infarction. / V.K. Roy, A. Kumar, P. Joshi, et al // J Clin Diagn Res. – 2013. V. 7. – № 11. – P. 2432-2434.
160. Daly, M.J. Heart fatty acid-binding protein in combination with the 80-lead body surface potential map improves early detection of acute myocardial infarction in patients who are cardiac troponin T-negative at presentation. / M.J. Daly, C.J. McCann, C.G. Owens, et al // J Electrocardiol. – 2011. – V. 44. – № 4. – P. 432-438.
161. Li, C. Point-of-care test of heart-type fatty acid-binding protein for the diagnosis of early acute myocardial infarction. / C. Li, J. Li, X. Liang, et al // Acta Pharmacologica Sinica. – 2010. – V. 31. – № 3. – P. 307-312.
162. Saremi, A. Brain natriuretic peptide-guided therapy in the inpatient management of decompensated heart failure. / A. Saremi, D. Gopal, A.S. Maisel // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2012. – V. 10. – № 2. – C. 191-203.

163. Bachy, E. Are We Nearing an Era of Chemotherapy-Free Management of Indolent Lymphoma? / E. Bachy, G. Salles // *Clin Cancer Res.* – 2014. – V. 20. – № 20. – P. 5226-5239.
164. Chung, T. Subacute cardiac toxicity following autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with normal cardiac function. / T. Chung, W.C. Lim, R. Sy, et al // *Heart.* – 2008. – V. 94. – № 7. – P. 911-918.
165. Horacek, J.M. Biochemical markers and assessment of cardiotoxicity during preparative regimen and hematopoietic cell transplantation in acute leukemia. / J.M. Horacek, R. Pudil, M. Tichy, et al // *Exp Oncol.* – 2007. – V. 29. – № 3. – P. 243-247.
166. Колесникова, Д.С. Оценка кардиотоксических эффектов высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток при злокачественных лимфомах: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Колесникова Дина Сергеевна. – М., 2017. – 92 с.
167. Cardinale, D. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. / D. Cardinale, M.T. Sandri, A. Colombo, et al // *Circulation.* – 2004. – V. 109. – № 22. – P. 2749-2754.
168. De Iuliis, F. Serum biomarkers evaluation to predict chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. / F. De Iuliis, G. Salerno, L. Taglieri, et al // *Tumour Biol.* – 2016. – V. 37. – № 3. – P. 3379-3387.
169. Jensen, B.V. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, longterm observational study of outcome in 120 patients. / B.V. Jensen, T. Skovsgaard, S.L. Nielsen // *Ann Oncol.* – 2002. – V. 13. – № 5. – P. 699-709.
170. Aleman, B. M. P. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. / B. M. P. Aleman, A.W. van den Belt-Dusebout, M.L. De Bruin, et al // *Blood.* – 2007. – V. 109. – № 5. – P. 1878-1886.
171. Cardinale, D. Cardiotoxicity of Anthracyclines. / D. Cardinale, F. Iacopo, C.M. Cipolla // *Front Cardiovasc Med.* – 2020. – V. 7. – A. 26.
172. Бабарина, М.Б. Вторичное ожирение. / Бабарина М.Б., Фадеева М.И., Савельева Л.В. // *Ожирение и метаболизм.* – 2013. - №4. – С. 38
173. Skovgaard, D. BNP Predicts Chemotherapy-Related Cardiotoxicity and Death: Comparison with Gated Equilibrium Radionuclide Ventriculography. / D. Skovgaard, P. Hasbak, A. Kjaer // *PLoS ONE.* – 2014. – V. 9. – № 5. – P. e96736.
174. Ferraro, M. Usefulness of N-Terminal Brain Natriuretic Peptide Levels and Fresco Scale for The Prediction of Anthracycline-Induced Cardiomyotoxicity in Patients with Hodgkin Lymphoma. / M. Ferraro, E. Gimeno, M. Ble, et al // *Hematological Oncology.* – 2017. – V. 35. – P. 174-175.



175. Garrone, Or. Prediction of anthracycline cardiotoxicity after chemotherapy by biomarkers kinetic analysis. / Or. Garrone, N. Crosetto, C. Lo Nigro, et al // *Cardiovasc Toxicology*. – 2012. – V. 12. – № 2. – P. 135-142.

176. Onitilo, A.A. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) as a biomarker for trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2-positive early-stage breast cancer: a pilot study. / A.A. Onitilo, J.M. Engel, R.V. Stankowski, et al // *Breast Cancer Res Treat*. – 2012. – V. 134. – P. 291-298.

177. Knudsen, C.W. Predictors of Elevated B-Type Natriuretic Peptide Concentrations in Dyspneic Patients Without Heart Failure: An Analysis From the Breathing Not Properly Multinational Study. / C.W. Knudsen, P. Clopton, A. Westheim, et al // *Ann Emerg Med*. – 2005. – V. 45. – P. 573-580.

178. Anwaruddin, S. Renal Function, Congestive Heart Failure, and Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement. / S. Anwaruddin, D.M. Lloyd-Jones, A. Baggish, et al // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – V. 47. – P. 91-97.

179. Melanson, S.E.F. Combination of D-dimer and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the evaluation of dyspneic patients with and without acute pulmonary embolism. / S.E.F. Melanson, M. Laposata, C.A. Camargo, et al // *Arch Pathol Lab Med*. – 2006. – V. 130. – P. 1326-1329.

180. Nagaya, N. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. / N. Nagaya, T. Nishikimi, M. Uematsu, et al // *Circulation*. – 2000. – V. 102. – P. 865-870.

181. Paulus, W.J. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. / W.J. Paulus, C. Tschöpe, J. E. Sanderson, et al // *Eur Heart J*. – 2007. – V. 28. – P. 2539-2550.

182. Maisel, A. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). / A. Maisel, J. E. Hollander, D. Guss, et al // *J Am Coll Cardiol*. – 2004. – V. 44. – P. 1328-1333.

183. O'Donoghue, M. The Effects of Ejection Fraction on N-Terminal ProBNP and BNP Levels in Patients With Acute CHF: Analysis From the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. / M. O'Donoghue, A. Chen, A.L. Baggish, et al // *J Card Fail*. – 2005. – V. 11. – P. S9-S14.

184. Кириченко, Ю.Ю. Дисфункция эндотелия сосудистого русла и сердечно-сосудистый статус у больных онкологическими заболеваниями желудка до и после полихимиотерапии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Кириченко Юлия Юрьевна. – М., 2020. – 61 с.

185. Wiessman, M. Dysfunctional endothelial progenitor cells in patients with Hodgkin's lymphoma in complete remission. / M. Wiessman, D. Leshem, M. Yeshurun, et al // *Cancer Med.* – 2018. – V. 8. – P. 305-310.
186. Емелина, Е.И. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных лимфопролиферативными заболеваниями, получавших антрациклиновые антибиотики: автореф...дис. кан. мед. наук: 14.00.06 / Емелина Елена Ивановна. – М., 2007. – 20 с.
187. Желобов, В.Г. Состояние липидного спектра крови у больных острым лимфобластным лейкозом в процессе цитостатической терапии. / В.Г. Желобов // *Здоровье и образование в XXI веке.* – 2018. – Т. 12. – № 1. – С. 170-174.
188. Чернышова, А.С. Коррекция дислипидемии у больных лимфомой Ходжкина и неходжкинскими злокачественными лимфомами на курсах полихимиотерапии. / А.С. Чернышова, Л.Е. Панин, Ф.В. Тузиков и др // *Сибирский научный медицинский журнал.* – 2014. – Т. 34. – № 6. – С. 42-46.
189. Cepelova, M. Accelerated atherosclerosis, hyperlipoproteinemia and insulin resistance in long-term survivors of Hodgkin lymphoma during childhood and adolescence. / M. Cepelova, J. Kruseova, A. Luks, et al // *Neoplasma.* – 2019. – V. 66. – P. 978-987.
190. Calabresi, L. High-Density Lipoproteins Protect Isolated Rat Hearts From Ischemia-Reperfusion Injury by Reducing Cardiac Tumor Necrosis Factor-alpha Content and Enhancing Prostaglandin Release. / L. Calabresi, G. Rossoni, M. Gomaschi, et al // *Circ Res.* – 2003. – V. 92. – P. 330-337.
191. Frias, M.A. HDL protects against ischemia reperfusion injury by preserving mitochondrial integrity. / M.A. Frias, S. Pedretti, D. Hacking, et al // *Atherosclerosis.* – 2013. – V. 228. – P. 110-116.
192. Gordts, S.C. Beneficial effects of selective HDL-raising gene transfer on survival, cardiac remodeling and cardiac function after myocardial infarction in mice. / S.C. Gordts, I. Muthuramu, E. Nefyodova, et al // *Gene Ther.* – 2013. – V. 20. – P. 1053-1061.
193. Brinck, J.W. High-density lipoprotein from end-stage renal disease patients exhibits superior cardioprotection and increase in sphingosine-1-phosphate. / J.W. Brinck, A. Thomas, M.-C. Brulhart-Meynet, et al // *Eur J Clin Invest.* – 2017. – V. 48. – P. e12866.
194. Durham, K.K. High-density lipoprotein protects cardiomyocytes against necrosis induced by oxygen and glucose deprivation through SR-B1, PI3K, and AKT1 and 2. / K.K. Durham, K.M. Chathely, B.L. Trigatti // *Biochem J.* – 2018. – V. 475. – P. 1253-1265.

195. Durham, K.K. Treatment with apolipoprotein A1 protects mice against doxorubicin-induced cardiotoxicity in a scavenger receptor class B, type I-dependent manner. / K.K. Durham, G. Kluck, K.C. Mak, et al // *Am J Physiol Circ Physiol.* – 2019. – V. 316. – P. H1447-1457.
196. Frias, M.A. Native and reconstituted HDL activate Stat3 in ventricular cardiomyocytes via ERK1/2: Role of sphingosine-1-phosphate. / M.A. Frias, R.W. James, C. Gerber-Wicht, et al // *Cardiovasc Res.* – 2009. – V. 82. – P. 313-323.
197. Durham KK, Chathely KM, Mak KC, Momen A, Thomas CT, Zhao Y-Y, et al. HDL protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in a scavenger receptor class B type 1-, PI3K-, and Akt-dependent manner. *Am J Physiol Circ Physiol.* (2018) 314:H31–44. doi: 10.1152/ajpheart.00521.2016
198. Frias, M.A. Native and reconstituted HDL protect cardiomyocytes from doxorubicin-induced apoptosis. / M.A. Frias, U. Lang, C. Gerber-Wicht, et al // *Cardiovasc Res.* – 2010. – V. 85. – P. 118-126.
199. Taniyama, Y. Elevated myocardial Akt signaling ameliorates doxorubicin-induced congestive heart failure and promotes heart growth. / Y. Taniyama, K Walsh // *J Mol Cell Cardiol.* – 2002. – V. 34. – P. 1241-1247.
200. Kluck, G.E.G. High Density Lipoprotein and Its Precursor Protein Apolipoprotein A1 as Potential Therapeutics to Prevent Anthracycline Associated Cardiotoxicity. / G.E.G. Kluck, K.K. Durham, J.-A. Yoo, et al // *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* – 2020. – V. 7. – A. 65.
201. Suter, T.M. Cancer drugs and the heart: importance and management. / T.M. Suter, M.S. Ewer // *Eur Heart J.* – 2013. – V. 34. – P. 1102-1111.
202. Eschenhagen, T. 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 // *Eur J Heart Fail.* – 2011. – V. 13. – P. 1-10.
203. Tamargo, J. Cancer Chemotherapy and Cardiac Arrhythmias: A Review. / J. Tamargo, R. Caballero, E. Delpón // *Drug Safety.* – 2015. – V. 38. – P. 129-152.
204. WHO (World Health Organisation). Health topics: Cardiovascular diseases [Электронный ресурс] / ВОЗ, 2021. – Режим доступа: [https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1)
205. Смертность по данным Росстат: официальная статистика [Электронный ресурс] / Росстат, 2020. – Режим доступа: <https://rosinfostat.ru/smertnost/>

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1 - Структура пациентов кардиоонкологической клиники Мэйо, США с 2011-2016 год – адаптировано из J. Sulpher et al., J Oncol. [16].....	14
Рисунок 2 - Частота и клинические проявления кардиотоксичности основных препаратов, применяемых для лечения ИнЛ, адаптировано из R. Moudgil, R. Clinical Cardio-oncology [45] .....	19
Рисунок 3- Схематическое изображение развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, адаптировано из Dhingra R., Cardio-Oncology Principles, Prevention and Management [49] .....	20
Рисунок 4 - микрофотография коронарного капилляра .....	23
Рисунок 5 – Схематическое изображение секреции NT-proBNP адаптировано из Карпова Н.С., 2008 г. [109].....	35
Рисунок 6 - Характеристика исследуемых групп пациентов по морфологическим вариантам ИнЛ .....	46
Рисунок 7 – Характеристика исследуемых групп пациентов по сопутствующей патологии .....	48
Рисунок 8 – Дизайн исследования.....	51
Рисунок 9 - Схематическое изображения формирования индекса жесткости (SI) и индекса отражения (RI) при проведении фотоплетизмографии [149].....	57
Рисунок 10 - Показатели тропонина I (нг/мл) в исследуемых группах при первичном измерении .....	64
Рисунок 11 - Показатели hs-cTnI (нг/мл) в исследуемых группах при первичном измерении.....	65
Рисунок 12 - Показатели h-FABP, нг/мл в исследуемых группах при первичном измерении.....	67
Рисунок 13– Показатели NT-proBNP, пг/мл в исследуемых группах при первичном измерении .....	68
Рисунок 14 - Гистограмма распределения уровня VCAM-1 в исследуемых группах при первичном измерении.....	70
Рисунок 15 – Гистограмма распределения уровня VCAM-1 в исследуемых группах при первичном измерении после логарифмического преобразования .....	71
Рисунок 16 - Показатели концентрации VCAM-1, нг/мл в исследуемых группах при первичном измерении.....	72
Рисунок 17 - Динамика концентрации cTnI, hs-cTnI после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1 .....	81
Рисунок 18 – Динамика концентрации h-FABP после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1 .....	83

Рисунок 19 – Динамика концентрации NT-proBNP после первого курса ПХТ у пациентов Группы 1 .....	84
Рисунок 20 - Корреляции VCAM-1 и исследуемых кардиальных маркеров при первичном измерении у пациентов Группы 1 .....	95
Рисунок 21 - Корреляции VCAM-1 и исследуемыми кардиальными маркерами после первого ПХТ у пациентов Группы 1 .....	95
Рисунок 22 – Значение $\Delta$ NT-proBNP в зависимости от комплексной оценки факторов риска кардиотоксичности у пациентов Группы 1 .....	101
Рисунок 23 – Анализ клинических исходов у пациентов Группы 1, в зависимости от стратификации риска развития ранней кардиотоксичности.....	102

**ПРИЛОЖЕНИЕ А**  
**(справочное)**

Таблица А.1 - Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ЕСОГ

Балл	Описание
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно - в вертикальном положении
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели

Таблица А.2 - ШКАЛА КНОRANA ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА ВТЭО У ПАЦИЕНТОВ,  
ПОЛУЧАЮЩИХ ХИМИОТЕРАПИЮ

ФАКТОРЫ РИСКА БАЛЛЫ	ФАКТОРЫ РИСКА БАЛЛЫ
Локализация опухоли Очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа)	2
Высокий риск (легкие, лимфома, кровь, яички, яичники, матка)	1
Количество тромбоцитов в крови перед началом химиотерапии > 350 000/млЗ	1
Уровень гемоглобина менее 10 г/дл или использование эритропоэтинов	1
Количество лейкоцитов в крови перед началом химиотерапии > 11 000/млЗ	1
Ожирение (индекс массы тела выше 35 кг/м <sup>2</sup> ) и выше	1
Риск развития ВТЭО за 2 - 5 мес. (%)	
Высокий риск, сумма баллов 3	6,7 - 7,1
Средний риск, сумма баллов 1 - 2	1,8 - 2
Низкий риск, сумма баллов 0	0,3 - 0,8