

На правах рукописи

Гиматдинова Гелия Рифкатовна

**ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ
СПОСОБНОСТИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИОКАРДА У
ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМИ ИНДОЛЕНТНЫМИ
НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ В ПРОЦЕССЕ
ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ**

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Самара, 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Давыдкин Игорь Леонидович

Официальные оппоненты:

Боровкова Наталья Юрьевна - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В. Г. Вогралика федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Поспелова Татьяна Ивановна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.05 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. Карла Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2024 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Губарева Ирина Валерьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Неходжкинские лимфомы — это лимфопролиферативные злокачественные новообразования, которые имеют склонность к распространению в экстранодальные области [Thandra K., 2021]. Заболевание считается широко распространенным среди населения и, согласно статистическим данным, занимает шестое место среди причин смерти всех онкогематологических больных [Bray F., 2018]. Ежегодно заболеваемость неходжкинскими лимфомами составляет около 340 тысяч новых случаев, в России – около 8 тысяч, на долю смертности от данного типа лимфом приходится около 200 тысяч событий, в России - около 3900 [Каприн А.Д., 2022].

Выделяют несколько нозологических подтипов лимфомы с различными генетическими, морфологическими и клиническими особенностями. В большинстве случаев в основе классификации неходжкинских лимфом подразумевают клиническое течение заболевания: агрессивное или латентное (вялотекущее, индолентное) [Сагиндыков Г.А., 2022]. Среди индолентных неходжкинских лимфом чаще всего встречаются лимфома из малых лимфоцитов, фолликулярная лимфома и лимфома маргинальной зоны [Иванов С.А., 2017]. Новые варианты противоопухолевой терапии, предназначенные для лечения пациентов с вялотекущими типом лимфом, увеличивают число случаев достижения ремиссии и продолжительность безрецидивного периода, однако обладают внушительным профилем токсичности. Среди пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами в качестве первой линии терапии широко распространено применение моноклональных антител, антрациклиновых антибиотиков, алкилирующих средств, антиметаболитов. Доказано, что каждый из представленных химиотерапевтических препаратов вызывает определенную (ограниченную или полную) сердечно-сосудистую токсичность [Lyон A, 2022]. Поэтому в настоящее время в кардиоонкологии наиболее актуальны раннее выявление и превенция возникновения нежелательных кардиоваскулярных событий [Гранов А.М., 2010]. Любые работы ученых, направленные на верификацию субклинической дисфункции миокарда, активно обсуждаются, а отечественные документы, регламентирующие ведение пациентов с сердечно-сосудистой токсичностью, продолжают совершенствоваться [Васюк Ю.А., 2021]. Достаточно продолжительное время для верификации кардиоваскулярной токсичности использовали рутинные методы лабораторной и инструментальной диагностики. Однако существует значительное количество исследований, подтверждающих отсутствие диагностической значимости общепринятых маркеров сердечно-сосудистых изменений (фракции выброса левого желудочка и высокочувствительных тропонинов) [Ewer M, 2015; Ewer M, 2010; Plana J.C., 2014]. Современные возможности оценки сократительной способности миокарда позволяют перейти на более точный уровень верификации сердечно-сосудистой токсичности.

Научно-практический интерес представляет разработка и внедрение способов наиболее ранней диагностики кардиоваскулярной токсичности у пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами. Это позволит улучшить качество жизни больных, уменьшить продолжительность реабилитации, снизить вероятность летальных исходов от негематологических причин в безрецидивный период и выполнить целевые показатели Национального федерального проекта «Здравоохранение» по снижению смертности от онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний. На сегодняшний день, по данным мировой медицинской литературы (PubMed, eLIBRARY.RU, Cochrane Database of Systematic Reviews), работ, посвященных комплексному изучению сократительной способности

миокарда у больных с впервые выявленными индолентными неходжкинскими лимфомами в процессе противоопухолевой иммунохимиотерапии, нами не обнаружены.

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время в связи с увеличением продолжительности жизни больных с индолентным типом неходжкинских лимфом повышается индекс их коморбидности. Поэтому проблема возникновения кардиоваскулярной токсичности в ходе проведения противоопухолевой иммунохимиотерапии приобретает все большую значимость.

Известно несколько крупных исследований, в которых отражены данные о состоянии сердечно-сосудистой системы у пациентов, получающих противоопухолевую иммунохимиотерапию. Часть из них (82 публикации в информационной базе PubMed за период с 1994 по 2024 гг.) посвящены изучению кардиоваскулярных нежелательных событий у больных с лимфомами в целом [Bryne A, 2022; Rihackova E, 2023]. При этом в источниках достоверной медицинской литературы не найдена информация, направленная на изучение сердечно-сосудистой токсичности у пациентов с индолентным типом неходжкинских лимфом на основании комплексного подхода.

Отдельным предметом обсуждения выступает поиск наиболее диагностически ценного способа (или комплекса методов) верификации субклинической сократительной дисфункции миокарда у пациентов с конкретной нозологической формой. До сих пор в полном объеме не проведен прямой корреляционный анализ проявлений кардиоваскулярной токсичности и показателей состояния сердечно-сосудистой системы на основании комплексного подхода у пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами.

Остаются неизученными вопросы взаимосвязи состояния сократительной способности миокарда с уровнем лабораторных показателей, отражающих прямое и опосредованное поражение кардиомиоцитов (высокочувствительные тропонины, креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа-МВ, миоглобин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа).

Проведено большое количество исследований, посвященных сравнительному анализу динамики фракции выброса левого желудочка и других показателей сократительной способности миокарда у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, однако ограничено их число в отношении пациентов с индолентной формой неходжкинских лимфом [Бады Ай С.О.О., 2021; 26. Кулиева А.А., 2020].

В литературных публикациях встречается небольшое количество информации, в которой отражены результаты изучения контрактильной функции миокарда и метаболической активности кардиомиоцитов по данным сочетанной позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией с 18-фтордезоксиглюкозой у пациентов с лимфомами [Seiffert A, 2022; Becker M.M.C., 2023]. Однако работ, которые отражают комплексный подход к анализу кардиоваскулярной токсичности при помощи сравнительного анализа лабораторно-инструментальных данных и уровня поглощения радиофармпрепарата кардиомиоцитами, найдено не было.

Решение обозначенных вопросов актуально для наиболее точного прогнозирования рисков возникновения и/или прогрессирования нарушений сократительной и метаболической дисфункции миокарда в рамках сердечно-сосудистой токсичности у пациентов с определенной нозологической формой (индолентные неходжкинские лимфомы) на основе комплексного подхода.

Работа в данном направлении вносит определенный вклад в реализацию Указа Президента №145 от 28 февраля 2024 года «Стратегия научно-технологического развития Российской Федерации».

Цель исследования. Оптимизировать раннюю диагностику нарушения сократительной способности и метаболической активности миокарда у пациентов с впервые выявленными индолентными неходжкинскими лимфомами в процессе противоопухолевой иммунохимиотерапии на основании комплексного подхода.

Задачи исследования:

1. Оценить нарушение сократительной способности миокарда у пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами в процессе противоопухолевой иммунохимиотерапии на основании показателей эхокардиографии, дополненной методикой «Speckle tracking».
2. Определить изменение биомаркеров повреждения сердечно-сосудистой системы (высокочувствительный тропонин Т, миоглобин, креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа-MB, NT-proBNP, аланинаминотрансфераза, аспартаминотрансфераза) у пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами в процессе противоопухолевой иммунохимиотерапии.
3. Выявить увеличение метаболической активности кардиомиоцитов по данным ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой и показателей углеводного обмена (гликированный гемоглобин, инсулин, глюкоза) у пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами в процессе противоопухолевой иммунохимиотерапии.
4. Определить прогностическую значимость полученных результатов комплексного подхода в диагностике раннего выявления сократительной дисфункции миокарда на этапе субклинических проявлений у пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами в процессе противоопухолевой иммунохимиотерапии.

Научная новизна работы.

Впервые в сравнительном аспекте оценено нарушение сократительной способности миокарда у пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами в процессе противоопухолевой иммунохимиотерапии на основании показателей эхокардиографии, дополненной методикой «Speckle tracking».

Впервые оценено изменение биомаркеров повреждения сердечно-сосудистой системы (высокочувствительный тропонин Т, миоглобин, креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа-MB, NT-proBNP, аланинаминотрансфераза, аспартаминотрансфераза) у пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами в процессе противоопухолевой иммунохимиотерапии.

Выявлено увеличение метаболической активности кардиомиоцитов по данным ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой и показателей углеводного обмена (гликированный гемоглобин, инсулин, глюкоза) у пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами в процессе противоопухолевой иммунохимиотерапии.

Определена прогностическая значимость полученных результатов комплексного подхода в диагностике раннего выявления сократительной дисфункции миокарда на этапе субклинических проявлений у пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами в процессе противоопухолевой иммунохимиотерапии.

Теоретическая и практическая значимость. Определены прогностические критерии развития сердечно-сосудистых осложнений в ходе иммунохимиотерапии больных

индолентными неходжкинскими лимфомами на основании комплексного анализа сократительной способности миокарда с использованием показателей «Speckle tracking» эхокардиографии, уровня лабораторных биомаркеров, клинико-демографических показателей. Зарегистрированы 4 программы для электронно-вычислительных машин:

«Программа ранней верификации кардиоваскулярной токсичности у пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами в процессе противоопухолевой терапии согласно клинико-лабораторным предикторам», «Программа ранней верификации сократительной дисфункции миокарда, ассоциированной с применением противоопухолевой терапии у пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами на основании значений параметров эхокардиографического исследования», «Программа верификации отсроченной сердечно-сосудистой токсичности, ассоциированной с применением противоопухолевой терапии у пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами согласно клинико-лабораторным предикторам», «Программа верификации отсроченной кардиоваскулярной токсичности у пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами, получающих противоопухолевую терапию, согласно параметрам инструментальных методов диагностики функции миокарда».

Полученные результаты исследования представлены на XVIII Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» 2021, Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения» - 2021, 2022, 2023, XIX Российской конференции с международным участием Злокачественные лимфомы (2022), Межрегиональной научно-практической конференции «Междисциплинарные вопросы гематологии и терапии», XII съезде онкологов России, объединенном VII конгрессе гематологов России (2024).

Методология и методы диссертационного исследования. Методология диссертационного исследования основана на поиске, анализе и обобщении данных, представленных в медицинских литературных источниках в отношении пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами; кардиоваскулярной токсичности химиотерапевтических препаратов, применяемых в лечении больных целевой группы; оценке степени разработанности и актуальности темы. Согласно поставленной цели и задачам был разработан план этапов диссертационного исследования; определены объекты и предметы исследования; обозначен лабораторно-инструментальный комплекс методов исследования; подготовлены статистические программы для последующего анализа и интерпретации полученных результатов. В основе методологии диссертационного исследования лежат принципы научно-обоснованной медицинской практики [Котельников Г.П, 2015].

Для достижения поставленной в работе цели было обследовано 116 пациентов с установленным диагнозом индолентная НХЛ, которым проведена противоопухолевая иммунотерапия по схеме R-СНОР. Из всех больных сформировано две группы: основная, n=58 (которым предполагался широкий спектр дообследования в отношении сердечно-сосудистой системы) и контрольная, n=58 (методы диагностики, используемые в рутинной клинической практике). Намечено 3 контрольные точки для верификации кардиоваскулярных осложнений: визит 1 – до лечения, визит 2 – после 3 курсов, визит 3 – после 6 курсов противоопухолевой иммунотерапии.

По окончании лечения провели сравнение частоты выявляемости пациентов с кардиоваскулярной токсичностью при применении разнообразных подходов к диагностике изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. В дополнение к этому полученные показатели были ретроспективно проанализированы в подгруппах у больных с признаками

кардиоваскулярной токсичности (подгруппы A1 и B1) и без нее (подгруппы A2 и B2) в аналогичные визиты. По окончании исследования выявлены наиболее статистически значимые маркеры сердечно-сосудистых нежелательных явлений, возникающих в ходе лечения больных с индолентным типом неходжкинских лимфом по схеме R-CHOP.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами снижение сократительной способности миокарда, ассоциированное с применением противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP, проявлялось в виде статистически значимого изменения продольной систолической деформации левого желудочка на основании показателей эхокардиографии, дополненной методикой «Speckle tracking».
2. У пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами в процессе противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP зарегистрирован статистически значимый прирост уровня NT-проBNP, достоверно ассоциированный с развитием кардиоваскулярной токсичности.
3. У пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами в процессе противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP выявлено изменение метаболической активности миокарда в виде увеличения радиофармакологической поглощающей способности кардиомиоцитов по данным ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой.
4. У пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами в процессе противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP применение комплексного подхода в диагностике изменений сократительной способности и метаболической активности миокарда позволяет в 2,1 раза статистически значимо больше выявлять больных с кардиоваскулярной токсичностью.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Достоверность результатов проведенной научной диссертационной работы определяется наличием репрезентативной выборки обследованных пациентов; корректно составленным дизайном исследования; адекватно заявленным цели и задачам; использованием достаточного объема клинического материала, корректностью современных методов диагностики в рамках нозологии, основанных на принципах доказательной медицины; использованием актуальных математических методов обработки полученных данных.

Диссертационное исследование прошло экспертизу корректности статистической обработки и доказательности результатов медицинских методов диагностики в Научно-образовательном центре доказательной медицины и биостатистики СамГМУ. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что материалы диссертационного исследования достоверные и получены автором лично. Текст диссертационного исследования подготовлен и оформлен очным аспирантом лично.

Апробация результатов исследования. Опубликовано 17 печатных работы по теме диссертационного исследования, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях перечня ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций и 9 статей в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus. Зарегистрировано 4 программы для ЭВМ. Межкафедральная апробация работы состоялась 10.06.2024 (протокол № 10) на объединенном заседании сотрудников кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, кафедры внутренних болезней и кафедры пропедевтической терапии с

курсом кардиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, коллективов отделений гематологии и химиотерапии №1, №2 ФГБОУ ВО Клиники СамГМУ.

Внедрение результатов исследования. Полученные данные диссертационного исследования внедрены в программу научно-образовательного процесса (практических занятий и лекционного курса) кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; используются в лечебно-диагностической работе отделений гематологии и химиотерапии №1 и №2 ФГБОУ ВО Клиники СамГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора. Личное участие автора диссертационного исследования состоит в организации и проведении научного исследования: отборе пациентов с верифицированным диагнозом индолентная неходжкинская лимфома; проведении клинко-лабораторных и инструментальных исследований; осуществлении динамического наблюдения за больными с обозначенной нозологией. В ходе диссертационного исследования самостоятельно осуществлялся следующий перечень работ: статистическая обработка и интерпретация полученных данных; оформление заявок на регистрацию программ для электронно-вычислительных машин, подготовка и публикация научных рукописей, внедрение результатов работы в реальную клиническую практику и учебно-образовательный процесс клиники и кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Печатные научные рукописи по теме диссертационного исследования опубликованы в соавторстве с долей личного участия диссертанта в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и входящих в международную базу цитирования Scopus.

Соответствие заявленной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Работа выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Тема работы является фрагментом межкафедральной комплексной темы: «Оптимизация диагностики, профилактики и лечения заболеваний системы крови и внутренних органов на основе комплексного системного подхода» (номер государственной регистрации АААА-А17-117062110023-2 от 21.06.2017). Диссертационное исследование представляет собой фрагмент многоцентровой клинической апробации «Метод раннего выявления кардиотоксичности у больных с индолентными неходжкинскими лимфомами», одобренной к реализации в 2021 году Минздравом России.

Объем и структура диссертации. Структура диссертационного исследования построена по классическому типу, включает в себя введение, четыре главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты диссертационного исследования, обсуждение результатов), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список используемой литературы. Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, содержит 224 литературных источника, в том числе 51 отечественных и 173 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 24 таблицами, 7 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие. Представленные данные являются частью многоцентровой клинической апробации «Метод раннего выявления кардиотоксичности у больных с индолентными неходжкинскими

лимфомами», одобренной Минздравом России к реализации в 2021 году. Дизайн исследования отражен на рисунке 1.

Краткая характеристика группы обследованных больных. Группу А (основную) составили 58 пациентов с диагнозом индолентная НХЛ, которым показано проведение противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-СНОР, средний возраст 55,4 (12,4) лет, из них мужчин – 25 (43,1%), группу В (контрольную) – 58 больных с подобной нозологической формой заболевания, со средним возрастом 54,9 (11,4) лет, из них мужчин – 32 (55,1%). В подгруппу А1 вошли 21 пациент со средним возрастом 55,9 (11,17) лет, из них мужчин – 15 (71,4%), в подгруппу А2 – 37 больных со средним возрастом 55,16 (13,12) лет, из них мужчин – 13 (35,1%). В подгруппу В1 вошло 10 пациентов со средним возрастом 56,75 (9,11) лет, из них мужчин – 6 (60%), в подгруппу В2 – 48 больных со средним возрастом 54,24 (12,18) лет, из них мужчин – 28 (58,3%). На втором этапе наблюдения проведен сравнительный анализ полученных результатов в подгруппах для выявления наиболее оптимальной комбинации маркеров для выявления КВТ у пациентов с индолентным типом НХЛ.

Методы обследования пациентов. Больным основной группы наблюдения (группа А) изменения со стороны сердечно-сосудистой системы выявлялись путем дополнения стандартного ЭхоКГ методикой «Speckle tracking»; проведения анализа ряда кардиоферментов (КФК, КФК-МВ, миоглобин, тропонин), уровня NT-proBNP, показателей углеводного обмена (инсулин, глюкоза, гликированный гемоглобин (HbA1c); исследования радиофармакологической поглощающей способности кардиомиоцитов по данным ПЭТ/КТ с 18-ФДГ. Пациентам контрольной группы (группа В) в рамках диагностики КВТ выполнены методы исследования, широко реализуемые в условиях реальной клинической практики: стандартная 3D Эхо-КГ, регистрация ЭКГ, анализ ряда биохимических показателей (общая глюкоза, АЛАТ, АСАТ). Намечены контрольные точки: визит 1 – до начала противоопухолевой иммунохимиотерапии; визит 2 – после 3 курсов лечения (экватор терапии основного заболевания); визит 3 – после 6 курсов (завершение лечения). По окончании проведения первого этапа исследования, проведен сравнительный анализ полученных результатов, включая определение частоты верификации пациентов с КВТ.

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS 26 версия (USA). Оценка данных произведена методами параметрической статистики при подчинении данных закону нормального распределения и непараметрической статистики при неподчинении данных закону нормального распределения. Проверка проводилась критерием Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса при выборке более 50 пациентов и критерий Шапиро-Уилка при количестве менее 50 пациентов. Количественные переменные представлялись в виде среднеарифметического и стандартного отклонения при подчинении закону нормального распределения, медианы (Me), 25-го перцентиля и 75-го перцентиля при отклонении признака от нормального распределения, качественные показатели – в виде абсолютного числа больных и доли (%). Среди методов непараметрической статистики для двух несвязанных совокупностей использовался t критерий Стьюдента при нормальном распределении признака, критерий U Манна – Уитни для признаков с отличным от нормального распределения, для 4 несвязанных групп – критерий Краскела – Уоллиса, для связанных переменных 3 групп – критерий Фридмана. Оценка достоверности различий качественных переменных проводили с помощью таблиц сопряженности, в случае если

количество наблюдений в любой из ячеек данной таблицы было 10 и более, использовался хи-квадрат, если количество наблюдений от 5 до 9, использовалась поправка Йейтса на непрерывность, при количестве наблюдений менее 5 в любой из ячеек - точечный тест Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

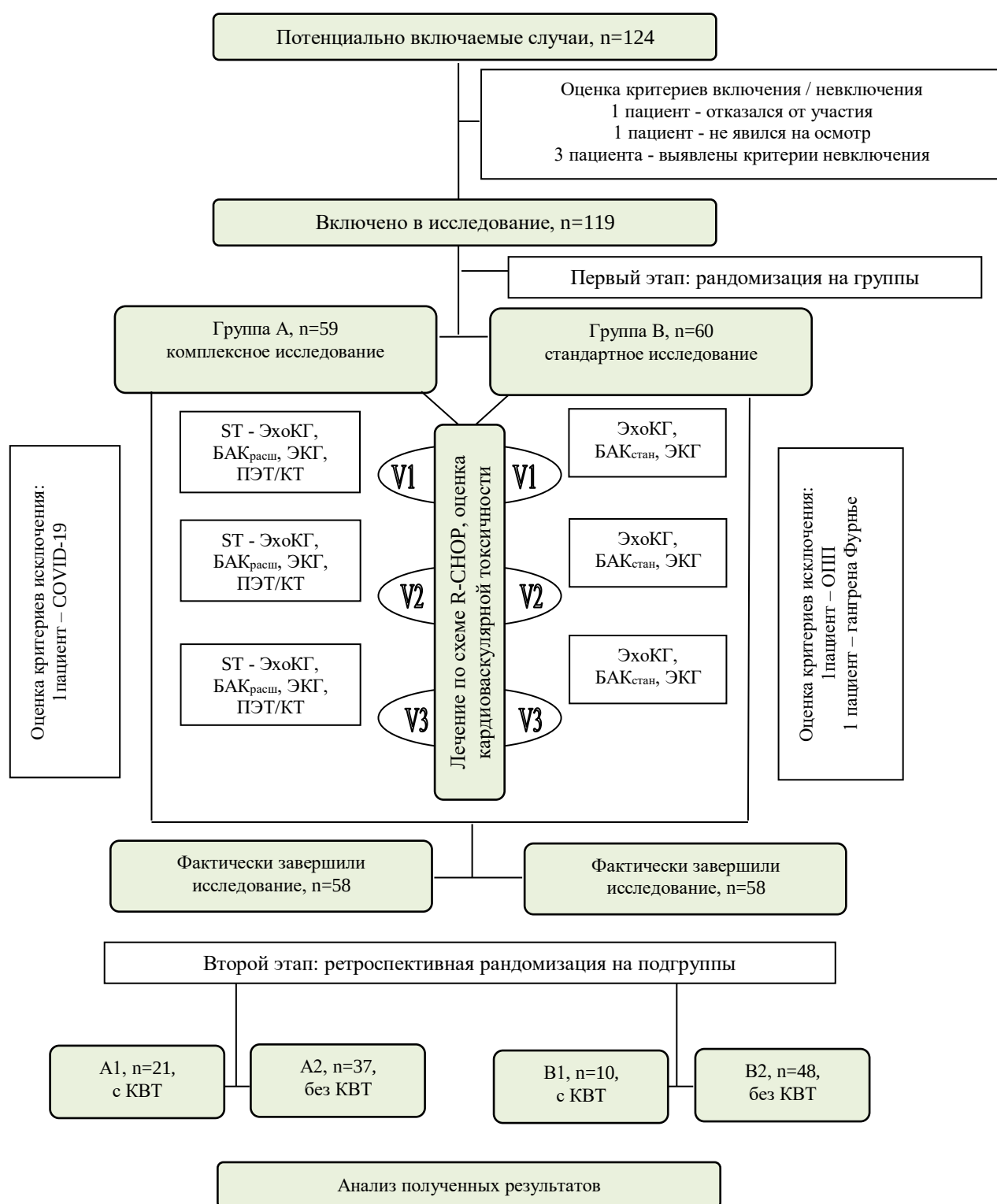


Рисунок 1. Дизайн исследования.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение в группах. Больные из обеих групп не имели статистически значимых различий по полу, возрасту, ИМТ, факту табакокурения, среднему уровню систолического и диастолического АД, схеме противоопухолевой терапии, стадийности ЗНО, риску возникновения КВТ и сердечно-сосудистому риску по шкале Score. Чаще встречались больные с герпетической инфекцией в анамнезе, вероятнее, в виду того, что данная категория вирусов признана пусковым механизмом в реализации лимфопролиферативного заболевания [Vineis P., 2000; Linet M., 2014].

Для ряда больных была предусмотрена редукция дозы противоопухолевой иммунохимиотерапии до схемы R-miniCHOP (8,6%) или до иммунопрепарата в монорежиме (1,7%). Проанализирована сопроводительная терапия среди больных, включенных в исследование: достоверные различия в группах не зарегистрированы.

В ходе исследования сердечно-сосудистые нежелательные явления зафиксированы у 21 больного (36,2%) в основной и у 10 пациентов (17,2%) – в контрольной группе. Наиболее распространенным клиническим фенотипом КВТ в обеих группах стали гипертензионный (17,2% и 6,8% соответственно) и аритмический (12,1% и 8,6% соответственно). Каждый из вариантов сердечно-сосудистых событий при сравнении двух групп наблюдения не демонстрировал статистически значимых отклонений.

В ходе сравнения лабораторных биомаркеров в группах отмечается, что большинство показателей на старте терапии не имели статически значимую разницу, за исключением уровня гликемии ($p=0,017$), который при этом оставался в пределах нормального популяционного. Концентрация общей глюкозы периферической крови была значимо выше у пациентов основной группы наблюдения и к окончанию лечения основного заболевания ($p=0,022$). Такая тенденция могла наблюдаться в виду одномоментного сочетания ряда причин: применения ГКС, входящих в состав противоопухолевой терапии, а также использования глюкозосодержащего РФП для реализации ПЭТ/КТ. Уровень общего холестерина периферической крови статистически значимо менялся при сопоставлении полученных результатов повизитно внутри каждой группы наблюдения несмотря на то, что оставался нормальным параметрическим ($p=0,003$, $p_{v2-v3}=0,003$, $p_{v1-v3}=0,047$ для основной и $p=0,01$, $p=0,008$ для контрольной группы наблюдения). КФК у больных основной группы имел значимую тенденцию к снижению в процессе лечения ЗНО ($p=0,012$, $p_{v2-v3}=0,01$), в то время как HbA1 ($p=0,007$, $p_{v1-v3}=0,008$) и инсулин ($p=0,003$, $p_{v1-v3}=0,002$) достоверно увеличивались на каждом из заявленных визитов и имели вероятную зависимость с общей кумулятивной дозой противоопухолевых соединений. В отношении вариабельности остальных лабораторных маркеров значимых изменений не выявлено.

Пациенты основной группы наблюдения достоверно имели более длительную продолжительность интервала PQ по окончанию всего цикла противоопухолевой иммунохимиотерапии ($p=0,004$). В дополнение к этому, на экваторе лечения зафиксирован меньший по протяженности комплекс QRS у пациентов контрольной группы (0,005). Одномоментно с этим заявленные показатели оставались в пределах нормальных референсных значений. Средние значения QTс среди всех больных не превышали порогового (450 мсек.). Статистически значимые различия при сравнении параметра зафиксированы после завершения противоопухолевой иммунохимиотерапии ($p=0,003$): наиболее продолжительным QTс зарегистрирован в контрольной группе наблюдения. На старте лечения больший показатель дистального диаметра выносящего тракта был

зарегистрирован у больных контрольной группы ($p=0,006$). Среднее значение КДР среди больных контрольной группы наблюдения было достоверно выше начиная с четвертого курса лекарственной терапии ($p=0,011$) и оставалось таковым на протяжении всего исследования ($p=0,008$). Схожая тенденция прослеживалась в отношении КСО через 3 месяца лечения ($p=0,046$), однако сравнение групп по анализируемому параметру к окончанию исследования достоверной разницы не показало. При сравнении ИММЛЖ внутри контрольной группы зафиксировано статистически значимое увеличение размера при сравнении по визитам ($p=0,003$, $p_{V1-V3}=0,008$). Для оценки сократительной способности миокарда проводили анализ динамики ФВ ЛЖ, а в дополнение к этому, для контрольной группы – ПД ЛЖ. На старте терапии обе группы не имели достоверных различий по ФВ ЛЖ ($p=0,769$). При сравнении показателя повизитно зарегистрировано его статистически значимое снижение в контрольной группе исключительно при сравнении визитов 2 и 3 ($p=0,033$). Значение ПД ЛЖ представлено в тексте в виде модульного показателя для облегчения восприятия числа. Изменение ПД ЛЖ оценивалось 58 пациентам основной группы. Сравнение полученных результатов на старте терапии и по окончании лечения, зафиксировано статистически значимое снижение среднего показателя с $|20,5\%|$ до $|19,7\%|$ ($p=0,049$). Метаболическая активность миокарда по данным ПЭТ/КТ с 18-ФДГ проанализирована у основной группы больных и представлена в виде балльной системы Score. Согласно полученным результатам, в ходе сравнения показателей повизитно, статистически значимых различий не выявлено.

Сравнение в подгруппах. Сравнение больных, разделенных на подгруппы установило, что пациенты считались сопоставимыми по возрасту, ИМТ, уровню артериального давления, в-симптомам, стадийности ЗНО, риску по возникновению КВТ и шкале Score. КВТ достоверно чаще встречалась среди мужчин ($p=0,039$, $p_{A1-A2}=0,008$, $p_{A2-B2}=0,031$) и курящих пациентов ($p=0,026$, $p_{A1-A2}=0,04$, $p_{A2-B2}=0,046$, $p_{A2-B1}=0,004$).

Пациенты с верифицированной КВТ на старте терапии имели достоверно более высокий уровень гликемии ($p=0,003$, $p_{A1-B2}=0,009$, $p_{B1-B2}=0,038$, $p_{A2-B2}=0,006$) и общего холестерина ($p=0,047$), а также меньшую концентрацию АЛАТ ($p=0,003$, $p_{A1-B2}=0,003$, $p_{A2-B2}=0,023$). При этом изучаемые критерии оставались в пределах нормальных популяционных. В A1 подгруппе наблюдения зафиксирован достоверно значимый прирост уровня общего холестерина ($p=0,031$, $p_{V1-V3}=0,041$), NT-proBNP ($p=0,023$, $p_{V2-V3}=0,026$), HbA1 ($p=0,011$, $p_{V1-V3}=0,008$) и инсулина ($p=0,025$, $p_{V1-V3}=0,02$) при анализе показателей на каждом из намеченных контрольных точек. По окончании лечения ЗНО у больных с верифицированной КВТ в обеих подгруппах выявлены более высокие значения концентрации холестерина ($p=0,004$, $p_{A2-B1}=0,036$, $p_{B1-B2}=0,023$) и уровня гликемии ($p=0,014$, $p_{A1-B2}=0,007$). В дополнение к этому, при сравнении результатов среди основной группы пациентов с верифицированными сердечно-сосудистыми событиями зафиксированы: статистически значимо больший уровень NT-proBNP ($p<0,001$) и HbA1 ($p=0,046$), достоверный прирост инсулина ($p=0,025$, $p_{V1-V3}=0,021$).

У больных с зарегистрированными сердечно-сосудистыми нежелательными явлениями, в процессе роста кумулятивной дозы лекарственных соединений, отмечена тенденция к росту продолжительности QTc в обеих подгруппах ($p=0,280$ и $p=0,088$ соответственно). К тому же, целевой параметр среди данной когорты пациентов был статистически значимо большим на каждом из анализируемых визитов при сравнении с больными без КВТ (на старте $p=0,003$, $p_{A2-B1}=0,002$; экватор терапии – $p<0,001$, $p_{A1-A2}=0,012$, $p_{A2-B1}<0,001$, $p_{B1-B2}=0,015$; окончание наблюдения – $p<0,001$, $p_{A2-B1}<0,001$, $p_{B1-B2}=0,009$).

Морфологические и функциональные изменения сердца в подгруппах были проанализированы на основе полученных эхокардиографических параметров. Все пациенты на старте терапии были сопоставимы по сократительной способности миокарда и не имели достоверной разницы в отношении ФВ ЛЖ ($p=0,833$). Значимых изменений целевого инструментального показателя на всем периоде наблюдения при сравнении в подгруппах зарегистрировано не было. При анализе среднего значения ПД ЛЖ среди основной группы пациентов зафиксированы достоверно более низкие показатели сократительной способности миокарда у больных с верифицированной КВТ, начиная с экватора наблюдения ($p=0,008$ и $p=0,003$). Пациенты основных подгрупп исходно имели более высокие показатели ИММЛЖ ($p=0,002$, $pA2-B1=0,001$, $pA1-A2=0,019$), объема ЛП ($p=0,049$), а также дистального диаметра выносящего тракта ($p=0,034$). Важно отметить, что размер ЛП при сравнении показателя статистически значимо большее значение имел на каждом визите ($p=0,049$, $p=0,035$, $p=0,021$ соответственно). Схожие изменения отмечаются в отношении ИММЛЖ (на старте $p=0,002$, $pA2-B1=0,001$, $pA1-A2=0,019$; экватор терапии – $p=0,001$, $pA2-B1=0,001$, $pA1-A2=0,006$; окончание наблюдения – $p=0,001$, $pA2-B1<0,001$, $pA1-A2=0,006$).

Метаболическая активность миокарда инструментально была оценена среди пациентов основной группы наблюдения при помощи анализа уровня накопления РФП в кардиомиоцитах и отражена в виде балльной системы Score. При интерпретации полученных результатов выявлено, что средний уровень радиофармакологической поглощающей активности клеток миокарда у больных с КВТ статистически значимо выше на каждом из визитов ($p=0,007$, $p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно) при сравнении с пациентами без сердечно-сосудистых событий.

Математическое моделирование результативности лечения. На первом этапе исследования были построены прогностические модели риска развития КВТ по показателям, измеренным до начала лечения. Было разработано два варианта модели: на основе стандартного набора лабораторно-инструментальных маркеров и на основе расширенного перечня показателей. Далее было проведено сравнение полученных моделей и их прогностической ценности. Модель прогноза вероятности развития КВТ на основе стандартного набора показателей, измеренных до начала терапии, представлена уравнением (1): $P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, $z = -2,95 + 0,06 * X_{ИММЛЖ} - 0,07 * X_{АЛАТ}$,

где P – наличие КВТ (%), $X_{ИММЛЖ}$ – индекс массы миокарда левого желудочка до лечения, г/м², $X_{АЛАТ}$ – аланинаминотрансфераза до лечения, Е/л.

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ($LR = 16,0$, $p < 0,001$). Коэффициент детерминации Найджелкерка составил 0,35. Площадь под ROC кривой (AUC) составила 0,80 [95%ДИ: 0.68-0.93] ($p < 0,001$). Показатель AIC (информационный критерий Акаике) составил 62,1. Пороговое значение вероятности, определенное с помощью критерия Юдена, составило 34%: если вероятность, рассчитанная по формуле 1, ниже 34%, то прогнозируется низкая вероятность развития КВТ, если выше 34%, то высокая. Были рассчитаны показатели предполагаемой эффективности (на обучающей выборке), а также была проведена валидация модели методом перекрёстной проверки (кросс-валидация по 5 фолдам). Модель продемонстрировала приемлемую прогнозирующую способность ($AUC > 0,70$) (рисунок 2). Приведены значения AUC на обучающей выборке – $AUC (tr)$ и оцененное в ходе кросс-валидации – $AUC (cv)$.

Вторая модель прогноза вероятности развития КВТ на основе расширенного набора показателей, измеренных до начала терапии, представлена уравнением (2): $P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, $z = -14,6 + 0,06 * X_{\text{ИММЛЖ}} - 0,08 * X_{\text{АЛАТ}} + 0,04 * X_{\text{МИОГЛ}}$,

где P – наличие КВТ (%), $X_{\text{ИММЛЖ}}$ – индекс массы миокарда левого желудочка до лечения, г/м², $X_{\text{АЛАТ}}$ – аланинаминотрансфераза до лечения, Е/л, $X_{\text{МИОГЛ}}$ – миоглобин до лечения, мкг/л.

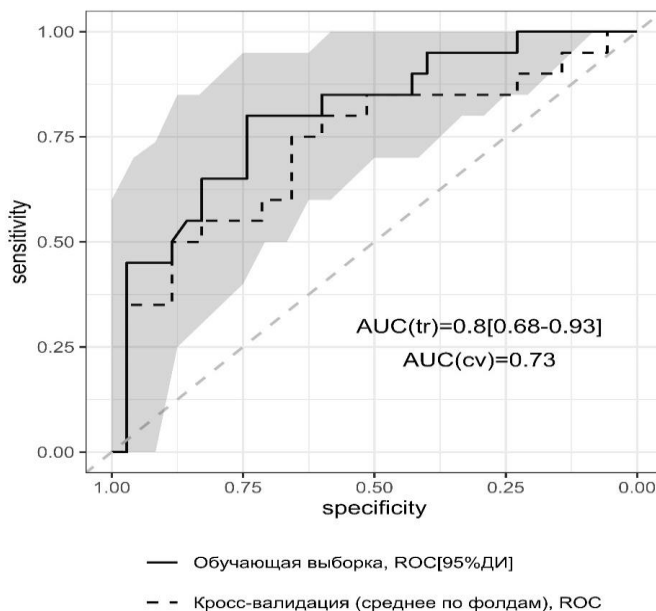


Рисунок 2. ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности развития кардиоваскулярной токсичности от показателей, измеренных до начала терапии (на основе стандартного набора показателей).

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ($LR = 22,4$, $p < 0,001$). Коэффициент детерминации Найджелкерка составил 0,46. Площадь под ROC кривой (AUC) составила 0,85 [95%ДИ: 0,75-0,96] ($p < 0,001$). Информационный критерий Акаике составил 57,7. Пороговое значение вероятности составило 30% ($P < 30\%$ – низкая вероятность развития КВТ, $P \geq 30\%$ – высокая). Модель продемонстрировала хорошую прогнозирующую способность ($AUC > 0,80$) (рисунок 3). Приведены значения AUC на обучающей выборке – AUC (tr) и оцененное в ходе кросс-валидации – AUC (cv).

Анализ обеих моделей показал, что КВТ ассоциирована с более высоким ИММЛЖ (83,3 (16,0) г/м² против 72,4 (14,1) г/м²) и более низким уровнем АЛАТ (19,0 (14,9; 24,1) г/л против 32,0 (19,6; 41,0) г/л). Анализ модели на основе расширенного набора показателей выявил, что КВТ ассоциирована с более высоким уровнем миоглобина – 53,5 (21,1) мкг/л против 41,1 (20,2) мкг/л. Сравнение двух моделей показало, что модель, построенная на основе расширенного набора показателей, демонстрирует более высокую объясняющую способность, по сравнению с моделью на основе стандартного набора показателей ($p=0,01$). Снижился уровень неопределённости, измеряемый критерием Акаике с 62,1 до 57,7 (чем ниже этот критерий, тем лучше модель описывает данные). Прогнозирующая способность повысилась с приемлемой до хорошей: на обучающем множестве AUC вырос с 0,80 [0,68-0,93] до 0,85 [0,75-0,96], а на тестовом с 0,73 (0,14) до 0,80 (0,20). На этапе до начала терапии при добавлении в модель уровня миоглобина точность прогноза КВТ увеличилась с 67% до 75%, в том числе выросла чувствительность, специфичность, ценность положительного и

отрицательного результата (рисунок 4). Приведены значения, оцененные в ходе кросс-валидации – M(SD) по 5 фолдам.

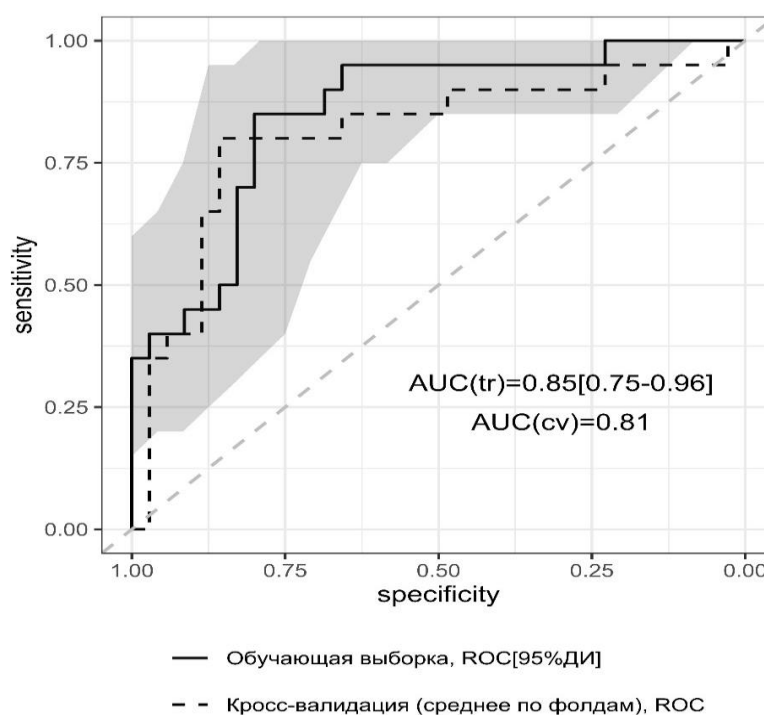


Рисунок 3. ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности развития кардиоваскулярной токсичности от показателей, измеренных до начала терапии (на основе расширенного набора показателей).

На следующем этапе были построены диагностические модели риска развития КВТ по показателям, измеренным через 6 месяцев после начала терапии. Было разработано два варианта модели: на основе стандартного набора лабораторно-инструментальных маркеров и на основе расширенного перечня показателей.

Модель прогноза вероятности развития КВТ на основе стандартного набора показателей, измеренных через 6 месяцев после начала терапии, представлена уравнением (3): $P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, $z = -6,2 + 0,01 * X_{QTc} + 0,47 * X_{CHOL}$,

где P – наличие КВТ (%), X_{QTc} – скорректированный интервал QT через 6 месяцев лечения, мсек, X_{CHOL} – уровень общего холестерина через 6 месяцев лечения, ммоль/л. Полученная регрессионная модель была статистически значимой ($LR = 13,4$, $p = 0,001$). Коэффициент детерминации Найджелкерка составил 0,28. Площадь под ROC кривой (AUC) составила 0,78 [95%ДИ: 0,65-0,91] ($p < 0,001$). Информационный критерий Акаике составил 66,4. Пороговое значение вероятности составило 28% ($P < 28\%$ – низкая вероятность развития КВТ, $P \geq 28\%$ – высокая). Модель продемонстрировала приемлемую прогнозирующую способность ($AUC > 0,70$) (рисунок 5). Приведены значения AUC на обучающей выборке – AUC (tr) и оцененное в ходе кросс-валидации – AUC (cv).

Модель прогноза вероятности развития КВТ на основе расширенного набора показателей, измеренных через 6 месяцев после начала терапии, представлена уравнением (4): $P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, $z = -4,5 - 0,29 * X_{GLS} + 1,4 * X_{ПЭТ} + 1,1 * X_{GG}$,

где P – наличие КВТ (%), X_{GLS} – продольная систолическая деформация левого желудочка через 6 месяцев лечения, $X_{ПЭТ}$ – результаты ПЭТ/КТ с 18-ФДГ через 6 месяцев

лечения, баллы, X_{GG} – гликированный гемоглобин через 6 месяцев лечения, %. Полученная регрессионная модель была статистически значимой ($LR = 28,4$, $p < 0,001$). Коэффициент детерминации Найджелкерка составил 0,53. Площадь под ROC кривой (AUC) составила 0,90 [95%ДИ: 0,82-0,98] ($p < 0,001$). Информационный критерий Акаике составил 53,5. Пороговое значение вероятности составило 55% ($P < 55\%$ – низкая вероятность развития КВТ, $P \geq 55\%$ – высокая). Модель продемонстрировала хорошую прогнозирующую способность ($AUC > 0,80$) (рисунок 6). Приведены значения AUC на обучающей выборке – AUC (tr) и оцененное в ходе кросс-валидации – AUC (cv).

Анализ модели, построенной на основе стандартного перечня анализов, показал, что наиболее сильно ассоциированы с возникновением КВТ показатели QTc и общий холестерин. В частности, в группе пациентов с развившейся ССТ уровень QTc и общего холестерина, измеренные через 6 месяцев после начала терапии, были выше (408,5 (334,5; 423,0) мсек. против 313,0 (260,0; 390,0) мсек. и 5,9 (1,9) ммоль/л против 4,5(1,6) ммоль/л соответственно).

Анализ модели на основе расширенного перечня показателей показал, что с вероятностью развития КВТ связаны пониженный уровень ПД ЛЖ (16,9 (3,8) против 19,9 (2,1)), более высокие баллы по результатам ПЭТ/КТ (2,5 (2,0;4,0) против 2,0 (1,0;2,0)), а также повышенный уровень HbA1c (5,9 (5,7;6,2) против 5,8 (4,9;6,1)).

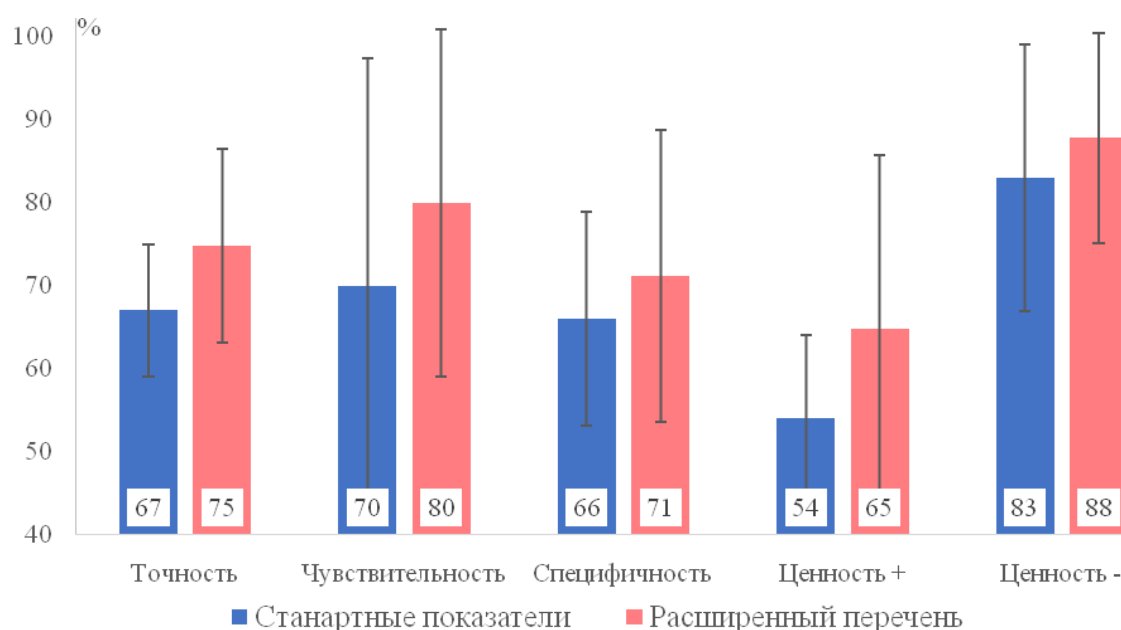


Рисунок 4. Показатели качества для моделей, построенных на основе базового и расширенного перечня исследований – до начала терапии.

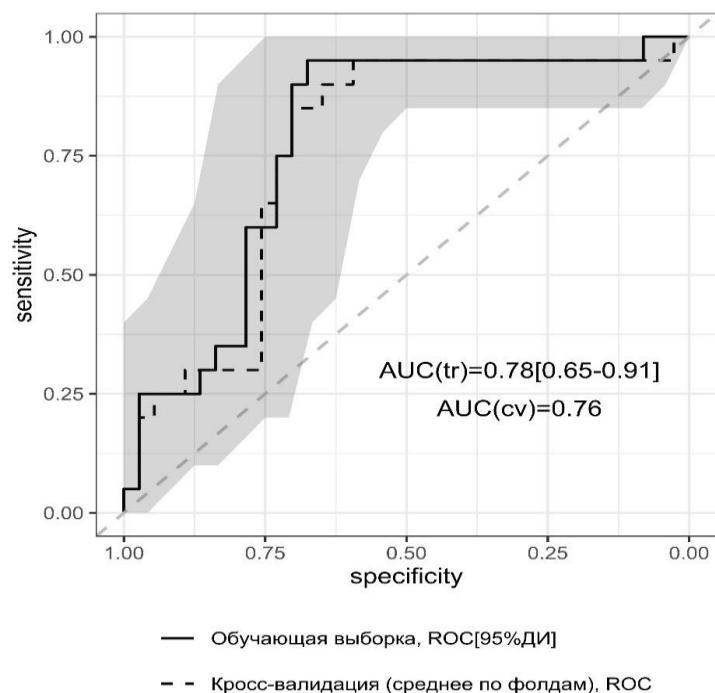


Рисунок 5. ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности развития кардиоваскулярной токсичности от показателей, измеренных через 6 месяцев после начала терапии (на основе базовых показателей).

Сравнение моделей между собой показало, что использование показателей ПД ЛЖ, баллов по ПЭТ/КТ с 18-ФДГ и уровня HbA1c вместо показателей QTc и общего холестерина статистически значимо увеличивает объясняющую способность модели ($p=0,05$), мера неопределенности снизилась с $AIC = 66,4$ до $AIC = 53,5$. Прогнозирующая способность повысилась с приемлемой до хорошей: на обучающем множестве AUC вырос с 0,78 [0,685-0,91] до 0,90 [0,52-0,98], а на тестовом с 0,76 (0,15) до 0,89 (0,14). Чувствительность модели снижалась, но до приемлемого уровня (до 70%). При этом существенно выросла специфичность и предсказательная ценность положительного и отрицательного результата, а также общая точность модели (рисунок 7). Приведены значения, оцененные в ходе кросс-валидации – M(SD) по 5 фолдам.

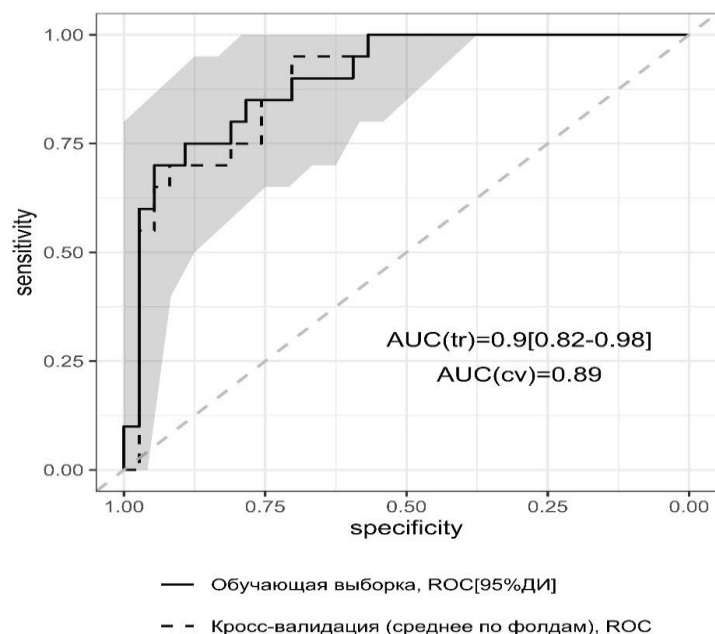


Рисунок 6. ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности развития кардиоваскулярной токсичности от показателей, измеренных через 6 месяцев после начала терапии (на основе расширенного набора показателей).

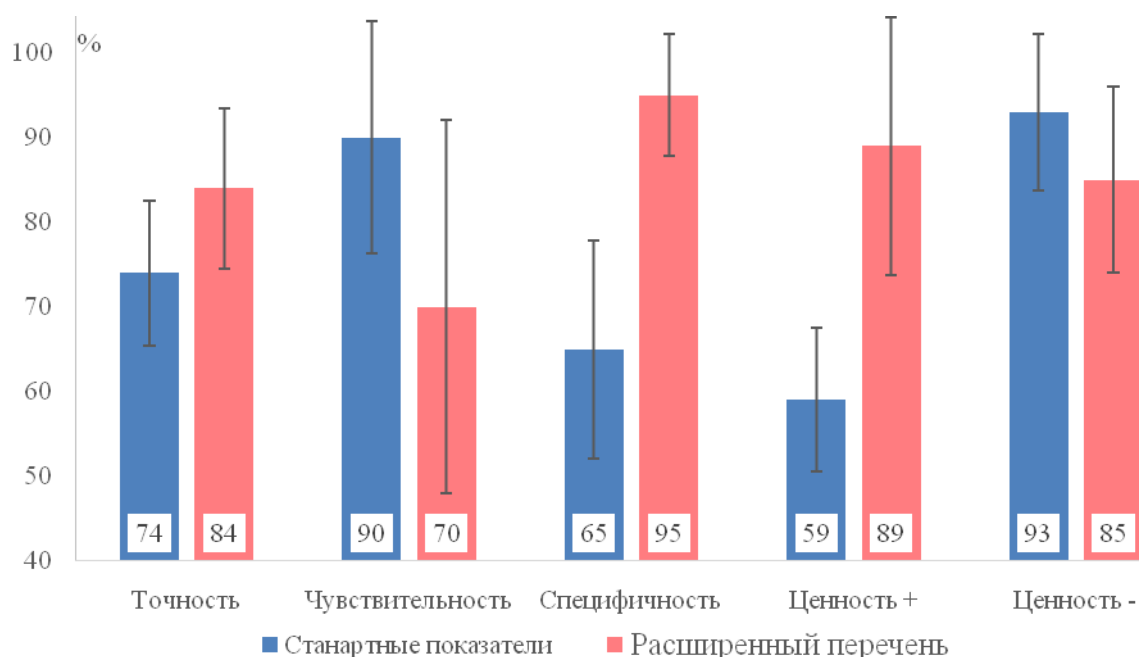


Рисунок 7. Показатели качества для моделей, построенных на основе базового и расширенного перечня исследований – через 6 месяцев после лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время подходы к ведению пациентов онкологического профиля активно обсуждаются и меняются практически каждый год [Bhatt D.L, 2019]. Настоящее исследование нацелено на пациентов с индолентным типом НХЛ, получающих лекарственную противоопухолевую терапию. Изучение прогностической способности ряда лабораторно-инструментальных биомаркеров, расширение диагностической панели в отношении

верификации ССТ, а также поиск оптимальной комбинации предикторов нежелательных миокардиальных событий среди пациентов с индолентным типом НХЛ — были основными составляющими данной работы. Цель настоящего исследования заключалась в оптимизации ранней диагностики нарушения сократительной способности и метаболической миокарда у пациентов с впервые выявленными индолентными НХЛ в процессе противоопухолевой иммунохимиотерапии на основании комплексного подхода.

Анализируя результаты, полученные при сопоставлении целевых показателей всех пациентов, выявлено, что количество больных с верифицированной КВТ статистически значимо больше в основной группе наблюдения, в которой состояние сердечно-сосудистой системы изучалось более углубленно ($p=0,041$). Важно отметить, что ни редукция дозы, ни применение среди ограниченного круга пациентов антигипертензивных препаратов, обладающих кардиопротективным эффектом, не повлияло на ход исследования в виду отсутствия статистической значимости.

В результате проведенного исследования, мы пришли к выводу, что пациенты онкогематологического профиля с верифицированным диагнозом индолентная НХЛ на старте терапии имеют ряд факторов возникновения КВТ, сопоставимых с общепринятым по сердечно-сосудистому риску (шкала Score) — мужской пол, факт табакокурения. Такие неблагоприятные исходные особенности больных перед проведением противоопухолевого лечения могут способствовать более быстрому наступлению КВТ.

Статистически значимые предикторы возникновения сердечно-сосудистых нежелательных событий, ассоциированных с применением лекарственных соединений, чаще встречались в группе больных с более углубленным изучением кардиоваскулярной системы (такие как ПД ЛЖ и NT-proBNP). Наиболее вероятно, что расширение диагностической панели, способствовало увеличению частоты верификации КВТ. Кроме того, дополнение лабораторно-инструментального «минимума» среди онкогематологических больных позволяет выявлять изменения со стороны сердечно-сосудистой системы на этапе субклинических проявлений, что позволит своевременно инициировать кардиопротективную стратегию.

Проведенные в настоящей работе исследования, посвященные верификации нарушений сократительной способности и метаболической активности миокарда у пациентов с индолентным типом НХЛ, показали, что наиболее чувствительным методом инструментальной диагностики контрактильных нарушений миокарда среди целевой группы больных является ЭхоКГ, дополненная методикой «Speckle tracking». Наибольшей прогностической способностью в отношении наступления ССТ среди лабораторных биомаркеров обладает NT-proBNP. Метаболическая «перестройка» кардиомиоцитов также была оценена комплексно, однако применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в качестве одного из ведущих методов в рамках КВТ остается спорным в виду широкой вариабельности полученных результатов среди целевой группы больных.

ВЫВОДЫ

1. При анализе сократительной способности миокарда у больных с индолентным типом неходжкинских лимфом на основании эхокардиографического исследования выявлено, что фракция выброса левого желудочка (измеряемая по методу Simpson) включенных в исследование пациентов достоверно не менялась в течение всего периода наблюдения, что, вероятнее, связано с низкой чувствительностью данного параметра в целевой когорте больных.

2. Дополнение эхокардиографического исследования методикой «Speckle tracking» позволило выявить статистически значимое снижение значения продольной систолической деформации левого желудочка ($p=0,015$) у больных с верифицированной кардиоваскулярной токсичностью уже после 3 курсов противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP.

3. Среди пациентов с индолентным типом неходжкинских лимфом, у которых в процессе противоопухолевого лечения верифицирована кардиоваскулярная токсичность, маркеры повреждения миокарда – высокочувствительный тропонин, КФК, КФК-МВ – статистически значимых изменений не демонстрировали. Одновременно с этим, значения NT-proBNP у больных в подгруппе с зафиксированными сердечно-сосудистыми событиями нарастал с каждым курсом терапии ($p=0,023$, $p_{V2-V3}=0,026$) и на 74% был выше по сравнению с исходными значениями, а по окончании наблюдения, показатель демонстрировал в 2,8 раз большие значения в группе с кардиоваскулярной токсичностью.

4. У пациентов с индолентным типом неходжкинских лимфом и верифицированной кардиоваскулярной токсичностью зафиксирован достоверный прирост уровня HbA1 (на 6,26% выше к концу наблюдения, где $p=0,011$, $p_{V2-V3}=0,008$) и инсулина (увеличение в 2,1 раза по завершению лечения при сравнении исходных значений, где $p=0,025$, $p_{V1-V3}=0,021$), а также увеличение радиофармакологической поглощающей способности кардиомиоцитов по данным ПЭТ/КТ с 18-ФДГ в процессе противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP.

5. Расширение «лабораторно-инструментального минимума» диагностики изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами в процессе противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP позволяет в 2,1 раза статистически значимо больше ($p=0,041$) выявлять больных с кардиоваскулярной токсичностью.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с индолентным типом неходжкинских лимфом, которым показано проведение противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP, необходимо перед стартом очередного курса проводить тщательный сбор анамнеза и жалоб в отношении сердечно-сосудистой системы, а также на основании этого определять риск возникновения кардиоваскулярной токсичности.

2. В алгоритм обследования больных с индолентным типом неходжкинских лимфом, которым показана противоопухолевая иммунохимиотерапия по схеме R-CHOP, необходимо включать анализ уровня NT-proBNP на старте лечения, а также после третьего и шестого курса лечения противоопухолевыми препаратами.

3. Протоколы стандартного эхокардиографического исследования для больных с индолентным типом неходжкинских лимфом, которым показана противоопухолевая иммунохимиотерапия по схеме R-CHOP, следует дополнить Speckle tracking методикой с определением продольной систолической деформации левого желудочка на старте лечения, а также после третьего и шестого курсов терапии противоопухолевыми препаратами.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Перспективными направлениями дальнейших исследований являются:

1. Комплексное изучение отсроченных (в течение не менее 12 месяцев после окончания лечения) сердечно-сосудистых изменений в процессе противоопухолевой

иммунохимиотерапии по схеме R-СНОР у больных с индолентным типом неходжкинских лимфом.

2. Продолжение изучения результатов ПЭТ/КТ с 18-ФДГ на более широкой когорте пациентов с целью дальнейшего уточнения особенностей метаболической активности миокарда.

3. Анализ прогностической значимости генетических маркеров, ассоциированных с сердечно-сосудистой токсичностью у пациентов с индолентным типом неходжкинских лимфом, проходящих противоопухолевую иммунохимиотерапию.

4. Проведение исследований, направленных на разработку кардиопротективной терапии при нарушении сократительной способности миокарда у больных онкогематологического профиля.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Диагностические возможности инструментальных методов исследования ранних сердечно-сосудистых нежелательных явлений у больных с лимфопролиферативными заболеваниями, вопросы качества и безопасности / **Г. Р. Гиматдинова**, О. Е. Данилова, И. Л. Давыдкин [и др.] // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2024. – Т. 23, № 2. – С. 44-52. – DOI 10.15829/1728-8800-2024-3784.

2. Ассоциация клинико-диагностических показателей кардиоваскулярной токсичности у пациентов с неходжкинскими лимфомами в процессе программной противоопухолевой терапии / **Г. Р. Гиматдинова**, О. Е. Данилова, И. Л. Давыдкин [и др.] // **Архивъ внутренней медицины**. – 2024. – Т. 14, № 2(76). – С. 144-153. – DOI 10.20514/2226-6704-2024-14-2-144-153.

3. Роль антифосфолипидных антител в прогнозировании тромботических осложнений у пациентов с впервые выявленными индолентными неходжкинскими лимфомами / **Г. Р. Гиматдинова**, И. Л. Давыдкин, Р. К. Хайретдинов [и др.] // **Тромбоз, гемостаз и реология**. – 2023. – № 2. – С. 23-29. – DOI 10.25555/THR.2023.2.1057.

4. Сердечно-сосудистые осложнения иммунотерапии гематологических злокачественных опухолей (обзор литературы) / **Г. Р. Гиматдинова**, О. Е. Данилова, В. П. Кузьмин [и др.] // **Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика**. – 2023. – Т. 16, № 4. – С. 407-412. – DOI 10.21320/2500-2139-2023-16-4-407-412.

5. **Гиматдинова, Г. Р.** Сравнительная характеристика показателей микроциркуляции у коморбидных пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами / **Г. Р. Гиматдинова**, В. Д. Сабанова // Аспирантские чтения - 2022: Молодые ученые - медицине. Технологическое предпринимательство как будущее медицины : Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Самара, 23 ноября 2022 года. – Самара: ООО "Полиграфическое объединение "Стандарт", 2023. – С. 68-72.

6. Новые подходы к оценке сердечно-сосудистой токсичности у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями (обзор литературы) / О. Е. Данилова, **Г. Р. Гиматдинова**, И. Л. Давыдкин [и др.] // **Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика**. – 2023. – Т. 16, № 3. – С. 331-336. – DOI 10.21320/2500-2139-2023-16-3-331-336.

7. **Гиматдинова, Г. Р.** Генетические полиморфизмы, связанные с развитием кардиотоксичности сосудистого типа у онкогематологических пациентов во время полихимиотерапии / **Г. Р. Гиматдинова**, О. Е. Данилова, И. Л. Давыдкин // **Клиническая**

онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2022. – Т. 15, № S1. – С. 41-42.

8. Особенности микроциркуляции у пациентов с впервые выявленными индолентными неходжкинскими лимфомами с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом / **Г. Р. Гиматдинова**, О. Е. Данилова, И. Л. Давыдкин, А. В. Антипова // **Бюллетень медицинской науки.** – 2022. – № 2(26). – С. 37-42. – DOI 10.31684/25418475_2022_2_37.

9. Особенности инструментальной диагностики кардиотоксичности у больных индолентными неходжкинскими лимфомами на этапе субклинической дисфункции миокарда / **Г. Р. Гиматдинова**, О. Е. Данилова, И. Л. Давыдкин [и др.] // Злокачественные лимфомы : сборник тезисов постерной сессии XIX Российской конференции с международным участием, Москва, 26–28 октября 2022 года. – Москва: Б. и., 2022. – С. 31-32.

10. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием аритмического типа сердечно-сосудистых событий / **Г. Р. Гиматдинова**, О. Е. Данилова, И. Л. Давыдкин [и др.] // **Российский кардиологический журнал.** – 2022. – Т. 27, № S3. – С. 101-107. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-5069.

11. Современные аспекты ранней диагностики кардиотоксических осложнений лекарственной терапии в онкологии (обзор литературы) / **Г. Р. Гиматдинова**, О. Е. Данилова, И. Л. Давыдкин [и др.] // **Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.** – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 107-113. – DOI 10.21320/2500-2139-2022-15-1-107-113.

12. **Гиматдинова, Г. Р.** Кардиотоксичность в онкогематологии: сравнительные характеристики современных методов ранней диагностики / **Г. Р. Гиматдинова**, В. Д. Сабанова // Аспирантские чтения - 2021: молодые ученые - медицине : Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Самара, 13–14 октября 2021 года / Под редакцией А.В. Колсанова и Г.П. Котельникова. – г. Самара: Общество с ограниченной ответственностью "СамЛюксПринт", 2021. – С. 44-46.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЛАТ – аланинаминотрансфераза

АСАТ – аспартатаминотрансферазы

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ГКС – глюкокортикостероиды

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗНО – злокачественные новообразования

ИБС – болезнь сердца

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

КВТ – кардиоваскулярная токсичность
 КТ – компьютерная томография
 КФК – креатинфосфокиназа
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛП – левое предсердие
 ЛУ – лимфатический узел
 МНО – международное нормализованное отношение
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 НУП – натрийуретические пептиды
 НХЛ - неходжкинские лимфомы
 ПД ЛЖ – глобальная продольная систолическая деформация левого желудочка
 ПЖ – правый желудочек
 ПТИ – протромбиновый индекс
 ПЭТ / КТ – сочетанная позитронно-эмиссионная томография / компьютерная томография
 РФП – радиоактивный фармакологический препарат
 СН – сердечная недостаточность
 С-РБ – С-реактивный белок
 ССТ – сердечно-сосудистая токсичность
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
 ЧДД – частота дыхательных движений
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭКГ – электрокардиограмма
 ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование сердца
 BCL-2 – ингибиторы антиапоптозного белка В-клеточной лимфомы
 HbA1c – гликированный гемоглобин
 hs-cTnT – высокочувствительный тропонин Т
 NO – оксид азота
 NT-proBNP – terminal prohormone of brain natriuretic peptide – N-концевой натрийуретический пептид
 PI3K – ингибиторы фосфатидилинозитол 3-киназы
 Top – топоизомераза
 QTc – скорректированный интервал QT
 18-ФДГ – 18-фтордезоксиглюкоза