

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор И. Л. Давыдкин

Самара, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Современное представление о неходжкинских лимфомах.....	15
1.2. Нежелательные сердечно-сосудистые явления, ассоциированные с применением противоопухолевой иммунохимиотерапии: определение, вопросы классификации, факторы риска.....	20
1.3. Патофизиологические механизмы реализации кардиоваскулярной токсичности.....	25
1.4. Методы диагностики особенностей сократительной способности и метаболической активности миокарда у больных с индолентным типом неходжкинских лимфом.....	28
Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1. Общая характеристика пациентов и дизайн клинического исследования.....	35
2.2. Клиническая характеристика обследованных групп пациентов.....	40
2.3. Методы обследования пациентов из группы исследования.....	45
2.3.1. Физикальный осмотр пациента.....	46
2.3.2. Лабораторные методы исследования	47
2.3.3. Инструментальные методы исследования.....	48
2.3.4. Статистическая обработка данных.....	51
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	53
3.1. Общий сравнительный анализ пациентов с индолентным типом неходжкинских лимфом.....	53
3.2. Результаты лабораторно-инструментальных методов исследования у пациентов с индолентным типом неходжкинских лимфом (сравнение в группах).....	56
3.3. Сравнительный анализ пациентов с индолентным	

типом неходжкинских лимфом и верифицированной кардиоваскулярной токсичностью.....	63
3.4. Разработка регрессионной модели оценки риска развития кардиоваскулярной токсичности у больных с неходжкинскими лимфомами в процессе противоопухолевой иммунохимиотерапии	70
3.5. Клинические примеры	83
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	88
ВЫВОДЫ.....	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Неходжкинские лимфомы — это лимфопрролиферативные злокачественные новообразования, которые имеют склонность к распространению в экстранодальные области [120]. Заболевание считается широко распространенным среди населения и, согласно статистическим данным, занимает шестое место среди причин смерти всех онкогематологических больных [129]. 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 [45].

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) [40]. Среди индолентных неходжкинских лимфом чаще всего встречаются лимфома из малых лимфоцитов, фолликулярная лимфома и лимфома маргинальной зоны [16]. Новые варианты противоопухолевой терапии, предназначенные для лечения пациентов с вялотекущим 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, антимаболитов. Доказано, что каждый из представленных химиотерапевтических препаратов вызывает определенную (ограниченную или полную) сердечно-сосудистую токсичность [55]. Поэтому в настоящее время в кардиоонкологии наиболее актуальны раннее выявление и превенция возникновения нежелательных кардиоваскулярных событий [10]. Любые работы ученых, направленные на верификацию субклинической дисфункции миокарда,

активно обсуждаются, а отечественные документы, регламентирующие ведение пациентов с сердечно-сосудистой токсичностью, продолжают совершенствоваться [43]. 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) [121, 122, 134]. 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 публикаций в информационной базе PubMed за период с 1994 по 2024 гг.) посвящены изучению кардиоваскулярных нежелательных событий у больных с лимфомами в целом [87, 195]. 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 (высококочувствительные 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 [4, 26].

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 [61, 63]. 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-МВ, 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

1. 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».
2. Впервые оценено изменение биомаркеров повреждения сердечно-сосудистой системы (высокочувствительный тропонин Т, миоглобин, креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа-МВ, NT-proBNP, аланинаминотрансфераза, аспартаминотрансфераза) у пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами в процессе противоопухолевой иммунохимиотерапии.

3. 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.
4. 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 [25].

Для достижения поставленной в работе цели было обследовано 116 пациентов с установленным диагнозом индолентная НХЛ, которым проведена противоопухолевая иммунохимиотерапия 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 иммунохимиотерапии.

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.

Положения, 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-proBNP, 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-СНОР 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.

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 клинико-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.

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 биostatистики 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.

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.

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.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Современное представление о неходжкинских лимфомах

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) — это гетерогенная группа В- и Т-клеточных новообразований, которые отличаются от большой группы лимфом Ходжкина по отсутствию клеток Рида-Штернберга, особенностям гистологического строения пораженных заболеванием структур и по клиническому течению [77]. НХЛ занимают около 3–4,5% среди всех онкологических заболеваний в мире. Этот показатель часто варьирует в зависимости от географических регионов, этнической и расовой принадлежности [176]. Наибольшему риску развития НХЛ подвержены люди белой расы европейского происхождения, меньшему – жители азиатско-тихоокеанских островов, американские индейцы и афроамериканцы [106]. Согласно данным литературы, существует множество факторов риска, приводящих к возникновению заболевания: ожирение, состояние иммунодефицита, хронические рецидивирующие герпетические инфекции, Т-лимфотропные вирусы, *Helicobacter pylori*, вирусы гепатитов В и С, радиационное излучение, аутоиммунные нарушения, воздействие профессиональных химикатов и табака, отягощенный онкогематологический семейный анамнез, факторы окружающей среды [160].

Заболеваемость НХЛ продолжает стремительно расти с каждым годом и составляет в среднем 18,5 случаев на 100 000 человек в год [165]. В России частота выявляемости НХЛ в 2018 году составила 3,86 случаев на 100 000 населения, а смертность — 1,85 случаев [44]. Медиана возраста постановки диагноза у пациентов с НХЛ составляет 67 лет, смерти - 76 лет, при этом на долю лиц мужского пола и пациентов в возрасте старше 65 приходится около 60-70% [183].

В процессе развития медико-технических отраслей появилась научно-обоснованная теория патогенеза НХЛ. С 1950 г. учеными было выявлено, что на определенном этапе созревания нормального лимфоцита при наличии разнообразных факторов, имеющих непосредственную связь с заболеванием, происходят генетические аномалии, приводящие к клональному росту за счет

активации протоонкогенов и инактивации генов-супрессоров [8]. Утрата контроля за клеточным циклом (ростом, дифференцировкой, апоптозом), как правило, связана с определенной хромосомной перестройкой, чаще — транслокацией. Под термином «транслокация» подразумевается обмен участками негомологичных хромосом или перемещение участка хромосомы на другую хромосому. К примеру, транслокация $t(14;18)(q32;q21)$ считается характерной хромосомной аномалией для фолликулярных лимфом, $t(14;19)(q32;q13)$ — для лимфом из малых лимфоцитов, а $t(1;14)(p22;q32)$ — для лимфом маргинальной зоны MALT типа (связанную с поражением опухолью слизистых оболочек) [166, 208].

Согласно клеточной принадлежности, выделяют В-клеточные лимфомы (опухоли из зрелых и незрелых В-клеток), которые составляют около 85% и Т-клеточные из Т-лимфоцитов или естественных киллеров. Основываясь на особенности течения заболевания, НХЛ подразделяют на агрессивные и вялотекущие (индолентные). В большинстве случаев среди латентных НХЛ встречаются лимфома из малых лимфоцитов (7%), лимфома маргинальной зоны (8%), фолликулярная лимфома (22%). Согласно данным литературы, такую классификацию принято считать достаточно условной, поскольку нередко индолентные лимфомы протекают агрессивно, в том числе за счет трансформации в другие нозологические формы [13, 149]. В дополнение к морфологическим особенностям гематологической опухоли учитывается количество вовлеченных лимфатических узлов (ЛУ) и экстранодальных областей согласно классификации Ann Arbor в модификации Cotswold [33].

Несмотря на медленно прогрессирующее развитие заболевания и стертые клинические проявления, индолентные лимфомы характеризуются высокой частотой рецидивов и низким процентом стойкой ремиссии [48]. Симптомы злокачественного новообразования (ЗНО) переменны, среди наиболее распространенных — немотивированное повышение температуры тела выше 38°C , стремительная потеря массы тела более чем на 10% от исходной, ночная «профузная» потливость, увеличение периферических ЛУ, тяжесть в области левого подреберья [7, 22]. Клинические проявления во многом зависят от того, в

каком органе, имеющем лимфоидную ткань, произошла специфическая инфильтрация (слизистые оболочки, кожа, головной мозг и др.) [46]. При значительном увеличении пораженных органов или ЛУ, нарушающих работу анатомически близко расположенных систем, неспецифические симптомы могут приводить к фатальным исходам, таким как нарушение дыхания, задержка мочевыведения, компрессия крупных сосудов [39, 42].

Лечение пациентов с диагнозом индолентная НХЛ осуществляется согласно протоколам национальных клинических рекомендаций отдельных нозологических форм и/или оказания помощи онкологическим больным. Подбор лекарственной, таргетной, клеточной, лучевой терапии или их одномоментное сочетание осуществляется с учетом иммуноморфологического варианта лимфомы, а также особенностей течения заболевания [56, 73]. Введение химиотерапевтических препаратов выполняется через периферический или центральный венозный катетер. Пациент, получающий лечение по поводу НХЛ, должен быть госпитализирован в круглосуточный стационар медицинского учреждения. Необходимы соблюдение индивидуального и общего санитарно-гигиенического режима, смена постельного и нательного белья; ношение средств индивидуальной защиты органов дыхания [202].

Верификация типа индолентной НХЛ основывается на гистологическом, иммуногистохимическом и молекулярно-генетическом исследовании опухолевого образования или ЛУ, полученного путем биопсии или удаления [153]. В качестве лабораторных методов диагностики заболевания рекомендован анализ показателей общеклинического анализа крови (оценка критических изменений), некоторых биохимических маркеров для определения активности опухолевого процесса (бета-2-микроглобулин, лактатдегидрогеназа) и степени вовлечения органов и систем [57, 59]. К инструментальным методам диагностики индолентных НХЛ относят ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости с определением площади селезенки и периферических ЛУ, трепанобиопсию крыла подвздошной кости (оценка костного мозга), компьютерную томографию (КТ) органов грудной и брюшной полостей с

внутривенным контрастированием, сочетанную позитронно-эмиссионную томографию с КТ (ПЭТ/КТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ) всего тела, фиброгастродуоденоскопию, магнитно-резонансную томографию (МРТ), фиброколоноскопию, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) [5, 9, 177].

Выделяется несколько гистологических вариантов индолентных НХЛ, каждому из которых предполагается соответствующий вариант противоопухолевой терапии. При своевременном и передовом лечении пациентов с данным нозологическим типом пятилетняя выживаемость составляет 72,7% [84]. У пациентов с индолентным типом НХЛ возможно применение химио-, иммунотерапии, таргетных препаратов, клеточных технологий, облучения на ограниченные области [3, 49]. В некоторых случаях, когда течение индолентной НХЛ не сопровождается клиническими симптомами, в процесс вовлечены одна или две ограниченные анатомические области, допускается тактика «wait and watch» (наблюдай и жди) в связи с задокументированными случаями спонтанной ремиссии. Однако в настоящее время чаще всего, в особенности среди пациентов с неблагоприятным генетическим статусом, рецидивирующим или рефрактерным течением заболевания, такие подходы не допустимы. Одной из терапевтических опций для целевой группы пациентов является проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Больные, которым показано выполнение данной лечебной процедуры, получают индукционную терапию и кондиционирование высокодозными режимами введения лекарственных агентов [76, 224].

В отечественных документах, регламентирующих ведение пациентов с индолентными НХЛ, рекомендована комбинация следующих препаратов: моноклональные антитела — ритуксимаб, обинутумаб; антрациклиновые антибиотики — доксорубицин; алкилирующие средства — циклофосфамид, бендамустин, хлорамбуцил; алкалоиды растительного происхождения — винкристин; иммуномодуляторы с антиангиогенными свойствами — леналидомид; ингибиторы тирозинкиназы Брутона — ибрутиниб, акалабрутиниб, занубрутиниб; ингибиторы антиапоптозного белка В-клеточной лимфомы (BCL-

2) — венетоклакс; ингибиторы фосфатидилинозитол 3-киназы (PI3K) — дувелисиб [23, 24, 34].

Пациенты с фолликулярными лимфомами в большинстве случаев в качестве первой линии получают комбинацию иммуно- и химиотерапевтических агентов, применение которых улучшает общую частоту ответа [142]. Поддерживающая терапия антителами к CD20 в течение 2 лет после завершения основного лечения продлевает продолжительность ремиссии у пациентов [194]. Комбинация леналидомида с моноклональным антителом анти-CD20 высоко эффективна при рецидиве заболевания, если не применять его изначально [130]. Ингибиторы PI3K также демонстрируют высокую активность в отношении фолликулярной лимфомы при рефрактерных и рецидивирующих течениях [138].

При локализованном варианте лимфомы маргинальной зоны, согласно клиническим рекомендациям отдельных нозологических форм, рекомендуется тройная терапия Н. Рулогі – при экстранодальной лимфоме желудка; спленэктомия – при изолированном поражении селезенки; лучевая терапия – при ограниченном нодальном варианте течения [23]. При других вариантах заболевания с низкой концентрацией опухолевого пула возможно применение ритуксимаба в монорежиме или полноценной противоопухолевой терапии по схемам лечения фолликулярной лимфомы [145]. Ингибиторы PI3K также высоко эффективны у пациентов с лимфомами маргинальной зоны рефрактерного или рецидивирующего течения [217].

Таким образом, НХЛ продолжают оставаться мультифакторным заболеванием, занимающими значимое место среди гематологических ЗНО. Благодаря расширению диагностических и терапевтических возможностей в онкологии в целом, как правило, верификация опухоли достаточно своевременна, что значительно повышает показатели общей выживаемости пациентов целевой группы.

1.2. Нежелательные сердечно-сосудистые явления, ассоциированные с применением противоопухолевой иммунохимиотерапии: определение, вопросы классификации, факторы риска

Согласно статистическим данным, распространенность состояний, которые можно отнести к синдрому сердечной недостаточности (СН) среди граждан Российской Федерации составляет 7% от общей численности страны [47]. Весомая часть данной патологии отводится на лекарственно-индуцированную дисфункцию сократительной способности миокарда [38].

Рост онкологических заболеваний по всему миру способствовал расширению терапевтических возможностей современной медицины [36]. Безусловно, значительный прогресс в отношении разработки и внедрения новых лекарственных препаратов для лечения ЗНО заметно повысил показатели выживаемости и продолжительность безрецидивного периода [27]. Несмотря на успехи современной противоопухолевой терапии, химические соединения, относящиеся к этой категории, считаются наиболее токсичными в отношении сердечно-сосудистой системы среди всех известных лекарственных препаратов [154].

Данные мировой литературы и показатели статистики зафиксировали, что кардиоваскулярная токсичность (КВТ) является частым осложнением, ассоциированным с инициацией противоопухолевой терапии [41]. Сердечно-сосудистая токсичность (ССТ) у пациентов с верифицированным ЗНО, находящихся в процессе лечения, впервые была упомянута в 60-х годах. КВТ описывали симптомами право- и левожелудочковой недостаточности и связывали с токсическим эффектом наиболее распространенных на тот период времени химиотерапевтических агентов — антрациклиновых антибиотиков [19]. Данные исследования ученых в отношении ремоделирования сердца в процессе терапии онкологических заболеваний послужили основой для дальнейших работ.

Крупное многоцентровое исследование 2625 пациентов, получающих терапию антрациклинами в 2015 году, выявило 98% случаев косвенных признаков КВТ с помощью 3D ЭхоКГ в течение 1 года наблюдения [115]. Мета-анализ 2019

года, который включал рандомизированные исследования динамического наблюдения за ФВ ЛЖ у пациентов с онкологическим диагнозом в течение 6 месяцев после окончания химиотерапии, зафиксировал, что сократительная способность сердца снижалась в зависимости от количества проведенных курсов противоопухолевого лечения [132]. В 2020 году в ходе изучения кардиопротективных агентов у пациентов онкологического профиля зарегистрировано достоверное снижение «насосной» функции сердца в группе больных, не получающих сопроводительную метаболическую терапию параллельно лечению ЗНО [200].

В настоящее время под термином КВТ подразумевают любые изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в процессе терапии онкологического заболевания потенциально токсичными соединениями [21]. С началом активного изучения ССТ стремительно стал нарастать интерес к междисциплинарной науке кардиоонкология, основными задачами которой являются увеличение продолжительности жизни, сохранение и/или улучшение её качества у пациентов в безрецидивный период [20].

Согласно медицинским литературным источникам, выделяют несколько видов КВТ. Этиологическая классификация подразумевает разделение на: антрациклиновую (вызванную антрациклиновыми антибиотиками); пиримидиновую (антагонистами пиримидина); ассоциированную с алкилирующими соединениями; связанную с ингибиторами иммунных контрольных точек; терапией CAR T-клетками и др. [93]. Продолжительное время было широко распространено разделение, основанное на обратимости случившихся изменений в миокарде при условии прерывания противоопухолевой терапии и/или при дополнительной лекарственной протекции сердечной ткани. В данном случае при возникновении гибели и безоговорочной утрате функциональной активности кардиомиоцитов за счет процессов некроза или апоптоза констатировали I тип КВТ, а при возможности регрессии нежелательных явлений, когда происходит лишь митохондриальные и/или протеиновые повреждения клеточных структур, — II тип [206]. В основе другой классификации

лежит скорость появления сердечно-сосудистых осложнений с момента поступления химиотерапевтических агентов. Острая – развивается менее, чем у 1% пациентов, после однократного приема или курса противоопухолевой терапии в течение 24 часов после введения химического агента. Подострая – встречается в 3% случаев, проявляется в течение 14 дней после окончания основной терапии онкологической нозологии. Ранняя хроническая — самая распространенная форма, прогрессивно нарастающая в течение 1 года, часто характеризуется масштабными событиями в миокарде: нарушением локальной и/или тотальной сократимости; застойными явлениями; дегенеративными изменениями; дилатацией камер; лево- и правожелудочковой недостаточностью. Хроническая с поздним началом – развивается спустя несколько лет с момента окончания терапии ЗНО, основное проявление состояния – синдром СН [32]. В зависимости от клинического и инструментального варианта токсических эффектов химиотерапевтических агентов нежелательные явления можно обозначить как жизнеугрожающие и нежизнеугрожающие [143].

Причины КВТ впервые были изучены на пациентах, у которых в качестве основного химического агента для терапии ЗНО применяли антрациклиновые антибиотики [74, 134]. Факторы возникновения нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы условно разделены по группам. К демографическим причинам относят пол, возраст пациента, отягощенный семейный анамнез по заболеваниям сердца [188]. В исследовании больных с онкологическим заболеванием в анамнезе в Соединенных Штатах Америки отмечено, что женщины больше предрасположены к риску сердечно-сосудистых событий в период основного лечения или устранения рецидива [92]. Наблюдение за детьми до 5 лет, проходивших терапию по поводу ЗНО, продемонстрировало, что частота сердечно-сосудистых осложнений в 9-15 раз выше по сравнению с сопоставимой группой без отягощенного онкологического анамнеза, а уровень сердечной смертности в 8,2 раза превалирует над случаями в контрольной когорте [128]. Возрастные «коридоры», достоверно ассоциированные с повышенным риском возникновения КВТ, определены как <5 или >65 лет [64].

Второй по распространенности группой факторов риска являются причины, непосредственно связанные с режимом противоопухолевой терапии: разовая и/или суммарная доза химического агента; выбранные лекарственные препараты; режим дозирования и способ введения [109]. Одной из первых официально доказанных причин появления нежелательных сердечно-сосудистых явлений считают кумулятивную дозу химиотерапевтического препарата. В исследовании 1979 года был впервые продемонстрирован график частоты возникновения СН в зависимости от дозировки антрациклинового антибиотика Даунорубицина. Сократительная способность миокарда закономерно и прогрессивно снижалась согласно нарастающей кривой кумулятивной дозы препарата [137]. В зависимости от степени выраженности нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы наиболее токсичными признаются антрациклиновые антибиотики, алкилирующие соединения, антимаболиты; наименее – моноклональные антитела и ингибиторы протеазы [53]. При этом внутривенное введение лекарственных препаратов лидирует в отношении скорости возникновения КВТ по сравнению с другими способами [30].

Важной составляющей факторов риска является отягощённый сердечно-сосудистый анамнез больного на момент верификации онкологического заболевания, а также предшествующая терапия другими химическими агентами и/или перенесенная лучевая терапия на область средостения [88]. Артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет или нарушение толерантности к углеводам, гиперхолестеринемия, избыток веса тела или ожирение, исходная субклиническая дисфункция миокарда, установленная ишемическая болезнь сердца (ИБС), клапанные заболевания – способствуют высокой вероятности возникновения КВТ и требуют усиленной кардиопротективной сопроводительной терапии [161]. В дополнение к этому, образ жизни пациента, факт табакокурения, злоупотребление алкогольными / наркотическими / токсическими веществами, малоподвижный образ жизни, отсутствие сбалансированного питания в меньшей степени могут влиять на возникновение ранних или отсроченных миокардиальных осложнений [172].

Существует стратификация онкологических пациентов по группам риска КВТ по специализированной балльной шкале, согласно которой меняется тактика в отношении частоты и полноты диагностического минимума и сопроводительной кардиопротективной терапии. Средний балл присваивается пациентам с пограничной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (50-54%) согласно эхокардиографическому исследованию (ЭхоКГ); повышенным в периферической крови уровнем сердечных биохимических маркеров (тропонины, натрийуретические пептиды (НУП)); в возрастной когорте 65-79 лет; фактом табакокурения в анамнезе; индексом массы тела (ИМТ) > 30 кг/м²; некоторыми сопутствующими заболеваниями (гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет, хроническая болезнь почек и др.); с предшествующей противоопухолевой неантрациклиновой терапией в анамнезе. Высоким баллом считаются перенесенные тяжелые сердечно-сосудистые события, возраст пациента на момент верификации онкологической нозологии более 80 лет, предшествующие противоопухолевое лечение антрациклиновыми антибиотиками и/или лучевая терапия области груди. Крайне высокий балл отводится пациентам с тяжелой СН или кардиомиопатией. При суммарном подсчете низкий риск приходится на пациентов без вышеупомянутых пунктов или при наличии одного среднего балла; средний – в случае двух-четырех среднебалльных показателей; высокий – пяти и более среднебалльных или одного высокобалльного; очень высокий - одного фактора с очень высоким баллом [70].

Таким образом, расширение терапевтических опций в отношении онкогематологических опухолей привело к росту частоты нежелательных событий, среди которых ведущее место занимает КВТ. Не теряют своей актуальности вопросы изучения факторов риска возникновения ССТ у больных с отдельными нозологическими формами ЗНО. Кроме этого, продолжают обсуждаться патофизиологические механизмы реализации КВТ.

1.3. Патолофизиологические механизмы реализации кардиоваскулярной токсичности

Патолофизиологические особенности КВТ можно отразить, рассмотрев механизмы действия отдельных химиотерапевтических групп препаратов. В случае их комбинации в процессе лечения онкологического заболевания повреждающее действие суммируется.

Анализ токсических эффектов антрациклиновых химических соединений позволил выделить несколько механизмов воздействия на клеточную структуру сердца. Наиболее изученным цитотоксическим эффектом считают возникновение окислительного стресса [112]. Антрациклиновые антибиотики проникают в кардиомиоцит путем пассивной диффузии и концентрируются там намного больше, чем в межклеточных пространствах. Восстановление хинона в полухиноновую форму посредством обмена электронами между молекулами кислорода и хиноновым антрациклиновым фрагментом приводит к образованию активных супероксидных гидроксильных радикалов в результате окислительно-восстановительного процесса, что оказывает прямой повреждающий эффект на эндотелий и кардиомиоциты [221]. Кроме того, антрациклиновые антибиотики имеют сродство с ионами железа, способными образовывать свободные радикалы и усиливать состояние окислительного стресса. Миокард, характеризующийся низким антиоксидантным потенциалом защиты, повреждается в числе первых. При этом метаболиты антрациклиновых спиртов, нарушая гомеостаз ионов кальция, вызывают внутриклеточную перегрузку, запускают каскад «потери» миофибрилл, а также оказывают непосредственное токсическое воздействие на клетки сердечной ткани [163]. В дополнение к этому, химические агенты данной группы способны вызывать нарушение процессов сборки креатинкиназы, снижать ее функциональную и ферментативную активность. Подавляя нормальную деятельность нуклеиновых кислот, они вмешиваются в процессы синтеза белковых структур, входящих в состав генов, регулирующих насосную работу сердца [156]. Позднее было доказано, что антрациклины могут ингибировать активность ядерной топоизомеразы (Тор) II β , которая находится в покоящихся

кардиомиоцитах, приводя к микроразрывам дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Параллельное действие всех данных механизмов, воздействие через сигнальные митохондриальные пути в последующем запускают программу клеточного апоптоза [105]. Некоторые ученые утверждают, что механизм гибели клеток формируется вследствие угнетения активности GATA-4, относящегося к фактору транскрипции [182]. В последние годы изучается взаимосвязь возникновения антрациклиновой КВТ и наличием гена rs2232228 AA, отвечающего за выработку синтазы 3 гиалуроновой кислоты (HAS3), кодирующей фермент, регулирующий образование гиалуроновой кислоты. Гликозаминогликан участвует в построении экстрацеллюлярного матрикса миокарда, необходимого для нормальной работы сердца [18].

Алкилирующие агенты повреждают макроструктуры, дезокси- и рибонуклеиновые кислоты путем реакции алкилирования, когда атом водорода замещается на алкильную группу [91, 168]. Образованные повреждения структур препятствуют процессу репликации, вызывая мутации и гибель клеток. Препараты представленной группы также нацелены на эндотелиальную стенку, вызывая спазм сосудов микроокружения, формируя тромбозы артерий и вен мелкого калибра [215]. Появляющийся периваскулярный отек приводит к вторичному некрозу кардиомиоцитов. К тому же, в стандартных схемах противоопухолевой терапии алкилирующие агенты способны потенцировать кардиотоксический эффект антрациклинов. Данные химиотерапевтические препараты вызывают нарушение выделения липопротеиновой липазы сердечной ткани, способствуют нарушению обмена жиров, формируют липотоксическую кардиомиопатию [220].

Алкалоиды растительного происхождения обладают выраженной способностью усиления токсических действий других химических агентов при применении их в комбинации. Основное кардиотоксическое действие оказывается путем дестабилизации баланса ионов в клеточных структурах [119]. Нарушение проницаемости для ионов калия и натрия, перегрузка кальцием приводят к снижению способности генерации нормального потенциала действия, инициируя

различные варианты жизнеугрожающих аритмий. Высвобождение медиаторов воспаления (С-реактивного белка (С-РБ), интерлейкина-2 (ИЛ-2) и 6, и др.) приводит к прямому повреждению миокардиальной ткани, а также оказывает влияние на ускоренный процесс структурного и электрического ремоделирования сердца [187].

Антиметаболиты, воздействующие на ткани с высокой пролиферативной активностью, усиливают окислительный стресс и вазоконстрикцию мелко- и крупнокалиберных сосудов, вызывая в большинстве случаев тромботический тип КВТ [1]. Кроме того, некоторые лекарственные соединения из целевой группы препаратов, подавляя формирование пуринов, вызывают нарушение синтеза нуклеиновых кислот, митотического цикла в S-фазе и, как исход, гибель клеток [78, 83].

Влияние моноклональных антител на сердечно-сосудистую систему по настоящее время подвергается дискуссиям. Предполагается, что их действие преимущественно вносит изменение в нейрогормональную регуляцию многих клеточных структур [90]. Оказывая симпатическую стимуляцию, моноклональные антитела вызывают нарушения микроциркуляции, уменьшают перфузию миокарда и, как следствие, снижают его сократительную способность [94]. В одном из отчетов о клиническом случае у пациента, проходившего терапию моноклональными антителами, зафиксирована ассоциированная с препаратом стимуляция сужения сосудов, активация тромбоцитов и разрыв атеросклеротической бляшки в коронарных артериях [197]. Нейрогуморальный дисбаланс, вызванный лекарственным соединением, способствует недостаточной и/или избыточной генерации электрического импульса в сердце, вызывая возникновение различных видов аритмий [134]. Моноклональные антитела способны также приводить к молниеносным иммуно-опосредованным реакциям, изменяя клеточные структуры сердечно-сосудистой системы [171].

Таким образом, токсическое воздействие противоопухолевой терапии существенно влияет на тактику ведения пациента. Вынужденная редукция или

полное прекращение лечения вследствие возникших осложнений часто приводит к утрате полученного ответа на лечение ЗНО.

1.4. Методы диагностики особенностей сократительной способности и метаболической активности миокарда у больных с индолентным типом неходжкинских лимфом

С целью минимизации частоты возникновения КВТ, которая в некоторых случаях диктует необходимость редукции дозы, смены курсового режима или приостановки противоопухолевой терапии, рекомендовано продолжать расширять лабораторно-инструментальный минимум мониторинга за состоянием сердечно-сосудистой системы и совершенствовать тактику ведения пациентов.

Одним из наиболее продолжительных по применению лабораторных маркеров определения КВТ считают изменение уровня высокочувствительных тропонинов (hs-cTnT) [180]. На сегодняшний день метод наиболее изучен и широко применяется в условиях реальной клинической практики. Сердечные тропонины (I, T) являются золотым стандартом верификации повреждения и/или некроза кардиомиоцитов. Исследование, в котором проводился анализ кардиомаркеров у 703 пациентов с онкологическим заболеванием до противоопухолевой терапии, после 72 часов и 1 месяца соответственно, показало, что отсутствие «тропониновой» реакции часто непосредственно связано с благоприятным прогнозом в отношении возникновения нежелательных сердечно-сосудистых явлений [167]. В 2015 году проведен крупный анализ биохимического маркера с параллельным применением современных методов визуализации у 5691 пациента. Зарегистрировано, что у более 20 % больных после применения стандартных схем противоопухолевой терапии достоверно повышался уровень тропонинов, и закономерно снижалась ФВ ЛЖ [210]. В 2020 году опубликованы данные, подтверждающие прямую связь повышенного уровня тропонина I с кумулятивной дозой антрациклиновых соединений [114]. К положительным сторонам в отношении диагностики КВТ при помощи применения целевых лабораторных маркеров относят высокие чувствительность и специфичность,

финансовую доступность и минимальные профессиональные ресурсы. Исходя из уровня повышения биомаркера специалисты могут косвенно определить прогноз развития дисфункции левого желудочка (ЛЖ), выявить пациентов, склонных к возникновению КВТ, а также стратифицировать больных по группам риска сердечно-сосудистого события. Сложности применения данного метода заключаются в отсутствии установленного временного промежутка исследования и точных интервалов забора биологического материала [79]. Согласно данным современной отечественной литературы, в ряде работ описаны случаи статистически значимого увеличения концентрации тропонина I и N-концевого пропептида натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) у пациентов с НХЛ, получающих лечение антрациклиновыми антибиотиками [51].

NT-proBNP в кардиоонкологической практике является относительно надежным маркером КВТ. Однако в медицинских публикациях, в которых отражены результаты исследования показателя среди пациентов со ЗНО, высказаны неоднозначные мнения. НУП представляют собой пептические вещества, вырабатываемые миокардом, стимуляцию которых обеспечивает внутримышечное давление за счет увеличения венозного возврата при внутрисосудистой гиповолемии [141]. Прогормон (пре-про-BNP) в процессе каскада реакций расщепляется на два фрагмента – BNP (биологически активный пептид) и неактивный N-концевой фрагмент NT-proBNP, последний из которых обладает более высокой биохимической стабильностью [101]. В исследовании 109 пациентов, получающих терапию антрациклинами, проводился анализ НУП до и в течение 24 часов после завершения введения химиотерапевтических агентов с параллельным анализом ФВ ЛЖ. Было установлено, что пациенты, у которых возникали нежелательные миокардиальные явления, имели по крайней мере единожды значение $BNP > 100$ пг/мл [216]. Доказано, что уровень НУП начинает увеличиваться при более длительном применении химиотерапевтических агентов и в некоторой степени зависит от пола, возраста, сопутствующих заболеваний. В ряде случаев интерпретация уровня NT-proBNP в рамках КВТ бывает сложной. Сопутствующие заболевания могут приводить к существенной дисфункции

правого желудочка (ПЖ) и, как следствие, ложному повышению уровня НУП [181]. При исследовании 100 пациентов, получающих лечение по поводу онкологического заболевания, вариация уровня NT-proBNP оказалась не столько значительной, как прогрессивное снижение ФВ ЛЖ, отражающее субклиническое изменения миокарда [118]. Суммируя результаты проведенных исследований важно отметить, что НУП в отношении диагностики КВТ обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью. Одновременно с этим, рост концентрации биомаркера с течением времени не всегда может быть достоверно ассоциирован с ССТ, а является следствием течения других патологических состояний (например, пороки клапанного аппарата сердца, сепсис, респираторные заболевания и др.).

Опубликованы данные, подтверждающие, что воспалительные маркеры миокарда, такие как С-РБ и ИЛ-6 также могут быть ассоциированы с повреждением сердечной ткани на фоне применяемой противоопухолевой терапии [99, 196]. Исследование пациентов, получавших антрациклиновые антибиотики, зафиксировало, что уровень С-РБ > 3 мг/л был достоверно ассоциирован со снижением ФВ ЛЖ и являлся клинически значимым [6, 136]. В то же время, существует ряд других исследований, в которых не были предоставлены убедительные данные прямой связи между повышенным уровнем воспалительных медиаторов и КВТ [100, 186]. Высокие риски получения ложноположительных результатов (например, на фоне присоединения инфекционных осложнений в следствие нейтропении) затрудняют применение метода в условиях реальной клинической практики.

Миелопероксидаза, продуцируемая лейкоцитами, регулирует перекисное окисление липидов и оказывает атеротромботический эффект, что может привести к возникновению различных вариантов ИБС. Фермент обеспечивает выведение оксида азота (NO) и ингибирование NO-синтазы, что подтверждает его отношение к окислительному стрессу, который лежит в основе одного из механизмов возникновения КВТ [175]. Исследование миелопероксидазы у 78 онкологических пациентов показало клинически значимый прирост маркера у

больных с верифицированными нежелательными сердечно-сосудистыми осложнениями [117].

Галектин-3, продуцируемый макрофагами, способствует пролиферации фибробластов, вызывает существенное ремоделирование миокарда и развитие сердечного фиброза [127]. Учеными установлена прогностическая значимость исследования галектина-3 в отношении смертности от сердечно-сосудистых событий в процессе терапии противоопухолевыми препаратами [211]. Другое исследование 2014 года аналогичных пациентов в течение 10 лет после терапии антрациклиновыми антибиотиками не выявило связи с галектином-3 и дисфункцией ЛЖ [203].

Регистрация ЭКГ в 12 отведениях с расчетом скорректированного интервала QT (QTc) входит в комплексное обследование сердца в рамках изучения ишемического и аритмического варианта КВТ на каждом этапе противоопухолевой терапии. У пациентов, длительно получающих противоопухолевые препараты, выявлена связь увеличения целевого показателя с проявлением жизнеугрожающих нежелательных сердечно-сосудистых событий (включая внезапную коронарную смерть) [116]. К тому же, стандартная ЭКГ используется для диагностики нежелательных явлений со стороны сердца в период первых клинических проявлений [113, 193].

Новый этап ранней диагностики КВТ можно ассоциировать с началом внедрения ЭхоКГ в реальную клиническую практику. Исследование ФВ ЛЖ наиболее часто применяется в качестве основного параметра сердечно-сосудистой дисфункции у пациентов, получающих кардиотоксические химиотерапевтические агенты. Согласно меморандуму по диагностике и профилактике КВТ противоопухолевой терапии, 3D ЭхоКГ исследование включено в инструментальный минимум для пациентов с онкологическими заболеваниями любого генеза [53]. В настоящее время для констатации факта КВТ необходимы следующие параметрические изменения: снижения ФВ ЛЖ на более, чем 10% от исходного уровня или в абсолютном выражении менее, чем 53% и/или снижения ПД ЛЖ >12% от исходного уровня [29, 43, 55]. Наиболее усовершенствованным

методом визуализации является трехмерная модель по сравнению с изображением миокарда в В-режиме, которая отражает наименьшую вариабельность измерений в динамике. Его широкое применение обосновано рядом положительных сторон: доступность, отсутствие специализированной подготовки, разумные профессиональные и технические ресурсы лечебного учреждения [212]. В дополнение к визуализации сердца используется методика «Speckle tracking», которая позволяет оценить деформацию и скорость движения любого участка ткани миокарда. Совмещение стандартизированной ЭхоКГ и подсчета глобальной продольной систолической деформации левого желудочка (Global longitudinal strain left ventricle, GLS LV, ПД ЛЖ) позволяет методу стать более информативным в оценке сократительного резерва и чаще диагностировать дисфункцию миокарда на субклиническом этапе [125]. Общая продольная деформация рассчитывается с использованием данных длины конкретной линии всего слоя ЛЖ, при этом значения могут различаться в разных слоях. Часто региональные различия сократимости представляются усредненными и не всегда достоверно отражают субклиническую дисфункцию миокарда, запаздывая в своевременной диагностике КВТ [170]. В отечественных исследованиях, в которых анализировалась ПД ЛЖ у пациентов, получающих антрациклиновые соединения, выявлено, что его снижение по сравнению с исходным уровнем обладает прогностической значимостью в отношении развития ССТ [15, 28].

МРТ сердца является золотым стандартом диагностики многих кардиоваскулярных патологий, включая клапанные аномалии. Данный метод, имея высокие диагностические способности, позволяет оценить у пациентов с нежелательными явлениями состояние камер и сосудов, работу клапанного аппарата и прилежащих тканей, функциональные и гемодинамические возможности. Со временем МРТ стала использоваться для выявления миокардиальной дисфункции, ассоциированной с применением химиотерапевтических агентов в случаях неоднозначных результатов предыдущих стандартных способов диагностики [144]. МРТ имеет ряд преимуществ по сравнению с другими визуализирующими методами

исследования: меньшая лучевая нагрузка обеспечивает бесспорную безопасность в отношении пациента, а отсутствие специализированной подготовки к процедуре делает ее максимально доступной. Несмотря на это, данный способ диагностики КВТ считается вторичным по отношению к эхокардиографическими методами исследования и применяется в случаях плохой визуализации миокарда и/или констатации пограничной ФВ ЛЖ [123]. Параметрическими особенностями КВТ являются признаки отека миокарда без расширения внеклеточного пространства, увеличение времени релаксации T2 (время спин-спиновой, или поперечной релаксации) [204]. Применение химиотерапевтических препаратов формируют атрофическое ремоделирование сердца в результате миоцеллюлярной гибели, опосредованное Top Ii β и окислительным повреждением [95]. Наиболее точную диагностику такого состояния обеспечивает неинвазивное определение размеров кардиомиоцитов с помощью МРТ [69].

В научных целях для верификации нежелательных миокардиальных событий относительно недавно ученые предложили использовать ПЭТ/КТ с 18-ФДГ, которая применяется у пациентов с лимфомами для оценки суммарной опухолевой массы. 18-ФДГ – это аналог глюкозы, который транспортируется в клетки через ее рецепторы. Контрастное вещество, используемое в качестве прогностического маркера сердечной патологии, может отображать состояние перфузии ткани, признаки воспаления, особенности метаболизма [111]. Применение ПЭТ/КТ для визуализации онкологического процесса с одномоментной оценкой состояния миокарда является максимально удобным для диагностики КВТ у пациентов с НХЛ, которым исследование проводится по протоколу и не требует дополнительного облучения [52]. Существует ряд научных работ, которые зафиксировали, что изменение поглощения радиоактивного фармакологического препарата (РФП) клетками миокарда, возникающее в процессе терапии онкологического заболевания, отражает метаболические и митохондриальные «сдвиги», которые предшествуют сократительной дисфункции [155, 207]. Повышенный гликолитический метаболизм кардиомиоцитов, увеличение анаэробного катаболизма глюкозы с

последующим увеличением активности гексокиназы приводит к накоплению и удержанию 18-ФДГ во внутриклеточной среде [80]. В дополнение к этому, в качестве защитного механизма от избытков активных форм кислорода обсуждается ускорение пентозофосфатного пути (альтернативного пути), который потенцирует избыточное поглощение РФП [139]. Данные заключения были определены в отношении антрациклиновых антибиотиков. Применение же других противоопухолевых препаратов требует дополнительного изучения [82]. Кроме того, анализ КВТ при помощи ПЭТ/КТ с 18-ФДГ имеет ряд трудностей, ограничивающих его применение в условиях реальной клинической практики: высокие финансовые затраты на выполнение исследования и профессиональные ресурсы для интерпретации полученных результатов, необходимость в специализированной подготовке пациента перед выполнением процедуры, внушительная лучевая и дополнительная лекарственная нагрузка [81].

Таким образом, в настоящее время существует множество подходов к оценке КВТ среди онкологических (в том числе онкогематологических) больных. Своевременная верификация сердечно-сосудистых осложнений на этапе возникновения субклинически изменений позволит оптимизировать ведение целевых пациентов и значительно повысить их качество жизни, включая безрецидивный период.

ГЛАВА 2

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП И МЕТОДЫ ИСЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика пациентов и дизайн клинического исследования

Негативное влияние противоопухолевой терапии на пациентов со ЗНО диктует необходимость усовершенствования методов диагностики КВТ на этапе субклинической дисфункции и разработки передового лабораторно-инструментального минимума.

С этой целью проведено проспективное клиническое исследование в период с января 2022 года по январь 2024 года, в ходе которого изучены возможности комплексной диагностики сократительной способности и метаболической активности миокарда у пациентов с верифицированным диагнозом индолентная НХЛ, которым проведена противоопухолевая иммунохимиотерапия по схеме R-СНОР (Ритуксимаб, Циклофосфамид, Доксорубицина гидрохлорид, Винкристина сульфат, Преднизолон). Практическая часть диссертационного исследования выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. 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.

Длительность наблюдения за пациентами составила 180 (8) дней и включила в себя два этапа. Дизайн исследования отображен на рисунке 1.

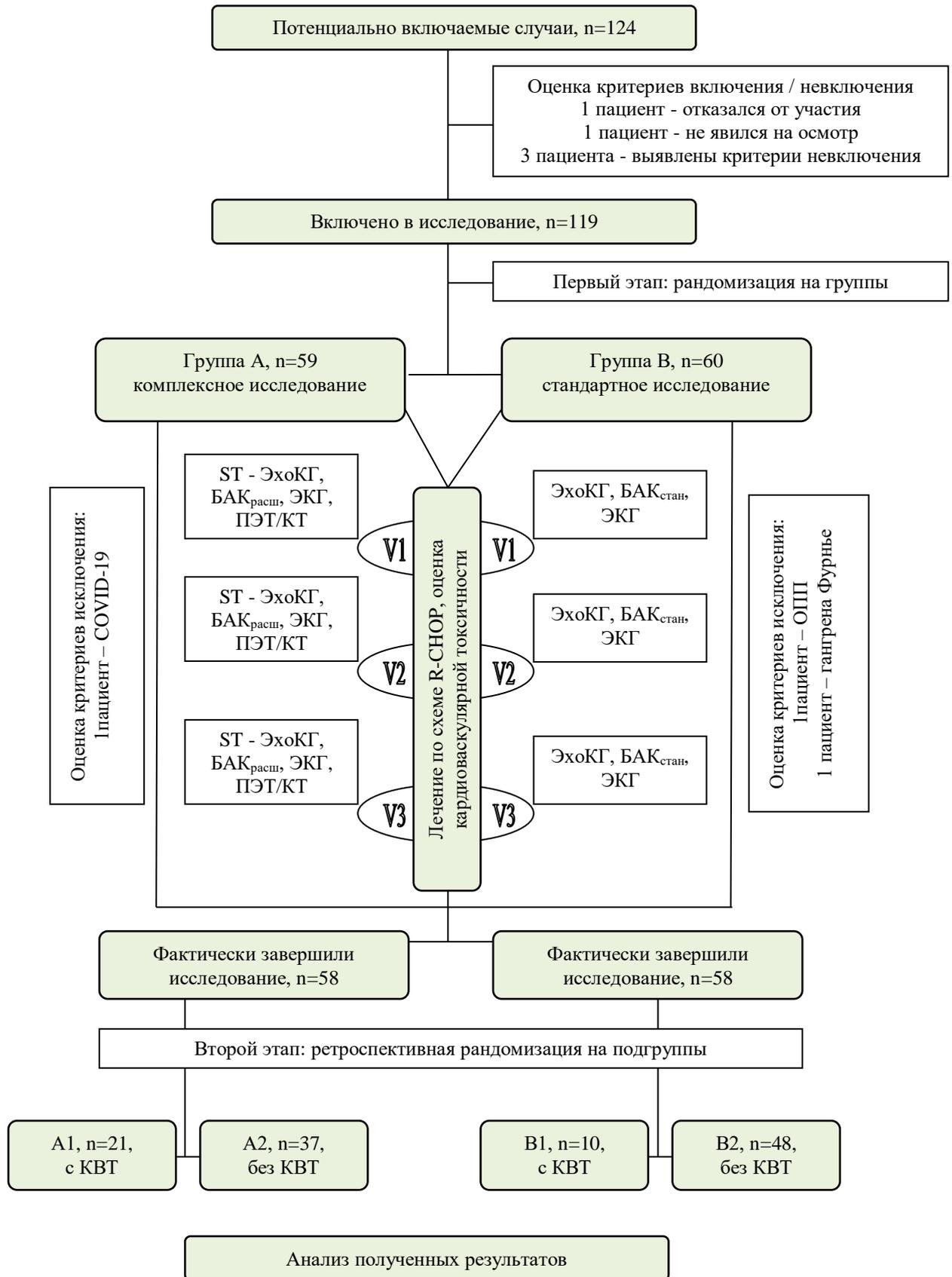


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Продолжение рисунка 1

Примечание. V1 – визит до начала лечения; V2 – визит после 3 курсов лечения; V3 – после 6 курсов лечения. *Сокращения:* ST-ЭхоКГ – Speckle tracking эхокардиографическое исследование; БАК_{расш} – расширенный биохимический анализ крови; БАК_{стан} – стандартный биохимический анализ крови; ЭКГ – электрокардиография; ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография сочетанная с компьютерной томографией; КВТ – кардиоваскулярная токсичность.

Критерии включения: подтвержденный диагноз – индолентный тип НХЛ, который подлежит лечению путем проведения противоопухолевого режима по схеме R-СНОР; наличие письменного информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании; возраст старше 18 лет; функциональный статус по шкале ECOG 0-2 балла; наличие показаний к проведению противоопухолевой терапии согласно надлежащим протоколам клинических рекомендаций Минздрава России; отсутствие отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза с ФВЛЖ более 50%.

Критерии не включения: беременные женщины; пациенты с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом (включая различные варианты ишемической болезни сердца, артериальную гипертонию, признаки сердечной недостаточности и др.); сахарным диабетом любого типа; другими онкологическими нозологиями; хроническими или текущими активно инфекционными заболеваниями; психическими нарушениями; алкоголизмом и/или наркотической зависимостью; с терапией любыми потенциально кардиотоксическими соединениями в анамнезе; с положительным результатом стресс-ЭхоКГ.

Критерии исключения: появление в ходе исследования жизнеугрожающих ситуаций: реакция гиперчувствительности, лекарственной токсичности 3-4 степени или других нежелательных специфических осложнений, не позволяющих использовать противоопухолевые препараты.

Порядок обследования всех пациентов, включенных в исследование отображен в сводной таблице 1.

Таблица 1. Порядок обследования пациентов

Обследование / Визит	Скрининг	V1	V2	V3
Информированное согласие	Всеm	-	-	-
Сбор жалоб и анамнеза, расчет риска КВТ и Score	Всеm	Всеm	Всеm	Всеm
Физикальный осмотр	Всеm	Всеm	Всеm	Всеm
Стресс-ЭхоКГ	Всеm	-	-	-
ЭКГ	Всеm	Всеm	Всеm	Всеm
ЭхоКГ	Всеm	B	B	B
St-ЭхоКГ	-	A	A	A
Score-ПЭТ/КТ	-	A	A	A
Анализ кардиоферментов	-	A	A	A
Стандартный БАК	-	Всеm	Всеm	Всеm
Анализ углеводного обмена	-	A	A	A

Примечание. V1 – визит до начала лечения; V2 – визит после 3 курсов лечения; V3 – после 6 курсов лечения. *Сокращения:* КВТ – кардиоваскулярная токсичность; стресс-ЭхоКГ – стресс эхокардиографическое исследование; ЭКГ – электрокардиография; St-ЭхоКГ – Speckle tracking эхокардиографическое исследование; Score-ПЭТ/КТ – расчет риска сердечно-сосудистых событий согласно активности кардиомиоцитов по данным сочетанной позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией; БАК – биохимический анализ крови.

Предварительно до начала исследования в программе Sample-size проведен расчет размера выборки (процесс выбора количества наблюдений или повторов). При ошибке первого рода 0,05 и ошибке второго рода 0,2 (мощности исследования 80%) с учетом частоты выявляемости КВТ в популяции, равным 17% и соотношении двух групп 1:1, размер выборки составил не менее 112 пациентов (56 человек в каждой группе). На старте исследования из 124 потенциально подходящих больных, согласно критериям включения и невключения, было отобрано 119 человек. Включенные пациенты методом непрозрачных запечатанных и последовательно пронумерованных конвертов

были разделены на 2 группы сравнения (группа А, группа В). Далее с учетом необходимости достоверной и полноценной интерпретации полученных результатов у целевой группы пациентов, было отобрано 116 больных, согласно анализу «per protocol», в котором проводилось сравнение данных у всех, кто фактически следовал протоколу и завершил первоначально запланированную терапию основного заболевания. Из основной группы наблюдения в ходе исследования исключен 1 пациент, из контрольной – 2, которые были не способны пройти лечение по предусмотренному плану в виду возникновения нежелательных явлений, ассоциированных с применением иммунохимиотерапии, относящихся к критериям исключения.

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%).

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.

На втором этапе выполнено ретроспективное разделение больных на подгруппы: А1 и В1 – пациенты с КВТ, А2 и В2 – без нее. Критериями КВТ считались: снижение ФВ ЛЖ $>10\%$ от исходного уровня или в абсолютном выражении менее, чем 53% и/или снижение ПД ЛЖ $>12\%$ от исходного уровня; появление симптомов хронической СН; АГ 1 степени, которая не корректируется модификацией образа жизни или АГ 2-3 степени; легочная гипертензия; тромботические события; перикардиты; поражения клапанного аппарата; разнообразные варианты аритмий [43, 53, 55].

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.

Статистическую обработку (SPSS 26 версия (USA)) и интерпретацию данных проводили на основании полученных результатов при обследовании пациентов на первом и втором этапах. С помощью методов математического моделирования были определены наиболее значимые прогностические маркеры развития и/или прогрессирования КВТ.

2.2. Клиническая характеристика обследованных групп пациентов

Исследование проведено на базе кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ

(ректор – профессор РАН А.В.Колсанов; заведующий кафедрой – д.м.н., профессор И.Л.Давыдкин), химиотерапевтического отделения №2 медицинской организации СОКОД (главный врач – А.Е.Орлов, заведующая отделением – Ю.В.Косталанова). Диагноз индолентная НХЛ был выставлен на основании иммуногистохимического анализа ткани ЛУ или трепанобиоптата. Морфологический вариант индолентной НХЛ определяли в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «Опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей 2017 года» [31, 33].

Стадирование индолентной НХЛ основано на классификации Ann Arbor в модификации Cotswolds, созданной советом экспертов на конференции в 1989 году в одноименном населенном пункте в Англии.

Международная классификация Ann Arbor в модификации Cotswolds.

Стадия I - Поражение одной лимфатической зоны или структуры в пределах одного сегмента;

Стадия II - Поражение двух или более 4 лимфатических зон по одну сторону диафрагмы;

Стадия III - Поражение ЛУ или структур по обе стороны диафрагмы; локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных ЛУ с поражением других лимфатических областей по обе стороны диафрагмы.

Стадия IV - Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения ЛУ; изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) ЛУ; поражение печени и/или костного мозга.

В дополнение для всех стадий используется буквенное обозначение, уточняющее клинические особенности пациента:

A - Отсутствие B-симптомов;

В - Наличие одного или более В-симптомов (лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд, ночные профузные поты, потеря массы тела более 10% от массы тела за последние 6 месяцев);

Е - Локализованное экстранодальное поражение;

S - Поражение селезенки;

X - Массивное опухолевое поражение (более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс $\geq 1/3$).

У всех больных были проанализированы клинико-демографические и антропометрические показатели, данные физикального обследования и анамнеза заболевания, информация о ходе получаемой терапии и наличии/отсутствии кардиоваскулярных осложнений в процессе лечения. Полученные исследователями сведения в отношении пациентов, регистрировались в индивидуальной регистрационной карте.

Основные анализируемые характеристики включали пол, возраст, вес, рост, ИМТ, факт табакокурения, факторы риска возникновения КВТ. К фиксируемым параметрам физикального осмотра были отнесены систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), стадия заболевания, наличие в-симптомов у пациента.

Сердечно-сосудистый анамнез оценивали при помощи прямого опроса больных, анализа данных первичной медицинской документации и результатов физикального осмотра. Риск возникновения смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет согласно шкале Score определялся всем пациентам до проведения лечения основного заболевания. Вероятность развития КВТ оценивалась как до, так и после каждого курса противоопухолевой иммунохимиотерапии на основании научно-практических рекомендаций для кардиоонкологов [29]. Больными, подверженными повышенному риску развития КВТ, считались пациенты возрастной группы старше 65 лет; женского пола;

имеющие опухолевый субстрат в средостении; с сердечно-сосудистыми факторами риска (АГ, дислипидемия, ожирение/повышенный ИМТ, табакокурение, гиподинамия, сахарный диабет) и/или сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (ИБС, заболевания мио- и перикарда, пороки сердца, цереброваскулярные заболевания и др.) [70].

Всем больным проводился анализ наличия показаний к инициации противоопухолевой терапии в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями отдельных нозологических форм [23, 24, 34]. В случаях, когда у больных с диагнозом индолентная НХЛ обнаружено как минимум один из следующих признаков: поражение ≥ 3 лимфатических зон с размерами ЛУ ≥ 3 см в диаметре; любые нодальные или экстранодальные вовлечения более 7 см в диаметре (bulky); наличие В-симптомов; симптоматическая и прогрессирующая спленомегалия; плеврит и/или асцит; прогрессирующая цитопения (гемоглобин < 100 г/л, тромбоциты $< 80 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $< 1,0 \times 10^9$ /л); аутоиммунные осложнения (аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура); лейкомический состав крови (опухолевые клетки $> 5,0 \times 10^9$ /л) – противоопухолевая иммунохимиотерапия начиналась незамедлительно [23, 24, 31, 159, 173]. Лечение для целевой группы пациентов предполагало проведение 6 курсов иммунохимиотерапии по схеме R-СНОР: Ритуксимаб 375 мг/м² в/в капельно (день 0 или 1), Доксорубин 50 мг/м² в/в капельно (день 1), Циклофосфамид 750 мг/м² в/в капельно (день 1), Винкристин 1,4 мг/м² суммарно не более 2 мг (день 1), Преднизолон 100 мг внутрь (дни 1-5); лечение возобновлялось на 22 день.

В дополнение ко всему, в процессе наблюдения за пациентами оценивалось количество больных, подвергшихся редукции противоопухолевой терапии: до схемы R-miniСНОР или до монотерапии моноклональным антителом (Ритуксимаб) в виду возникновения показаний. Кроме этого, проводилось сравнение статистической значимости применяемой сопроводительной кардиопротективной терапии в группах, включая анализ в отношении категории

препаратов (группа ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов и др).

Исходные характеристики группы А и группы В обобщены в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика включенных пациентов по группам (группа А и группа В).

Показатель	Основная (А) группа, n=58	Контрольная (В) группа, n=58	р-значение
Возраст, полных лет	55,4 (12,4) *	54,9 (11,4) *	0,877
ИМТ, кг/м ²	22,1 (20,1;24,7)	21,8 (19,8;24,4)	0,566
Пол, м/ж	25 (43,1%) / 33 (56,8%)	32 (55,1%) / 26 (44,8%)	0,353
Уровень САД, мм.рт.ст.	114,0 (8)	116,0 (6)	0,840
Уровень ДАД, мм.рт.ст.	73,0 (4)	79,0 (3)	0,879
Курение	18 (31,0%)	28 (48,3%)	0,058
В-симптомы	34 (58,6%)	31 (53,4%)	0,575
Стадия заболевания			
1	3 (5,2%)	4 (6,9%)	0,281
2	9 (15,5%)	4 (6,9%)	
3	18 (31,0%)	26 (44,8%)	
4	28 (48,3%)	24 (41,4%)	
Риск по шкале Score			
Низкий	56 (96,5%)	55 (94,8%)	1,000
Умеренный	2 (3,5%)	3 (5,2%)	1,000
Высокий	0	0	-
Очень высокий	0	0	-
Риск развития КВТ			
Низкий	57 (98,2%)	58 (100%)	1,000
Умеренный	1 (1,8%)	0	1,000
Высокий	0	0	-
Очень высокий	0	0	-

Примечание. * - M(SD); р-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах. *Сокращения:* ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; КВТ – кардиоваскулярная токсичность.

В таблице 3 отражена характеристика пациентов из подгрупп, образовавшихся вследствие рандомизации пациентов из группы А и В.

Таблица 3. Характеристика включенных пациентов по подгруппам

Показатель	Основная группа (А), n=58		Контрольная группа (В), n=58		р-значение
	А1 подгруппа, n = 21	А2 подгруппа, n = 37	В1 подгруппа, n = 10	В2 подгруппа, n = 48	
Возраст, полных лет	55,90 (11,17) *	55,16 (13,12) *	56,75 (9,11)*	54,24 (12,18)*	0,877
ИМТ, кг/м ²	24,4 (22,1;27,8)	21,1 (19,9;22,3)	23,1 (20,9;23,5)	21,6 (19,7;22,8)	0,566
Пол, м/ж	15 (71,4%) / 6 (28,6%)	13 (35,1%) / 24 (64,9%)	6 (60,0%) / 4 (40,0%)	28 (58,3%) / 20 (41,7%)	0,039 p _{A1-A2} =0,008 p _{A2-B2} =0,031
Уровень САД, мм.рт.ст.	138 (11)	122 (6)	134 (7)	121 (4)	0,059
Уровень ДАД, мм.рт.ст.	87 (7)	79 (4)	82 (3)	81 (4)	0,072
Курение	10 (47,6%)	8 (21,6%)	6 (60,0%)	21 (43,7%)	0,026 p _{A1-A2} =0,04 p _{A2-B2} =0,046 p _{A2-B1} =0,004
В-симптомы	16 (76,2%)	18 (48,6%)	4 (40%)	25 (52,0%)	0,152
Стадии					
1	2 (4,8%)	2 (12,5%)	1 (10,0%)	2 (4,1%)	0,438
2	2 (4,8%)	2 (12,5%)	1 (10,0%)	4 (8,3%)	
3	19 (45,2%)	7 (43,8%)	4 (40,0%)	11 (22,9%)	
4	19 (45,2%)	5 (31,3%)	4 (40,0%)	18 (37,5%)	
Риск по шкале Score					
Низкий	20 (95,2%)	36 (97,2%)	8 (80%)	47 (98,0%)	1,000
Умеренный	1 (4,8%)	1 (2,8%)	2 (20%)	1 (2,0%)	1,000
Высокий	0	0	0	0	-
Очень высокий	0	0	0	0	-
Риск развития КВТ					
Низкий	20 (95,2%)	37 (100%)	10 (100%)	48 (100%)	1,000
Умеренный	1 (4,8%)	0	0	0	1,000
Высокий	0	0	0	0	-
Очень высокий	0	0	0	0	-

Примечание. * M(SD); р-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах и подгруппах. *Сокращения:* ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; КВТ – кардиоваскулярная токсичность.

2.3. Методы обследования пациентов из группы исследования

Лабораторные и инструментальные исследования проводились на базе Клиник ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, Международного научно-образовательного центра кардиоваскулярной

патологии и кардиовизуализации ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, центре «ПЭТ-технологии» в г. Самара, ГБУЗ «СОКОД», г. Самара. Выполнен клинический анализ показателей пациентов с индолентными НХЛ, которые были получены путем сбора жалоб со стороны больного; уточнения анамнеза заболевания и жизни; физикального, инструментального и лабораторного ряда дообследований.

2.3.1. Физикальный осмотр пациента

Пациентам обеих групп исследования проводился физикальный осмотр с оценкой антропометрических данных, состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем; определялись уровень среднего систолического и диастолического АД после трехкратного измерения, ЧСС, частота дыхательных движений (ЧДД), параметры периферических ЛУ, размеры селезенки и печени; оценивался (при наличии) геморрагический синдром, а также анализировался соматический статус по шкале ECOG (ECOG performance score). Проводился тщательный сбор анамнеза, в том числе с помощью опросников: пол, возраст, рост и вес тела, ИМТ, сведения об анамнезе заболевания и жизни, факте табакокурения и морфологическом варианте индолентного типа НХЛ.

Рост и вес тела измеряли согласно надлежащим требованиям по проведению антропометрии; ИМТ определяли по формуле: масса тела (кг) / рост (м²). ЧСС и ЧДД подсчитывали пациенту в состоянии покоя в положении лежа или сидя в течение одной минуты. АД измеряли трехкратно с интервалом 30-40 секунд после предварительной адаптации пациента к диалогу с медицинским персоналом. Соматический статус определяли согласно шкале ECOG: 0 баллов – при условии, если больной полностью активен, способен выполнять все нагрузки, как и до заболевания; 1 балл – в случае, когда тяжелая или умеренная физическая активность ограничена, а легкая выполняется без усилий; 2 балла – если пациент обслуживает себя самостоятельно и проводит в постели менее 50% дня; 3 балла –

когда нуждается в помощи в обслуживании и проводит в постели более 50% от всего дня; 4 балла – при неспособности к самообслуживанию.

2.3.2. Лабораторные методы исследования

Оценку лабораторных параметров проводили согласно нормам локальной лабораторно-диагностической лаборатории на базах ФГБОУ ВО Клиники «СамГМУ» МЗ РФ, а также ГБУЗ «СОКОД».

У всех больных (основной и контрольной групп наблюдения) в течение трех запланированных визитов изучались:

1. Показатели общеклинического анализа крови с подсчетом числа эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, тромбоцитов (геманализатор Sysmex KX-21N, производитель Roche Diagnostics, Швейцария).
2. Ряд биохимических показателей крови – общий холестерин, глюкоза, аланинаминотрансфераза (АЛАТ), аспартатаминотрансферазы (АСАТ) (биохимический анализатор Cobas Integra 400 plus, производитель Roche Diagnostics, Швейцария).
3. Показатели коагулограммы – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО) (полуавтоматический коагулометр Technology Solution, производитель Technology Solution, Россия).

Для пациентов основной группы наблюдения предполагалось дополнительное изучение ряда лабораторных показателей в рамках комплексного подхода к верификации КВТ. На каждой контрольной точке были проанализированы следующие лабораторные маркеры:

1. Уровень HbA1c методом высокоэффективной жидкостной хроматографией (автоматический анализатор Енисей G 01, производитель Лидкор, Россия).

2. Уровень инсулина с применением иммунохемилюминесцентного анализа в сыворотке периферической крови (аппарат Maglumi 2000 Plus, производитель Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd, Китай).
3. Уровень hs-сТнТ, миоглобина, креатинфосфокиназы (КФК), креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) и NT-proBNP (иммунохимический анализатор Cobas h 232, производитель Roche Diagnostics, Швейцария).

2.3.3. Инструментальные методы исследования

Всем пациентам из основной и контрольной групп исследования с целью верификации изменений со стороны сердечно-сосудистой системы в процессе проведения противоопухолевой иммунохимиотерапии, проводили следующие методы инструментальной диагностики:

1. Регистрация ЭКГ в 12 отведениях у больных без нарушения целостности кожных покровов в местах наложения электродов натошак после 30 минут отдыха в положении лежа на спине на аппарате CardiovitAT 2 «Schiller» (Швейцария, 2001). Оценивали параметры: частота сердечных сокращений (ЧСС), интервалы PQ, QRS, QT, наличие нарушений ритма и проводимости и/или другие признаки патологии.

2. Стандартное ЭхоКГ на ультразвуковом аппарате Philips EPIQ CVx (Германия). В соответствии с рекомендациями по количественной оценке структуры и функции камер сердца, измерялись и оценивались стандартные показатели [125]:

А) Систолическая функция ЛЖ: ФВ (%), индекс массы миокарда (ИММЛЖ, гм²), конечно-систолический размер (КСР, мм), конечно-диастолический размер (КДР, мм), конечно-систолический объем (КСО, мл), конечно-

диастолический объем (КДО, мл), локальная сократимость топически (по стенкам и сегментам).

Б) Диастолическая функция ЛЖ: максимальные скорости раннего (пик E) и позднего (пик A) диастолического наполнения ЛЖ, их соотношение (E/A).

В) Функция левого предсердия (ЛП): индекс максимального объема (мл/м²).

Г) Функция ПЖ: проксимальный диаметр выносящего тракта (мм), дистальный диаметр выносящего тракта (мм).

Д) Функция правого предсердия (ПП): индекс максимального объема (мл/м²).

Дополнительно анализировались: состояние клапанов (описание, степень регургитации, выраженность стеноза, наличие патологических образований).

3. Стресс эхокардиографическое исследование сердца на ультразвуковом аппарате Philips EPIQ CVx (Германия). Регистрация сократительной способности стенок ЛЖ миокарда, в условиях возрастающей физической нагрузки, позволяет выявить скрытые ишемические изменения и оценить тяжесть поражения внутрисердечных клапанов.

4. УЗИ органов брюшной полости с подсчетом площади поверхности селезенки, определением размеров печени, наличием лимфаденопатии и признаков правожелудочковой сердечной недостаточности (расширение нижней полой вены, свободная жидкость в брюшной полости) выполнялось на аппарате Accuvix A30 (Medison Co., Корея).

Дополнительные специализированные методы инструментальной диагностики в рамках комплексного подхода к верификации КВТ. Прогностические маркеры особенностей сократительной способности и метаболической активности миокарда для пациентов основной группы были анализированы на каждой контрольной точке.

1. Исследование ПД ЛЖ с помощью методики «speckle tracking» в процессе проведения ЭхоКГ одновременно с оценкой других показателей работы миокарда на аппарате Philips EPIQ CVx (Германия).

2. Исследование метаболической активности миокарда; измерение референсных значений SUV max, SUV mean в паренхиме печени и пуле крови; заключение балльной вероятности КВТ по шкале Score (таблица 4), анализированных на рабочем месте с техническим оборудованием Dell Novo при просмотре результатов ПЭТ/КТ с 18-ФДГ согласно балльной шкале оценки изображения [111].

Таблица 4. Классификация Score по метаболической активности миокарда.

I – нормальная ткань;
II – сердце более активно поглощает, чем средостение;
III – сердце активнее средостения, но не печени;
IV – сердце умеренно активнее печени;
V – сердце выражено активнее печени.

У пациентов с заболеваниями средостения или печени в качестве эталона рассматривалось поглощение только здоровыми тканями. Пятибалльная шкала линейно не стратифицирует риск последующего развития ССТ. Согласно актуальным литературным данным, на основе проведенного post hoc анализа, упомянутая шкала была преобразована в дихотомическую оценку, которая имеет высокую точность (специфичность = 100% и чувствительность = 83,3%) [58]. Оценка <3 баллов была классифицирована как «низкое поглощение», ≥ 3 баллов названо «высоким». Длительное время было принято считать, что низкое поглощение 18-ФДГ миокардом способно на ранней стадии выявлять пациентов с более высоким риском развития КВТ [184, 213]. Однако позднее результаты были обратно пропорциональны имеющимся [191].

В результате анализа полученных данных производили оценку каждого показателя в отдельности, а также их взаимосвязи.

2.3.4. 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 $p < 0,05$.

Для построения многофакторной модели применялась логистическая регрессия. Отбор признаков для включения в модель осуществлялся с помощью алгоритма Boruta. Приведены коэффициенты регрессионного уравнения, их 95% доверительный интервал, статистическая значимость, отношения шансов с указанием 95% доверительного интервала.

Для оценки предсказательной способности модели рассчитывался тест отношения правдоподобия (LR) и коэффициент детерминации Найджелкерка. Валидация модели проводилась методом кросс-валидации по 5 фолдам (fold – часть исходной выборки) рассчитывались: точность, чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата. Также проводился ROC-анализ с расчетом показателя AUC. На обучающем множестве указанные параметры приведены с указанием 95% доверительного интервала. Сравнение моделей проводилось тестом Вуонга, в качестве меры неопределённости рассчитывался информационный критерий Акаике (AIC).

Обработка полученных данных проведена при сотрудничестве с Центром доказательной медицины и биостатистики Самарского государственного медицинского университета.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Общий сравнительный анализ пациентов с индолентным типом неходжкинских лимфом

На старте проведения противоопухолевой иммунохимиотерапии, проведен сравнительный анализ всех включенных пациентов, распределенных на группы (таблица 2). При сопоставлении полученных результатов, больные из группы А и группы В 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. Это позволило объективно оценивать полученные результаты среди всех больных.

Сопутствующие заболевания пациентов на старте терапии отражены в таблице 5. Согласно проведенному анализу коморбидности, часто встречались больные с герпетической инфекцией в анамнезе, вероятнее, в виду того, что данная категория вирусов признана пусковым механизмом в реализации лимфопролиферативного заболевания [106, 160]. Статистических различий по сопутствующим заболеваниям среди всех включенных пациентов при сравнении в группах не получено.

Таблица 5. Сопутствующие заболевания включенных в исследование пациентов.

Показатель	Основная (А) группа, n=58	Контрольная (В) группа, n=58	р-значение
Некалькулезный холецистит	3 (5,2%)	1 (1,7%)	0,611
ХАИТ	2 (3,4%)	4 (6,9%)	0,676
Псориаз	0	1 (1,7%)	1,000
Хроническая герпетическая инфекция	14 (24,1%)	17 (29,3%)	0,675
Подагра	2 (3,4%)	1 (1,7%)	1,000
Коксартроз	1 (1,7%)	0	1,000
НТГ	2 (3,4%)	1 (1,7%)	1,000

Примечание. р-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах. *Сокращения:* ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреоидит.

Для ряда больных в связи с возможностью возникновения нежелательных явлений, не относящихся к критериям исключения (например длительная фебрильная нейтропения тяжелой степени), была предусмотрена редукция дозы противоопухолевой иммунохимиотерапии до схемы R-miniCHOP (в контрольной группе 5 человек (8,6%)) или до иммунопрепарата (Ритуксимаб в монорежиме) (в контрольной группе 1 человек (1,7%)) (таблица 6). Статистически значимых различий в группах не получено.

Таблица 6. Частота пересмотра схемы противоопухолевой иммунохимиотерапии.

Показатель	Основная (А) группа, n=58	Контрольная (В) группа, n=58	р-значение
Редукция до R-miniCHOP	0 (0%)	5 (8,6%)	0,057
Редукция до моноклонального АГ	0 (0%)	1 (1,7%)	1,000

Примечание. р-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах. *Сокращения:* АГ – антитело.

Несмотря на то, что каждый из включенных пациентов до лечения относился к категории больных из группы низкого риска возникновения КВТ, были зарегистрированы случаи разнообразных клинических вариантов сердечно-сосудистых событий в процессе терапии. Ряду больных низкого риска без поражения органов-мишеней, у которых была верифицирована АГ 1 степени, проводились мероприятия по изменению образа жизни в течение 3 месяцев согласно протоколу клинических рекомендаций по ведению взрослых больных с АГ: ограничение употребления соли до <5 г в сутки и алкоголя (менее 14 единиц в неделю для мужчин, менее 8 единиц в неделю для женщин) [2]. В случаях, когда АГ 1 степени сохранялась после установленного срока при модификации образа жизни, в качестве сопроводительной терапии добавляли антигипертензивные препараты. Включенным пациентам с АГ 2-й или 3-й степени была незамедлительно инициирована антигипертензивная терапия. Информация о получаемой сопроводительной терапии среди больных, включенных в

исследование, отражена в таблице 7. При сравнении обеих групп наблюдения статистически значимых различий получено не было.

Таблица 7. Сопроводительная терапия среди исследуемых групп больных.

Показатель	Основная (А) группа, n=58	Контрольная (В) группа, n=58	p-значение
Эналаприл	1 (1,7%)	1 (1,7%)	1,000
Лозартан	0 (0%)	1 (1,7%)	1,000
Телмисартан	1 (1,7%)	1 (1,7%)	1,000
Амлодипин	1 (1,7%)	1 (1,7%)	1,000
Бисопролол	2 (3,4%)	2 (3,4%)	1,000
Небиволол	0 (0%)	1 (1,7%)	1,000

Примечание. p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах.

На протяжении всего исследования были проанализированы клинические варианты кардиотоксических осложнений, возникших у пациентов обеих групп наблюдения (таблица 8). 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.

Таблица 8. Клинические проявления кардиоваскулярной токсичности.

Показатель	Основная (А) группа, n=58	Контрольная (В) группа, n=58	p-значение
Кардиоваскулярная токсичность	21 (36,2%)	10 (17,2%)	0,041
Нарушение ритма	7 (12,1%)	5 (8,6%)	0,761
Артериальная гипертензия	10 (17,2%)	4 (6,8%)	0,155
Отеки	5 (8,6%)	2 (3,4%)	0,166

Продолжение таблицы 8

Стенокардия	4 (6,8%)	1 (1,7%)	0,361
ИМ/гипокинез	2 (3,4%)	1 (1,7%)	1,000
Кардиалгии	5 (8,6%)	2 (3,4%)	0,099
Гипотония	5 (8,6%)	2 (3,4%)	0,436

Примечание. р-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах.

Таким образом, при сравнении двух когорт больных с различной широтой лабораторно-инструментальной диагностики изменений со стороны сердечно-сосудистой системы зафиксировано статистически значимо большее количество пациентов с КВТ в основной группе наблюдения (36,2% против 17,6%, где $p=0,041$). Необходимое сопроводительное лечение, а также редукция дозы противоопухолевой иммунохимиотерапии у ряда пациентов в группах не показало достоверных различий, а значит критически не влияло на показатели, анализируемые у больных в ходе работы.

3.2. Результаты лабораторно-инструментальных методов исследования у пациентов с индолентным типом неходжкинских лимфом (сравнение в группах)

Результаты исследований лабораторных биомаркеров, оцененных среди всех больных, разделенных на группы, на каждой из намеченных контрольных точек, представлены в таблице 9. В ходе их сравнения 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. Важно отметить, что 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 глюкокортикостероидных соединений (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 ($p=0,003$, $p_{V_2-V_3}=0,003$, $p_{V_1-V_3}=0,047$ 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 ($p=0,012$, $p_{V_2-V_3}=0,01$), в то время как HbA1 ($p=0,007$, $p_{V_1-V_3}=0,008$) и инсулин ($p=0,003$, $p_{V_1-V_3}=0,002$) 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.

Таблица 9. Анализируемые лабораторные показатели в группах наблюдения.

Показатель	Основная (А) группа, n=58	Контрольная (В) группа, n=58	p-значение
Общий холестерин (V ₁), ммоль/л	4,55 (4,00;5,31)	4,78 (4,11;5,20)	0,669
Общий холестерин (V ₂), ммоль/л	4,35 (4,00;5,20)	4,95 (4,20;5,30)	0,081
Общий холестерин (V ₃), ммоль/л	4,70 (4,11;6,10)	4,93 (4,20;5,70)	0,747
	$p=0,003$ $p_{V_2-V_3}=0,003$ $p_{V_1-V_3}=0,047$	$p=0,01$ $p_{V_1-V_3}=0,008$	
Глюкоза (V ₁), ммоль/л	5,21 (4,78;6,10)	4,90 (4,21;5,80)	0,017
Глюкоза (V ₂), ммоль/л	5,72 (4,97;6,04)	5,14 (4,18;6,00)	0,107
Глюкоза (V ₃), ммоль/л	5,60 (4,93;6,20)	5,16 (4,50;6,06)	0,022
	$p=0,355$	$p=0,329$	
АСАТ (V ₁), Ед./л	24,6 (18,7;42,0)	29,5 (19,2;39,0)	0,600
АСАТ (V ₂), Ед./л	24,0 (20,0;37,0)	29,8 (19,5;42,0)	0,269
АСАТ (V ₃), Ед./л	25,6 (18,3;39,5)	31,4 (22,9;38,0)	0,078
	$p=0,983$	$p=0,949$	
АЛАТ (V ₁), Ед./л	27,8 (17,0;40,0)	29,7 (21,5;42,0)	0,316
АЛАТ (V ₂), Ед./л	27,7 (19,0;41,0)	32,9 (22,0;42,0)	0,108
АЛАТ (V ₃), Ед./л	25,2 (15,8;38,1)	31,9 (23,4;40,5)	0,009
	$p=0,572$	$p=0,065$	
Миоглобин (V ₁), мкг/л	47,0 (31,0;60,0)	-	-
Миоглобин (V ₂), мкг/л	45,5 (24,0;61,0)	-	-
Миоглобин (V ₃), мкг/л	44,0 (21,0;60,0)	-	-
	$p=0,742$	-	-
КФК (V ₁), Ед./л	97,0 (69,0;112,0)	-	-

Продолжение таблицы 9

КФК (V ₂), Ед./л	81,5 (61,0;109,0)	-	-
КФК (V ₃), Ед./л	79,0 (59,0;104,0)	-	-
	p=0,012 p _{v2-v3} =0,01	-	-
КФК-МВ (V ₁), Ед./л	19,0 (11,0;24,0)	-	-
КФК-МВ (V ₂), Ед./л	19,0 (13,0;24,0)	-	-
КФК-МВ (V ₃), Ед./л	20,0 (14,0;25,0)	-	-
	p=0,827	-	-
Тропонин Т (V ₁), пг/мл	10,56 (8,40;16,40)	-	-
Тропонин Т (V ₂), пг/мл	11,82 (8,51;17,20)	-	-
Тропонин Т (V ₃), пг/мл	12,15 (9,42;17,10)	-	-
	p=0,457	-	-
NT-proBNP (V ₁), мг/мл	78,0 (56,0;107,0)	-	-
NT-proBNP (V ₂), мг/мл	71,5 (50,0;110,0)	-	-
NT-proBNP (V ₃), мг/мл	77,5 (41,0;144,0)	-	-
	p=0,278	-	-
НbA1 (V ₁), %	5,33 (4,90;5,92)	-	-
НbA1 (V ₂), %	5,75 (5,10;6,20)	-	-
НbA1 (V ₃), %	5,85 (5,16;6,14)	-	-
	p=0,007 p _{v1-v3} =0,008	-	-
Инсулин (V ₁), мкЕд/мл	12,0 (8,90;19,0)	-	-
Инсулин (V ₂), мкЕд/мл	14,75 (9,92;21,00)	-	-
Инсулин (V ₃), мкЕд/мл	19,00 (11,00;27,00)	-	-
	p=0,003 p _{v1-v3} =0,002	-	-

Примечание. * - M(SD); p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах / по визитам; V1 – значение показателя исходно, V2 – значение показателя через 3 курса противоопухолевой иммунохимиотерапии, V3 – значение показателя через 6 курсов противоопухолевой иммунохимиотерапии. *Сокращения:* АСАТ – аспаратаминотрансфераза; АЛАТ – аланинаминотрансфераза; КФК – креатинфосфокиназа; NT-proBNP – N-концевой пропептид В-типа натрийуретического гормона; НbA1 – гликированный гемоглобин.

Результаты инструментальных данных, полученных в ходе наблюдения за пациентами, включенными в исследование, отражены в таблицах 10-12. Электрокардиографические показатели, зафиксированные на каждом визите больных из обеих групп наблюдения представлены в таблице 10. Пациенты основной группы наблюдения достоверно имели более длительную продолжительность интервала PQ по окончании 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). Одновременно с этим заявленные показатели оставались в пределах нормальных референсных значений. Средние значения QTc среди всех больных не превышали порогового (450 мсек.). Статистически значимые различия при сравнении параметра зафиксированы после завершения противоопухолевой иммунохимиотерапии ($p=0,003$): наиболее продолжительным QTc зарегистрирован в контрольной группе наблюдения.

Таблица 10. Параметры электрокардиограммы исследуемых больных.

Показатель	Основная (А) группа, n=58	Контрольная (В) группа, n=58	p-значение
ЧСС (V ₁), /мин	70,5 (60,0;75,0)	71,0 (63,0;80,0)	0,639
ЧСС (V ₂), /мин	74,0 (62,0;81,0)	72,0 (61,0;79,0)	0,691
ЧСС (V ₃), /мин	71,5 (61,0;79,0)	75,0 (63,0;87,0)	0,235
	$p_{V1-V3}=0,343$	$p_{V1-V3}=0,129$	
PQ (V ₁), мсек	135,0 (104,0;180,0)	120,0 (100,0;150,0)	0,266
PQ (V ₂), мсек	145,0 (110,0;187,0)	127,0 (110,0;144,0)	0,106
PQ (V ₃), мсек	160,0 (113,0;200,0)	130,0 (100,0;157,0)	0,004
	$p=0,130$	$p_{V1-V3}=0,234$	
QRS (V ₁), мсек	90,0 (87,0;100,0)	93,0 (86,0;100,0)	0,383
QRS (V ₂), мсек	90,0 (80,0;100,0)	100,0 (87,0;130,0)	0,005
QRS (V ₃), мсек	90,0 (80,0;100,0)	94,5 (89,0;123,0)	0,090
	$p_{V1-V3}=0,325$	$p_{V1-V3}=0,097$	
QTc (V ₁), мсек	343,0 (217,0;410,0)	375,5 (310,0;411,0)	0,094
QTc (V ₂), мсек	360,0 (279,0;415,0)	380,0 (315,0;432,0)	0,085
QTc (V ₃), мсек	347,5 (274,0;409,0)	400,0 (324,0;442,0)	0,003
	$p_{V1-V3}=0,475$	$p=0,041$ $p_{V1-V3}=0,061$	

Примечание. p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах / по визитам; V1 – значение показателя исходно, V2 – значение показателя через 3 курса противоопухолевой иммунохимиотерапии, V3 – значение показателя через 6 курсов противоопухолевой иммунохимиотерапии. *Сокращения:* ЧСС – частота сердечных сокращений; QTc – скорректированный интервал QT.

Основные параметры эхокардиографического исследования (таблица 11) оценивались всем пациентам согласно регламентирующим отечественным документам на каждом из трех намеченных визитов. 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 окончанию лечения, зафиксировано статистически значимое снижение среднего показателя с $|20,5\%$ до $|19,7\%$ ($p=0,049$).

Таблица 11. Эхокардиографические параметры исследуемых больных.

Показатель	Основная (А) группа, n=58	Контрольная (В) группа, n=58	p-значение
КСР (V ₁), мм	32,0 (28,0;34,0)	30,5 (28,0;34,0)	0,217
КСР (V ₂), мм	32,0 (29,0;35,0)	31,0 (28,0;35,0)	0,638
КСР (V ₃), мм	32,0 (29,0;35,0)	31,5 (28,0;35,0)	0,535
	p=0,458	p=0,213	
КДР (V ₁), мм	45,5 (40,0;49,0)	48,0 (42,5;51,0)	0,194
КДР (V ₂), мм	45,0 (40,0;48,0)	49,0 (42,0;50,0)	0,011
КДР (V ₃), мм	44,5 (41,0;48,0)	48,0 (44,0;51,0)	0,008
	p=0,352	p=0,540	
ИММЛЖ (V ₁), г/м ²	74,5 (67,0;87,0)	79,5 (67,0;100,0)	0,115
ИММЛЖ (V ₂), г/м ²	74,0 (66,0;87,0)	80,5 (66,0;100,0)	0,157
ИММЛЖ (V ₃), г/м ²	74,0 (65,0;86,0)	80,5 (70,0;102,0)	0,051
	p=0,920	p=0,003 $p_{V1-V3}=0,008$	

Продолжение таблицы 11

КДО (V ₁), мл	87,5 (75,0;96,0)	87,0 (76,0;103,0)	0,765
КДО (V ₂), мл	87,0 (72,0;98,0)	88,0 (77,0;104,0)	0,456
КДО (V ₃), мл	89,5 (75,0;94,0)	89,5 (77,0;100,0)	0,515
	p=0,364	p=0,376	
КСО (V ₁), мл	47,0 (35,0;57,0)	51,5 (45,0;59,0)	0,088
КСО (V ₂), мл	48,0 (35,0;55,0)	51,5 (45,0;60,0)	0,046
КСО (V ₃), мл	48,0 (37,0;54,0)	51,5 (45,0;60,0)	0,062
	p=0,595	p=0,378	
ФВЛЖ (V ₁), %	58,5 (53,0;63,0)	58,0 (53,0;63,0)	0,769
ФВЛЖ (V ₂), %	59,0 (53,0;61,0)	54,5 (52,0;62,0)	0,245
ФВЛЖ (V ₃), %	57,0 (52,0;62,0)	54,0 (51,0;60,0)	0,218
	p=0,099	p=0,033 p _{V1-V3} =0,061	
Объем ЛП (V ₁), мл/м ²	31,0 (27,0;33,0)	31,0 (28,0;34,0)	0,523
Объем ЛП (V ₂), мл/м ²	29,0 (26,0;32,0)	31,0 (27,0;34,0)	0,213
Объем ЛП (V ₃), мл/м ²	30,0 (25,0;32,0)	31,0 (27,0;34,0)	0,166
	p=0,612	p=0,235	
Прокс. D ВТ (V ₁), мм	29,0 (27,0;31,0)	29,0 (25,0;31,0)	0,623
Прокс. D ВТ (V ₂), мм	29,0 (27,0;32,0)	29,0 (24,0;32,0)	0,292
Прокс. D ВТ (V ₃), мм	29,0 (27,0;32,0)	30,0 (24,0;32,0)	0,325
	p=0,031	p=0,512	
Дист. D ВТ (V ₁), мм	22,0 (21,0;26,0)	25,0 (22,0;27,0)	0,006
Дист. D ВТ (V ₂), мм	23,0 (21,0;25,0)	24,0 (22,0;27,0)	0,066
Дист. D ВТ (V ₃), мм	23,0 (21,0;25,0)	24,0 (21,0;27,0)	0,114
	p=0,603	p=0,474	
Объем ПП (V ₁), мл/м ²	27,0 (22,0;29,0)	24,5 (21,0;27,0)	0,247
Объем ПП (V ₂), мл/м ²	26,0 (21,0;29,0)	25,0 (22,0;29,0)	0,567
Объем ПП (V ₃), мл/м ²	25,0 (21,0;29,0)	24,5 (22,0;30,0)	0,684
	p=0,857	p=0,370	
ЛА (V ₁), мм.рт.ст.	22,0 (14,0;27,0)	18,5 (11,0;27,0)	0,166
ЛА (V ₂), мм.рт.ст.	20,0 (12,0;27,0)	21,5 (14,0;29,0)	0,113
ЛА (V ₃), мм.рт.ст.	21,0 (11,0;28,0)	21,0 (13,0;27,0)	0,108
	p=0,986	p=0,132	
GLS LV (V ₁), %	20,5 (19,2;21,2)	-	-
GLS LV (V ₂), %	20,3 (17,0;22,0)	-	-
GLS LV (V ₃), %	19,7 (17,0;21,0)	-	-
	p=0,049	-	-

Примечание. p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах / по визитам; V1 – значение показателя исходно, V2 – значение показателя через 3 курса противоопухолевой иммунохимиотерапии, V3 – значение показателя через 6 курсов противоопухолевой иммунохимиотерапии. *Сокращения:* КСР – конечно-систолический размер; КДР – конечно-диастолический размер; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛП – левое предсердие; Прокс. D ВТ – проксимальный диаметр выносящего тракта; Дист. D ВТ – дистальный диаметр выносящего тракта; ПП – правое предсердие; ЛА – легочная артерия; GLS LV – global longitudinal strain left ventricular, глобальная систолическая деформация левого желудочка.

Метаболическая активность миокарда по данным ПЭТ/КТ с 18-ФДГ, проанализированная у основной группы больных и представленная в виде балльной системы Score отражена в таблице 12. Согласно полученным результатам, в ходе сравнения показателей повизитно, статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 12. Метаболическая активность миокарда согласно ПЭТ/КТ.

Визит	Основная (А) группа, n=58	Контрольная (В) группа, n=58	p-значение
1	2,00 (1,00;3,00)	-	-
2	2,00 (1,00;3,00)	-	
3	2,00 (1,00;2,00)	-	
	$p_{1-3}=0,828$	-	

Примечание. p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах; p_{1-3} – значимость отличий при сравнении показателей на первом и третьем визитах.

Таким образом, в процессе изучения лабораторно-инструментальных показателей среди пациентов с различной шириной лабораторно-инструментального исследования сердечно-сосудистой системы, выявлен ряд особенностей. Анализ ПД ЛЖ, который рутинно не подлежит изучению в условиях реальной клинической практики, более чувствителен в отношении выявления ранних нарушений сократительной способности миокарда. Некоторые показатели углеводного обмена (HbA1 и инсулин) статистически значимо менялись в ходе наблюдения за пациентами основной группы. Для более подробного изучения изменений сократительной способности и метаболической активности миокарда на втором этапе наблюдения провели сравнение диагностических параметров в подгруппах.

3.3. Сравнительный анализ пациентов с индолентным типом неходжкинских лимфом и верифицированной кардиоваскулярной токсичностью

Сравнение больных, разделенных на подгруппы (таблица 3) на старте терапии установило, что пациенты считались сопоставимыми по возрасту, ИМТ, уровню артериального давления, в-симптомам, стадийности ЗНО, риску по возникновению КВТ и шкале Score. Согласно полученным результатам в ходе лечения выявлено, что КВТ достоверно чаще встречалась среди мужчин ($p=0,039$, $p_{A1-A2}=0,008$, $p_{A2-B2}=0,031$) и курящих пациентов ($p=0,026$, $p_{A1-A2}=0,04$, $p_{A2-B2}=0,046$, $p_{A2-B1}=0,004$). Сравнительный анализ в подгруппах пациентов по лабораторным предикторам КВТ отражен в таблице 13.

Таблица 13. Анализируемые лабораторные показатели в подгруппах.

Показатель	Основная группа А, n=58		Контрольная группа В, n=58		р-значение
	А1 подгруппа, n = 21	А2 подгруппа, n = 37	В1 подгруппа, n = 10	В2 подгруппа, n = 48	
Общий холестерин (V ₁), ммоль/л	4,90 (4,18;5,40)	4,50 (3,19;5,16)	5,20 (4,55;6,00)	4,40 (4,03;5,09)	0,047 $p_{A1-A2}=0,071$ $p_{A2-B1}=0,085$
Общий холестерин (V ₂), ммоль/л	5,00 (4,18;5,30)	4,15 (3,60;5,18)	5,11 (4,75;5,78)	4,70 (4,11;5,25)	0,047 $p_{A2-B1}=0,042$
Общий холестерин (V ₃), ммоль/л	5,20 (4,70;7,00)	4,40 (3,53;5,50)	5,25 (4,74;6,50)	4,70 (4,20;5,33)	0,004 $p_{A2-B1}=0,036$ $p_{B1-B2}=0,023$
	$p=0,031$ $p_{V1-V3}=0,041$	$p=0,025$ $p_{V2-V3}=0,023$	$p=0,047$ $p_{V1-V3}=0,065$	$p=0,092$	
Глюкоза (V ₁), ммоль/л	6,07 (5,20;6,13)	5,12 (4,53;5,84)	4,75 (4,15;5,56)	4,98 (4,36;5,80)	0,003 $p_{A1-B2}=0,009$ $p_{B1-B2}=0,038$ $p_{A2-B2}=0,006$
Глюкоза (V ₂), ммоль/л	6,00 (5,21;6,10)	5,60 (4,50;5,95)	5,19 (4,55;6,12)	5,12 (4,15;6,00)	0,062
Глюкоза (V ₃), ммоль/л	6,10 (5,40;6,90)	5,32 (4,85;6,10)	5,20 (4,59;5,92)	5,12 (4,50;6,06)	0,014 $p_{A1-B2}=0,007$
	$p=0,446$	$p=0,515$	$p=0,472$	$p=0,509$	
АСАТ (V ₁), Е/л	27,40 (19,80;37,00)	22,80 (18,55;39,50)	21,00 (15,45;31,50)	31,50 (20,20;40,60)	0,190
АСАТ (V ₂), Е/л	21,20 (17,75;27,00)	27,00 (22,08;39,10)	29,50 (18,25;47,57)	30,50 (20,25;42,00)	0,139
АСАТ (V ₃), Е/л	21,38 (17,30;37,00)	32,00 (19,65;41,00)	30,00 (25,00;38,45)	31,25 (22,00;37,70)	0,156
	$p=0,538$	$p=0,567$	$p=0,420$	$p=0,734$	
АЛАТ (V ₁), Е/л	19,00 (15,10;24,00)	32,00 (20,70;40,98)	27,00 (20,90;41,90)	33,10 (20,85;41,00)	0,003 $p_{A1-B2}=0,033$ $p_{A2-B2}=0,023$
АЛАТ (V ₂), Е/л	22,10 (17,00;38,80)	27,00 (19,50;39,70)	29,00 (20,35;38,00)	34,00 (24,65;43,00)	0,161

Продолжение таблицы 13

АЛАТ (V ₃), Е/л	22,00 (14,00;34,20)	27,00 (18,25;37,05)	31,00 (23,85;38,25)	32,65 (24,45;42,00)	0,038 p _{A1-B2} =0,042 p _{A2-B1} <0,001
	p=0,304	p=0,879	p=0,867	p=0,051	
Миоглобин (V ₁), мкг/л	51,00 (41,00;60,50)	42,00 (21,00;58,50)	-	-	0,056
Миоглобин (V ₂), мкг/л	52,50 (44,00;61,50)	33,00 (20,00;55,00)	-	-	0,018
Миоглобин (V ₃), мкг/л	53,50 (34,50;70,00)	37,00 (18,50;51,50)	-	-	0,039
	p=0,334	p=0,919	-	-	
КФК (V ₁), Ед/л	105,50 (90,00;113,00)	89,00 (64,00;110,50)	-	-	0,069
КФК (V ₂), Ед/л	107,00 (74,00;142,00)	74,00 (57,00;94,50)	-	-	0,007
КФК (V ₃), Ед/л	100,00 (69,50;114,00)	78,00 (51,50;94,50)	-	-	0,061
	p=0,625	p=0,006 p _{V1-V3} =0,004	-	-	
КФК-МВ (V ₁), Ед/л	21,50 (18,00;24,00)	17,00 (11,00;21,00)	-	-	0,055
КФК-МВ (V ₂), Ед/л	21,00 (13,50;24,00)	19,00 (12,50;22,00)	-	-	0,299
КФК-МВ (V ₃), Ед/л	21,00 (15,50;25,00)	19,00 (13,00;22,00)	-	-	0,173
	p=0,588	p=0,645	-	-	
Тропонин (V ₁), пг/мл	9,81 (8,70;12,66)	11,30 (7,66;17,25)	-	-	0,544
Тропонин (V ₂), пг/мл	10,64 (6,59;16,25)	11,90 (9,43;17,31)	-	-	0,297
Тропонин (V ₃), пг/мл	10,22 (6,50;14,14)	13,50 (10,90;14,16)	-	-	0,051
	p=0,651	p=0,051	-	-	
NT-проBNP (V ₁), мг/мл	86,50 (68,50;113,50)	78,00 (47,00;106,50)	-	-	0,382
NT-проBNP (V ₂), мг/мл	106,50 (64,65;184,50)	60,00 (48,50;90,50)	-	-	0,028
NT-проBNP (V ₃), мг/мл	150,50 (71,00;372,50)	52,00 (37,00;93,00)	-	-	<0,001
	p=0,023 p _{V2-V3} =0,026	p=0,057	-	-	
НbA1 (V ₁), %	5,59 (5,21;5,95)	5,14 (4,56;5,84)	-	-	0,055
НbA1 (V ₂), %	5,92 (5,32;6,12)	5,54 (4,95;6,26)	-	-	0,472
НbA1 (V ₃), %	5,94 (5,60;6,18)	5,78 (4,87;6,09)	-	-	0,046
	p=0,011 p _{V1-V3} =0,008	p=0,192	-	-	
Инсулин (V ₁), мкЕд/мл	11,50 (7,12;23,00)	12,00 (9,17;17,00)	-	-	0,789
Инсулин (V ₂), мкЕд/мл	17,15 (9,16;25,15)	15,80 (11,18;19,00)	-	-	0,456
Инсулин (V ₃), мкЕд/мл	25,06 (14,00;31,12)	17,00 (11,50;22,00)	-	-	0,102
	p=0,025 p _{V1-V3} =0,021	p=0,062	-	-	

Примечание. * - M(SD); p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах / по визитам; V1 – значение показателя исходно, V2 –

значение показателя через 3 курса противоопухолевой иммунохимиотерапии, V3 – значение показателя через 6 курсов противоопухолевой иммунохимиотерапии.
Сокращения: АСАТ – аспаратаминотрансфераза; АЛАТ – аланинаминотрансфераза; КФК – креатинфосфокиназа; NT-proBNP – N-концевой пропептид В-типа натрийуретического гормона; HbA1 – гликированный гемоглобин.

Исходя из полученных результатов при сравнении целевых показателей в подгруппах, определили, что 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 ($p=0,003$, $p_{A1-B2}=0,003$, $p_{A2-B2}=0,023$). Следует отметить, что изучаемые критерии оставались в пределах нормальных популяционных.

В А1 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 ($p=0,025$, $p_{V1-V3}=0,021$).

Таким образом, наиболее часто достоверные изменения лабораторных биомаркеров встречались среди основной группы больных, вероятнее, в виду широкого спектра дообследования в рамках КВТ.

Электрокардиографические параметры, полученные в ходе наблюдения за пациентами целевых подгрупп, отражены в таблице 14.

Таблица 14. Показатели электрокардиограммы в подгруппах.

Показатель	Основная группа А, n=58		Контрольная группа В, n=58		р- значение
	А1 подгруппа, n = 21	А2 подгруппа, n = 37	В1 подгруппа, n = 10	В2 подгруппа, n = 48	
ЧСС (V ₁), /мин	71,0 (63,0;77,0)	70,0 (59,0;75,0)	79,0 (67,0;91,5)	70,5 (61,0;75,0)	0,116
ЧСС (V ₂), /мин	74,0 (67,0;81,0)	74,0 (59,0;81,0)	77,5 (71,5;94,5)	69,0(60,0;77,0)	0,063
ЧСС (V ₃), /мин	72,0 (62,0;83,0)	71,0 (61,0;79,0)	77,0(71,5;91,0)	75,0(59,0;85,0)	0,278
	p=0,503	p=0,491	p=0,611	p=0,143	
PQ (V ₁), мсек	124,0 (100,0;150,0)	140,0 (110,0;190,0)	120,0 (101,5;126,5)	120,0 (100,0;160,0)	0,347
PQ (V ₂), мсек	120,0 (101,0;160,0)	180,0 (110,0;190,0)	125,0 (105,5;140,0)	127,0 (110,0;150,0)	0,093
PQ (V ₃), мсек	113,0 (100,0;200,0)	170,0 (140,0;190,0)	116,0 (100,0;140,0)	182,0 (137,0;194,0)	0,268
	p=0,622	p=0,179	p=0,492	p=0,442	
QRS (V ₁), мсек	90,0 (90,0;100,0)	90,0 (80,0;100,0)	93,0 (85,0;99,0)	92,0 (86,0;100,0)	0,834
QRS (V ₂), мсек	91,0 (83,0;100,0)	90,0 (80,0;100,0)	94,5 (85,5;115,0)	100,0 (87,0;127,0)	0,507
QRS (V ₃), мсек	94,0 (88,0;110,0)	90,0 (80,0;100,0)	95,0 (89,5;110,0)	92,5 (87,0;130,0)	0,252
	p=0,103	p=0,736	p=0,276	p=0,293	
QTc (V ₁), мсек	379,0 (317,0;411,0)	312,0 (212,0;393,0)	410,0 (384,0;425,0)	355,0 (290,0;407,0)	0,003 p _{A2-B1} = 0,002
QTc (V ₂), мсек	471,0 (318,0;419,0)	409,0 (321,0;421,0)	379,0 (317,0;410,0)	376,5 (315,0;421,0)	<0,001 p _{A1-A2} = 0,012 p _{A2-B1} <0,001 p _{B1-B2} = 0,015
QTc (V ₃), мсек	411,0 (341,0;432,0)	313,0 (260,0;389,0)	415,5 (400,0;456,5)	368,0 (311,0;410,0)	<0,001 p _{A2-B1} <0,001 p _{B1-B2} = 0,009
	p=0,280	p=0,650	p=0,088	p=0,269	

Примечание. * - M(SD); p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах / по визитам; V₁ – значение показателя исходно, V₂ – значение показателя через 3 курса противоопухолевой иммунохимиотерапии, V₃ – значение показателя через 6 курсов противоопухолевой иммунохимиотерапии.
Сокращения: ЧСС – частота сердечных сокращений; QTc – скорректированный интервал QT.

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 (таблица 15).

Таблица 15. Эхокардиографические показатели в подгруппах

Показатель	Основная группа А, n=58		Контрольная группа В, n=58		р- значен ие
	A1 подгруппа, n = 21	A2 подгруппа, n = 37	B1 подгруппа, n = 10	B2 подгруппа, n = 48	
КСР (V ₁), мм	32,0 (29,0;37,0)	32,0 (28,0;33,3)	31,5 (29,5;34,5)	30,0 (28,0;32,5)	0,232
КСР (V ₂), мм	33,0 (30,0;36,0)	32,0 (28,0;33,0)	33,5 (32,0;39,0)	30,0 (27,0;33,0)	0,066
КСР (V ₃), мм	33,0 (29,0;37,0)	32,0 (28,0;34,0)	34,5 (31,0;40,0)	30,0 (28,0;44,0)	0,051
	p=0,132	p=0,832	p=0,451	p=0,421	
КДР (V ₁), мм	48,0 (43,0;51,0)	44,5 (39,0;49,0)	49,0 (46,5;51,5)	47,0 (42,0;50,0)	0,043
КДР (V ₂), мм	46,0 (42,0;51,0)	44,0 (40,0;47,0)	47,5 (47,0;50,5)	47,5 (41,0;50,0)	0,005 $p_{A2-B1} = 0,003$
КДР (V ₃), мм	46,0 (42,0;48,0)	32,0 (28,0;34,0)	39,5 (37,0;42,0)	30,0 (28,0;44,0)	0,008 $p_{A2-B1} = 0,006$
	p=0,395	p=0,468	p=0,513	p=0,551	
ИММЛЖ (V ₁), г/м ²	84,0 (67,0;97,0)	73,0 (67,0;78,0)	89,5 (78,5;107,0)	78,5 (65,0;89,0)	0,002 $p_{A2-B1} = 0,001$ $p_{A1-A2} = 0,019$
ИММЛЖ (V ₂), г/м ²	79,0 (73,0;100,0)	73,0 (64,0;78,0)	91,0 (82,5;114,0)	76,0 (63,0;89,0)	0,001 $p_{A2-B1} = 0,001$ $p_{A1-A2} = 0,006$
ИММЛЖ (V ₃), г/м ²	79,0 (63,0;91,0)	72,0 (64,0;78,0)	92,0 (82,5;111,5)	76,5 (64,0;89,0)	0,001 $p_{A2-B1} < 0,001$ $p_{A1-A2} = 0,006$
	p=0,910	p=0,697	p=0,046	p=0,045	
КДО (V ₁), мл	89,0 (78,0;114,0)	83,0 (74,0;94,0)	80,5 (74,0;97,5)	88,0 (76,0;103,0)	0,448
КДО (V ₂), мл	92,0 (74,0;111,0)	84,0 (72,0;91,0)	87,0 (75,5;112,0)	88,5 (77,0;100,0)	0,403
КДО (V ₃), мл	93,0 (79,0;111,0)	87,0 (73,0;92,0)	86,0 (76,5;100,0)	91,0 (77,0;100,0)	0,136
	p=0,007 $p_{V2-V3} = 0,021$	p=0,285	p=0,049	p=0,947	
КСО (V ₁), мл	46,0 (33,0;57,0)	48,0 (37,0;54,0)	49,0 (41,0;52,5)	52,5 (47,0;60,0)	0,203
КСО (V ₂), мл	48,0 (36,0;54,0)	48,0 (35,0;55,0)	49,5 (41,0;56,5)	54,0 (45,0;60,0)	0,176

Продолжение таблицы 15.

КСО (V ₃), мл	43,0 (37,0;52,0)	49,0 (39,0;54,0)	49,0 (41,0;56,5)	53,5 (41,0;60,0)	0,192
	p=0,986	p=0,502	p=0,404	p=0,097	
ФВЛЖ (V ₁), %	60,0 (53,0;63,0)	58,0 (53,0;63,0)	54,0 (52,5;60,0)	57,0 (53,0;63,0)	0,833
ФВЛЖ (V ₂), %	60,0 (52,0;63,0)	57,0 (53,0;61,0)	55,5 (50,0;63,5)	54,0 (53,0;60,0)	0,642
ФВЛЖ (V ₃), %	59,0 (53,0;62,0)	57,0 (52,0;61,0)	51,5 (49,0;60,5)	55,5 (51,0;60,0)	0,369
	p=0,692	p=0,125	p=0,031 p _{V1-V3} =0,031	p=0,269	
Объем ЛП (V ₁), мл/м ²	33,0 (29,0;35,0)	29,0 (27,0;32,0)	32,5 (28,5;35,0)	31,0 (28,0;34,0)	0,049
Объем ЛП (V ₂), мл/м ²	31,0 (29,0;34,0)	28,0 (25,0;31,0)	32,0 (27,5;36,0)	30,0 (27,0;34,0)	0,035
Объем ЛП (V ₃), мл/м ²	31,0 (30,0;34,0)	27,0 (24,0;31,7)	32,5 (28,5;37,0)	31,0 (26,0;34,0)	0,021
	p=0,869	p=0,354	p=0,416	p=0,285	
Прокс. D ВТ (V ₁), мм	29,0 (27,0;32,0)	29,0 (27,0;31,0)	28,5 (26,5;30,0)	29,0 (24,0;32,0)	0,856
Прокс. D ВТ (V ₂), мм	29,0 (27,0;32,0)	30,0 (27,0;32,0)	28,5 (23,0;30,0)	30,0 (25,0;32,0)	0,266
Прокс. D ВТ (V ₃), мм	28,0 (26,0;32,0)	30,0 (27,0;32,0)	29,0 (22,0;30,0)	30,0 (25,0;32,0)	0,341
	p=0,856	p=0,095	p=0,746	p=0,356	
Дист. D ВТ (V ₁), мм	23,0 (21,0;25,0)	22,0 (21,0;26,0)	27,0 (23,0;29,0)	24,0 (22,0;27,0)	0,034
Дист. D ВТ (V ₂), мм	23,0 (21,0;25,0)	22,0 (21,0;25,0)	25,0 (22,0;27,5)	24,0 (21,0;27,0)	0,209
Дист. D ВТ (V ₃), мм	23,0 (20,0;25,0)	23,0 (21,0;25,0)	25,0 (21,0;27,0)	23,5 (21,0;27,0)	0,328
	p=0,749	p=0,777	p=0,931	p=0,426	
Объем ПП (V ₁), мл/м ²	27,0 (22,0;29,0)	27,0 (22,0;29,0)	25,0 (22,5;28,0)	24,5 (21,0;27,0)	0,701
Объем ПП (V ₂), мл/м ²	25,0 (21,0;29,0)	26,0 (23,0;28,0)	26,0 (23,5;31,0)	24,0 (22,0;27,0)	0,396
Объем ПП (V ₃), мл/м ²	25,0 (21,0;29,0)	25,0 (22,6;29,0)	28,5 (24,5;32,5)	24,0 (22,0;28,0)	0,247
	p=0,451	p=0,973	p=0,054	p=0,843	
ЛА (V ₁), мм.рт.ст.	24,0 (21,0;28,0)	19,0 (14,0;26,0)	22,0 (13,5;37,2)	18,0 (11,0;24,0)	0,085
ЛА (V ₂), мм.рт.ст.	27,0 (16,0;29,0)	15,0 (11,0;22,0)	28,0 (12,5;31,0)	20,5 (14,0;27,0)	0,026
ЛА (V ₃), мм.рт.ст.	26,0 (20,0;28,0)	19,0 (11,0;24,0)	25,5 (14,0;32,5)	20,5 (13,0;24,0)	0,055
	p=0,890	p=0,979	p _{V2-V3} =0,984	p=0,075	
GLS LV (V ₁), %	19,7 (18,3;21,1)	20,7 (20,0;21,3)	-	-	0,237
GLS LV (V ₂), %	17,7 (15,1;21,0)	21,0 (19,0;22,0)	-	-	0,008
GLS LV (V ₃), %	17,0 (14,0;20,0)	20,2 (19,0;21,0)	-	-	0,003
	p=0,026 p _{V1-V3} =0,026	p=0,258	-	-	

Примечание. p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах / по визитам; V1 – значение показателя исходно, V2 – значение показателя через 3 курса противоопухолевой иммунохимиотерапии, V3 – значение показателя через 6 курсов противоопухолевой иммунохимиотерапии. *Сокращения:* КСР – конечно-систолический размер; КДР – конечно-диастолический размер; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛП – левое предсердие; Прокс. D ВТ – проксимальный диаметр выносящего тракта; Дист. D ВТ – дистальный диаметр выносящего тракта; ПП – правое предсердие; ЛА – легочная артерия; GLS LV – global longitudinal strain left ventricular, глобальная систолическая деформация левого желудочка.

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 ($p=0,002$, $p_{A2-B1}=0,001$, $p_{A1-A2}=0,019$), 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 $p=0,002$, $p_{A2-B1}=0,001$, $p_{A1-A2}=0,019$; экватор терапии – $p=0,001$, $p_{A2-B1}=0,001$, $p_{A1-A2}=0,006$; окончание наблюдения – $p=0,001$, $p_{A2-B1}<0,001$, $p_{A1-A2}=0,006$).

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 (таблица 16). 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.

Таблица 16. Метаболическая активность миокарда согласно ПЭТ/КТ в подгруппах

Визит	Основная (A1) подгруппа, n = 21	Контрольная (A2) подгруппа, n = 37	p-значение
1	2,00 (2,00;4,00)	2,00(1,00;2,00)	0,007
2	3,00 (2,00;4,00)	2,00(1,00;2,00)	<0,001
3	2,50 (2,00;4,00)	2,00(1,00;2,00)	<0,001
	$p_{1-3}=0,443$	$p_{1-3}=0,874$	

Примечание. p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых подгруппах; p_{1-3} – значимость отличий при сравнении показателей на первом и третьем визитах.

Таким образом, на основании сравнения показателей внутри подгруппы наблюдения, зафиксировано, что к факторам риска возникновения нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов с индолентным типом НХЛ можно отнести общепринятые предикторы: факт табакокурения, мужской пол, изменение продолжительности QTc и исходно повышенный уровень гликемии. На основании полученных результатов в ходе исследования зарегистрировано, что наиболее чувствительными биомаркерами в отношении КВТ можно считать изменение NT-proBNP и ПД ЛЖ. Оценка сократительной способности миокарда, основанная на анализе ФВ ЛЖ, не демонстрировала статистически значимые результаты.

3.4. Разработка регрессионной модели оценки риска развития кардиоваскулярной токсичности у больных с НХЛ в процессе противоопухолевой иммунохимиотерапии

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):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -2,95 + 0,06 * X_{\text{ИММЛЖ}} - 0,07 * X_{\text{АЛАТ}},$$

где P – наличие КВТ (%),

$X_{\text{ИММЛЖ}}$ – индекс массы миокарда левого желудочка до лечения, г/м²,

$X_{\text{АЛАТ}}$ – 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. Характеристики каждого из факторов, включенных в модель, представлены в таблице 17.

Таблица 17. Характеристики связи предикторов, оцененных до начала терапии с вероятностью возникновения кардиоваскулярной токсичности в модели, построенной на основе стандартных показателей.

Показатели	Описательная статистика: кардиоваскулярная токсичность		Однофакторный		Многофакторный	
	Нет	Да	COR [95% ДИ]	p	AOR [95% ДИ]	p
ИММЛЖ до лечения, г/м ²	72,4 (14,1)	83,3 (16,0)	1,05 [1,01-1,1]	0,01	1,06 [1,01-1,11]	0,02
АЛАТ до лечения, Е/л	32,0 (19,6; 41,0)	19,0 (14,9; 24,1)	0,93 [0,88-0,98]	0,005	0,93 [0,87-0,98]	0,01

Примечания. Сокращения: ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; АЛАТ – аланинаминотрансфераза.

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) (таблица 18).

Таблица 18. Показатели качества модели на обучающем множестве и рассчитанные методом кросс-валидации (модель: стандартные показатели до начала терапии).

Показатели качества	Обучающая выборка [95% ДИ]	Кросс-валидация					
		Среднее (SD)	Значения по фолдам				
			1	2	3	4	5
AUC	0,80[0,68-0,93]	0,73(0,14)	0,89	0,85	0,57	0,64	0,67
Точность, %	74[61-85] %	67(8,0) %	73	73	55	73	64
Чувствительность, %	80[59-93] %	70(27,4) %	100	100	50	50	50
Специфичность, %	71[55-84] %	66(12,9) %	57	57	57	86	71
Ценность положительного, результата%	62[42-78] %	54(10,0) %	57	57	40	67	50
Ценность отрицательного, результата%	86[70-95] %	83(16,1) %	100	100	67	75	71

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):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -14,6 + 0,06 * X_{ИММЛЖ} - 0,08 * X_{АЛАТ} + 0,04 * X_{МИОГЛ}$$

где P – наличие КВТ (%),

$X_{ИММЛЖ}$ – индекс массы миокарда левого желудочка до лечения, г/м²,

$X_{АЛАТ}$ – аланинаминотрансфераза до лечения, Е/л,

$X_{МИОГЛ}$ – миоглобин до лечения, мкг/л.

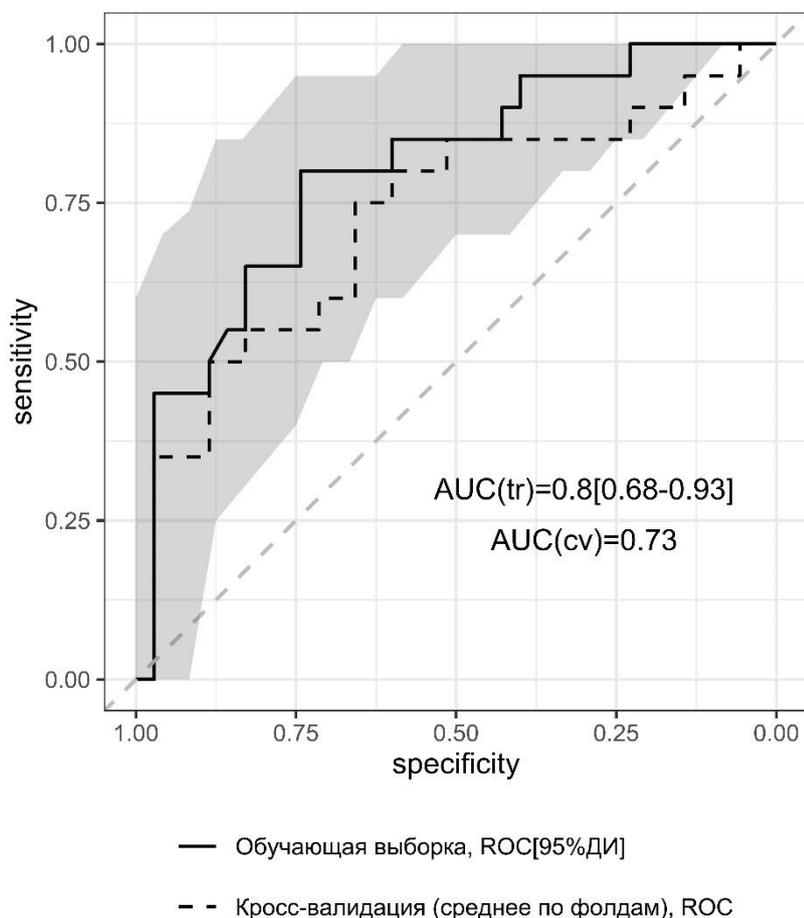


Рисунок 2. ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности развития сердечно-сосудистой токсичности от показателей, измеренных до начала терапии (на основе стандартного набора показателей).

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. Характеристики каждого из факторов, включенных в модель, представлены в таблице 19.

Таблица 19. Характеристики связи предикторов, оцененных до начала терапии, с вероятностью возникновения кардиоваскулярной токсичности в модели, построенной на основе расширенного набора показателей

Показатели	Описательная статистика: кардиоваскулярная токсичность		Однофакторный		Многофакторный	
	Нет	Да	COR [95% ДИ]	Р	AOR [95% ДИ]	Р
ИММЛЖ до лечения, г/м ²	72,4 (14,1)	83,3 (16,0)	1,05 [1,01-1,1]	0,01	1,06 [1,02- 1,12]	0,02
АЛАТ до лечения, Е/л	32,0 (19,6; 41,0)	19,0 (14,9; 24,1)	0,93 [0,88- 0,98]	0,005	0,92 [0,86 – 0,97]	0,009
Миоглобин до лечения, мкг/л	41,1 (20,2)	53,5 (21,1)	1,03 [1,00- 1,06]	0,04	1,04 [1,01 – 1,09]	0,03

Примечания. Сокращения: ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка;
АЛАТ – аланинаминотрансфераза.

Пороговое значение вероятности составило 30% (Р <30% – низкая вероятность развития КВТ, Р ≥30% – высокая). Показатели предполагаемой эффективности (на обучающей выборке), а также показатели эффективности, оцененные в ходе кросс-валидации, представлены в таблице 20.

Таблица 20. Показатели качества модели на обучающем множестве и рассчитанные методом кросс-валидации (модель: расширенный набор показателей до начала терапии)

Показатели качества	Обучающая выборка [95%ДИ]	Кросс-валидация					
		Среднее (SD)	Значения по фолдам, %				
			1	2	3	4	5
AUC	0,85[0,75-0,96]	0,80(0,20)	0,96	0,92	0,61	0,96	0,57
Точность, %	80[67-89] %	75(11,7) %	82	73	64	91	64
Чувствительность, %	85[65-96] %	80(20,9) %	100	100	75	75	50
Специфичность, %	77[61-89] %	71(17,6) %	71	57	57	100	71
Ценность положительного, результата%	68[49-84] %	65(20,9) %	67	57	50	100	50
Ценность отрицательного, результата%	90[76-97] %	88(12,7) %	100	100	80	88	71

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).

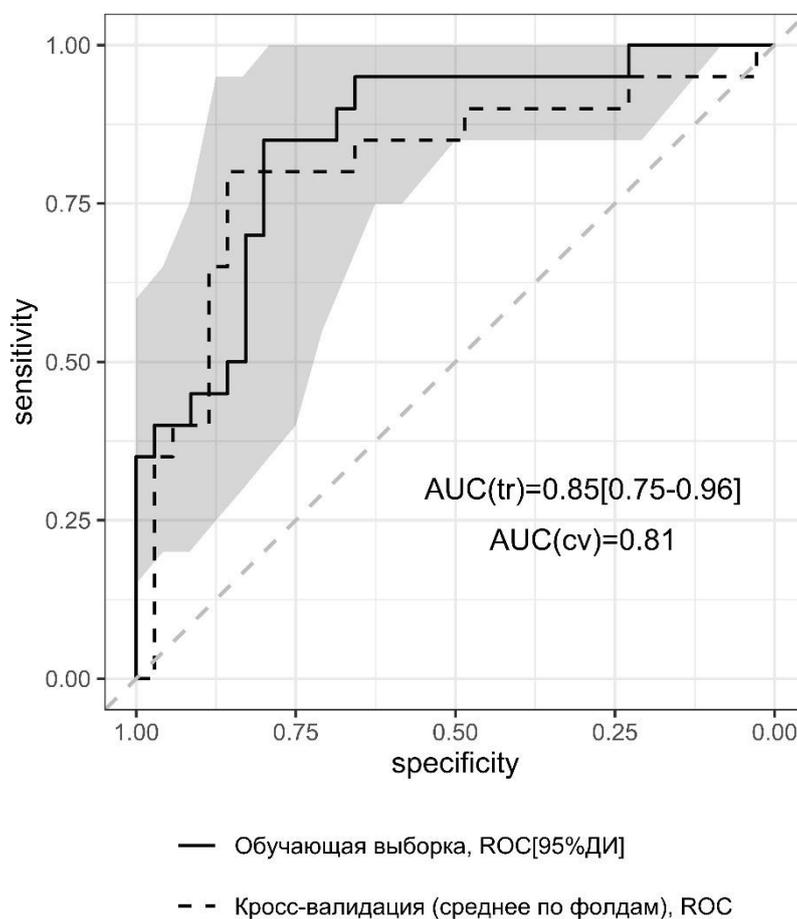


Рисунок 3. ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности развития сердечно-сосудистой токсичности от показателей, измеренных до начала терапии (на основе расширенного набора показателей).

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 ($p=0,01$). Снизился 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.

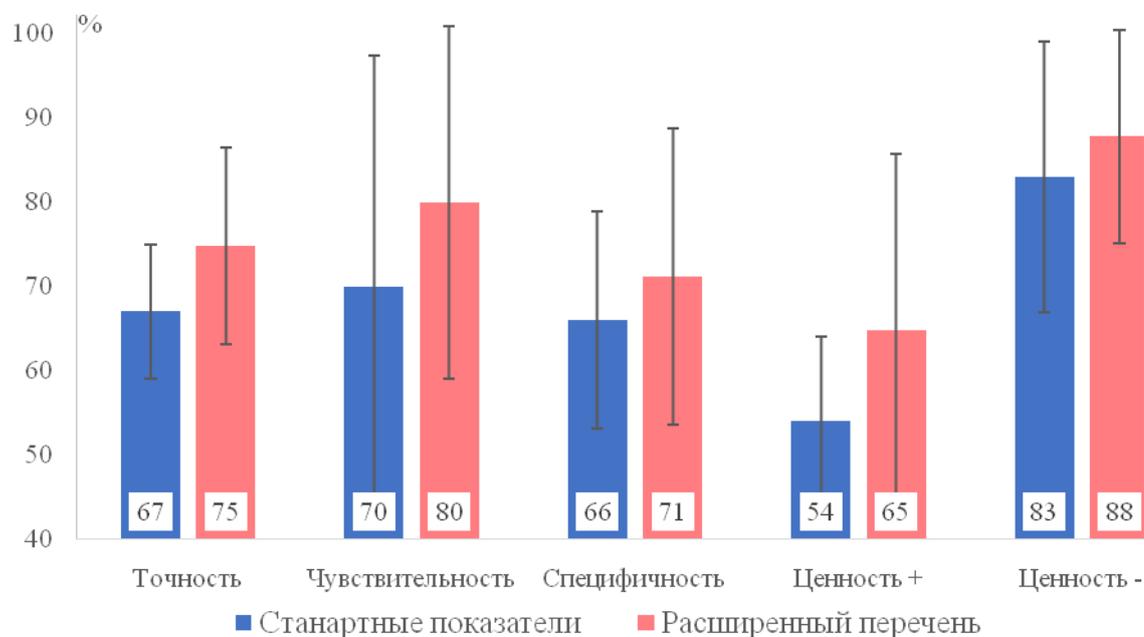


Рисунок 4. Показатели качества для моделей, построенных на основе базового и расширенного перечня исследований – до начала терапии.

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. Характеристики каждого из факторов, включенных в модель, представлены в таблице 21.

Таблица 21. Характеристики связи предикторов, оцененных через 6 месяцев после начала терапии, с вероятностью развития сердечно-сосудистой токсичности в модели, построенной на основе стандартных показателей.

Показатели	Описательная статистика: сердечно-сосудистая токсичность		Однофакторный		Многофакторный	
	Нет	Да	COR [95% ДИ]	p	AOR [95% ДИ]	p
QTc через 6 месяцев лечения, мсек	313,0 (260,0; 390,0)	408,5 (334,5; 423,0)	1,01 [1,00- 1,02]	0,004	1,01 [1,00 - 1,02]	0,03
Общий холестерин через 6 месяцев лечения, ммоль/л	4,5 (1,6)	5,9 (1,9)	1,61 [1,14- 2,44]	0,006	1,60 [1,11- 2,48]	0,02

Примечания. Сокращения: QTc – скорректированный интервал QT.

Пороговое значение вероятности составило 28% ($P < 28\%$ – низкая вероятность развития КВТ, $P \geq 28\%$ – высокая). Показатели предполагаемой эффективности (на обучающей выборке), а также показатели эффективности, оцененные в ходе кросс-валидации, представлены в таблице 22.

Таблица 22. Показатели качества модели на обучающем множестве и рассчитанные методом кросс-валидации (модель: стандартные показатели через 6 месяцев после начала терапии).

Показатели качества	Обучающая выборка [95% ДИ]	Кросс-валидация					
		Среднее (SD)	Значения по фолдам, %				
			1	2	3	4	5
AUC	0,78[0,65-0,91]	0,76(0,15)	0,60	0,79	0,75	0,68	1,00
Точность, %	77[64-87] %	74(8,6)	73	82	67	64	83
Чувствительность, %	95 [79 - 99] %	90(13,7)	75	100	75	100	100
Специфичность, %	68 [52 - 81] %	65(12,9)	71	71	62	43	75
Ценность положительного, результата%	61 [44 - 77] %	59(8,5)	60	67	50	50	67
Ценность отрицательного, результата%	96 [83 - 100] %	93(9,3)	83	100	83	100	100

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).

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

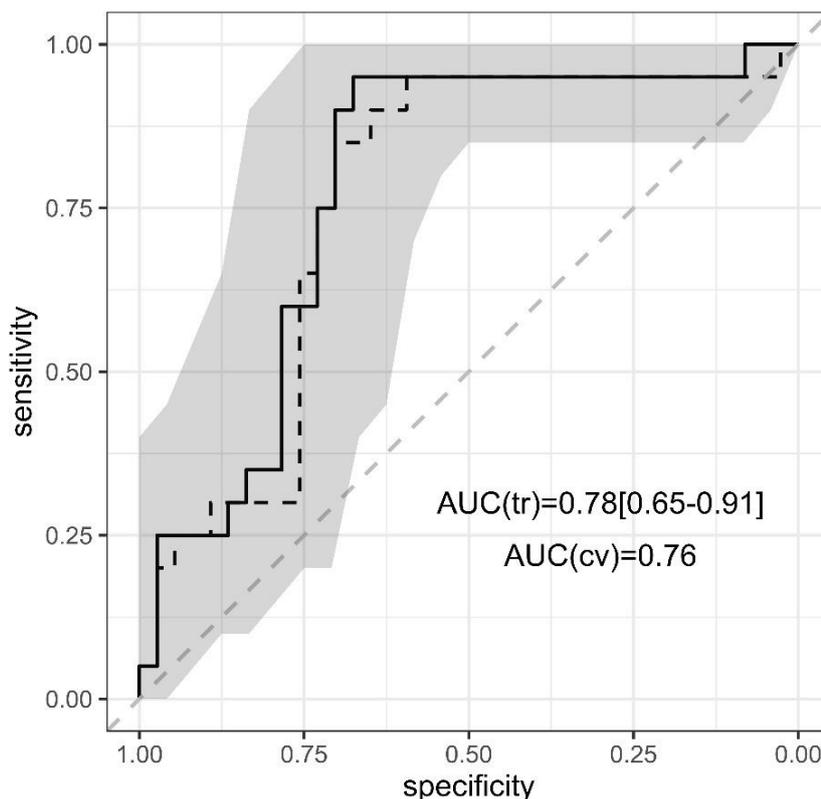
$$z = -4,5 - 0,29 * X_{GLS} + 1,4 * X_{ПЭТ} + 1,1 * X_{GG}$$

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, %.



— Обучающая выборка, ROC[95%ДИ]
 - - Кросс-валидация (среднее по фолдам), ROC

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

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. Характеристики каждого из факторов, включенных в модель, представлены в таблице 23.

Таблица 23. Характеристики связи предикторов, оцененных через 6 месяцев после начала терапии, с вероятностью развития кардиоваскулярной токсичности в модели, построенной на основе расширенного перечня показателей.

Показатели	Описательная статистика: кардиоваскулярная токсичность		Однофакторный		Многофакторный	
	Нет	Да	COR [95% ДИ]	P	AOR [95% ДИ]	P
GLS LV через 6 месяца лечения	19,9 (2,1)	16,9 (3,8)	0,71 [0,55- 0,87]	0,004	0,75 [0,57 - 0,93]	0.02
Результаты ПЭТ/КТ через 6 месяцев лечения	2,0 (1,0;2,0)	2,5 (2,0;4,0)	4,71 [2,15- 14,45]	<0,001	3,95 [1,53- 15,7]	0.02
HbA1 через 6 месяцев лечения, %	5,8 (4,9;6,1)	5,9 (5,7;6,2)	2,68 [1,15- 7,22]	0,01	3,02 [0,92, 13,3]	0.09

Примечания. *Сокращения:* GLS LV – global longitudinal strain left ventricular, HbA1 – гликированный гемоглобин.

Пороговое значение вероятности составило 55% ($P < 55\%$ – низкая вероятность развития КВТ, $P \geq 55\%$ – высокая). Показатели предполагаемой эффективности (на обучающей выборке), а также показатели эффективности, оцененные в ходе кросс-валидации, представлены в таблице 24.

Таблица 24. Показатели качества модели на обучающем множестве и рассчитанные методом кросс-валидации (модель: расширенный перечень показателей через 6 месяцев после начала терапии).

Показатели качества	Обучающая выборка [95% ДИ]	Среднее (SD)	Кросс-валидация				
			Значения по фолдам, %				
			1	2	3	4	5
AUC	90[82-98]	0,89(0,14)	0,89	0,96	0,97	0,64	0,97
Точность, %	86[74-94] %	84(9,5)	91	91	92	73	75
Чувствительность, %	70[48, 86] %	70(22,1)	75	75	100	50	45
Специфичность, %	95[84, 99] %	95(7,2)	100	100	88	86	100
Ценность положительного, результата%	88[66, 97] %	89(15,2)	100	100	80	67	100
Ценность отрицательного, результата%	85[72, 94] %	85(11,0)	88	88	100	75	73

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).

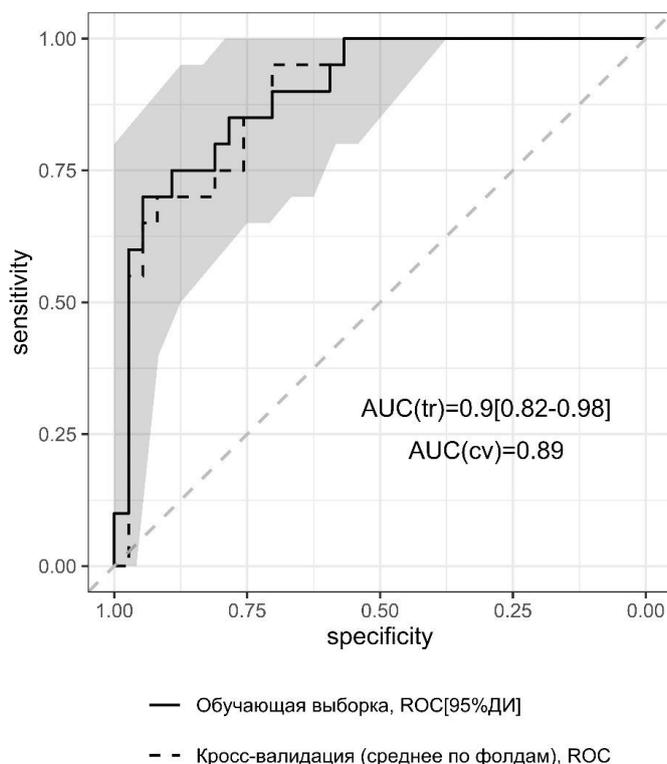


Рисунок 6. ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности развития сердечно-сосудистой токсичности от показателей, измеренных через 6 месяцев после начала терапии (на основе расширенного набора показателей).

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)).

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.

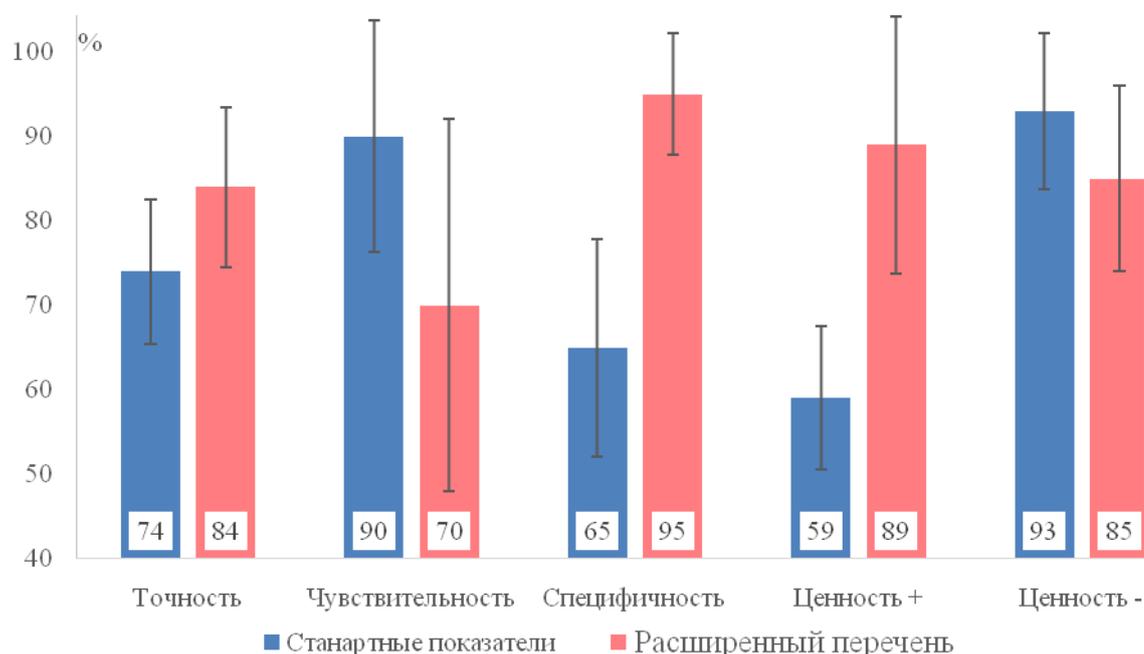


Рисунок 7. Показатели качества для моделей, построенных на основе базового и расширенного перечня исследований – через 6 месяцев после лечения.

3.5. Клинические примеры

Клинический пример 1. Пациентка П., 40 лет. Направлена на консультацию врача гематолога в связи с увеличением шейных ЛУ и цитопеническим синдромом периферической крови. После ряда дообследований на основании иммуногистохимического исследования ЛУ верифицирован диагноз фолликулярная лимфома 1 цитологического типа с поражением периферических, внутрибрюшных, внутригрудных ЛУ, костного мозга IVB стадии по Ann Arbor, высокого риска раннего прогрессирования по FLIPI и FLIPI-2.

При осмотре больная предъявляла жалобы на общую слабость, ночную потливость, а также увеличение периферических ЛУ (преимущественно шейной группы).

При дообследовании по данным ПЭТ/КТ с 18-ФДГ картина лимфопролиферативного заболевания с вовлечением всех групп ЛУ над- и поддиафрагмального уровней, активность по шкале Deauville – 5 баллов. На основании результатов гистологического и иммуногистохимического исследования аксиллярного ЛУ верифицирован диагноз фолликулярная лимфома 1 цитологического типа. Согласно гистологическому исследованию трепанобиоптата костного мозга выявлено его специфическое поражение лимфомой.

Пациентка отрицает сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, не курит, индекс массы тела 21,18 кг/м². На этап включения в исследования зафиксирован отрицательный результат стресс-ЭхоКГ, низкий риск по шкале Score, низкий риск возникновения КВТ. Методом непрозрачных запечатанных и последовательно пронумерованных конвертов была рандомизирована в основную группу наблюдения (группа А). В соответствии с «Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний» пациентке начата противоопухолевая иммунохимиотерапия по схеме R-СНОР.

В ходе всего наблюдения специфических жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы не предъявляла, уровень артериального давления не

повышался, поэтому была отнесена к категории А2 пациентов (без признаков КВТ). Отдельно оценены показатели, анализируемые на всем этапе наблюдения, включая демографические, клинические и лабораторно-инструментальные данные.

На старте терапии диагностированы следующие показатели: общий холестерин 4,1 ммоль/л, глюкоза 4,2 ммоль/л, АСАТ 11 Е/л, АСАТ 16,7 Е/л, С-РБ 0 мг/л, миоглобин 27 мкг/л, КФК 11 Е/л, КФК-МВ 7,5 Е/л, тропонин Т 9,9 пг/мл, NT-proBNP 82 мг/мл, HbA1c 4,0%, инсулин 11 мкЕд/мл. Параметры электрокардиограммы: ЧСС 74 /мин, PQ 110 мсек, QRS 90 мсек, QTc 312 мсек. Эхокардиографические параметры: КСР 29 мм, КДР 39 мм, ИММЛЖ 67 г/м², КДО 57 мм, КСО 42 мм, ФВ ЛЖ 57%, объем ЛП 30 мл/м², проксимальный D VT 31 мм, дистальный D VT 22 мм, объем ПП 22 мл/м², давление в ЛА 7 мм.рт.ст., ПД ЛЖ |21,2| %. Метаболическая активность сердца по шкале Score согласно ПЭТ/КТ с 18-ФДГ 2 балла.

После 3 курсов противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-СНОР зафиксированы показатели: общий холестерин 4,21 ммоль/л, глюкоза 3,7 ммоль/л, АСАТ 14 Е/л, АСАТ 9 Е/л, миоглобин 14 мкг/л, КФК 14 Е/л, КФК-МВ 9 Е/л, тропонин Т 11,2 пг/мл, NT-proBNP 76 мг/мл, HbA1c 4,4%, инсулин 14 мкЕд/мл. Параметры электрокардиограммы: ЧСС 77 /мин, PQ 110 мсек, QRS 91 мсек, QTc 319 мсек. Эхокардиографические параметры: КСР 29 мм, КДР 39 мм, ИММЛЖ 67 г/м², КДО 58 мм, КСО 41 мм, ФВ ЛЖ 53%, объем ЛП 30 мл/м², проксимальный D VT 31 мм, дистальный D VT 22 мм, объем ПП 22 мл/м², давление в ЛА 11 мм.рт.ст., ПД ЛЖ |21,0| %. Метаболическая активность сердца по шкале Score согласно ПЭТ/КТ с 18-ФДГ 2 балла.

По окончании лечения отмечены следующие показатели: общий холестерин 4,11 ммоль/л, глюкоза 4,5 ммоль/л, АСАТ 17 Е/л, АСАТ 11,5 Е/л, миоглобин 51 мкг/л, КФК 17 Е/л, КФК-МВ 6,0 Е/л, тропонин Т 12,0 пг/мл, NT-proBNP 94 мг/мл, HbA1c 4,4%, инсулин 13 мкЕд/мл. Параметры электрокардиограммы: ЧСС 74 /мин, PQ 107 мсек, QRS 94 мсек, QTc 279 мсек.

Эхокардиографические параметры: КСР 29 мм, КДР 39 мм, ИММЛЖ 69 г/м², КДО 54 мм, КСО 44 мм, ФВ ЛЖ 55%, объем ЛП 32 мл/м², проксимальный D ВТ 31 мм, дистальный D ВТ 22 мм, объем ПП 23 мл/м², давление в ЛА 14 мм.рт.ст., ПД ЛЖ |21,0| %. Метаболическая активность сердца по шкале Score согласно ПЭТ/КТ с 18-ФДГ 2 балла.

Таким образом, на всем периоде наблюдения за пациенткой не зафиксированы лабораторно-инструментальные или клинические (или их сочетание) признаки КВТ. Отсутствие дисфункции со стороны сердечно-сосудистой системы позволило не проводить редукцию дозы проводимой противоопухолевой иммунохимиотерапии или ее смены на менее токсичные лекарственные соединения. На всем периоде наблюдения для пациентки не предполагалось проведение кардиопротективной стратегии.

Клинический пример 2. Пациент 3., 44 года. Консультирован врачом онкологом в связи с увеличением ЛУ паховой области и эпизодами нарушения мочеиспускания. После ряда дообследований на основании иммуногистохимического исследования ЛУ верифицирован диагноз лимфома маргинальной зоны, нодальный вариант, с поражением шейных, аксиллярных, внутригрудных, паховых, забрюшинных (с тенденцией слияния в конгломераты) ЛУ IVA стадии по Ann Arbor.

При осмотре больной предъявлял жалобы на увеличение периферических ЛУ, эпизоды задержки мочеиспускания.

При дообследовании по данным ПЭТ/КТ с 18-ФДГ картина лимфопролиферативного заболевания с вовлечением всех групп ЛУ над- и поддиафрагмального уровней, активность по шкале Deauville – 4 балла. На основании гистологического и иммуногистохимического исследования пахового ЛУ верифицирован диагноз лимфома маргинальной зоны, нодальный вариант с экспрессией CD20+ более 80%. Согласно гистологическому исследованию

трепанобиоптата костного мозга специфического поражение лимфомой не выявлено.

Пациент отрицает сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, курит, индекс массы тела 19,24 кг/м². На этап включения в исследования зафиксирован отрицательный результат стресс-ЭхоКГ, умеренный риск по шкале Score, низкий риск возникновения КВТ. Методом непрозрачных запечатанных и последовательно пронумерованных конвертов был рандомизирован в основную группу наблюдения. В соответствии с «Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний» пациенту начата противоопухолевая иммунохимиотерапия по схеме R-СНОР.

В ходе лечения ЗНО отмечались специфические жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы (ощущение перебоев в работе сердца), при дообследовании – на ЭКГ зафиксированы желудочковые экстрасистолы по типу тригемении однократно; отмечено повышение уровня артериального давления, которое не купировалось модификацией образа жизни в установленные сроки и было скорректировано назначением антигипертензивной терапии. В связи с полученными данными пациент был отнесен к категории А1 пациентов (с признаками КВТ).

На старте терапии диагностированы следующие показатели: общий холестерин 3,9 ммоль/л, глюкоза 5,7 ммоль/л, АСАТ 12 Е/л, АСАТ 31 Е/л, миоглобин 22 мкг/л, КФК 14 Е/л, КФК-МВ 9 Е/л, тропонин Т 11,2 пг/мл, NT-proBNP 104 мг/мл, HbA1c 5,1%, инсулин 9 мкЕд/мл. Параметры электрокардиограммы: ЧСС 70 /мин, PQ 108 мсек, QRS 93 мсек, QTc 335 мсек. Эхокардиографические параметры: КСР 32 мм, КДР 41 мм, ИММЛЖ 72 г/м², КДО 54 мм, КСО 49 мм, ФВ ЛЖ 52%, объем ЛП 27 мл/м², проксимальный D VT 33 мм, дистальный D VT 24 мм, объем ПП 20 мл/м², давление в ЛА 10 мм.рт.ст., ПД ЛЖ |20,5| %. Метаболическая активность сердца по шкале Score согласно ПЭТ/КТ с 18-ФДГ 2 балла.

После 3 курсов противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-СНОР зафиксированы показатели: общий холестерин 5,0 ммоль/л, глюкоза 6,0 ммоль/л, АСАТ 32 Е/л, АСАТ 17,5 Е/л, миоглобин 47 мкг/л, КФК 24 Е/л, КФК-МВ 25 Е/л, тропонин Т 17 пг/мл, NT-proBNP 189 мг/мл, HbA1c 5,7%, инсулин 14 мкЕд/мл. Параметры электрокардиограммы: ЧСС 76 /мин, PQ 101 мсек, QRS 100 мсек, QTc 390 мсек, желудочковые экстрасистолы по типу тригемении. Эхокардиографические параметры: КСР 32 мм, КДР 40 мм, ИММЛЖ 74 г/м², КДО 55 мм, КСО 50 мм, ФВ ЛЖ 50%, объем ЛП 27 мл/м², проксимальный D VT 33 мм, дистальный D VT 24 мм, объем ПП 20 мл/м², давление в ЛА 14 мм.рт.ст., ПД ЛЖ |18,7| %. Метаболическая активность сердца по шкале Score согласно ПЭТ/КТ с 18-ФДГ 2 балла.

По окончании лечения отмечены следующие показатели: общий холестерин 4,9 ммоль/л, глюкоза 6,4 ммоль/л, АСАТ 29 Е/л, АСАТ 23 Е/л, миоглобин 50 мкг/л, КФК 20 Е/л, КФК-МВ 23 Е/л, тропонин Т 11,5 пг/мл, NT-proBNP 309 мг/мл, HbA1c 5,5%, инсулин 15 мкЕд/мл. Параметры электрокардиограммы: ЧСС 71 /мин, PQ 107 мсек, QRS 101 мсек, QTc 362 мсек. Эхокардиографические параметры: КСР 32 мм, КДР 40 мм, ИММЛЖ 75 г/м², КДО 54 мм, КСО 49 мм, ФВ ЛЖ 51%, объем ЛП 27 мл/м², проксимальный D VT 33 мм, дистальный D VT 24 мм, объем ПП 20 мл/м², давление в ЛА 13 мм.рт.ст., ПД ЛЖ |18,0| %. Метаболическая активность сердца по шкале Score согласно ПЭТ/КТ с 18-ФДГ 2 балла.

Таким образом, у пациента зарегистрирован смешанный клинический фенотип КВТ, сочетающий гипертензионный и аритмический. Несмотря на наличие ССТ больному не проводилась редукция дозы противоопухолевой иммунохимиотерапии или замена лекарственных соединений на менее токсичные. В ходе исследования пациенту инициирована антигипертензивная терапия по показаниям после консультации врача кардионколога.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нежелательные сердечно-сосудистые события, вызванные применением противоопухолевой терапии, занимают лидирующие позиции при анализе причин смертности среди пациентов, выживших после лечения ЗНО [97]. Неуклонная тенденция к совершенствованию лекарственной, таргетной, лучевой, генной или альтернативной терапии больных онкологического (в том числе онкогематологического) профиля существенно улучшила показатели общей выживаемости [104]. Однако, несмотря на широкие терапевтические возможности, ведущее место среди всех лечебных опций занимает применение лекарственных химических соединений или их комбинация [85]. При этом, большая часть используемых агентов относится к потенциально кардиотоксическим соединениям [65].

Не стали исключением пациенты с индолентным типом НХЛ, среди которых активно практикуется терапия лекарственными препаратами, имеющими высокую сердечно-сосудистую токсичность [157, 158, 199].

В настоящее время подходы к ведению пациентов онкологического профиля активно обсуждаются и меняются практически каждый год [75]. Среди факторов, приводящих к быстрому появлению у больного сердечно-сосудистой дисфункции принято относить возраст старше 65 лет, предшествующий анамнез, наличие сердечно-сосудистых факторов риска (ГБ, дислипидемия, повышенный ИМТ, табакокурение, гиподинамия и др.), случаи ранее применяемых потенциально кардиотоксических соединений, лучевая терапия на область средостения, планируемая противоопухолевая терапия [60, 214, 223].

Учитывая установленные и описанные механизмы реализации КВТ у больных онкологического профиля, нами проведено исследование 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 настоящего исследования. Цель настоящей работы 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.

Исследование предполагало изучение показателей тех пациентов, которые завершили первоначально запланированную терапию основного заболевания согласно анализу «per protocol». Из всех потенциально подходящих больных после оценки критериев включения и невключения, в три визита (до лечения, после 3 и после 6 курсов терапии) обследовано 116 человек. На первом этапе пациенты были поделены на две группы. Основную (группа А) группу составили 58 больных со средним возрастом 55,4 (12,4) лет, из них мужчин – 25 (43,1%), которым предполагалось проведение расширенного спектра диагностики состояния сердечно-сосудистой системы. В контрольную группу (группа В) вошли 58 пациентов, средний возраст 54,9 (11,4) лет, из них мужчин – 32 (55,1%), которым проведены стандартные методы диагностики. Таким образом, разделение больных предполагало разницу в широте дообследования изменений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Для пациентов основной группы были инициированы дополнительные лабораторно-инструментальные методы диагностики: анализ метаболической активности сердца, основанный на оценке углеводного обмена (глюкоза, инсулин, HbA1c) и радиофармпоглощающей способности кардиомиоцитов по данным ПЭТ/КТ с 18-ФДГ; исследование сократительной способности методикой «Speckle tracking» эхокардиографии; изучение изменений маркеров повреждения миокарда (тропонин, КФК, КФК-МВ, миоглобин, АЛАТ, АСАТ) и сердечной недостаточности (NT-proBNP).

Обозначены 3 контрольные точки: визит 1 (V1) – на старте лечения, визит 2 (V2) – после 3 курсов и визит 3 (V3) – после 6 курсов противоопухолевой

иммунохимиотерапии. На втором этапе исследования проводилось изучение полученных данных в подгруппах (A1 и B1 – пациенты с верифицированной КВТ, A2 и B2 – без нее) в идентичные визиты.

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 (таблица 8, $p=0,041$). Важно отметить, что ни редукция дозы (таблица 6), ни применение среди ограниченного круга пациентов антигипертензивных препаратов, обладающих кардиопротективным эффектом (таблица 7), не повлияло на ход исследования в виду отсутствия статистической значимости.

У пациентов основной и контрольной групп в рамках КВТ (таблица 8) в большей степени зафиксированы эпизоды повышения уровня АД (17,2% пациентов в основной и 6,8% в контрольной группах), нежизнеугрожающие варианты аритмий (12,1% пациентов в основной и 8,6% в контрольной группах). При этом изменение АД у данной когорты пациентов может усиливать прием ГКС в рамках противоопухолевой иммунохимиотерапии.

Согласно современным документам, регламентирующим ведение пациентов, которым показана противоопухолевая терапия, на этапе инициации лечения крайне важно оценить общепринятые факторы риска КВТ [54, 62, 158]. Среди исследуемых больных при сравнении полученных результатов в подгруппах (таблица 3) выявлены некоторые клиничко-демографические причины, которые, вероятнее, запустили или ускорили наступление КВТ: факт табакокурения, а также мужской пол. Вышеуказанные факторы сопоставимы с установленными в рамках оценки общего сердечно-сосудистого риска у населения (шкала Score) [17, 37].

При сопоставлении лабораторных результатов всех пациентов (таблица 9) зафиксирован статистически значимый прирост общего холестерина в обеих группах в ходе противоопухолевого лечения (для основной – $p=0,003$, p_{v2} -

$v_3=0,003$, $p_{v_1-v_3}=0,047$; для контрольной – $p=0,01$, $p_{v_1-v_3}=0,008$). Наиболее вероятной причиной подобных изменений является воздействие ГКС, входящих в состав комплексного лекарственного лечения, которые инициируют у больных проявление вторичной дислипидемии [11, 218]. Подобная статистически значимая тенденция к росту отмечается в отношении уровня НbА1 (с 5,33% до 5,85%, где $p=0,007$, $p_{v_1-v_3}=0,008$) и инсулина (с 12,0 мкЕд/мл до 19,0 мкЕд/мл, где $p=0,003$, $p_{v_1-v_3}=0,002$), что также, вероятнее, связано с применением ударной дозы гормональной терапии, вызывающей проявление или усугубление имеющегося метаболического синдрома [124].

Наиболее показательные результаты лабораторных исследований получены при сравнении результатов пациентов в подгруппах (таблица 13).

Известно, что повышенный уровень трансаминаз в крови указывает на клеточное повреждение тканей, богатых их содержанием, включая сердечно-сосудистую систему [68]. При этом недавние исследования демонстрируют, что как высокие, так и низкие уровни АЛАТ напрямую коррелируют с риском возникновения кардиоваскулярных заболеваний [209]. Отмечена прямая связь между повышенным соотношением коэффициента Де Ритиса и неблагоприятным прогнозом при широком спектре заболеваний, не связанных с печенью, однако этот вопрос остается недостаточно изученным и противоречивым [102, 174]. Согласно данным литературы, зарубежные ученые отмечают непосредственную связь между уровнем АЛАТ и ИМТ [72]. В дополнение к этому выявлено, что уровень АЛАТ ниже 17 МЕ/л служит биомаркером повышенного риска смертности среди пожилого населения, хотя одновременно с этим однозначная причинно-следственная связь пока не установлена [151, 152]. В настоящем исследовании выявлено, что пациенты с верифицированной КВТ на старте наблюдения имели достоверно более низкие показатели АЛАТ по сравнению с подгруппой без нее ($p=0,003$, $p_{A1-B2}=0,033$, $p_{A2-B2}=0,023$).

В современном научном сообществе продолжает активно обсуждаться прогностическая роль кардиоферментов в отношении сердечно-сосудистой

токсичности, ассоциированной с применением разнообразных вариантов лекарственной противоопухолевой терапии. Миоглобин, представляющий собой кислородсвязывающий гемопrotein, который в высокой концентрации экспрессируется в сердечной ткани, способен защищать миокард от реперфузионного повреждения путем регулирования гомеостаза оксида азота [67]. Существуют исследования, подтверждающие у пациентов с верифицированной КВТ его более высокий уровень [108]. При сравнении значений миоглобина в настоящей работе у больных с ССТ (подгруппа А1) после 3 ($p=0,018$) и 6 курсов лечения ($p=0,039$) зафиксирован статистически значимо больший уровень при сравнении показателя с подгруппой А2. Литературные публикации в отношении прогностической способности КФК и КФК-МВ среди больных, получающих потенциально кардиотоксические соединения, достаточно ограничены. Пациенты настоящего исследования, у которых зарегистрированы нежелательные сердечно-сосудистые события в процессе лечения (подгруппа А1), также имели более высокий уровень КФК в течение всего периода наблюдения, при этом статистически значимая разница при сравнении с подгруппой А2 выявлена на экваторе терапии ($p=0,007$).

Неоднозначное мнение получено и в отношении уровня тропонина у пациентов с различной вероятностью наступления КВТ. Считается, что применение лекарственных соединений, вызывающих прогрессирующее кардиомиоцеллюлярное повреждение, способствует небольшому, но стойкому повышению показателя, которое прямо пропорционально продолжительности терапии [219]. Клинические исследования зафиксировали, что повышенный уровень тропонина во время терапии ЗНО является ранним индикатором дисфункции ЛЖ [135, 148, 192]. Одновременно с этим, некоторые публикации опровергают диагностическую ценность тропонина как маркера КВТ [86]. В настоящем исследовании диагностически значимых изменений показателя среди целевой группы больных (подгруппа А1 и А2) не получено.

НУП, являющиеся важными индикаторами перегрузки давлением и растяжения миокарда, в настоящее время обсуждаются в качестве наиболее чувствительного показателя КВТ среди всех лабораторных биомаркеров [179, 205]. Согласно исследованию 2016 года, среди пациентов с верифицированной сердечно-сосудистой токсичностью, получающих терапию антрациклиновыми соединениями, средний уровень НУП составил > 100 нг/л [216]. Подобные результаты получены в 2022 году зарубежными учеными: у больных с раком молочной железы после трех курсов противоопухолевой терапии уровень NT-proBNP был достоверно выше, чем до лечения ($p < 0,05$) [110]. Однако, важно отметить, что NT-proBNP обладает рядом других прогностических способностей, поскольку биомаркер вырабатывается не только в ответ на сердечно-сосудистые заболевания [201]. Состояния, приводящие к дисфункции правого желудочка (почечная недостаточность, респираторные заболевания, цирроз печени, сепсис, дистиреоидный статус и др.) также повышают уровень показателя [131]. К тому же, НУП могут продуцироваться онкоклетками, концентрация которых в сыворотке больного способна снижаться в ходе терапии ЗНО [178, 185]. На протяжении всего периода наблюдения за пациентами, включенными в настоящее исследование, изменение NT-proBNP демонстрировало наиболее высокую статистическую значимость. Концентрация NT-proBNP достоверно нарастала среди пациентов с верифицированными нежелательными сердечно-сосудистыми явлениями с 86,5 мг/мл до 150,5 мг/мл ($p=0,023$, $p_{v2-v3}=0,026$). При этом, статистически значимую разницу при сравнении с пациентами без КВТ, показатель демонстрировал с третьего ($p=0,028$) по шестой курс лечения ($p < 0,001$).

В современной медицинской литературе описано, что метаболический синдром, сахарный диабет и ожирение способны предрасполагать людей к возникновению сердечно-сосудистых заболеваний [96, 161]. Основным источником энергии для адекватной работы кардиомиоцитов при нормальных физиологических условиях являются жирные кислоты [146]. Различные варианты стресса, включая применение кардиотоксических соединений, могут вызывать

несоответствие между потребностью в аденозинтрифосфорной кислоте (АТФ) и окислительными процессами [89]. В таком случае метаболизм миокарда смещается с окислительного фосфорилирования на гликолитическое обеспечение АТФ, что позволяет поддерживать сократительную функцию сердца [66]. Несмотря на возникновение такого компенсаторного феномена, постоянное бесконтрольное потребление глюкозы приводит к парадоксальной энергетической недостаточности и формированию инсулинорезистентности [111, 140]. У пациентов настоящего исследования также были зафиксированы некоторые особенности в рамках метаболических изменений. Достоверно более высокий уровень гликемии регистрировался у больных с установленной КВТ в обеих подгруппах (подгруппа А1 и В1) на каждом из намеченных точек. Значение $HbA1c$ увеличивалось в обеих подгруппах больных, однако статистически значимый прирост зафиксирован лишь в подгруппе А1 ($p=0,023$, $p_{V1-V3}=0,008$). Схожая тенденция наблюдалась в отношении уровня инсулина: показатель достоверно значимо увеличился с 11,5 мкЕд/мл до 25,06 мкЕд/мл в целевой подгруппе пациентов ($p=0,025$, $p_{V1-V3}=0,021$).

В отечественной и зарубежной медицинской литературе описана ассоциация удлинения QTc более 480 мсек. с высоким риском наступления внезапной коронарной смерти в рамках КВТ [14, 50, 113]. Такие параметрические изменения интервала могут наблюдаться в виду прямого воздействия лекарственных соединений на работу ионных каналов [193]. В действительности, в условиях реальной клинической практики, частота регистрации внезапной сердечной смерти составляет, согласно статистическим данным, менее 1% [126]. Среди пациентов из подгрупп А1 и В1 зафиксирован статистически значимый более продолжительный QTc на старте терапии (таблица 14, $p=0,003$, $p_{A2-V1}=0,002$). Такая тенденция в отношении целевого показателя сохранялась до окончания всего периода наблюдения, что не противоречит вышеуказанным общемировым данным.

Традиционное трансторакальное ЭхоКГ с оценкой ФВ ЛЖ играет важную роль в верификации многих нежелательных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов онкологического профиля [103, 125, 147]. Однако, согласно современным медицинским литературным данным, этот проверенный временем метод обладает низкой чувствительностью к раннему прогнозированию или выявлению КВТ [12, 35]. Часто к моменту выявления ССТ возникает значительная дисфункция ЛЖ, которая в конечном итоге может не поддаваться стандартному лечению [211]. В частности, у пациентов с гипертрофией ЛЖ и небольшого размера полостью, относительно нормальная ФВ может скрывать небольшой ударный объем [189]. Согласно полученным результатам настоящего исследования при сравнении показателей сократительной способности миокарда в подгруппах, статистически значимых изменений ФВ ЛЖ у пациентов на всем периоде наблюдения зафиксировано не было (таблица 15).

В качестве маркеров субклинической дисфункции миокарда в литературе описаны исходно высокие показатели КСО и КДО [107]. На момент включения в исследование при сравнении целевых показателей пациентов с индолентным типом НХЛ, выявлено, что у больных с верифицированной КВТ (подгруппы А1 и В1) отмечается прирост КДО с каждым курсом противоопухолевой терапии (для подгруппы А1 – $p=0,007$, $p_{v2-v3}=0,021$; для подгруппы В1 – $p=0,049$). В дополнение к этому более высокие стартовые показатели ИММЛЖ ($p=0,002$, $p_{A2-V1}=0,001$, $p_{A1-A2}=0,019$) и объема ЛП ($p=0,049$) (таблица 15) у пациентов с нежелательными сердечно-сосудистыми событиями можно, вероятнее, также можно рассматривать как ранний предиктор адаптивного ремоделирования миокарда в рамках субклинических изменений.

Наиболее чувствительным инструментальным маркером КВТ, по данным анализа литературы, в научном сообществе принято считать изменения ПД ЛЖ [13,198]. При исследовании 68 пациентов, получающих кардиотоксическую терапию в 2019 году, аномалии продольного растяжения стенки ЛЖ были обнаружены у большинства пациентов с нежелательными кардиоваскулярными

событиями в течение шестимесячного наблюдения [150]. При анализе 188 больных, проходящих лечение антрациклиновыми соединениями, сниженный исходный уровень ПД ЛЖ был прогностическим показателем КВТ в когорте онкологических пациентов с нормальным исходным значением ФВ ЛЖ [71]. Подобные результаты были получены у включенных пациентов при углубленном анализе сократительной способности миокарда. У больных с верифицированной КВТ значения инструментального маркера статистически значимо снижались при исследовании показателя как среди групп, так и в подгруппах. Достоверно более низкие значения параметра ($p=0,008$) были зарегистрированы уже после 3 курсов терапии ЗНО у пациентов основной подгруппы A1; подобная статистически значимая тенденция оставались до конца всего периода наблюдения ($p=0,003$). К окончанию наблюдения значение ПД ЛЖ значимо уменьшилось с $|19,7\%|$ до $|17\%|$, где $p=0,026$, $p_{v1-v3}=0,026$).

Одним из передовых научных направлений в кардиоонкологии является применение ПЭТ/КТ с 18-ФДГ в качестве инструментального способа диагностики КВТ [162]. Предполагая, что повреждение миокарда кардиотоксическими соединениями вызывает усиление гликолиза, изменение концентрации 18-ФДГ в кардиомиоцитах можно рассматривать как ранний маркер адаптивных нарушений со стороны метаболизма сердца [191]. В 2020 году при исследовании 302 пациентов онкологического профиля зарегистрировано, что очаговое поглощение РФП миокардом было чувствительным предиктором ишемии [169]. При исследовании 70 пациентов с лимфомами в 2022 году зафиксировано увеличение поглощения РФП сердцем у пациентов во время и после лечения ЗНО [98]. Подобные результаты описаны в литературе и в 2024 году у 43 летней пациентки с экстранодальным типом лимфомы, получающей терапию онкологического заболевания и зарегистрированными эпизодами острой СН: ретроспективный анализ ПЭТ/КТ с 18-ФДГ показал увеличение поглощения миокардом во всех тестах, выполненных во время лечения [191]. В других исследованиях 2017 года на обсуждение выносятся теория о том, что исходный низкий захват кардиомиоцитами РФП также может предсказывать

развитие КВТ [111]. Среди включенных в исследование пациентов однозначных результатов ПЭТ/КТ с 18-ФДГ в рамках КВТ получено не было (таблицы 12, 16). Отсутствие общепризнанной позиции в научном сообществе в отношении инструментального метода, разнородность полученных данных у больных онкологического профиля ограничивает рутинное применение диагностического метода.

Таким образом, 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-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-СНОР.
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. Одномоментно 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-СНОР.

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-СНОР 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-СНОР, 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 иммунохимиотерапия по схеме R-СНОР, необходимо включать анализ уровня NT-проBNP на старте, а также после третьего и шестого курсов противоопухолевого лечения.
3. Протоколы стандартного эхокардиографического исследования для больных с индолентным типом неходжкинских лимфом, которым показана иммунохимиотерапия по схеме R-СНОР, следует дополнить «Speckle tracking» методикой с определением продольной систолической деформации левого желудочка на старте, а также после третьего и шестого курсов противоопухолевого лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

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-CHOP 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 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
- ВCL-2 – ингибиторы антиапоптозного белка В-клеточной лимфомы
- НbА1с – 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
- Тор – топоизомераза
- QTc – скорректированный интервал QT
- 18-ФДГ – 18-фтордезоксиглюкоза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алябьева, А. А. Кардиотоксические эффекты, вызванные применением антиметаболитов в химиотерапии онкологических заболеваний / А. А. Алябьева, Г. С. Маль // CardioСоматика. – 2021. – Т. 12, № 3. – С. 177–182.
2. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации / разработчик: Российское кардиологическое общество: год утверждения: 2020. – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf (дата обращения: 12.05.2024). – Текст: электронный.
3. Бабичева, Л. Г. Первая линия терапии индолентных неходжкинских лимфом в рутинной клинической практике / Л. Г. Бабичева, И. В. Поддубная // Современная онкология. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 119–125.
4. Бады Ай, С. О. О. Оценка кардиоваскулярной патологии у больных В-крупноклеточной лимфомой в динамике химиотерапии / С. О. О. Бады Ай, Д. А. Яхонтов, И. Б. Ковынев // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2021. – № 5-2. – С. 108–113.
5. Бессмельцев, С. С. Злокачественные лимфомы: история, распространённость, этиология и патогенез (лекция) / С. С. Бессмельцев // Вестник гематологии. – 2023. – № 1. – С. 64–80.
6. Взаимосвязь уровня С-реактивного белка и параметров функционального состояния ЛП у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне программной химиотерапии / Е. Ю. Салахеева, А. А. Щендрыгина, И. Я. Соколова [и др.] // Клиническая медицина. – 2023. – Т. 101, № 1. – С. 55–62.
7. Вишнякова, М. А. Экстранодальные неходжкинские лимфомы / М. А. Вишнякова // Современные проблемы науки и образования: материалы X Международной студенческой научной конференции (Москва, 01 декабря 2017 года – 21 2018 года). – Москва: Евразийская научно-промышленная палата, 2018. – Т. 5. – С. 74.

8. Волкова, М. А. Клиническая онкогематология / М. А. Волкова. – Москва : Медицина, 2007. – 1120 с.
9. Гранов, А. М. Лимфомы : научно-практическое руководство / А. М. Гранов, Н. В. Ильин. – Санкт-Петербург : ФГУ «РНЦРХТ», 2010. – 272 с.
10. Греков, И. С. Кардиоонкология – наука XXI века / И. С. Греков, М. В. Грушина // Новообразование. – 2020. – Т. 12, № 4(31). – С. 140–144.
11. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр / В. В. Кухарчук, М. В. Ежов, И. В. Сергиенко [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – № 1. – С. 7–40.
12. Диагностические аспекты сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии / З. З. Фашафша, Д. Ф. Меситская, Ф. Ю. Копылов [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 40–45.
13. Доронин, В. А. Неходжкинские лимфомы. Клиническая онкогематология / В. А. Доронин // Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 98–100.
14. Емелина, Е. И. Кардиоонкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактика и лечение кардиотоксичности, направления реабилитации / Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин, И. Г. Никитин // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 239–261.
15. Значение глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка для прогнозирования кардиоваскулярной токсичности, ассоциированной с малыми и средними кумулятивными дозами антрациклинов, при лечении рака молочной железы / В. Д. Левина, М. Г. Полтавская, П. Ш. Чомахидзе [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – № 33. – С. 19–26.

16. Иванов, С. А. Злокачественные лимфомы: учебно-методическое пособие / С. А. Иванов, И. В. Михайлов, В. Н. Белаковский. – Гомель : Гом. ГМУ, 2017. – 24 с.
17. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, А. А. Аншелес [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 5. – С. 119–248.
18. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии / В. В. Голубцов, В. В. Тыренко, О. Ю. Лютов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – С. 126.
19. Кардиоонкология: прошлое, настоящее и перспективы развития / В. Н. Федорец, С. Ф. Вершинина, И. В. Вологодина [и др.] // Медицина: теория и практика. – 2022. – Т. 7, № 1. – С. 3–12.
20. Кардиоонкология: современный взгляд на проблему выбора оптимальной стратегии лечения ишемической болезни сердца в сочетании с онкологическим заболеванием / Б. Г. Алекян, Н. Г. Карапетян, А. А. Грицкевич [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 98–108.
21. Кардиотоксические осложнения противоопухолевой терапии у онкологических больных, пути профилактики / Д. Д. Перепечко, А. А. Королев, Г. С. Маль [и др.] // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11, № 3(34). – С. 53–58.
22. Клинические маски неходжкинской лимфомы / А. В. Соловьева, Е. М. Шурпо, И. В. Васин [и др.] // Медицинский альманах. – 2019. – № 1(58). – С. 52–55.
23. Клинические рекомендации - Лимфома маргинальной зоны / И. В. Поддубная, Е. Н. Паровичникова, А. Д. Каприн [и др.].
24. Клинические рекомендации - Фолликулярная лимфома / И. В. Поддубная, Е. Н. Паровичникова, А. Д. Каприн [и др.].

25. Котельников, Г. П. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика: монография / Г. П. Котельников, А. С. Шпигель ; Министерство здравоохранения Российской Федерации, ГБОУ ВПО «Самарский гос. мед. ун-т». – 2-е изд., доп. и перераб. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 239 с.
26. Кулиева, А. А. Трудности профилактики кардиотоксичности у больных лимфомами, получающих лечение, включающее антрациклины / А. А. Кулиева, Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин // Российский медицинский журнал. – 2020. – Т. 26, № 6. – С. 351–358.
27. Мацкевич, В. Е. Эконометрический анализ влияния деятельности онкологической службы на макроэкономические показатели / В. Е. Мацкевич, В. В. Омеляновский // Экономика: вчера, сегодня, завтра. – 2021. – Т. 11, № 6-1. – С. 163–172.
28. Метод спекл-трекинг эхокардиографии в 3D-режиме в оценке деформационных свойств миокарда и выявлении субклинической кардиоваскулярной токсичности при химиотерапии у больных раком молочной железы с артериальной гипертонией / А. А. Авалян, М. А. Саидова, Е. В. Ощепкова [и др.] // Системные гипертензии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 42–47.
29. Методическое письмо для кардиологов учреждений онкологического профиля по профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Междисциплинарный совет по кардиоонкологии, Российское кардиологическое общество / Ю. А. Васюк, Г. Е. Гендлин, Е. И. Емелина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 7. – С. 109–118.
30. Обрезан, А. Г. Патогенетические механизмы развития патологии миокарда у больных со злокачественными новообразованиями: современное состояние проблемы / А. Г. Обрезан, Н. В. Щербакова // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 2. – С. 142–154.

31. Общие принципы диагностики лимфом. – Текст : электронный // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний / под рук. проф. И. В. Поддубной, проф. В. Г. Савченко. – Москва : ММА МедиаМедика, 2014. – С. 9–27. – URL: https://library.mededtech.ru/rest/documents/sovremennaay_onkogia/?ysclid=1wwet8qlm9824245977 (дата обращения: 23.04.2024).
32. Перепечко, Д. Д. Лекарственно-индуцированная кардиотоксичность, ассоциированная с применением противоопухолевых антибиотиков / Д. Д. Перепечко, Г. С. Маль // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9, № 1(26). – С. 32–38.
33. Поддубная, И. В. Диагностика и определение распространенности (стадирование) неходжкинских лимфом / И. В. Поддубная, Е. А. Дёмина // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 3. – С. 176–184.
34. Поддубная, И. В. Клинические рекомендации - Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов. Клинические рекомендации / И. В. Поддубная, Е. Н. Паровичникова, А. Д. Каприн // Современная Онкология. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 24–44.
35. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии / М. В. Виценя, Ф. Т. Агеев, М. Ю. Гиляров [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 66–87.
36. Проблема кардиотоксичности у пациентов, получающих терапию злокачественных новообразований. Современные подходы к стратификации риска, диагностике и лечению / О. Н. Крючкова, А. А. Перминов, Е. А. Ицкова [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2022. – № 3. – С. 19–25.
37. Ранняя кардиоваскулярная мультиморбидность в амбулаторной и госпитальной практике: возрастные характеристики и медикаментозное лечение пациентов (данные регистров РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-КЛИНИКА) / Е. Ю.

Андреевко, М. М. Лукьянов, С. С. Якушин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 195–204.

38. Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности 2016 / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 1. – С. 7–81.

39. Репета, О. Р. Злокачественная неходжкинская лимфома щитовидной железы / О. Р. Репета, С. Б. Пинский, В. В. Дворниченко // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – Т. 70, № 3. – С. 91–94.

40. Сагиндыков, Г. А. Неходжкинские лимфомы: распространенность, этиология, симптомы, лечение / Г. А. Сагиндыков, Л. А. Текебаева, Д. Н. Алыбаева // Интернаука. – 2022. – № 17-2(240). – С. 14–18.

41. Сердечно-сосудистые осложнения при лечении онкологических заболеваний (кардиоонкология): профилактика, диагностика, лечение – согласованное мнение экспертов / С. Т. Мацкеплишвили, В. И. Потиевская, О. Е. Поповкина [и др.] // Технологии живых систем. – 2018. – Т. 15, № 6. – С. 3–42.

42. Случай неходжкинской лимфомы, манифестировавший почечной недостаточностью / Л. В. Михайлова, Э. Г. Аглиуллина, Е. Л. Чернявская [и др.] // Нефрология и диализ. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 222–227.

43. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии / Ю. А. Васюк, Г. Е. Гендлин, Е. И. Емелина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 9. – С. 152–232.

44. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 236 с. : ил.

45. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва : МНИОИ им.

П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 239 с. : ил.

46. Султанова, Л. Ж. Некоторые вопросы этиологии и патогенеза неходжкинских лимфом (обзор литературы) / Л. Ж. Султанова // Врач-аспирант. – 2009. – Т. 30, № 3. – С. 205–208.

47. Терещенко, С. Н. Хроническая сердечная недостаточность: новые вызовы и новые перспективы / С. Н. Терещенко, И. В. Жиров // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 9. – С. 4–9.

48. Тумян, Г. С. Злокачественные лимфомы. Клиническая онкогематология / Г. С. Тумян // Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2008. – Т. 1, № 3. – С. 277–285.

49. Фолликулярная лимфома: критерии выбора терапии первой линии / Е. С. Нестерова, С. К. Кравченко, А. М. Ковригина [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 8. – С. 75–83.

50. ЭКГ-синхронизированная перфузионная томосцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -технетрилом в оценке острой и хронической кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов / В. И. Чернов, Т. Л. Кравчук, Р. В. Зельчан [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2012. – Т. 57, № 4. – С. 32–39.

51. Эль-Хатиб, М. А. И. Характеристика морфофункциональных параметров сердца и биомаркеров повреждения миокарда у пациентов различных возрастных групп на фоне терапии антрациклиновыми антибиотиками / М. А. И. Эль-Хатиб, Н. Т. Ватутин // Актуальные проблемы медицины. – 2021. – Т. 44, № 4. – С. 404–416.

52. ^{123}I -MIBG for detection of subacute doxorubicin-induced cardiotoxicity in patients with malignant lymphoma / A. H. Laursen, R. S. Ripa, P. Hasbak [et al.] // J. Nucl. Cardiol. – 2020. – Vol. 27(3). – P. 931–939.

53. 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. Munoz [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2017. – Vol. 19(1). – P. 9–42.
54. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F. L. J. Visseren, F. Mach, Y. M. Smulders [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2022. – Vol. 29(1). – P. 5–115.
55. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) / A. Lyon, T. Lopez-Fernandez, L. Couch [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2022. – Vol. 23(10). – P. e333–e465.
56. A Deep Insight Into CAR-T Cell Therapy in Non-Hodgkin Lymphoma: Application, Opportunities, and Future Directions / F. Marofi, H. Rahman, M. Achmad [et al.] // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – 681984.
57. A guide to Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas: similarities and differences / F. Holdsworth, D. Worku, A. Bretton [et al.] // *Br. J. Nurs.* – 2021. – Vol. 30(17). – P. S16–S22.
58. A Score-Based Approach to ¹⁸F-FDG PET Images as a Tool to Describe Metabolic Predictors of Myocardial Doxorubicin Susceptibility / M. Bauckneht, S. Morbelli, F. Fiz [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2017. – Vol. 7(4). – 57.
59. Adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma / J. Hochberg, N. El-Mallawany, O. Abla // *Br. J. Haematol.* – 2016. – Vol. 173(4). – P. 637–650.
60. Akhter, N. Strategies for early detection of cardiotoxicities from anticancer therapy in adults: evolving imaging techniques and emerging serum biomarkers / N. Akhter, G. Murtagh, C. Yancy // *Future Oncol.* 2015. – Vol. 11. – P. 2093–2103.

61. An image processing tool for the detection of anthracycline-induced cardiotoxicity by evaluating the myocardial metabolic activity in [18F] FDG PET/CT / A. Seiffert, A. Gomez-Grande, G. Castro-Leal [et al.] // *Int. J. Comput. Assist Radiol. Surg.* – 2022. – Vol. 17(2). – P. 373–383.
62. An update on the risk prediction and prevention of anticancer therapy-induced cardiotoxicity / M. Bhave, A. N. Shah, N. Akhter [et al.] // *Curr. Opin. Oncol.* – 2014. – Vol. 26(6). – P. 590–599.
63. Anthracycline cardiotoxicity: current methods of diagnosis and possible role of 18F-FDG PET/CT as a new biomarker / M. M. C. Becker, G. F. A. Arruda, D. R. F. Berenguer [et al.] // *Cardiooncology.* – 2023. – Vol. 9 (1). – 17.
64. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment / Y. Saleh, O. Abdelkarim, K. Herzallah [et al.] // *Heart Fail. Rev.* – 2021. – Vol. 26(5). – P. 1159–1173.
65. Armenian, S. H. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline summary / S. H. Armenian, C. Lacchetti, D. Lenihan // *J. Oncol. Pract.* – 2017. – Vol. 13. – P. 270–275.
66. Assessing Cardiac Metabolism: A Scientific Statement from the American Heart Association / H. Taegtmeier, M. E. Young, G. D. Lopaschuk [et al.] // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 118(10). – P. 1659–1701.
67. Assessment of the functional diversity of human myoglobin / M. Totzeck, U.B. Hendgen-Cotta, C. Rammos [et al.] // *Nitric. Oxide.* – 2012. – Vol. 26(4). – P. 211–216.
68. Association of De Ritis Ratio with Prognosis in Patients with Coronary Artery Disease and Aminotransferase Activity within and outside the Healthy Values of Reference Range / G. Ndrepepa, S. Cassese, M. Scalamogna [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2023. – Vol. 12(9). – 3174.

69. Automated assessments of circumferential strain from cine CMR correlate with LVEF declines in cancer patients early after receipt of cardio-toxic chemotherapy / M. Jolly, J. H. Jordan, G. C. Melendez [et al.] // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2017. – Vol. 19(1). – 59.
70. 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 / A. Lyon, S. Dent, S. Stanway [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2020. – Vol. 22(11). – P. 1945–1960.
71. Baseline global longitudinal strain predictive of anthracycline-induced cardiotoxicity / R. Araujo-Gutierrez, K. R. Chitturi, J. Xu [et al.] // *Cardiooncology.* 2021. – Vol. 7(1). – 4.
72. Bekkelund, S. I. Serum alanine aminotransferase activity and risk factors for cardiovascular disease in a Caucasian population: the Tromso study / S. I. Bekkelind // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2021. – Vol. 21(1). – 29.
73. Beyond Chemotherapy: Checkpoint Inhibition and Cell-Based Therapy in Non-Hodgkin Lymphoma / P. Strati, S. Patel, L. Nastoupil [et al.] // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* – 2018. – Vol. 38. – P. 592–603.
74. Bhagat, A. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Causes, Mechanisms, and Prevention / A. Bhagat, E. S. Kleinerman // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2020. – Vol. 1257. – P. 181–192.
75. Bhatt, D. L. Birth and maturation of cardio-oncology / D. L. Bhatt // *JACC CardioOncol.* – 2019. – Vol. 1. – P. 114–116.
76. Bhatt, V. Hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma / V. Bhatt, J. Vose // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2014. – Vol. 28(6). – P. 1073–1095.

77. Bispo, J. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma / J. Bispo, P. Pinheiro, E. Kobetz // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2020. – Vol. 10(6). – a034819.
78. Bovelli, D. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines / D. Bovelli, G. Plataniotis, F. Roila // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21(Suppl. 5). – P. 423–433.
79. Bracun, V. Troponins and natriuretic peptides to detect cardiotoxicity: useful biomarkers or paradise lost? / V. Bracun, R. Boer // *Eur. J. Heart Fail.* – 2020. – Vol. 22(2). – P. 362–365.
80. Brazilian Position Statement on the Use of Multimodality Imaging in Cardio-Oncology – 2021 / M. D. T. Melo, M. G. Paiva, M. V. C. Santos [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2021. – Vol. (ahead of print). – P. 1–64.
81. Buchpiguel, C. Bases do estudo PET com FDG / C. Buchpiguel, M. T. Sapienza MT. // *Medicina Nuclear: Princípios e Aplicações. 2* / eds F. H. Hironaka, C. R. Ono, C. A. Buchpiguel [et al.]. – Rio de Janeiro : Atheneu. – Vol. 2017. – P. 332–335.
82. Cadour, F. New insights in early detection of anticancer drug-related cardiotoxicity using perfusion and metabolic imaging / F. Cadour, F. Thuny, J. Sourdon // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol. 9. – 813883.
83. Cameron, A. C. Vascular complications of cancer chemotherapy / A. C. Cameron, R. M. Touyz, N. N. Lang // *Can. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 32. – P. 852–862.
84. Cancer Stat Facts: Non-Hodgkin Lymphoma. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. – URL: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html> (date of access: 09.03.2020). – Text : electronic.
85. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 / K. D. Miller, L. Nogueira, A. B. Mariotto [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2019. – Vol. 69. – P. 363–385.
86. Cardiac troponin T and troponin i in the general population: comparing and contrasting their genetic determinants and associations with outcomes / P. Welsh, D. Preiss, C. Hayward [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Vol. 139(24). – P. 2754–2764.

87. Cardio-oncology Issues in Lymphoma Patients / A. Bryne, J. Lambert, D. Yellon [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2022. – Vol. 24(3). – P. 159–164.
88. Cardio-oncology: conflicting priorities of anticancer treatment and cardiovascular outcome / L. Tilemann, M. Heckmann, H. Katus [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2018. – Vol. 107(4). – P. 271–280.
89. Cardio-oncology: understanding the intersections between cardiac metabolism and cancer biology / A. Karlstaedt, M. Barrett, R. Hu [et al.] // *JACC Basic Transl. Sci.* – 2021. – Vol. 6(8). – P. 705–718.
90. Cardiotoxicities of Novel Therapies in Hematological Malignancies: Monoclonal Antibodies and Enzyme Inhibitors / S. Prathivadhi-Bhayankaram, M. Abbasi, M. Ismayl [et al.] // *Curr. Probl. Cardiol.* – 2023. – Vol. 48(8). – 101757.
91. Cardiotoxicity evaluation of nine alkaloids from *Rhizoma Coptis* / M. Zhang, Y. Yu, S. Wang [et al.] // *Hum Exp. Toxicol.* – 2018. – Vol. 37(2). – P. 185–195.
92. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management / G. Curigliano, D. Cardinale, S. Dent [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2016. – Vol. 66(4). – P. 309–325.
93. Cardiotoxicity of Antineoplastic Therapies and Applications of Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes / M. Huang, L. Pang, Y. Chen [et al.] // *Cells.* – 2021. – Vol. 10(11). – 2823.
94. Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma: A randomised phase-III study from the Austrian Cancer Drug Therapy Working Group [Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie AGMT] (NHL-14) / M. Fridrik, U. Jaeger, A. Petzer [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2016. – Vol. 58. – P. 112–121.

95. Cardiovascular Magnetic Resonance in the Oncology Patient / J. H. Jordan, R. M. Todd, S. Vasu [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2018. – Vol. 11(8). – P. 1150–1172.
96. Cardiovascular Risk Factors are Associated with Future Cancer / E. S. Lau, S. M. Paniagua, E. Liu [et al.] // *JACC CardioOncol*. – 2021. – Vol. 3(1). – P. 48–58.
97. Chemotherapy Induced Cardiotoxicity: A State of the Art Review on General Mechanisms, Prevention, Treatment and Recent Advances in Novel Therapeutics / T. Abdul-Rahman, A. Dunham, H. Huang [et al.] // *Curr. Probl. Cardiol*. – 2023. – Vol. 48(4). – 101591.
98. Chemotherapy-induced Cardiac¹⁸F-FDG Uptake in Patients with Lymphoma: An Early Metabolic Index of Cardiotoxicity? / M. L. C. Dourado, L. T. Dompieri, G. M. Leitao [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol*. – 2022. – Vol. 118(6). – P. 1049–1058.
99. C-Reactive Protein and Breast Cancer: New Insights from Old Molecule / S. B. Asegaonkar, B. N. Asegaonkar, U. V. Takalkar [et al.] // *Int. J. Breast Cancer*. – 2015. – Vol. 2015. – 145647.
100. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome / D. Lee, R. Gardner, D. Porter [et al.] // *Blood*. – 2014. – Vol. 124(2). – P. 188–195.
101. Current views on predictors and biomarkers of early diagnosis of anthracycline-mediated cardiotoxicity in patients with breast cancer (review of literature) / O. Kit, D. Gvaldin, E. Omelchuk [et al.] // *Klin. Lab. Diagn*. – 2020. – Vol. 65(3). – P. 141–148.
102. De Ritis Ratio as a Significant Prognostic Factor in Patients with Sepsis: A Retrospective Analysis / P. Zhao, R. Yao, C. Ren [et al.] // *J. Surg. Res*. – 2021. – Vol. 264. – P. 375–385.
103. Decline in Left Ventricular Ejection Fraction Following Anthracyclines Predicts Trastuzumab Cardiotoxicity / S. Goel, J. Liu, H. Guo [et al.] // *JACC Heart Fail*. – 2019. – Vol. 7(9). – P. 795–804.

104. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement / J. Herrmann, D. Lenihan, S. Armenian [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2022. – Vol. 43. – P. 280–299.
105. Definition of hidden drug cardiotoxicity: paradigm change in cardiac safety testing and its clinical implications / P. Ferdinandy, O. Baczko, P. Bencsik [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40(22). – P. 1771–1777.
106. Delayed infection, family size and malignant lymphomas / P. Vineis, L. Miligi, P. Crosignani [et al.] // *J. Epidemiol. Community Health.* – 2000. – Vol. 54(12). – P. 907–911.
107. Detection of subclinical cardiovascular disease by cardiovascular magnetic resonance in lymphoma survivors / N. Van der Velde, C. P. M. Janus, D. J. Bowen [et al.] // *JACC CardioOncol.* – 2021. – Vol. 3(5). – P. 695–706.
108. Di, J. Glycogen Phosphorylase Isoenzyme Bb, Myoglobin and BNP in ANT-Induced Cardiotoxicity / J. Di, Z. Zhang, S. Xin // *Open Life Sci.* – 2018. – Vol. 13. – P. 561–568.
109. Dong, J. Cardiotoxicity of Anticancer Therapeutics / J. Dong, H. Chen // *Front Cardiovasc Med.* – 2018. – Feb. 7, vol. 5. – 9.
110. Dong, Y. Early Predictive Value of NT-proBNP Combined with Echocardiography in Anthracyclines Induced Cardiotoxicity / Y. Dong, Q. Wu, C. Hu // *Front Surg.* – 2022. – Vol. 9. – 898172.
111. Doxorubicin Effect on Myocardial Metabolism as a Prerequisite for Subsequent Development of Cardiac Toxicity: A Translational ¹⁸F-FDG PET/CT Observation / M. Bauckneht, G. Ferrarazzo, F. Fiz [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2017. – Vol. 58(10). – P. 1638–1645.
112. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management / P. Rawat, A. Jaiswal, A. Khurana [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2021. – Vol. 139. – 111708.

113. Drug-induced QT Prolongation Atlas (DIQTA) for enhancing cardiotoxicity management / S. Li, Z. Xu, M. Guo [et al.] // *Drug. Discov. Today.* – 2022. – Vol. 27(3). – P. 831–837.
114. Dynamic Changes in High-Sensitivity Cardiac Troponin I in Response to Anthracycline-Based Chemotherapy / E. Tzolos, P. Adamson, P. Hall [et al.] // *Clin. Oncol. (R Coll. Radiol).* – 2020. – Vol. 32(5). – P. 292–297.
115. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy / D. Cardinale, A. Colombo, G. Bacchiani [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131(22). – P. 1981–1988.
116. Early electrocardiographic indices for predicting chronic doxorubicin-induced cardiotoxicity / T. Kinoshita, H. Yuzawa, K. Natori [et al.] // *J. Cardiol.* – 2021. – Vol. 77(4). – P. 388–394.
117. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab / B. Ky, M. Putt, H. Sawaya [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63(8). – P. 809–816.
118. Early screening of cardiotoxicity of chemotherapy by echocardiography and myocardial biomarkers / I. Bouhleb, I. Chabchoub, E. Hajri [et al.] // *Tunis. Med.* – 2020. – Vol. 98(12). – P. 1017–1023.
119. Efferth, T. Repurposing of plant alkaloids for cancer therapy: Pharmacology and toxicology / T. Efferth, F. Oesch // *Semin Cancer Biol.* – 2021. – Vol. 68. – P. 143–163.
120. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma / K. Thandra, A. Barsouk, K. Saginala [et al.] // *Med. Sci (Basel).* – 2021. – Vol. 9(1). – 5.
121. Ewer, M. Cardiotoxicity of anticancer treatments / M. Ewer, S. Ewer // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2015. – Vol. 12(9). – P. 547–558.
122. Ewer, M. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know / M. Ewer, S. Ewer // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2010. – Vol. 7(10). – P. 564–575.
123. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and

the European Association of Cardiovascular Imaging / J. C. Plana, M. Galderisi, A. Barac [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. – 2014. – Vol. 15(10). – P. 1063–1093.

124. Felicetti, F. Cardiometabolic Risk, Part 2: Indirect Cardiotoxicity in Cancer Survivors - The Emerging Role of Metabolic Syndrome / F. Felicetti, E. Brignardello, J. Nuver // *Front Horm Res*. – 2021. – Vol. 54. – P. 130–139.

125. Focused echocardiography in cardio-oncology / K. Keramida, D. Farmakis, T. L. Fernandez [et al.] // *Echocardiography*. – 2020. – Vol. 37(8). – P. 1149–1158.

126. Fradley, G. M. QT Prolongation and Oncology Drug Development / G. M. Fradley, J. Moslehi // *Card. Electrophysiol. Clin*. – 2015. – Vol. 7(2). – P. 341–355.

127. Galectin-3 and Myeloperoxidase May Monitor Cancer-Therapy-Related Cardiotoxicity? A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Wu, D. Gao, J. Xue [et al.] // *Biomolecules*. – 2022. – Vol. 12(12). – 1788.

128. Genetic factors in anthracycline-induced cardiotoxicity in patients treated for pediatric cancer / K. Petrykey, G. Andelfinger, C. Laverdiere [et al.] // *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol*. – 2020. – Vol. 16(10). – P. 865–883.

129. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // *CA Cancer J. Clin*. – 2018. – Vol. 68(6). – P. 394–424.

130. Gribben, J. Mechanisms of action of lenalidomide in B-cell non-hodgkin lymphoma / J. Gribben, N. Fowler, F. Morschhauser // *J. Clin. Oncol*. – 2015. – Vol. 33(25). – P. 2803–2811.

131. Hall, C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker / C. Hall // *J. Card Fail*. – 2005. – Vol. 11(5 Suppl). – P. S81–S83.

132. Heart failure from cancer therapy: can we prevent it? / M. Totzeck, R. Mincu, G. Heusch [et al.] // *ESC Heart Fail*. – 2019. – Vol. 6(4). – P. 856–862.

133. Henriksen, P. A. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention / P. A. Henriksen // *Heart*. – 2018. – Vol. 104(12). – P. 971–977.
134. Herrmann, J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia / J. Herrmann // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2020. – Vol. 17(8). – P. 474–502.
135. High-sensitive troponin T assay can predict anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients / H. Kitayama, T. Kondo, J. Sugiyama [et al.] // *Breast Cancer*. – 2017. – Vol. 24(6). – P. 774–782.
136. 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. Onitilo, J. Engel, R. Stankowski [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* – 2012. – Vol. 134(1). – P. 291–298.
137. Hoff, D. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure / D. Hoff, M. Layard, P. Basa // *Ann. Intern. Med.* – 1979. – Vol. 91(5). – P. 710–717.
138. Hoxhaj, G. The PI3K–AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism / G. Hoxhaj, B. Manning // *Nat. Rev. Cancer*. – 2020. – Vol. 20(2). – P. 74–88.
139. Increased myocardial ¹⁸F-FDG uptake as a marker of Doxorubicin-induced oxidative stress / M. Bauckneht, F. Pastorino, P. Castellani [et al.] // *J. Nucl. Cardiol.* – 2019. – Vol. 27(6). – P. 2183–2194.
140. Insulin resistance protects the heart from fuel overload in dysregulated metabolic states / H. Taegtmeyer, C. Beauloye, R. Harmancey [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2013. – Vol. 305(12). – P. 1693–1697.
141. Internal medicine / S. Kinova, I. Hulin [et al.]. – Prolitera, 2013. – 280 p.
142. Jacobsen, E. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management / E. Jacobsen // *Am. J. Hematol.* – 2022. – Vol. 97(12). – P. 1638–1651.
143. Jain, D. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy in clinical practice / D. Jain, W. Aronow // *Hosp Pract. (1995)*. – 2019. – Vol. 47(1). – P. 6–15.

144. Jordan, J. H. MRI of Cardiotoxicity / J. H. Jordan, W. G. Hundley // *Cardiol. Clin.* – 2019. – Vol. 37(4). – P. 429–439.
145. Juhaishi, T. A. Choosing the right pharmacotherapy for non-Hodgkin's lymphoma: does one size fit all? / T. A. Juhaishi, V. Yazbeck // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2019. – Vol. 20(7). – P. 773–775.
146. Karlstaedt, A. Cardio-onco-metabolism: metabolic remodelling in cardiovascular disease and cancer / A. Karlstaedt, J. Moslehi, R. A. Boer // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2022. – Vol. 19(6). – P. 414–425.
147. Larsen, C. M. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography / C. M. Larsen, S. L. Mulvagh // *Echo Res. Pract.* – 2017. – Vol. 4(1). – P. R33–R41.
148. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy / D. Cardinale, M. T. Sandri, A. Martinoni [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2000. – Vol. 36(2). – P. 517–522.
149. Leval, L. Lymphoma Classification / L. Leval, E. Jaffe // *Cancer J.* – 2020. – Vol. 26(3). – P. 176–185.
150. Longitudinal strain analysis allows the identification of subclinical deterioration of right ventricular function in patients with cancer therapy-related left ventricular dysfunction / D. A. Cherata, I. Donoiu, R. Diaconu [et al.] // *Discoveries (Craiova).* – 2019. – Vol. 7(2). – e94.
151. Low alanine aminotransferase levels are independently associated with mortality risk in patients with atrial fibrillation / Y. Saito, Y. Okumura, K. Nagashima [et al.] // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12(1). – 12183.
152. Low ALT Levels Associated with Poor Outcomes in 8700 Hospitalized Heart Failure Patients / A. Segev, E. Itelman, C. Avaky [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9(10). – 3185.

153. Lymph Node Fine-Needle Cytology of Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Classification by Flow Cytometry / I. Cozzolino, M. Rocco, G. Villani [et al.] // *Acta Cytol.* – 2016. – Vol. 60(4). – P. 302–314.
154. Madanat, L. Cardiotoxicity of Biological Therapies in Cancer Patients: An In-depth Review / L. Madanat, R. Gupta, P. Weber // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2023. – Vol. 19(3). – e310522205428.
155. Mahabadi, A. A. Cardiovascular imaging in cardio-oncology / A. A. Mahabadi, C. Rischpler // *J. Thorac. Dis.* – 2018. – Vol. 10(Suppl 35). – P. S4351–S4366.
156. Mamoshina, P. Toward a broader view of mechanisms of drug cardiotoxicity / P. Mamoshina, B. Rodriguez, A. Bueno-Orovio // *Cell. Rep. Med.* – 2021. – Vol. 2(3). – 100216.
157. Management of cancer patients at high and very-high risk of cardiotoxicity: Main questions and answers / D. D. Lisi, C. C. Dessalvi, C. Zito [et al.] // *Curr. Probl. Cardiol.* – 2024. – Vol. 49(3). – 102229.
158. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations / G. Curigliano, D. Lenihan, M. Fradley [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2020. – Vol. 31. – P. 171–190.
159. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / E. Zucca, L. Arcaini, C. Buske [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2020. – Vol. 31(1). – P. 17–29.
160. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for follicular lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project / M. Linet, C. Vajdic, L. Morton [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* – 2014. – Vol. 2014(48). – P. 26–40.
161. Meijers, W. Common risk factors for heart failure and cancer / W. Meijers, R. Boer // *Cardiovasc. Res.* – 2019. – Vol. 115(5). – P. 844–853.

162. Mesquita, C. T. Precision Medicine: Can 18F-FDG PET Detect Cardiotoxicity Phenotypes? / C. T. Mesquita, M. F. Rezende // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2022. – Vol. 119(1). – P. 109–110.
163. Metabolic Aspects of Anthracycline Cardiotoxicity / M. Russo, A. Sala, C. Tocchetti [et al.] // *Curr. Treat Options Oncol.* – 2021. – Vol. 22(2). – 18.
164. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation / J. Lekakis, P. Abraham, A. Balbarini [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2011. – Vol. 18(6). – P. 775–789.
165. Metzger, M. Epidemiology, outcome, targeted agents and immunotherapy in adolescent and young adult non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma / M. Metzger, C. Mauz-Korholz // *Br. J. Haematol.* – 2019. – Vol. 185(6). – P. 1142–1157.
166. Miles, R. Molecular genetics of childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma / R. Miles, R. Shah, J. Frazer // *Br. J. Haematol.* – 2016. – Vol. 173(4). – P. 582–596.
167. Minor increases in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy / M. Sandri, D. Cardinale, L. Zorzino [et al.] // *Clin. Chem.* – 2003. – Vol. 49(2). – P. 248–252.
168. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: old drug with a new vision / A. Iqbal, M. Iqbal, S. Sharma [et al.] // *Life Sci.* – 2019. – Vol. 218. – P. 112–131.
169. Myocardial 18F-FDG Uptake Pattern for Cardiovascular Risk Stratification in Patients Undergoing Oncologic PET/CT / A. Haider, S. Bengs, K. Schade [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9 (7). – 2279.
170. Myocardial Strain Measurements Derived from MR Feature-Tracking: Influence of Sex, Age, Field Strength, and Vendor / W. Yang, J. Xu, L. Zhu [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2024. – Apr., vol. 17(4). – P. 364–379.

171. Myocardial work-A new tool for early detection of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone chemotherapy induced-cardiotoxicity in hematological patients / D. Mihalcea, H. Memis, A. Balinisteanu [et al.] // *J. Clin. Ultrasound.* – 2023. – Vol. 51(3). – P. 377–384.
172. Narayan, V. Common Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Epidemiology, Risk Prediction, and Prevention / V. Narayan, B. Ky // *Annu Rev. Med.* – 2018. – Vol. 69. – P. 97–111.
173. NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, Version 3.2019 / A. D. Zelenetz, L. I. Gordon, J. S. Abramson [et al.] // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2019. – Jun. 1, vol. 17(6). – P. 650–661.
174. Ndrepepa, G. Prognostic value of De Ritis ratio in patients with acute myocardial infarction / G. Ndrepepa, S. Holdenrieder, A. Kastrati // *Clin. Chim. Acta.* – 2022. – Vol. 535. – P. 75–81.
175. New biomarkers for early detection of cardiotoxicity after treatment with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide / W. Boxtel, B. Bulten, A. Mavinkurve-Groothuis [et al.] // *Biomarkers.* – 2015. – Vol. 20(2). – P. 143–148.
176. New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy / D. Chihara, L. Nastoupil, J. Williams [et al.] // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2015. – Vol. 15(5). – P. 531–544.
177. Non-Hodgkin cardiac lymphomas / I. Tazi, A. Benmoussa, F. Boufarissi [et al.] // *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris).* – 2021. – Vol. 70(4). – P. 237–244.
178. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is associated with a future diagnosis of cancer in patients with coronary artery disease / J. Tunon, J. Higuera, N. Tarin [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – e0126741.
179. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? / M. T. Sandri, M. Salvatici, D. Cardinale [et al.] // *Clinical Chemistry.* – 2005. – Vol. 51(8). – P. 1405–1410.

180. O'Brien, P. Cardiac troponin is the most effective translational safety biomarker for myocardial injury in cardiotoxicity / P. O'Brien // *Toxicology*. – 2008. – Vol. 245(3). – P. 206–218.
181. Oral, I. Brain natriuretic peptide as prognostic marker of two-year survival in patients with heart failure in a long-term dialysis programme / I. Oral // *Interventional Cardiology*. – 2006. – Vol. 3. – P. 112–115.
182. Pathophysiology of anthracycline cardiotoxicity / D. Mele, C. Tocchetti, P. Pagliaro [et al.] // *J. Cardiovasc Med. (Hagerstown)*. – 2016. – 17 Suppl 1. Special issue on Cardiotoxicity from Antiblastic Drugs and Cardioprotection. – P. e3–e11.
183. Perry, A. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project / A. Perry, J. Diebold, B. Nathwani // *Haematologica*. – 2016. – Vol. 101(10). – P. 1244–1250.
184. PET/CT Quantitation of the Effect of Patient-Related Factors on Cardiac ¹⁸F-FDG Uptake / O. Israel, M. Weiler-Sagie, S. Rispler [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2007. – Vol. 48. – P. 234–239.
185. Plasma brain natriuretic peptide levels are elevated in patients with cancer / S. Bando, T. Soeki, T. Matsuura [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 12. – e0178607.
186. Plasma proteome profiling of cardiotoxicity in patients with diffuse large B-cell lymphoma / C. Morth, A. A. Sabaa, E. Freyhult [et al.] // *Cardiooncology*. – 2021. – Vol. 7(1). – 6.
187. Pollak, P. T. Herbal Cardiotoxicity: Can Mother Nature Hurt the Heart? / P. T. Pollak // *Can. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 32(3). – P. 291–293.
188. Polonsky, T. S. Risk factors for chemotherapy-related cardiac toxicity / T. S. Polonsky, J. M. DeCara // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2019. – Vol. 34(3). – P. 283–288.
189. Potter, E. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction / E. Potter, T. H. Marwick // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2018. – Vol. 11(2 Pt 1). – P. 260–274.

190. Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: a meta-analysis / A. Chen, W. Hou, Y. Zhang [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 182. – P. 168–170.
191. Progression of Myocardial 18F-FDG Uptake in a Patient with Cardiotoxicity / D. R. F. Berenguer, M. M. C. Becker, R. O. Buril [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2024. – Vol. 121(2). – e20230276.
192. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies / H. W. Auner, C. Tinchon, W. Linkesch [et al.] // *Annals of Hematology.* – 2003. – Vol. 82(4). – P. 218–222.
193. QT Interval Prolongation Associated with Cytotoxic and Targeted Cancer Therapeutics / S. Chandrasekhar, G. M. Fradley // *Curr. Treat. Options Oncol.* – 2019. – Vol. 20(7). – 55.
194. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study / I. Flinn, R. Jagt, B. Kahl [et al.] // *Blood.* – 2014. – Vol. 123(19). – P. 2944–2952.
195. Revisiting treatment-related cardiotoxicity in patients with malignant lymphoma—a review and prospects for the future / E. Rihackova, M. Rihacek, M. Vyskocilova [et al.] // *Front Cardiovasc. Med.* – 2023. – Vol. 10. – 1243531.
196. Ridker, P. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease / P. Ridker, T. Luscher // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35(27). – P. 1782–1791.
197. Rituximab induced myocardial infarction: a fatal drug reaction / P. Arunprasath, P. Gobu, B. Dubashi [et al.] // *J. Cancer Res. Ther.* – 2011. – Vol. 7(3). – P. 346–348.
198. Role of advanced cardiovascular imaging in chemotherapy-induced cardiotoxicity / M. T. Cannizzaro, M. C. Inserra, G. Passaniti [et al.] // *Heliyon.* – 2023. – Vol. 9(4). – e15226.
199. Role of Cardiac Biomarkers in Monitoring Cardiotoxicity in Chemotherapy Patients / A. Battisha, K. Sawalha, Y. Obeidat [et al.] // *Crit. Pathw. Cardiol.* – 2023. – Vol. 22(3). – P. 83–87.

200. Role of cardioprotective agents on chemotherapy-induced heart failure: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials / X. Li, Y. Li, T. Zhang [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2020. – Vol. 151. – 104577.
201. 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 the cardio-oncology council of the European society of cardiology / R. Pudil, C. Mueller, J. Celutkienė [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2020. – Vol. 22. – P. 1966–1983.
202. Rossi, C. New therapeutic strategies in non-Hodgkin lymphomas and Hodgkin lymphoma / C. Rossi, J. Bastie // *Rev. Med. Interne.* – 2019. – Vol. 40(4). – P. 246–254.
203. Screening for cardiac dysfunction in anthracycline-exposed childhood cancer survivors / S. Armenian, S. Gelehrter, T. Vase [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2014. – Vol. 20(24). – P. 6314–6323.
204. Serial Magnetic Resonance Imaging to Identify Early Stages of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity / C. Galan-Arriola, M. Lobo, J. P. Vílchez-Tschischke [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 73(7). – P. 779–791.
205. 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. – Vol. 105(11). – P. 1663–1668.
206. Sex differences in anthracycline-induced cardiotoxicity: the benefits of estrogens / C. Dessalvi, A. Pepe, C. Penna [et al.] // *Heart Fail. Rev.* – 2019. – Vol. 24(6). – P. 915–925.
207. Simoni, L. J. C. New Imaging Methods for Detection of Drug-Induced Cardiotoxicity in Cancer Patients / L. J. C. Simoni, S. C. S. Brandao // *Curr. Cardiovasc. Imaging. Rep.* – 2017. – Vol. 10(6). – P. 1–11.
208. Skibola, C. Genetic susceptibility to lymphoma / C. Skibola, J. Curry, A. Nieters // *Haematologica.* – 2007. – Vol. 92(7). – P. 960–969.

209. Sookoian, S. Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: from systems biology to the personalized medicine / S. Sookoian, C. J. Pirola // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21(3). – P. 711–725.
210. State of the Art: Newer biomarkers in heart failure / R. Boer, L. Daniels, A. Maisel [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2015. – Vol. 17(6). – P. 559–569.
211. Stevens, P. L. Cardiotoxicity due to Chemotherapy: the Role of Biomarkers / P. L. Stevens, D. J. Lenihan // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2015. – Vol. 17(7). – 603.
212. Strain Imaging in Cardio-Oncology / J. E. Liu, A. Barac, P. Thavendiranathan [et al.] // *JACC CardioOncol.* – 2020. – Vol. 2(5). – P. 677–689.
213. Substantial Increase in Myocardial FDG Uptake on Interim PET/CT May Be an Early Sign of Adriamycin-Induced Cardiotoxicity / A. K. Gorla, A. Sood, G. Prakash [et al.] // *Clin. Nucl. Med.* – 2016. – Vol. 41. – P. 462–463.
214. The evolving design of NIH-funded cardio-oncology studies to address cancer treatment-related cardiovascular toxicity / L. Minasian, E. Dimond, M. Davis [et al.] // *JACC CardioOncol.* – 2019. – Vol. 1. – P. 105–113.
215. The Role of Antioxidants in Ameliorating Cyclophosphamide-Induced Cardiotoxicity / M. Ayza, K. Zewdie, B. Tesfaye [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2020. – 4965171.
216. The Utility of Point-of-Care Biomarkers to Detect Cardiotoxicity During Anthracycline Chemotherapy: A Feasibility Study / D. Lenihan, P. Stevens, M. Massey [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2016. – Vol. 22(6). – P. 433–438.
217. Thieblemont, C. Improved biological insight and influence on management in indolent lymphoma. Talk 3: update on nodal and splenic marginal zone lymphoma. / C. Thieblemont // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2017. – Vol. 2017 (1). – P. 371–378.
218. Trajectories of Non-HDL Cholesterol Across Midlife: Implications for Cardiovascular Prevention / K. M. Pencina, G. Thanassoulis, J. T. Wilkins [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 74(1). – P. 70–79.

219. Troponin as a cardiotoxicity marker in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy: A narrative review / R. Simoes, L. M. Silva, A. L. V. M. Cruz [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2018. – Vol. 107. – P. 989–996.
220. Update on cardiotoxicity of anti-cancer treatments / G. Rosa, L. Gigli, M. Tagliasacchi [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2016. – Vol. 46(3). – P. 264–284.
221. Vejpongsa, P. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities / P. Vejpongsa, E. Yeh // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64(9). – P. 938–945.
222. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues / ed. S. H. Swerdlow, E. Campo, N. L. Harris [et al.]. – revised 4th ed. – Lyon, France : International Agency for Research in Cancer (IARC), 2017. – 585 p.
223. Witteles, R. M. ESC cardio-oncology guidelines: a triumph-but are we overscreening? / R. M. Witteles, S. A. Reddy // *J. Am. Coll. Cardiol. CardioOnc.* – 2023. – Vol. 5. – P. 133–136.
224. Wrench, D. Stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma / D. Wrench, J. Gribben // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2008. – Vol. 22(5). – P. 1051–1079.