



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-144-153

УДК 616-006.441-085-06:616.12-07

EDN: YKJERL



Г.Р. Гиматдинова*, О.Е. Данилова, И.Л. Давыдкин,
О.А. Рубаненко, Т.Ю. Степанова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

АССОЦИАЦИЯ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ В ПРОЦЕССЕ ПРОГРАММНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

G.R. Gimatdinova*, O.E. Danilova, I.L. Davydkin,
O.A. Rubanenko, T.Y. Stepanova

Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Samara, Russia

Assessment of Clinical and Diagnostic Indicators of Cardiovascular Toxicity in Patients with Non-Hodgkin's Lymphomas in the Course of Programmatic Antitumor Therapy

Резюме

Цель исследования. Изучить ассоциацию клинико-диагностических показателей кардиоваскулярной токсичности у пациентов с неходжкинскими лимфомами, находящихся в процессе программной противоопухолевой иммунохимиотерапии. **Материалы и методы.** Проспективно было отобрано 72 пациента с подтвержденным диагнозом «индолентная неходжкинская лимфома», которым показано проведение противоопухолевого лечения по схеме R-CHOP. Пациенты были обследованы в два визита: V1 — на старте и V2 — после 6 курсов терапии. В процессе наблюдения пациенты были поделены на 2 группы: основную — с признаками сердечно-сосудистой токсичности (21 пациент, 16 (76,2 %) мужчин, средний возраст 55,2 (9,8) лет) и контрольную — без нее (51 пациент, 21 (41,2 %) мужчин, средний возраст 53,7 (13,6) лет. Кардиоваскулярная токсичность верифицировалась на основании сочетания жалоб с изменениями в сократительной способности миокарда: снижения фракции выброса левого желудочка >10 % от исходного уровня или в абсолютном выражении менее, чем 53 % и/или снижение продольной систолической деформации левого желудочка >12 % от исходного уровня. **Результаты.** По окончании основного лечения в обеих группах наблюдения отмечено статистически значимое увеличение QTc. Значимо менялось значение глобальной продольной систолической деформации левого желудочка у пациентов основной группы при одномоментном отсутствии ключевых сдвигов в отношении фракции выброса левого желудочка. Наиболее чувствительным лабораторным показателем кардиоваскулярной токсичности оказался NT-proBNP, концентрация которого статистически значимо увеличивалась у основной группы пациентов. **Заключение.** Расширение минимальной диагностической панели и комплексный подход к верификации кардиоваскулярной токсичности у пациентов онкогематологического профиля, получающих потенциально токсичную для сердечно-сосудистой системы терапию, позволит существенно улучшить показатели эффективности работы ключевых служб здравоохранения, снизить финансовые расходы на нивелирование осложнений и повысить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: кардиоваскулярная токсичность, кардиотоксичность, кардиоонкология, онкогематология, НХЛ

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

*Контакты: Гелия Рифкатовна Гиматдинова, e-mail: g.r.gimatdinova@samsmu.ru

*Contacts: Geliya R. Gimatdinova, e-mail: g.r.gimatdinova@samsmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7133-1689>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 09.02.2024 г.

Принята к публикации 25.03.2024 г.

Для цитирования: Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Давыдкин И.Л. и др. АССОЦИАЦИЯ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ В ПРОЦЕССЕ ПРОГРАММНОЙ ПРОТИВО-ОПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(2): 144-153. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-144-153. EDN: YKJERL

Abstract

Introduction. Standard antitumor immunochemotherapy used in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas has clinically significant cardiovascular toxicity for patients. Modern medicine of the XXI century dictates the need for oncological specialists to closely monitor the state of the cardiovascular system of patients with malignant neoplasms, expanding the diagnostic panel with regard to early verification at the stage of subclinical changes.

The purpose of the study. To study the association of clinical and diagnostic indicators of cardiovascular toxicity in patients with non-Hodgkin's lymphomas undergoing programmatic antitumor therapy. **Materials and methods.** 72 patients with a confirmed diagnosis of indolent non-Hodgkin's lymphoma were prospectively selected, who were shown to undergo antitumor treatment according to the R-CHOP scheme. The patients were examined in two visits: at the start and after 6 courses of therapy. During the follow-up, patients were divided into 2 groups: the main group with signs of cardiovascular toxicity (21 patients, 16 (76.2 %) men, average age 55.2 (9.8) years) and the control group without it (51 patients, 21 (41.2 %) men, average age 53.7 (13.6) years. Cardiovascular toxicity was verified based on a combination of complaints with changes in myocardial contractility: a decrease in the left ventricular ejection fraction >10 % from baseline or in absolute terms less than 53 % and/or a decrease in longitudinal systolic deformation of the left ventricle >12 % from baseline. **Results.** At the end of the main treatment, a statistically significant increase in QTc was noted in both follow-up groups. The value of global longitudinal systolic deformity of the left ventricle significantly changed in patients of the main group with the simultaneous absence of key shifts in relation to the ejection fraction of the left ventricle. The most sensitive laboratory indicator of cardiovascular toxicity was NT-proBNP, the concentration of which increased statistically significantly in the main group of patients. **Conclusion.** The expansion of the minimum diagnostic panel and an integrated approach to verifying cardiovascular toxicity in patients with oncohematological profile receiving potentially toxic therapy for the cardiovascular system will significantly improve the performance of key health services, reduce financial costs for leveling complications and improve the quality of life of patients.

Key words: cardiovascular toxicity, cardiotoxicity, cardiology, hematology, NHL

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 09.02.2024

Accepted for publication on 25.03.2024

For citation: Gimatdinova G.R., Danilova O.E., Davydkin I.L. et al. Assessment of Clinical and Diagnostic Indicators of Cardiovascular Toxicity in Patients with Non-Hodgkin's Lymphomas in the Course of Programmatic Antitumor Therapy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(2): 144-153. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-144-153. EDN: YKJERL

КТ — кардиоваскулярная токсичность, ЭКГ — электрокардиограмма, ТТЭ — трансторакальное эхокардиографическое исследование, НХЛ — неходжкинские лимфомы, стресс-ЭхоКГ — стресс-эхокардиографическое исследование, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ПД ЛЖ — продольная систолическая деформация левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа, ИМТ — индекс массы тела, КСР — конечно-систолический размер, КДР — конечно-диастолический размер, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП — объем левого предсердия, ВТ — дистальный диаметр выносящего тракта, ПП — объем правого предсердия

Введение

В современной медицине большое внимание уделяется разработке новых лекарственных препаратов, значительно улучшающих показатели общей выживаемости среди пациентов со злокачественными новообразованиями. Несмотря на расширение возможностей терапии онкологических заболеваний, некоторые соединения, применяемые в лечении пациентов целевой группы, оказывают токсический эффект на здоровые клеточные структуры и органы в целом. Наиболее распространенным нежелательным явлением среди всех противоопухолевых препаратов является кардиоваскулярная токсичность (КТ) [1]. При этом некоторые химиотерапевтические агенты воздействуют на сердечно-сосудистую систему очень ограниченно, а другие — достаточно широко, охватывая ионные каналы,

рецепторы и нейромедиаторы. В настоящее время активно изучаются разнообразные предикторы КТ: лабораторные, инструментальные, генетические. Для пациентов, находящихся в процессе противоопухолевой терапии, предусмотрено проведение базовой оценки работы сердечно-сосудистой системы путем регистрации электрокардиограммы (ЭКГ), трансторакального эхокардиографического исследования (ТТЭ), анализа некоторых лабораторных маркеров (высокочувствительные тропонины, натрийуретические пептиды и др.).¹

Число случаев впервые выявленных злокачественных новообразований в Российской Федерации в 2022 г. составило 624 835, среди которых на долю лимфатической и кроветворной ткани приходится 5,7 % [2]. Среди всех онкогематологических заболеваний значимое место занимают неходжкинские лимфомы (НХЛ),

¹ 2022 European Heart Journal, Volume 43, Issue 41, 1 November 2022, Pages 4229–4361, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>

которые, согласно статистическим данным 2020 года были верифицированы у 544 000 граждан во всем мире [3]. Для пациентов с установленным диагнозом НХЛ предполагается несколько вариантов лечения: применение стандартной программной химиотерапии, лучевая нагрузка на пораженные области, использование таргетных препаратов, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток или (чаще) сочетание нескольких предложенных вариантов.² Безусловно, в виду некоторых ограничений, (лекарственных и/или профессиональных) в регионах России широко распространена стандартная противоопухолевая иммуннохимиотерапия, которая состоит из комбинации нескольких лекарственных препаратов, каждый из которых по-своему влияет на работу сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования: изучить ассоциацию клинико-диагностических показателей кардиоваскулярной токсичности у пациентов с неходжкинскими лимфомами, находящихся в процессе программной противоопухолевой иммуннохимиотерапии.

Материалы и методы

Дизайн исследования

В период с января 2022 года по сентябрь 2023 года проведено исследование, которое было посвящено изучению ассоциации клинико-диагностических показателей кардиоваскулярной токсичности у пациентов с неходжкинскими лимфомами, находящихся в процессе программной противоопухолевой терапии. На базах Федерального Государственного Бюджетного Учреждения Высшего Образования «Самарский государственный медицинский университет» (ФГБОУ ВО «СамГМУ») Минздрава России и Государственного Бюджетного Учреждения Здравоохранения «Самарский областной клинический онкологический диспансер» (ГБУЗ «СО-КОД») реализовалось наблюдательное исследование «случай-контроль» с участием 72 пациентов с установленным диагнозом В-клеточная неходжкинская фолликулярная лимфома 1-2 цитологического типа, которым показано проведение 6 курсов иммуннохимиотерапии в режиме 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-й день. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; подтвержденный целевой диагноз с наличием показаний к терапии; неотягощенный сердечно-сосудистый анамнез; отрицательный результат стресс-эхокардиографического исследования (стресс-ЭхоКГ); подписанное добровольное информированное медицинское согласие. Критерии невключения: возраст младше 18 лет; наличие декомпенсированных сопутствующих патологий; терапия кардиотоксичными препаратами в анамнезе;

положительный результат стресс-ЭхоКГ. Критерии исключения: появление осложнений, не позволяющих использовать планируемые препараты; появление состояний и/или заболеваний, относящихся к критериям невключения; отказ пациента от дальнейшего обследования. Предварительно был проведен расчет размера выборки в программе MedCalc (версия 20.104, MedCalc Software Ltd). При ошибке первого рода 0,05 и ошибке второго рода 0,2 (мощности исследования 80 %) с учетом частоты выявления кардиотоксичности в популяции, равным 30 % и соотношении двух групп 1:2, размер выборки составил 72 пациента.

Все пациенты в ходе исследования были поделены на две группы: основную составили пациенты с проявлениями КТ (21 пациент, средний возраст 55,2 (9,8) (М (SD)) лет, из них мужчин — 16 (76,2 %)), контрольную — без сердечно-сосудистых осложнений (51 пациент, средний возраст 53,7(13,6) лет, из них 21 (41,2 %) мужчин). Согласно мнению Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности (2021), КТ верифицируется в случаях снижения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) >10 % от исходного уровня или в абсолютном выражении менее, чем 53 % и/или снижения продольной систолической деформации левого желудочка (ПД ЛЖ) >12 % от исходного уровня [4]. Пациенты с такими параметрическими показателями сократительной способности миокарда в сочетании с клиническими проявлениями были отнесены в основную группу пациентов. Исследование не предполагало детальное описание исходной клинической характеристики групп пациентов (включая анализ степени артериального давления) в виду демонстрации ограниченной части проводимой работы в рамках реализуемой клинической апробации. Общий период наблюдения за каждым пациентом составил 6 месяцев. Первичной конечной точкой считался факт развития КТ.

Методы исследования

Всем пациентам проводилось: сбор жалоб; проведение физикального осмотра; регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях на аппарате Fukuda FX-7102 (Япония, Fukuda Denshi Co.); выполнение ТТЭ с анализом ПД ЛЖ в положении лежа на боку через левый парастеральный и апикальный доступы на аппарате Mindray Resona I9 (Китай, Mindray)³; исследование предполагаемых лабораторных маркеров КТ (тропонин Т, креатинфосфокиназа, миоглобин, С-реактивный белок, общий холестерин, N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP)) в два этапа: до начала лечения, после 6 курсов терапии по завершению лечения. Учитывая отсутствие пациентов из умеренной, высокой и очень высокой группы риска возникновения КТ на этапе включения в исследование, целевые показатели в динамике оценивались по окончании основного лечения. Полученная информация регистрировалась в индивидуальной регистрационной карте.

² 2020 Клинические рекомендации по нозологии «Фолликулярная лимфома» https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/151_1

³ Отто, К. М. Клиническая эхокардиография: практическое руководство : перевод с английского / К. М. Отто ; под ред. М.М. Галагудзы, Т.М. Домницкой, М.М. Зеленикина, Т.Ю. Кулагинной, В.С. Никифорова, В.А. Сандрикова. Москва: Логосфера. 2019; 1352 с. ISBN 978-5-98657-064-8. EDN BUANUQ.

Этические аспекты

В представленном исследовании отражена ограниченная часть данных, полученных в ходе проведения клинической апробации, одобренной к реализации Министерством здравоохранения Российской Федерации от 2022 года «Метод раннего выявления кардиотоксичности у пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами». Все включенные в исследование пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики. Возможные риски от участия в исследовании одинаковы с пациентами, не включенными в исследование. Дополнительных рисков от участия в исследовании не предусмотрено.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM Statistics SPSS 26 версия (USA). Оценка данных произведена методами параметрической и непараметрической статистики. Количественные переменные представлялись в виде среднего арифметического и стандартного отклонения при подчинении закону нормального распределения (M (SD), медианы (Me), 25-го перцентиля и 75-го перцентиля при отклонении признака от нормального распределения, качественные показатели — в виде абсолютного числа пациентов 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 распределением, отличным от нормального, для связанных переменных двух групп — критерий Вилкоксона. Оценку значимости 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.

Построение модели проводилось с помощью бинарной логистической регрессии. Для оценки предсказательной способности модели рассчитывался коэффициент детерминации Найджелкерка, чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата, диагно-

стическая значимость, также проводился ROC-анализ с расчетом показателя AUC. Анализ взаимосвязи предикторов, вошедших в модель, с вероятностью исхода КТ представлен в виде отношения шансов и их 95 % доверительного интервала, рассчитывались как однофакторные ОШ (unadjusted — определялись с помощью однофакторной логистической регрессии), так и взаимно согласованные оценки (adjusted — на основе построенной многофакторной модели). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведено исследование, посвященное изучению ассоциации клинико-диагностических показателей кардиоваскулярной токсичности у пациентов с неходжкинскими лимфомами, находящихся в процессе программной противоопухолевой терапии по схеме R-CHOP. Все пациенты прошли этап верификации заболевания, соответствовали критериям включения и не имели признаков, которые относятся к перечню невключения. В таблице 1 представлены результаты сравнительного анализа групп с КТ и без данного осложнения по основным клиническим показателям.

Оценивая ключевые сравнительные характеристики в группах, было выявлено, что пациенты были сопоставимы по схеме потенциально кардиотоксичной терапии, возрасту и факту табакокурения ($p > 0,05$). Пациенты из основной группы, у которых в процессе лечения основного заболевания появились сердечно-сосудистые осложнения на этапе включения в исследование имели больший индекс массы тела ($p=0,015$), а также среди них чаще встречались мужчины ($p=0,007$).

Согласно анализу электрокардиографических показателей (таблица 2), выполненных в два этапа, зафиксирован более низкий уровень частоты сердечных сокращений (ЧСС) до инициации терапии в сочетании с его условным нарастанием в контрольной группе пациентов при одномоментном сохранении в пределах нормальных значений. Более значимые изменения наблюдались в отношении скорректированного интервала QT (QTc): увеличение его продолжительности в обеих группах наблюдения по окончании противоопухолевого лечения ($p=0,020$ и $p=0,014$ в группах соответственно). При анализе остальных параметров статистически значимых сдвигов не выявлено.

Таблица 1. Ключевая характеристика включенных в исследование пациентов
Table 1. Key characteristics of the patients included in the study

Показатель (indicator)	Основная группа (main group), n=21	Контрольная группа (control group), n=51	p — значение (p — value)
Возраст, полных лет / (Age, full years)*	55,2 (9,8)	53,7 (13,6)	0,597
ИМТ, кг/м² / (BMI, kg/m2)	24,2 (22,1;27,4)	22,1 (20,9;24,4)	0,015
Пол, м/ж, / (Floor, m/w.) n (%)	16 (76,2) / 5 (23,8)	21 (41,2) / 30 (58,8)	0,007
Курение / (Smoking), n (%)	10 (47,6) / 11 (52,4)	13 (25,5) / 38 (74,5)	0,095

Примечания. * — количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения M (SD)
Сокращения: ИМТ — индекс массы тела
Notes. * — quantitative features are presented in the form of an arithmetic mean and standard deviation M (SD)
Abbreviations: BMI — body mass index

Таблица 2. Результаты электрокардиографического исследования в исследуемых группах
Table 2. The results of electrocardiographic examination in the study groups

Показатель (indicator)	Основная группа (main group), n=21	Контрольная группа (control group), n=51	p — значение (p — value)
ЧСС до лечения, /мин / (HR before treatment, /min)	75,0 (69,0;84,0)	70,0 (59,0;75,0)	0,033
ЧСС после 6 курсов ИХТ, /мин / (HR after 6 courses of treatment, /min)	74,0 (68,0;90,0)	75,0 (62,0;81,0)	0,413
	p=0,0709	p=0,043	
PQ до лечения, мсек / (PQ before treatment, msec)	120,0 (100,0;150,0)	147,0 (110,0;190,0)	0,087
PQ через 6 месяцев лечения, мсек / (PQ after 6 months of treatment, msec)	110,0 (100,0;200,0)	160,0 (120,0;178,0)	0,232
	p=0,481	p=0,847	
QRS до лечения, мсек / (QRS before treatment, msec)	96,0 (90,0;100,0)	90,0 (80,5;100,0)	0,288
QRS через 6 месяцев лечения, мсек / (QRS after 6 months of treatment, msec)	90,0 (80,0;100,0)	90,0 (80,0;100,0)	0,775
	p=0,460	p=0,809	
QTc до лечения, мсек / (QTc before treatment, msec)	360,0 (245,0;411,0)	333,0 (218,0;384,5)	0,193
QTc через 6 месяцев лечения, мсек / (QTc after 6 months of treatment, msec)	411,0 (210,0;455,0)	345,0 (278,0;409,5)	0,139
	p=0,020	p=0,014	

Примечания. * — количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения M (SD)
Сокращения: ЧСС — частота сердечных сокращений; ИХТ — иммунохимиотерапия; PQ — интервал PQ; QRS — комплекс QRS; QTc — скорректированный интервал QT
Notes. * — quantitative features are presented in the form of an arithmetic mean and standard deviation M (SD)
Abbreviations: HR — heart rate; PQ — PQ interval; QRS — QRS complex; QTc — corrected QT interval

В таблице 3 представлены данные эхокардиографического исследования, полученные в ходе проведения ТТЭ. Сравнительный анализ до начала терапии показал, что в группе с КТ большее значение ($p < 0,05$) имели конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР), конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), объем левого предсердия (ЛП), дистальный диаметр выносящего тракта (ВТ), объем правого предсердия (ПП) по сравнению с группой без осложнения, при этом изучаемые параметры демонстрируют значения в пределах популяционной нормы⁴. По окончании противоопухолевой терапии основного заболевания через 6 месяцев наблюдения значимыми гемодинамическими показателями ($p < 0,05$) оставались КСР, КСО, ИММЛЖ, объем ЛП, дистальный диаметр ВТ, объем ПП. В дополнение к этому, важно отметить, что ПД ЛЖ статистически значимо ($p=0,003$ и $p=0,080$ в группах соответственно) снижалась в обеих группах наблюдения в результате лечения кардиотоксическими соединениями.

Показатели сократительной способности миокарда дополнялись проведением их прямого корреляционного анализа с потенциальными лабораторными маркерами КТ (таблица 4).

На старте терапии злокачественного новообразования, согласно результатам проведенного исследования, пациенты из основной группы наблюдения имели более высокий уровень общего холестерина, креатинфосфокиназы (КФК) и КФК (МВ), чем пациенты из группы контроля, однако значения оставались в пределах нормальных значений. Подобные изменения в основной группе наблюдения по окончании 6 курсов противоопухолевой терапии сохранялись в отношении общего холестерина и КФК (МВ). Также через 6 месяцев терапии наблюдалось статистически значимое

увеличение уровня NT-proBNP ($p=0,008$) в основной группе наблюдения.

Одним из способов оценки проявления КТ среди всех пациентов, включенных в исследование, являлся сбор жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы (таблица 5).

Поскольку основное разделение пациентов было основано на наличии признаков КТ, ключевые клинические проявления в статистически значимом количестве были в большей степени зарегистрированы в основной группе пациентов ($p < 0,05$). Статистических различий по группам в отношении тромботических событий получено не было.

Нами была разработана прогностическая модель для определения наличия КТ, возникающей на протяжении 6 месяцев в ходе терапии, в зависимости от клинико-диагностических факторов, оцененных до начала терапии, методом бинарной логистической регрессии. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 70,7% дисперсии наличия КТ определяются факторами, включенными в модель. Характеристики каждого из факторов представлены в таблице 6.

Пороговое значение логистической функции Р составило 50%. При значениях $P > 50\%$ определялся высокий риск развития КТ. При значениях $P < 50\%$ — низкий риск развития КТ. Чувствительность и специфичность модели при данном пороговом значении составили 66,7% и 94,1%, соответственно. Положительная прогностическая ценность — 82,4%, отрицательная прогностическая ценность — 87,3%. Диагностическая значимость — 86,1%.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза наличия КТ и значения логистической регрессионной функции, составила 0,948 (0,024) с 95% ДИ 0,900-0,995. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

⁴ https://scardio.ru/content/Guidelines/recommendations_structure_heart_2012.pdf

Таблица 3. Эхокардиографические показатели исследуемых пациентов
Table 3. Echocardiographic parameters of the studied patients

Показатель (indicator)	Основная группа (main group), n=21	Контрольная группа (control group), n=51	p — значение (p — value)
КСР до лечения, мм / (LVESD before treatment, mm)	32,1 (32,0;39,0)	30,0 (27,0;32,8)	0,001
КСР через 6 месяцев лечения, мм / (LVESD after 6 months of treatment, mm)	34,0 (31,0;39,0) p=0,686	30,0 (27,0;33,0) p=0,886	<0,001
КДР до лечения, мм / (LVEDD before treatment, mm)	49,0 (41,0;52,0)	45,0 (37,5;48,0)	0,03
КДР через 6 месяцев лечения, мм / (LVEDD after 6 months of treatment, mm)	46,0 (41,0;51,0) p=0,270	44,0 (40,0;47,0) p=0,229	0,135
ИММЛЖ до лечения, г/м ² / (LVMMI before treatment, g/m ²)	89,0 (77,0;100,0)	74,0 (66,0;79,0)	<0,001
ИММЛЖ через 6 месяцев лечения, г/м ² / (LVMMI after 6 months of treatment, g/m ²)	87,0 (75,0;102,0) p=0,431	72,0 (64,0;79,5) p=0,321	0,002
КДО до лечения, мл / (LVEDV before treatment, ml)	98,0 (90,0;114,0)	86,0 (71,0;97,0)	0,013
КДО через 6 месяцев лечения, мл / (LVEDV after 6 months of treatment, ml)	94,0 (77,0;110,0) p=0,244	87,0 (73,5;94,5) p=0,118	0,077
КСО до лечения, мл / (LVESV before treatment, ml)	59,0 (47,0;71,0)	44,0 (31,5;49,0)	0,001
КСО через 6 месяцев лечения, мл / (LVESV after 6 months of treatment, ml)	52,0 (38,0;70,0) p=0,211	41,0 (35,0;50,5) p=0,846	0,019
ФВЛЖ до лечения, % / (LVEF before treatment, %)	55,0 (52,0;63,0)	58,0 (53,0;63,0)	0,49
ФВЛЖ через 6 месяцев лечения, % / (LVEF after 6 months of treatment, %)	54,0 (45,0;61,0) p=0,217	57,0 (52,0;61,0) p=0,079	0,368
Объем ЛП до лечения, мл/м ² / (LA volume before treatment, ml/m ²)	32,0 (31,0;35,0)	29,0 (27,0;32,0)	0,002
Объем ЛП через 6 месяцев лечения, мл/м ² / (LA volume after 6 months of treatment, ml/m ²)	32,0 (30,0;33,0) p=0,039	27,0 (24,0;32,0) p=0,041	0,015
Проксимальный D ВТ до лечения, мм / (VROT2 before treatment, mm)	30,0 (29,0;33,0)	29,0 (27,0;32,0)	0,146
Проксимальный D ВТ через 6 месяцев лечения, мм / (VROT2 after 6 months of treatment, mm)	31,0 (28,0;34,0) p=0,835	29,0 (27,0;32,0) p=0,732	0,136
Дистальный D ВТ до лечения, мм / (VROT1 before treatment, mm)	25,0 (22,0;28,0)	22,0 (20,0;23,5)	0,002
Дистальный D ВТ через 6 месяцев лечения, мм / (VROT1 after 6 months of treatment, mm)	24,0 (22,0;28,0) p=0,875	22,0 (21,0;24,5) p=0,106	0,037
Объем ПП до лечения, мл/м ² / (RA volume before treatment, ml/m ²)	29,0(25,0;32,0)	24,0(21,0;27,0)	0,002
Объем ПП через 6 месяцев лечения, мл/м ² / (RA volume after 6 months of treatment, ml/m ²)	28,0(24,0;32,0) p=0,888	24,0(21,0;27,5) p=0,041	0,016
ЛА до лечения, мм рт.ст. / (PA before treatment, mmHg)	25,0 (22,0;28,0)	22,0 (17,0;27,0)	0,166
ЛА через 6 месяцев лечения, мм рт.ст. / (PA after 6 months of treatment, mmHg)	24,0 (21,0;31,0) p=0,590	22,0 (15,5;25,5) p=0,152	0,108
GLS LV до лечения, % / (GLS LV before treatment, %)	[21,1 (19,7;22,4)]	[21,0 (20,5;22,0)]	0,921
GLS LV через 6 месяцев лечения, % / (GLS LV after 6 months of treatment, %)	[17,0 (14,0;21,0)] p=0,003	[20,7 (19,0;21,5)] p=0,080	0,001

Примечания. * — количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения M (SD)
Сокращения: КСР — конечный систолический размер; КДР — конечный диастолический размер; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; КСО — конечный систолический объем; КДО — конечный диастолический объем; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ВТ — выносящий тракт; ПП — правое предсердие; GLS LV — global longitudinal strain, продольная систолическая деформация левого желудочка
Notes. * — quantitative features are presented in the form of an arithmetic mean and standard deviation M (SD)
Abbreviations: LVESD — left ventricular end- systolic diameter; LVEDD — left ventricular end- diastolic diameter; LVMMI — left ventricular mass index of the myocardium; LVEDV — left ventricular end- diastolic volume, LVESV — left ventricular end- systolic volume; LVEF — the ejection fraction of the left ventricle; LA — the left atrium; VROT1 — distal right ventricular outflow tract; VROT2 — proximal right ventricular outflow tract; RA — the right atrium; PA — pulmonary artery; GLS LV — global longitudinal strain, longitudinal systolic deformity of the left ventricle

Таблица 4. Лабораторные показатели работы сердечно-сосудистой системы
Table 4. Laboratory indicators of the cardiovascular system

Показатель (indicator)	Основная группа (main group), n=21	Контрольная группа (control group), n=51	p — значение (p — value)
Общий холестерин до лечения, ммоль/л / (Total cholesterol before treatment, mmol/l)	4,7(4,14;5,2)	4,1(3,41;4,45)	0,003
Общий холестерин через 6 месяцев лечения, ммоль/л / (Total cholesterol after 6 months of treatment, mmol/l)	5,2(4,4;7,9)	4,13(3,35;5,0)	0,002
	p=0,0110	p=0,030	
КФК до лечения, Ед/л / (CPK before treatment, Units/l)	110,0(97,0;114,0)	84,0(69,0;107,0)	0,033
КФК через 6 месяцев лечения, Ед/л / (CPK after 6 months of treatment, Units/l)	91,0(57,0;109,0)	75,0(59,5;92,5)	0,321
	p=0,022	p=0,008	
КФК(МВ) до лечения, Ед/л / (CPK (MB) before treatment, Units/l)	22,0(21,0;25,0)	16,0(12,0;21,0)	<0,001
КФК(МВ) через 6 месяцев лечения, Ед/л / (CPK (MB) after 6 months of treatment, Units/l)	22,0(21,0;31,0)	16,5(12,5;21,0)	0,002
	p=0,375	p=0,605	
Миоглобин до лечения, мкг/л / (Myoglobin before treatment, mcg/l)	47,0(37,0;51,0)	39,0(27,0;50,5)	0,152
Миоглобин через 6 месяцев лечения, мкг/л / (Myoglobin after 6 months of treatment, mcg/l)	50,0(34,0;67,0)	41,0(22,5;52,5)	0,107
	p=0,422	p=0,521	
Тропонин до лечения, пг/мл / (Troponin before treatment, pg/ml)	10,1(8,7;12,4)	10,9(7,07;14,9)	0,771
Тропонин через 6 месяцев лечения, пг/мл / (Troponin after 6 months of treatment, pg/ml)	10,5(7,18;31,2)	11,1(8,85;52,5)	0,724
	p=0,131	p=0,503	
СРБ до лечения, мг/л / (CRP before treatment, mg/l)	2,2(0,5;4,3)	3,1(1,06;5,35)	0,111
СРБ через 6 месяцев лечения, мг/л / (CRP after 6 months of treatment, mg/l)	2,5(1,1;5,2)	3,2(2,05;5,25)	0,581
	p=0,204	p=0,564	
NT-proBNP до лечения, мг/мл / (NT-proBNP before treatment, mg/ml)	77,0(67,0;109,0)	74,0(46,5;100,5)	0,301
NT-proBNP через 6 месяцев лечения, мг/мл / (NT-proBNP after 6 months of treatment, mg/ml)	154,0(73,0;765,0)	55,0(39,0;88,0)	<0,001
	p=0,008	p=0,237	

Примечания. * — количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения М (SD).
Сокращения: КФК — креатинфосфокиназа; КФК (МВ) — форма креатинкиназы, которая содержится в сердечной мышце; СРБ — С-реактивный белок;
NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа.
Notes. * — quantitative features are presented in the form of an arithmetic mean and standard deviation М (SD).
Abbreviations: CPK — creatine phosphokinase; CPK (MV) — a form of creatine kinase found in the heart muscle; CRP — C-reactive protein; NT-proBNP — N-terminal propeptide of the B-type natriuretic hormone.

Таблица 5. Клинические проявления кардиоваскулярной токсичности
Table 5. Clinical manifestations of cardiovascular toxicity

Показатель (indicator)	Основная группа (main group), n=21	Контрольная группа (control group), n=51	p — значение (p — value)
Перебои в работе сердца / Heart failure, n (%)	13 (61,9 %)	1 (2,0 %)	<0,001
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	17 (81,0 %)	2 (3,9 %)	<0,001
Отеки / Edema, n (%)	8 (38,1 %)	1 (2,0 %)	<0,001
Тромботические события / Thrombotic events, n (%)	3 (14,3 %)	1 (2,0 %)	0,072
Кардиалгии / Cardialgia, n (%)	11 (52,4 %)	1 (2,0 %)	<0,001
Гипотония / Hypotension, n (%)	4 (19,0 %)	0 (0,0 %)	0,006

Стандартная программная противоопухолевая терапия, применяемая в лечении пациентов с неходжкинскими лимфомами, как правило, оказывает максимальный негативный эффект на сердечно-сосудистую систему. В систематическом обзоре 2022 года Maria Adriely Cunha Lima и соавт., в котором было проанализировано 32 009 пациентов со злокачественными новообразованиями, зарегистрировано всего 2255 случаев (8,3 %) без КТ [5]. В работе Bin Lu и соавт. (2022),

проводивших оценку эффективности в отношении онкогематологической опухоли и влияние схемы (R)-CDOP на сердечно-сосудистую систему у пациентов с НХЛ, было выявлено, что частота КТ составила 7,45 % (доверительный интервал (ДИ) = 4,86 %-10,44 %) [6].
Поскольку возникновение таких нежелательных явлений приводит к необходимости редукции дозы лекарственных препаратов и, часто, утрате ответа на проводимое лечение, выявление субклинических изменений

Таблица 6. Характеристики связи предикторов с вероятностью КТ
Table 6. Characteristics of the relationship of predictors with the probability of CT

Предикторы Predictors	Однофакторный регрессионный анализ Single-factor regression analysis		Многофакторный регрессионный анализ Multivariate regression analysis	
	COR; 95 % ДИ COR; 95 % confidence interval	р-значение p-value	AOR; 95 % ДИ AOR; 95 % confidence interval	р-значение p-value
Пол / gender	4,570; 1,450-14,40	0,01		
ИМТ (BMI), / кг/м² kg/m²	1,140; 1,010-1,290	0,034	1,314; 1,074-1,609	0,007
Курение / Smoking	2,660; 0,920-7,690	0,072		
ОХ, ммоль/л / TC, mmol/l	2,770; 1,380-5,560	0,004	4,763; 1,427-15,90	0,011
КФК, Ед/л / KPC, Units/l	1,017; 1,001-1,034	0,041		
GLS LV, %	0,937; 0,727-1,208	0,616		
КСО, мл / LVESV, ml	1,088; 1,039-1,140	0,001	1,126; 1,044-1,213	0,002
КДО, мл / LVEDV, ml	1,028; 1,006-1,051	0,012		
КСР, мм / LVESD, mm	1,203; 1,067-1,357	0,003	1,296; 1,081-1,553	0,005
КДР, мм / LVESD, mm	1,087; 1,003-1,177	0,043		
ИММЛЖ, г/м² / LVMMI, g/m²	1,084; 1,036-1,135	0,001		
NT-proBNP, мг/мл / mg/ml	1,003; 0,991-1,014	0,657		
Тропонин, пг/мл / Troponin, pg/ml	0,996; 0,899-1,037	0,34		
КФК(МВ) / КРК(МВ)	1,160; 1,040-1,280	0,005		
ЧСС, /мин / HR, /min	1,047; 1,009-1,088	0,016		

Примечания. Сокращения: ИМТ — индекс массы тела; ОХ — общий холестерин; КФК — креатинфосфокиназа; GLS LV — global longitudinal strain, продольная систолическая деформация левого желудочка; КСО — конечный систолический объем; КДО — конечный диастолический объем; КСР — конечный систолический размер; КДР — конечный диастолический размер; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа; ЧСС — частота сердечных сокращений
Notes. Abbreviations: BMI — body mass index; TC — total cholesterol; KPC — creatine phosphokinase; GLS LV — global longitudinal strain, longitudinal systolic deformity of the left ventricle; LVESV — left ventricular end- systolic volume; LVEDV — left ventricular end- diastolic volume, LVESD — left ventricular end- systolic diameter; LVEDD — left ventricular end- diastolic diameter; LVMMI — left ventricular mass index of the myocardium; NT-proBNP — N-terminal propeptide of natriuretic hormone B-type; heart rate — heart rate

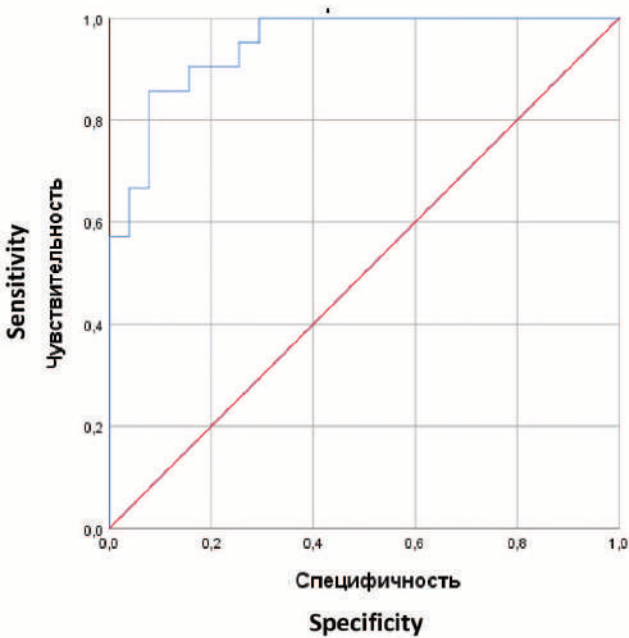


Рисунок 1. Чувствительность и специфичность модели
Figure 1. Sensitivity and specificity of the model

для обоснования последующего применения кардиопротективной стратегии, в настоящее время, остается, как никогда, актуальным. В зарубежной и отечественной литературе, на сегодняшний день, немало работ, посвященных попытке выявления прогностической значимости лабораторных, инструментальных и генетических предикторов КТ.

Одним из наиболее доступных и широко применяемых методов для выявления изменений в отношении сердечно-сосудистой системы у пациентов онкогематологического профиля, остается регистрация ЭКГ. Начиная с 90-х годов прошлого века было выявлено, что некоторые химиотерапевтические соединения существенно влияют продолжительность на QTс и вызывают фатальные нарушения ритма, включая внезапную коронарную смерть. В систематическом обзоре 2017 года, в котором проанализированы ЭКГ изменения у пациентов со злокачественными новообразованиями, получавших таргетную терапию, удлинение QTс >500 мс. зафиксировано у 5,4 % пациентов с КТ [7]. В настоящем исследовании, включающем 72 пациента с НХЛ, также зарегистрировано значимое удлинение QTс в процессе нарастания кумулятивной противоопухолевой дозы (с 360,0 (245,0; 411,0) до 411,0 (210,0; 455,0), где р=0,020 в основной и с 333,0 (218,0; 384,5) до 345,0 (278,0; 409,5), где р=0,014 в контрольной группе).

Стандартная ТТЭ с оценкой ФВ ЛЖ рекомендуется в качестве первой линии для скрининга КТ всеми текущими опубликованными руководствами по онкологии и кардиологии. Согласно крупной работе Ainsley Ryan Yan Bin Lee с соавт. (2023), число случаев абсолютного снижения ФВ ЛЖ на 10 % от исходного уровня или снижения ФВ ЛЖ ниже 50 % у пациентов, получающих лечение, включающее антрациклиновые антибиотики, составило 17 % (ДИ: 11-24;71 %) [8]. В исследовании 2019 года Теплякова А.Т. с соавт. среди 176 женщин с раком молочной железы (РМЖ), получающих антрациклиновые антибиотики в составе противоопухолевой

терапии, существенных изменений ФВ ЛЖ согласно ТТЭ по сравнению с исходными данными получено не было [9]. Нормальные значения ФВ ЛЖ также были зафиксированы у 40 пациенток с РМЖ на протяжении 6 месяцев наблюдения в отечественной работе ученых из ФГБНУ «Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» [10]. В настоящем исследовании, среди пациентов с НХЛ, проходивших терапию с доксорубицином, статистически значимых изменений в отношении ФВ ЛЖ на всем периоде наблюдения не получено.

Учитывая вариабельные показатели ФВ ЛЖ среди онкологических пациентов, а также интактность параметра до наступления необратимых изменений в миокарде, в современной медицинской литературе рекомендовано прибегать к более чувствительным методам диагностики КТ⁵. В настоящее время большие перспективы в отношении верификации субклинических проявлений сердечно-сосудистой токсичности демонстрирует анализ ПД ЛЖ. Исследование показателей сократительной способности миокарда у 1504 пациентов, получающих противоопухолевую терапию, демонстрировало, что снижение ПД ЛЖ на 10-15 % во время лечения является более информативным параметром для прогнозирования КТ по сравнению со стандартной оценкой ФВ ЛЖ [11]. Подобную гипотезу подтверждает крупный систематический обзор 21 исследования, в котором анализировались 1782 пациента с онкологическими заболеваниями, включая рак молочной железы, гематологические злокачественные новообразования или саркомы, получавших антрациклины с трастузумабом или без него [12]. Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, не демонстрируют критических отклонений от мировой медицинской литературы: у пациентов с НХЛ выявлено статистически значимое снижение уровня ПД ЛЖ в ходе проведения противоопухолевой иммунохимиотерапии (с $|21,1 (19,7;22,4)|$ до $|17,0 (14,0;21,0)|$, где $p=0,003$ в основной и с $|21,0 (20,5;22,0)|$ до $|20,7 (19,0;21,5)|$, где $p=0,080$ в контрольной группе пациентов).

В отношении диагностики КТ на основании лабораторных предикторов в настоящее время существует неоднозначное мнение. При исследовании отечественными учеными пациентов, получающих лечение антрациклиновыми лекарственными препаратами, в том числе 74 пациентов с неходжкинскими лимфомами, выявлено значимое увеличение концентраций тропонина I и NT-proBNP ($p < 0,0001$) [13]. Согласно зарубежным литературным данным доказано, что уровень NT-proBNP >900 пг/мл является маркером возникновения тяжелых сердечно-сосудистых событий у пациентов с неходжкинскими лимфомами [14]. Одновременно с этим существуют исследования, которые подтверждают высокую чувствительность NT-proBNP в отношении КТ, но не исключают, что существуют другие причины повышения уровня показателя, включая, фибрилляцию

предсердий и порок клапанов сердца [15]. В настоящей работе, в которой проводился анализ лабораторных показателей у пациентов с НХЛ и верифицированной КТ, наиболее чувствительным маркером в отношении выявления сердечно-сосудистой дисфункции выступает NT-proBNP: зафиксировано статистически значимое увеличение показателя с $77,0(67,0;109,0)$ мг/мл до $154,0(73,0;765,0)$ мг/мл, где $p=0,008$ в основной группе пациентов с КТ, получивших 6 курсов противоопухолевой иммунохимиотерапии.

В качестве ограничений настоящего исследования можно считать отсутствие прямого корреляционного анализа кардиопротективной стратегии и изменений лабораторно-инструментальных показателей; относительно небольшую выборку пациентов (в виду ограниченной когорты пациентов без отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза).

Выводы

Согласно проделанной работе, многофакторный регрессионный анализ пациентов с индолентным вариантом НХЛ показал, что некоторые общепринятые факторы риска возникновения сердечно-сосудистых событий до терапии потенциально кардиотоксическими соединениями остаются неизменными (пол, факт табакокурения, уровень общего холестерина, ИМТ). К тому же, увеличенные размеры КСО, КСР ЛЖ по данным ТТЭ, отражающие процессы ремоделирования миокарда, на старте противоопухолевой терапии, дополняют информацию о состоянии сердечно-сосудистой системы пациента, что позволяет профильному специалисту своевременно применить кардиопротективную тактику, даже у пациентов из группы низкого риска. В настоящее время вопрос ранней верификации КТ среди онкогематологических пациентов не теряет своей актуальности в виду необходимости повышения качества жизни пациентов, в особенности, в безрецидивный период. Исходя из полученных результатов для целевой группы пациентов необходимо расширить протокол диагностики кардиоваскулярных осложнений, дополнив его определением ПД ЛЖ и концентрации NT-proBNP. К тому же, комплексный подход к оценке состояния сердечно-сосудистой системы позволит выявлять изменения на этапе субклинических проявлений, своевременно применять кардиопротективную стратегию у пациентов со злокачественными новообразованиями, а также снизить смертность от неонкологических причин.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Гиматдинова Г.Р. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7133-1689>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретации данных

⁵ Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022) / И. Е. Чазова, Ф. Т. Агеев, А. В. Аксенова [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. — 2022. — № 1(38). — С. 6-79. — DOI 10.38109/2225-1685-2022-1-6-79. — EDN SIVDQT.

Данилова О.Е. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4322-0447>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретации данных, обоснование и написание рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания

Давыдкин И.Л. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0645-7645>): обоснование и написание рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи

Рубаненко О.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9351-6177>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретации данных

Степанова Т.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3477-1140>): обоснование и написание рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

Gimatdinova G.R. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7133-1689>): Concept and design development, data collection, analysis and interpretation

Danilova O.E. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4322-0447>): Concept and design development, data collection, analysis and interpretation, substantiation and writing of the manuscript, verification of critically important intellectual content

Davydkin I.L. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0645-7645>): Substantiation and writing of the manuscript, verification of critically important intellectual content, final approval for the publication of the manuscript

Rubanenko O.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9351-6177>): Concept and design development, data collection, analysis and interpretation

Stepanova T.Y. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3477-1140>): Substantiation and writing of the manuscript, verification of critically important intellectual content

Список литературы / References:

- Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020; 17(8): 474-502. doi: 10.1038/s41569-020-0348-1.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Москва, МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; 239.
Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2022. Moscow, P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2022; 239. [in Russian].
- Mafrá A, Laversanne M, Gospodarowicz M, et.al. Global patterns of non-Hodgkin lymphoma in 2020. *Int J Cancer.* 2022; 151(9): 1474-1481. doi: 10.1002/ijc.34163.
- Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26(9): 4703.
Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., et al. The agreed opinion of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular toxicity of antitumor therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021; 26(9): 4703. [in Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703.
- Lima M, Brito H, Mitidieri G. et.al. Cardiotoxicity in cancer patients treated with chemotherapy: A systematic review. *Int J Health Sci (Qassim).* 2022; 16(6): 39-46. ISSN: 1658-3639.
- Lu B, Shen L, Ma Y, et.al. Cardiovascular adverse events associated with cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and prednisone with or without rituximab ((R)-CDOP) in non-Hodgkin's lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 1060668. doi: 10.3389/fphar.2022.1060668.
- Porta-Sanchez A, Gilbert C, Spears D, et.al. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(12): e007724. doi: 10.1161/JAHA.117.007724.
- Lee A, Yau C, Low C, et al. Natural Progression of Left Ventricular Function following Anthracyclines without Cardioprotective Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2023; 15(2): 512. doi: 10.3390/cancers15020512.
- Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А. и др. Прогностическое значение биомаркеров предшественника мозгового натрийуретического пептида и растворимого Fas-лиганда в оценке риска кардиотоксичности антрациклиновой химиотерапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019; 18(1): 127-133. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-127-133
Teplyakov A.T., Shilov S.N., Popova A.A. and others. The prognostic value of biomarkers of the precursor of the brain natriuretic peptide and soluble Fas ligand in assessing the risk of cardiotoxicity of anthracycline chemotherapy. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2019; 18(1):127-133. [in Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-127-133.
- Сумин А.Н., Щеглова А.В., Слепынина Ю.С., и др. Оценка диастолической дисфункции левого желудочка при лечении пациентов раком молочной железы антрациклинами. *Acta biomedica scientifica.* 2022; 7(3): 121-133. doi: 10.29413/ABS.2022-7.3.13
Sumin A.N., Shcheglova A.V., Slepynina Yu.S., et al. Evaluation of left ventricular diastolic dysfunction in the treatment of breast cancer patients with anthracyclines. *Actabiomedica scientifica.* 2022; 7(3): 121-133. [in Russian]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.3.13.
- Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K, et.al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(25 Pt A): 2751-68. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.073.
- Oikonomou E, Kokkinidis D, Kampaktis P, et.al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2019; 4(10): 1007-1018. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2952.
- Эль-Хатиб М.А., Ватутин Н.Т. Характеристика морфофункциональных параметров сердца и биомаркеров повреждения миокарда у пациентов различных возрастных групп на фоне терапии антрациклиновыми антибиотиками. *Актуальные проблемы медицины.* 2021. 44 (4): 404-416.
El-Khatib M.A., Vatutin N.T. Characteristics of morphofunctional parameters of the heart and biomarkers of myocardial damage in patients of various age groups on the background of therapy with anthracycline antibiotics. *Current problems of medicine.* 2021. 44 (4): 404-416. [in Russian]. doi: 10.52575/2687-0940-2021-44-4-404-416.
- Gimeno E, Gomez M, Gonzalez J, et al. NT-proBNP: a cardiac biomarker to assess prognosis in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Res.* 2011; 35:715-20. doi: 10.1016/j.leukres.2011.01.018. Bojan A, Torok-Vistai T, Parvu A. Assessment and Management of Cardiotoxicity in Hematologic Malignancies. *Dis Markers.* 2021; 66:16265. doi: 10.1155/2021/6616265.
- Wieshammer S, Dreyhaupt J, Muller D, et.al. Limitations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart disease among cancer patients who present with cardiac or pulmonary symptoms. *Oncology.* 2016; 90(3): 143-150. doi: 10.1159/000443505.