



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-336-345

УДК 615.06, 616-006.441, 616.12-008

EDN: GZAQWX



Р.Ф. Гимранова, Г.Р. Гиматдинова, О.Е. Данилова,
И.Л. Давыдкин, О.А. Рубаненко

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

МАРКЕРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ТОКСИЧНОСТИ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ

R.F. Gimranova, G.R. Gimatdinova, O.E. Danilova,
I.L. Davydkin, O.A. Rubanenko

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

Markers Determining the Risk of Cardiovascular Toxicity Against the Background of Antitumor Immunochemotherapy

Резюме

Введение. Злокачественные новообразования занимают лидирующее место среди причин смертности населения. Несмотря на то, что противоопухолевое лечение способно значительно продлить жизнь пациентам онкологического профиля, оно продолжает оказывать токсический эффект на органы и системы. Не стали исключением пациенты с неходжкинскими лимфомами индолентного типа, получающие антрациклин-содержащие схемы терапии, которые являются ведущими режимами лечения в виду доступности с фармакологической и финансовой стороны на территории Российской Федерации. **Цель исследования.** Выявить клинические, лабораторные и инструментальные показатели, оцениваемые через 3 месяца лечения, определяющие риск развития сердечно-сосудистой токсичности на фоне 6-месячной противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP у пациентов с индолентным типом неходжкинских лимфом. **Материалы и методы.** На базах лечебных учреждений города Самара проводилось наблюдательное исследование «случай-контроль» за пациентами с диагнозом В-клеточная фолликулярная лимфома, которым показано проведение 6 курсов иммунохимиотерапии в режиме R-CHOP. Пациенты были разделены на две группы: основную $n=21$ (16 (76,2%) мужчин, средний возраст 55,2(9,8) лет) с верифицированной сердечно-сосудистой токсичностью и контрольную $n=51$ (21 (41,2%) мужчина, средний возраст 53,7(13,6) лет) без нее. В ходе лечения целевые показатели оценивались в 2 этапа: на старте и после 3 курсов терапии. В ходе лечения целевые показатели оценивались в два этапа: на старте и после трех курсов терапии. **Результаты.** На старте исследования пациенты с верифицированной сердечно-сосудистой токсичностью имели большие значения индекса массы тела (ИМТ), конечно-систолического размера (КСР), конечно-диастолического размера (КДР), конечно-систолического объема (КСО), конечно-диастолического объема (КДО), объема левого и правого предсердий, дистального диаметра выносящего тракта по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Также у пациентов с кардиоваскулярной токсичностью в процессе лечения статистически значимо удлинялся QTc с 360 (245,0; 411,0) до 412 (279,0; 450,0) мсек., $p=0,032$; увеличивалась концентрация N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP) с 77 (67,0; 109,0) до 110 (75,0; 222,0) мг/мл, $p=0,032$; а также снижалось значение продольной систолической деформации левого желудочка (ПД ЛЖ) с -21,1 (19,7; 22,4) до -17,7 (15,1; 21,0) %, $p=0,004$. **Заключение.** Расширение диагностических протоколов в рамках сердечно-сосудистой токсичности среди пациентов с В-клеточной фолликулярной лимфомой позволяет своевременно оптимизировать тактику ведения пациентов онкогематологического профиля.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая токсичность, кардиотоксичность, кардиоонкология, лимфомы, индолентные лимфомы

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

В настоящем исследовании представлена отселектированная часть данных клинической апробации, одобренной к реализации Министерством здравоохранения Российской Федерации от 2022 года «Метод раннего выявления кардиотоксичности у пациентов с индолентными неходжкин-

скими лимфомами» (№ 2021-1-3, опубликован 09.04.21, <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/protokoly-klinicheskoy-aprobatsii-realizuemye-protokoly-klinicheskoy-aprobatsii-2021-god-vzroslye/realizuemye-protokoly-klinicheskoy-aprobatsii-2021-god-vzroslye>). Все пациенты, включенные в настоящую работу, подписали информированное добровольное согласие.

Статья получена 16.11.2024 г.

Одобрена рецензентом 20.02.2025 г.

Принята к публикации 05.06.2025 г.

Для цитирования: Гимранова Р.Ф., Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е. и др. МАРКЕРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ТОКСИЧНОСТИ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(5): 336-345. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-336-345. EDN: GZAQWX

Abstract

Introduction. Malignant neoplasms occupy a leading place among the causes of death in the population. Despite the fact that antitumor treatment can significantly prolong the life of cancer patients, it continues to have a toxic effect on organs and systems. Patients with non-Hodgkin's lymphoma of the indolent type receiving anthracycline-containing therapy regimens, which are the leading treatment regimens due to their availability from the pharmacological and financial side in the Russian Federation, are no exception. **The purpose of the study.** To identify clinical, laboratory and instrumental indicators, assessed after 3 months of treatment, determining the risk of developing cardiovascular toxicity against the background of 6-month antitumor immunochemotherapy according to the R-CHOP scheme in patients with indolent type of non-Hodgkin's lymphomas. **Materials and methods.** An observational case-control study was conducted on the bases of medical institutions in Samara for patients diagnosed with B-cell follicular lymphoma, who were shown to undergo 6 courses of immunochemotherapy in the R-CHOP mode. The patients were divided into two groups: the main group n=21 (16 (76.2%) men, average age 55.2(9.8) years) with verified cardiovascular toxicity and the control group n=51 (21 (41.2%) men, average age 53.7(13.6) years) without her. During treatment, the targets were evaluated in two stages: at the start and after three courses of therapy. **Results.** At the start of the study, patients with verified cardiovascular toxicity had higher values of BMI, CDR, CDR, CDR, volume of the left and right atria, and distal diameter of the excretory tract compared with the control group ($p < 0.05$). Also, in patients with cardiovascular toxicity, the QTc significantly prolonged during treatment from 360 (245.0; 411.0) to 412 (279.0; 450.0) msec., $p=0.032$; the concentration of NT-proBNP increased from 77 (67.0; 109.0) to 110 (75.0; 222.0) mg/ml, $p=0.032$; and the value of GLS LV decreased from -21.1 (19.7; 22.4) to -17.7 (15.1; 21.0)%, $p=0.004$. **Conclusion.** The expansion of diagnostic protocols within the framework of cardiovascular toxicity among patients with B-cell follicular lymphoma allows timely optimization of management tactics for patients with oncohematological profile.

Key words: cardiovascular toxicity, cardiotoxicity, cardioncology, lymphomas, indolent lymphomas

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

This study presents a selected part of the data from a clinical trial approved for implementation by the Ministry of Health of the Russian Federation in 2022 "Method for early detection of cardiotoxicity in patients with indolent non-Hodgkin's lymphomas" (No. 2021-1-3, published on 04/09/21, <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/protokoly-klinicheskoy-aprobatsii-realizuemye-protokoly-klinicheskoy-aprobatsii-2021-god-vzroslye/realizuemye-protokoly-klinicheskoy-aprobatsii-2021-god-vzroslye>). All patients included in this work signed informed voluntary consent.

Article received on 16.11.2024

Reviewer approved 20.02.2025

Accepted for publication on 05.06.2025

For citation: Gimranova R.F., Gimatdinova G.R., Danilova O.E. et al. Markers Determining the Risk of Cardiovascular Toxicity Against the Background of Antitumor Immunochemotherapy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(5):336-345. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-336-345. EDN: GZAQWX

ССТ — сердечно-сосудистая токсичность; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ПД ЛЖ — продольная систолическая деформации левого желудочка; ТТЭ — трансторакальное эхокардиографическое исследование; ЭКГ — электрокардиограмма; NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа; ИМТ — индекс массы тела; QTc — скорректированный интервал QT, ЧСС — частота сердечных сокращений; КСР — конечно-систолический размер, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КДО — конечно-диастолический объем; КФК — креатинфосфокиназа

Введение

Злокачественные новообразования и заболевания сердечно-сосудистой системы представляют собой две ведущие причины смертности во всем мире. Совершенствование методов лечения, безусловно, увеличивает показатели продолжительности и качества жизни онкологических пациентов. Тем не менее, стремительно растет частота верификации осложнений противоопухолевого лечения. Одним из наиболее часто встречающихся побочных эффектов является сердечно-сосудистая токсичность (ССТ) [1].

Термин объединяет разнообразные нежелательные кардиоваскулярные явления, возникшие на фоне терапии основного заболевания [2]. Спектр сердечно-сосудистых эффектов противоопухолевых препаратов широк и представляет собой сердечную недостаточность, нарушения ритма, артериальную гипертонию, кардиомиопатию, воспалительные заболевания миокарда и клапанов, сосудистые события (артериальный тромбоз, венозная тромбоэмболия), ишемию миокарда (острый коронарный синдром, стенокардия) и др. [3]. ССТ во многом обусловлена воздействием не только на

опухолевые, но и на нормальные нецелевые клетки сердечно-сосудистой системы [4].

Молекулярные механизмы, с помощью которых лекарственная терапия приводит к нежелательным явлениям со стороны сердца, разнообразны. Клиническая вариабельность напрямую зависит от конкретного типа используемого агента. В основе патогенеза возникновения КВТ может лежать окислительный стресс, ингибирование топоизомеразы 2- β в кардиомиоцитах, воспаление, эндотелиальная дисфункция, апоптоз, нарушение Ca^{2+} -гомеостаза, митохондриальная дисфункция, повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), повышение уровня различных циркулирующих микрорибонуклеиновая кислота, изменение функции потенциалзависимых калиевых каналов и др. [3]. Глубокие знания об основных механизмах ССТ позволяют рано выявлять и управлять нежелательными явлениями [5]. Частота возникновения осложнений со стороны сердца диктует необходимость тщательного мониторинга и совместного подхода врачей нескольких специальностей к ведению целевых пациентов [6]. ССТ противораковых методов лечения является одной из главных проблем, которую необходимо решить [7].

Материалы и методы

Дизайн исследования

На базах лечебных учреждений города Самара (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Самарский областной клинический онкологический диспансер) проводилось наблюдательное исследование «случай-контроль» в период с января 2022 года по сентябрь 2023 года. Были изучены клинические, лабораторные и инструментальные маркеры развития ССТ на фоне противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP у пациентов с индолентным типом неходжкинских лимфом. В исследование было включено 72 пациента (37 (51,4%) мужчин, средний возраст 54,4 (11,2) лет) (21 пациент в основной группе, средний возраст 55,2 (9,8) лет, 16 (76,2%) мужчин; 51 пациент в контрольной группе, средний возраст 53,7 (13,6) лет, 21 (41,2%) мужчина), с установленным диагнозом В-клеточная неходжкинская фолликулярная лимфома 1-2 цитологического типа, которым показано проведение 6 курсов иммунохимиотерапии в режиме R-CHOP. Лечение проводилось с применением 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.

Длительность наблюдения за пациентами составила 180 (8) дней. Первичная конечная точка — выявление кардиотоксичности. Вторичные конечные точки — динамика лабораторных (NT-proBNP, тропонин) и инструментальных (ФВЛЖ, GLS) показателей.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; подтвержденный диагноз; наличие показаний к проведению противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP; неотягощенный сердечно-сосудистый анамнез; отрицательный результат стресс-эхокардиографического исследования (стресс-ЭхоКГ); подписанное добровольное информированное медицинское согласие.

Критерии невключения: возраст младше 18 лет; наличие любых сопутствующих патологий (в том числе, сердечно-сосудистых); положительный результат стресс-ЭхоКГ.

Критерии исключения: появление осложнений, не позволяющих использовать планируемые препараты в рамках противоопухолевой терапии по схеме R-CHOP; появление состояний и/или заболеваний, относящихся к критериям невключения; отказ пациента от дальнейшего обследования.

Цель исследования — выявить клинические, лабораторные и инструментальные показатели, оцениваемые через 3 месяца лечения, определяющие риск развития сердечно-сосудистой токсичности на фоне 6-месячной противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP у пациентов с индолентным типом неходжкинских лимфом.

Материалы и методы исследования

Все пациенты, включенные в исследование, были поделены на 2 группы: основную — пациенты с проявлениями ССТ, $n=21$ (средний возраст 55,2 (9,8) лет, из них мужчин 16 (76,2%), контрольную — без ССТ, $n=51$ (средний возраст 53,7 (13,6) лет, из них мужчин 21 (41,2%). Разделение пациентов на группы было проведено на основании следующих критериев: пациенты относились в основную группу наблюдения при снижении фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $>10\%$ от исходного уровня или в абсолютном выражении менее, чем 53% и/или снижении продольной систолической деформации левого желудочка (ПД ЛЖ) $>12\%$ от исходного уровня, что соответствует критериям ССТ Согласованного мнения российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению противоопухолевой терапии, 2021 [8]. Пациенты без нарушений сократительной способности миокарда по данным трансторакального эхокардиографического исследования (ТТЭ) были отнесены в контрольную группу.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; подтвержденный диагноз; наличие показаний к проведению противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP; неотягощенный сердечно-сосудистый анамнез; отрицательный результат стресс-эхокардиографического исследования (стресс-ЭхоКГ); подписанное добровольное информированное медицинское согласие.

Критерии невключения: возраст младше 18 лет; наличие любых сопутствующих патологий (в том

числе, сердечно-сосудистых); положительный результат стресс-ЭхоКГ.

Критерии исключения: появление осложнений, не позволяющих использовать планируемые препараты в рамках противоопухолевой терапии по схеме R-СНОР; появление состояний и/или заболеваний, относящихся к критериям не включения; отказ пациента от дальнейшего обследования.

Длительность наблюдения за пациентами составила 180 (8) дней. Первичная конечная точка — поиск факторов, ассоциирующихся с риском возникновения кардиотоксичности.

Для пациентов основной и контрольной групп предполагалось: сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания; проведение физикального осмотра; регистрация электрокардиограммы (ЭКГ); ТТЭ с оценкой ФВ ЛЖ и ПД ЛЖ; анализ ряда биохимических маркеров (общий холестерин, креатинфосфокиназа, миоглобин, тропонин Т, С-реактивный белок, натрийуретический гормон В-типа N-концевой пропептид (NT-proBNP)). Исследование проводилось в два этапа: до начала лечения и после трех курсов противоопухолевой химиотерапии. Полученная информация отражалась в индивидуальной регистрационной карте. ТТЭ в рамках исследования проводилась одним специалистом, прошедшим подготовку в области эхокардиографии на оборудовании Philips EPIQ CVx (Германия).

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия КВТ представлена в таблице 1.

В настоящем исследовании представлена отселектированная часть данных клинической апробации, одобренной к реализации Министерством здравоохранения Российской Федерации от 2022 года «Метод раннего выявления кардиотоксичности у пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами» (№ 2021-1-3, опубликован 09.04.21, <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/protokoly-klinicheskoy-aprobatsii/realizuemye-protokoly-klinicheskoy-aprobatsii-2021-god-vzroslye/realizuemye-protokoly-klinicheskoy-aprobatsii-2021-god-vzroslye>).

Все пациенты, включенные в настоящую работу, подписали информированное добровольное согласие.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS 26 версия (США, IBM SPSS Statistics 26.0.0.0). Оценка на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка ($n < 50$) или критерия Колмогорова-Смирнова ($n > 50$). Оценка данных произведена методами параметрической статистики при подчинении данных закону нормального распределения, и непараметрической статистики при отличии распределения от нормального. В зависимости от распределения количественные переменные представлялись в виде среднеарифметического и стандартного отклонения ($M (SD)$), медианы (Me), 25-го перцентиля и 75-го перцентиля ($Me(Q1;Q3)$) при распределении, отличном от нормального, качественные показатели — в виде абсолютного числа пациентов и доли ($n (%)$). 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 связанных переменных двух групп — критерий Вилкоксона. Оценка 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 осуществлялось с помощью бинарной логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) включенных показателей. Для расчетов чувствительности, специфичности, прогностической ценности, диагностической значимости модели проведен ROC-анализ.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия кардиотоксичности
Table 1. Clinical characteristics of patients depending on the presence of cardiotoxicity

Показатель / Indicator	Отсутствие кардиотоксичности Absence of cardiotoxicity (n=51)	Наличие кардиотоксичности The presence of cardiotoxicity (n=21)	p-value
Возраст, полных лет, M (SD). Age, full years, M (SD).	53,7 (13,6) *	55,2 (9,8) *	0,597
ИМТ, кг/м² Me (IQR) BMI, kg/m² Me (IQR)	22,1 (20,9;24,4)	24,2 (22,1;27,4)	0,015
Пол, м/ж, n (%) Floor, m/w n (%)	21 (41,2 %) / 30 (58,8 %)	16 (76,2 %) / 5 (23,8 %)	0,007
Курение, n (%) Tobacco, n (%)	13 (25,5 %) / 38 (74,5 %)	10 (47,6 %) / 11 (52,4 %)	0,095
Артериальная гипертензия, n (%) Arterial hypertension, n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,999
Ишемическая болезнь сердца, n (%) Coronary artery disease, n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,999
Заболевания дыхательной системы, n (%) Lung disease, n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,999

Примечания. Сокращения. ИМТ — индекс массы тела
Abbreviations. BMI is the body mass index

Результаты и обсуждение

Пациенты были сопоставимы по возрасту, гистологической морфологии заболевания, получаемой терапии, факту табакокурения (Табл.1). Согласно критериям включения / невключения / исключения, на старте терапии наблюдаемые пациенты не имели сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, требующих применение лекарственных препаратов. По итогу наблюдения, у пациентов с верифицированной КВТ исходно был зафиксирован больший уровень индекса массы тела (ИМТ). Среди включенных в исследование пациентов без ССТ чаще встречались женщины (30 (58,8 %) против 21 (41,2 %), $p=0,007$).

Лабораторные и инструментальные методы исследования были проведены дважды: до лечения, а также спустя 3 месяца лечения (что соответствует трем курсам противоопухолевого лечения). При сравнении электрокардиографических показателей (таблица 2) между группами, статистически значимые различия получены в отношении изменения скорректированного интервала QT (QTc). Его значение выше у пациентов с КВТ после 3 курсов лекарственной терапии ($p=0,032$). Согласно литературным данным, в экспериментальном исследовании George M Bodziock и соавт. (2023 год) зафиксировано, что у африканских зелёных мартышек, получавших доксорубицин (входящий в состав целевой противоопухолевой терапии у анализируемых пациентов) также статистически значимо увеличивается QT ($p=0,002$) и QTc ($p=0,009$) при одномоментном отсутствии существенных изменений в частоте сердечных сокращений (ЧСС) или продолжительности QRS ($p = 0,92$ и $p = 0,47$ соответственно) [9].

Эхокардиографические параметры пациентов (таблица 3) также демонстрировали статистически значимые расхождения при сравнении показателей между группами. Пациенты, у которых в процессе наблюдения, была верифицирована ССТ имели большие значения конечно-систолического размера (КСР) ($p=0,001$), конечно-диастолического размера (КДР) ($p=0,028$), конечно-систолического объема (КСО) ($p=0,001$), конечно-диастолического объема (КДО) ($p=0,013$) левого желудочка, объема левого и правого предсердий ($p=0,002$), дистальный диаметр выносящего тракта левого желудочка ($p=0,002$) на старте лечения. Сократительная способность оценивалась при анализе ФВ ЛЖ и ПД ЛЖ. Наибольшую диагностическую ценность при этом демонстрировал второй параметрический показатель. ПД ЛЖ у пациентов основной группы закономерно снижалась согласно проводимому лечению с $|21,1 (19,7;22,4)|$ до $|17,7 (15,1;21,0)|$ ($p=0,004$), что соответствует наличию ССТ.

Подобные изменения ПД ЛЖ в 2023 году описаны Liu Z и соавт. у пациенток с раком молочной железы через 3 месяца противоопухолевого лечения [10]. В исследовании Chang H. с соавт. (2021 г.) у пациентов с лимфомами, которые получили умеренные или низкие дозы лекарственной кардиотоксичной терапии, наблюдалось снижение сократительной способности миокарда по данным спекл-трекинг ТТЭ [11].

Важно отметить, что основным инструментальным методом исследования, на основании полученных результатов которого проходило деление пациентов на группы, являлась ТТЭ. Целенаправленная визуализационная оценка работы сердечно-сосудистой системы, которая подразумевает регистрацию количественных

Таблица 2. Электрокардиографические характеристики пациентов в зависимости от наличия кардиотоксичности
Table 2. Electrocardiographic characteristics of patients depending on the presence of cardiotoxicity

Показатель, Ме (IQR) / Indicator, Me (IQR)	Отсутствие кардиотоксичности Absence of cardiotoxicity (n=51)	Наличие кардиотоксичности The presence of cardiotoxicity (n=21)	p-value
ЧСС_V1, /мин HR_V1, /min	70,0 (59,0;75,0)	75,0 (69,0;84,0)	0,033
ЧСС_V2, /мин HR_V2, /min	74,0 (63,0;79,0)	74,0 (71,0;84,0)	0,155
	p=0,431	p=0,750	
PQ_V1, msec PQ_V1, msec	147,0 (110,0;190,0)	120,0 (100,0;150,0)	0,087
PQ_V2, msec PQ_V2, msec	144,0 (110,0;188,0)	140,0 (100,0;170,0)	0,260
	p=0,952	p=0,155	
QRS_V1, msec QRS_V1, msec	90,0 (80,5;100,0)	96,0 (90,0;100,0)	0,288
QRS_V2, msec QRS_V2, msec	90,0 (80,0;105,0)	95,0 (87,0;100,0)	0,370
	p=0,888	p=0,604	
QTc_V1, msec QTc_V1, msec	333,0(218,0;384,5)	360,0(245,0;411,0)	0,193
QTc_V2, msec QTc_V2, msec	342,0(265,5;411,0)	412,0(279,0;450,0)	0,032
	p=0,080	p=0,085	

Примечания. Сокращения. ЧСС — частота сердечных сокращений. V1 — до начала лечения, V2 — после 3 курсов противоопухолевого лечения по схеме R-CHOP.
QTc — скорректированный интервал QT
Abbreviations. Heart rate is the heart rate. V1 — before the start of treatment, V2 — after 3 courses of antitumor treatment according to the R-CHOP scheme.
QTc is the corrected QT interval

Таблица 3. Эхокардиографические параметры пациентов в зависимости от наличия кардиотоксичности

Table 3. Echocardiographic parameters of patients depending on the presence of cardiotoxicity

Показатель, Ме (IQR) / Indicator, Me (IQR)	Отсутствие кардиотоксичности Absence of cardiotoxicity (n=51)	Наличие кардиотоксичности The presence of cardiotoxicity (n=21)	p-value
KCP_V ₁ , мм ESD_V ₁ , mm	30,0 (27,0;32,8)	32,1 (32,0;39,0)	0,001
KCP_V ₂ , мм ESD_V ₂ , mm	29,0 (26,5;32,0)	35,0 (32,0;39,0)	<0,001
	p=0,581	p=0,669	
KDP_V ₁ , мм EDD_V ₁ , mm	45,0 (37,5;48,0)	49,0 (41,0;52,0)	0,028
KDP_V ₂ , мм EDD_V ₂ , mm	44,0 (39,0;47,0)	46,0 (40,0;51,0)	0,102
	p=0,012	p=0,131	
ИММЛЖ_V ₁ , г/м ² LVMI_V ₁ , g/m ²	74,0 (66,0;79,0)	89,0 (77,0;100,0)	<0,001
ИММЛЖ_V ₂ , г/м ² LVMI_V ₂ , g/m ²	72,0 (65,0;79,0)	81,0 (74,0;102,0)	0,002
	p=0,187	p=0,569	
KDO_V ₁ , мл EDVI_V ₁ , ml	86,0 (71,0;97,0)	98,0 (90,0;114,0)	0,013
KDO_V ₂ , мл EDVI_V ₂ , ml	84,0 (68,5;97,0)	98,0 (78,0;111,0)	0,052
	p=0,125	p=0,355	
KCO_V ₁ , мл ESV_V ₁ , ml	44,0 (31,5;49,0)	59,0 (47,0;71,0)	0,001
KCO_V ₂ , мл ESV_V ₂ , ml	44,0 (32,0;49,0)	55,0 (48,0;71,0)	0,001
	p=0,162	p=0,229	
ФВЛЖ_V ₁ , % LVEF_V ₁ , %	58,0 (53,0;63,0)	55,0 (52,0;63,0)	0,49
ФВЛЖ_V ₂ , % LVEF_V ₂ , %	57,0 (53,0;61,0)	53,0 (44,0;61,0)	0,133
	p=0,301	p=0,164	
Объем ЛП_V ₁ , мл/м ² LAV_V ₁ , ml/m ²	29,0 (27,0;32,0)	32,0 (31,0;35,0)	0,002
Объем ЛП_V ₂ , мл/м ² LAV_V ₂ , ml/m ²	29,0 (26,0;31,0)	32,0 (28,0;34,0)	0,013
	p=0,143	p=0,039	
Проксимальный D BT_V ₁ , мм PDOT BT_V ₁ , mm	29,0 (27,0;32,0)	30,0 (29,0;33,0)	0,146
Проксимальный D BT_V ₂ , мм PDOT BT_V ₂ , mm	29,0 (27,0;32,0)	31,0 (28,0;33,0)	0,323
	p=0,530	p=0,755	
Дистальный D BT_V ₁ , мм DDOT BT_V ₁ , mm	22,0 (20,0;23,5)	25,0 (22,0;28,0)	0,002
Дистальный D BT_V ₂ , мм DDOT BT_V ₂ , mm	22,0 (20,0;24,0)	24,0 (22,0;28,0)	0,004
	p=0,910	p=0,806	
Объем ПП_V ₁ , мл/м ² Объем ПП_V ₂ , ml/m ²	24,0 (21,0;27,0)	29,0 (25,0;32,0)	0,002
	25,0 (21,0;28,0)	27,0 (24,0;30,0)	0,091
	p=0,169	p=0,637	
ЛА_V ₁ , мм рт.ст. РА_V ₁ , mmHg	22,0 (17,0;27,0)	25,0 (22,0;28,0)	0,166
ЛА_V ₂ , мм рт.ст. РА_V ₂ , mmHg.	22,0 (14,5;26,5)	24,0 (21,0;29,0)	0,166
	p=0,514	p=0,702	
GLS LV_V ₁ , % GLS LV_V ₂ , %	-21,0 (20,5;22,0)	-21,1 (19,7;22,4)	0,921
	-21,5 (19,3;22,1)	-17,7 (15,1;21,0)	<0,001
	p=0,935	p=0,004	

Примечания. V₁ — до начала лечения, V₂ — после 3 курсов противоопухолевого лечения по схеме R-CHOP. КСР — конечно-систолический размер, КДС — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КДО — конечно-диастолический объем, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, D BT — диаметр выносящего тракта, ЛА — легочная артерия

Note. GLS LV — global longitudinal strain left ventricle, глобальная продольная систолическая деформация левого желудочка. V1 — before the start of treatment, V2 — after 3 courses of antitumor treatment according to the R-CHOP scheme. ESD — end-systolic dimension, ESV- end-systolic volume, EDVI — end-diastolic volume, EDD — end-diastolic dimension, LVMI — left ventricular mass index, LVEF — left ventricular ejection fraction, LA — left atrium, RA — right atrium, PDOT — proximal diameter outflow tract, DDOT — distal diameter outflow tract, PA — pulmonary artery

и качественных изменений, а также ее дополнение анализом GLS LV, обеспечивает высокую точность диагностики. При этом добавление в стандартный протокол методики спекл-трекинг позволяет врачам выявлять изменения в функции миокарда с большей чувствительностью, чем традиционные диастолические и систолические функциональные измерения, включая ФВ ЛЖ. Она позволяет оценивать деформацию миокарда как процентное изменение длины сегмента миокарда относительно его исходного уровня и скорости деформации (деформация за единицу времени). Оба показателя имеют потенциал для использования в диагностике и мониторинге субклинических изменений. Региональные и глобальные измерения деформации могут независимо предсказывать результаты не только у пациентов с установленной ССТ, но также и у пациентов с другими клиническими состояниями.

Лабораторные биомаркеры, которые были оценены дважды, отражены в таблице 4. Согласно полученным результатам, выявлено, что в группе пациентов с верифицированной ССТ на старте терапии значимо более высокие показатели общего холестерина, креатин-

фосфокиназы (КФК) и КФК МВ-фракции, где $p=0,003$, $p=0,033$ и $p<0,001$ соответственно. По окончании терапии зафиксирована статистически значимо большая концентрация миоглобина у пациентов с КБТ ($p=0,014$) по сравнению с пациентами без КБТ. Активную восприимчивость к токсическому эффекту на сердечно-сосудистую систему противоопухолевой терапии демонстрирует концентрация NT-proBNP. Биомаркер имел высокую статистическую значимость на протяжении всего исследования. NT-proBNP нарастал закономерно курсам проведенного кардиотоксического лечения в группе пациентов с ССТ с 77,0 (67,0;109,0) мг/мл до 110,0 (75,0;222,0) мг/мл. В работе Fei Fei Gong и соавт. (2021 г.) описаны случаи изменения уровня NT-proBNP при разнообразных вариантах злокачественных новообразований [12]. К тому же в исследовании 2024 года Ehrhardt MJ и соавторов, NT-proBNP предлагается использовать при прогнозировании риска возникновения кардиомиопатии, ассоциированной с применением противоопухолевой терапии у детей [13].

Нами была разработана прогностическая модель для определения наличия КБТ, возникающей на про-

Таблица 4. Лабораторные параметры в зависимости от наличия кардиотоксичности
Table 4. Laboratory parameters depending on the presence of cardiotoxicity

Показатель / Indicator	Отсутствие кардиотоксичности Absence of cardiotoxicity (n=51)	Наличие кардиотоксичности The presence of cardiotoxicity (n=21)	p-value
ОХ _{V1} , ммоль/л TC _{V1} , mmol/l	4,1 (3,41;4,45)	4,7 (4,14;5,2)	0,003
ОХ _{V2} , ммоль/л TC _{V2} , mmol/l	4,1 (3,19;4,75)	5,0 (4,14;5,5)	0,008
	p=0,955	p=0,542	
КФК _{V1} , Ед/л СРК _{V1} , Е/л	84,0 (69,0;107,0)	110,0 (97,0;114,0)	0,033
КФК _{V2} , Ед/л СРК _{V2} , Е/л	79,0 (64,0;99,0)	100,0 (71,0;112,0)	0,045
	p=0,076	p=0,339	
КФК(МВ) _{V1} , Ед/л СРК(МВ) _{V1} , Е/л	16,0 (12,0;21,0)	22,0 (21,0;25,0)	<0,001
КФК(МВ) _{V2} , Ед/л СРК(МВ) _{V2} , Е/л	15,0 (11,0;21,0)	21,0 (21,0;27,0)	0,001
	p=0,854	p=0,936	
Миоглобин _{V1} , мкг/л Myoglobin _{V1} , mkg/l	39,0 (27,0;50,5)	47,0 (37,0;51,0)	0,152
Миоглобин _{V2} , мкг/л Myoglobin _{V2} , mkg/l	36,0 (23,5;44,5)	49,0 (37,0;59,0)	0,014
	p=0,007	p=0,653	
Тропонин _{V1} , пг/мл Troponin _{V1} , pg/ml	10,9 (7,07;14,9)	10,1 (8,7;12,4)	0,771
Тропонин _{V2} , пг/мл Troponin _{V2} , pg/ml	11,2 (8,6;14,3)	12,2 (8,3;17,4)	0,295
	p=0,415	p=0,390	
С-РБ _{V1} , мг/л CRP _{V1} , mg/l	3,1 (1,06;5,35)	2,2 (0,5;4,3)	0,111
С-РБ _{V2} , мг/л CRP _{V2} , mg/l	3,0 (2,0;4,3)	1,7 (0,6;4,4)	0,068
	p=0,904	p=0,779	
NT-proBNP _{V1} , мг/мл	74,0 (46,5;100,5)	77,0 (67,0;109,0)	0,301
NT-proBNP _{V1} , mg/ml	57,0 (41,5;74,0)	110,0 (75,0;222,0)	<0,001
	p=0,019	p=0,032	

Примечания. V₁ — до начала лечения, V₂ — после 3 курсов противоопухолевого лечения по схеме R-CHOP. ОХ — общий холестерин, КФК — креатинфосфокиназа, С-РБ — С-реактивный белок, NT-proBNP — N-концевой пропептид В-типа натрийуретического гормона
Note. V1 — before the start of treatment, V2 — after 3 courses of antitumor treatment according to the R-CHOP scheme. ОН — total cholesterol, CK — creatine phosphokinase, C-RB — C-reactive protein, NT-proBNP — N-terminal propeptide of the B-type natriuretic hormone

тяжении 6 месяцев в ходе терапии по схеме R-CHOP, в зависимости от клинико-диагностических факторов, оцененных до начала терапии, методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100 \%$$
$$z = -7,009 - 0,763 * X_{GLS\ LV} + 0,204 * X_{КСО} - 0,052 * X_{КДО} + 0,326 * X_{КСР} + 0,012 * X_{NT-proBNP} - 0,034 * X_{тропонин} + 0,231 * X_{КФК(МВ)}, где$$

- P — наличие кардиотоксичности (%),

$X_{GLS\ LV}$ — значение глобальной продольной деформации, %,

$X_{КСО}$ — значение конечно-систолического объема, мл,

$X_{КДО}$ — значение конечно-диастолического объема, мл,

$X_{тропонин}$ — значение тропонина, пг/мл,

$X_{КФК(МВ)}$ — значение креатинфосфокиназы МВ-фракции, Ед/л,

$X_{КСР}$ — значение конечно-систолического размера, мм,

$X_{NT-proBNP}$ — натрийуретический пептид.

Таблица 5. Характеристики взаимосвязи предикторов модели, оцененных через 3 месяца, с вероятностью развития кардиотоксичности

Table 5. Characteristics of the relationship between the predictors of the model, evaluated after 3 months, and the likelihood of cardiotoxicity

Предикторы Predictors	Однофакторный регрессионный анализ Single-factor regression analysis		Multivariate regression analysis	
	COR; 95% ДИ COR; 95% CI	p-value	COR; 95% ДИ COR; 95% CI	p-value
Пол м/ж floor m/w	4,57; 1,45-14,4	0,01		
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m2	1,14; 1,01-1,29	0,034		
Курение Smoking	2,66; 0,92-7,69	0,072		
ОХ, ммоль/л ОХ, mmol/l	1,72; 1,09-2,73	0,02		
КФК, Ед/л СРК, Е/л	1,02; 1,003-1,037	0,019		
GLS, %	0,701; 0,573-0,859	0,001	0,466; 0,258-0,842	0,011
КСО, мл ESV, ml	1,078; 1,031-1,128	0,001	1,226; 1,055-1,425	0,008
КДО, мл EDVI, ml	1,025; 1,004-1,046	0,021	0,95; 0,895-1,008	0,088
КСР, мм ESD, mm	1,30; 1,115-1,515	0,001	1,385; 1,084-1,77	0,009
ИММЛЖ, г/м ² LVMI, g/m ²	1,065; 1,023-1,11	0,002		
КДР, мм EDD, mm	1,085; 0,995-1,18	0,055		
NT-proBNP, мг/мл	1,016; 1,005-1,027	0,004	1,012; 0,998-1,026	0,081
Тропонин, пг/мл Troponin, pg/ml	1,021; 0,975-1,068	0,382	0,966; 0,93-1,004	0,079
КФК(МВ), Ед/л СРК(МВ), Е/л	1,147; 1,04-1,265	0,006	1,259; 0,998-1,589	0,052
Миоглобин, мкг/л Myoglobin, mkg/l	1,037; 1,001-1,066	0,01		
ЧСС, /мин HR, /min	1,037; 0,996-1,080	0,08		

Примечания. ИМТ — индекс массы тела, ОХ — общий холестерин, КФК — креатинфосфокиназа, GLS LV — Left Ventricular Global Longitudinal Strain — продольная систолическая деформация левого желудочка, КСО — конечно-систолический объем, КДО — конечно-диастолический объем, КСР — конечно-систолический размер, КДС — конечно-диастолический размер, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой пропептид В-типа натрийуретического гормона, ЧСС — частота сердечных сокращений

Note. BMI — body mass index, ОХ — total cholesterol, CK — creatine phosphokinase, GLS LV — Left Ventricular Global Longitudinal Strain — longitudinal systolic deformity of the left ventricle, ESD — end-systolic dimension, ESV- end-systolic volume, EDVI — end-diastolic volume, EDD — end-diastolic dimension, LVMI — left ventricular mass index, HR — heart rate

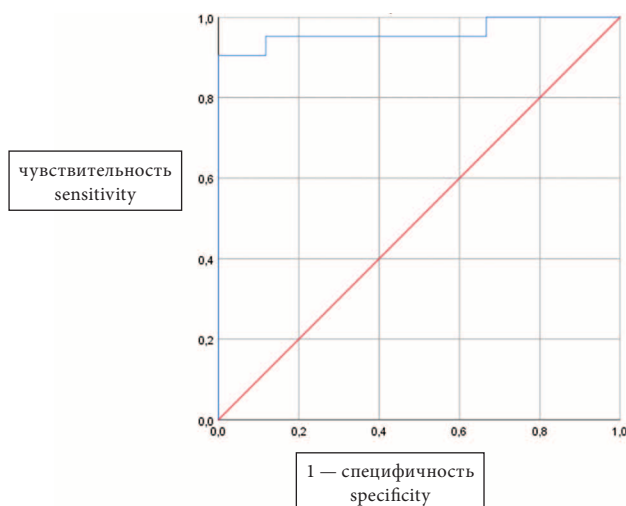


Рисунок 1. ROC-кривая риска наличия сердечно-сосудистой токсичности

Figure 1. ROC curve of risk of cardiotoxicity

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза наличия кардиотоксичности и значения логистической регрессионной функции, составила 0,963(0,032) с 95 % ДИ 0,901-1,0. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Похожая модель была представлена нами в научной рукописи в 2024 году (Гиматдинова и соавт.), в которой описаны результаты анализа данных пациентов на старте лечения и через 6 месяцев наблюдения (в настоящей работе оценка происходила через три месяца) [14]. Проект был пилотным и продемонстрировал хорошую статистическую значимость.

Важно отметить, что у большинства пациентов после 3-го курса противоопухолевой терапии выявлялись фенотипы КВТ, которые не требовали активной терапии. Однако одновременно с этим регистрировались единичные пациенты, требующие пересмотра дозы лекарственных противораковых соединений (редукция на 50 % или до иммунопрепарата в монорежиме) в виду возникновения нежелательных явлений другой категории (например, лекарственная цитопения, острое повреждение почек, синдром вторичного иммунодефицита и др.). Такие изменения могли способствовать получению статистически менее убедительных характеристик настоящей разработанной модели в сравнении с математической моделью 2024 года.

Заключение

Пациенты онкогематологического профиля, получающие противоопухолевое лечение, уязвимы в отношении возникновения сердечно-сосудистой дисфункции. Исследования ФВ ЛЖ и стандартных биомаркеров часто не позволяет своевременно выявлять нежелательные явления в процессе терапии. Расширение диагностических протоколов у пациентов с индолентным типом неходжкинских лимфом в рамках КВТ с добавлением анализа ПД ЛЖ и концентрации NT-proBNP способствует своевременной коррекции доз

противоопухолевых препаратов, назначению кардиопротективного лечения и улучшению качества жизни пациентов.

Вклад авторов:

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

Гимранова Р.Ф.: сбор и обработка данных, подготовка рукописи

Гиматдинова Г.Р.: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи

Данилова О.Е.: предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных

Давыдкин И.Л.: концепция и дизайн, окончательное одобрение рукописи

Рубаненко О.А.: концепция и дизайн, подготовка рукописи

Author Contribution:

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

Gimranova R.F.: data collection and processing, preparation of the manuscript

Gimatdinova G.R.: data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, preparation of the manuscript

Danilova O.E.: provision of research materials, analysis and interpretation of data

Davydkin I.L.: concept and design, final approval of the manuscript

Rubanenko O.A.: concept and design, preparation of the manuscript

Список литературы/ References:

- Емелина Е.И., Шуйкова К.В., Гендлин Г.Е. и др. Поражение сердца при лечении современными противоопухолевыми препаратами и лучевые повреждения сердца у больных с лимфомами. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009; 2 (2): 152-160.
Emelina E.I., Shuikova K.V., Gendlin G.E. et al. Heart damage in the treatment of modern antitumor drugs and radiation damage to the heart in patients with lymphomas. Clinical hematology. Basic research and clinical practice. 2009; 2-2: 152-160 [in Russian].
- Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли. 2019; 9 (3S2): 609-627. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-609-627.
Vitsenya M.V., Ageev F.T., Gilyarov M.Y. et al. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of anti-tumor drug therapy. Malignant tumors. 2019; 9 (3S2): 609-627. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-609-627 [in Russian].
- Pantazi D., Tselepis A.D. Cardiovascular toxic effects of antitumor agents: Pathogenetic mechanisms. Thromb Res. 2022; 213 (1): S95-S102. doi: 10.1016/j.thromres.2021.12.017.
- Barachini S., Ghelardoni S., Varga Z.V. et al. Antineoplastic drugs inducing cardiac and vascular toxicity — An update. Vascul Pharmacol. 2023; 153:107223. doi: 10.1016/j.vph.2023.107223.
- Nagy A., Borzsei D., Hoffmann A. et al. A Comprehensive Overview on Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Insights into the Underlying Inflammatory and Oxidative Mechanisms. Cardiovasc Drugs Ther. 2024; 16:22. doi: 10.1007/s10557-024-07574-0.
- Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О. и др. Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения — миф или реальность? Сибирский медицинский журнал. 2020; 35(1):13–21. doi: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21.

- Vasyuk Y.A., Shubenina E.Y., Novosel E.O. et al. Cardiac arrhythmias and conduction disorders as manifestations of cardiotoxicity of antitumor treatment — myth or reality? *Siberian Medical Journal*. 2020; 35(1):13-21. doi: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21 [in Russian].
7. Romitan D.M., Radulescu D., Berindan-Neagoe I. et. al. Cardiomyopathies and Arrhythmias Induced by Cancer Therapies. *Biomedicines*. 2020; 8(11):496. doi: 10.3390/biomedicines8110496.
 8. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(9):4703. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703.
Vasyuk Y.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 doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703 [in Russian].
 9. Bodziock GM, Melendez GC. Long-term QT prolongation in monkeys after doxorubicin administration at doses similar to breast cancer therapy. *Front Cardiovasc Med*. 2023; 10: 1247273. doi: 10.3389/fcvm.2023.1247273.
 10. Liu Z., Liu M., Zhong X. et al. Global longitudinal strain at 3 months after therapy can predict late cardiotoxicity in breast cancer. *Cancer Med*. 2023; 12(12):13374-13387. doi: 10.1002/cam4.6039.
 11. Chang H., Lee C., Su P. et.al. Subtle cardiac dysfunction in lymphoma patients receiving low to moderate dose chemotherapy. *Sci Rep*. 2021; 11(1):7100. doi: 10.1038/s41598-021-86652-x.
 12. Gong F.F., Cascino G.J., Murtagh G. et.al. Circulating Biomarkers for Cardiotoxicity Risk Prediction. *Curr Treat Options Oncol*. 2021; 22(6):46. doi: 10.1007/s11864-021-00845-0.
 13. Ehrhardt M.J., Liu Q., Mulrooney D.A. et al. Improved Cardiomyopathy Risk Prediction Using Global Longitudinal Strain and N-Terminal-Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Survivors of Childhood Cancer Exposed to Cardiotoxic Therapy. *J Clin Oncol*. 2024; 42(11):1265-1277. doi: 10.1200/JCO.23.01796.
 14. 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 противоопухолевой терапии. *Архив внутренней медицины*. 2024; 14(2): 144-153. doi: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-144-153.
Gimatdinova G.R., Danilova O.E., Davydkin I.L. et al. Association of clinical and diagnostic parameters of cardiovascular toxicity in patients with non-Hodgkin's lymphoma in the course of programmed antitumor therapy. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2024; 14(2): 144-153. doi: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-144-153 [in Russian].

Сведения об авторах:

Гимранова Регина Фаритовна — врач по медицинской профилактике научно-практического центра дистанционной медицины, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, E-mail: r.f.gimranova@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-6577-1255>.

Гиматдинова Гелия Рифкатовна  — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии № 2 с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, E-mail: g.r.gimatdinova@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7133-1689>.

Данилова Олеся Евгеньевна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, зав. отделением гематологии и химиотерапии № 2 с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток Клиники ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, E-mail: o.e.danilova@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4322-0447>.

Давыдкин Игорь Леонидович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой и клиникой госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, E-mail: i.l.davydkin@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0645-7645>.

Рубаненко Олеся Анатольевна — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, заведующий Центром доказательной медицины и биостатистики ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, Самара, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9351-6177>.

Author information

Regina F. Gimranova — physician for medical prevention at the scientific and practical center for distance medicine, clinical resident at the department of hospital therapy with courses in hematology and transfusiology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, E-mail: r.f.gimranova@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-6577-1255>.

Geliya R. Gimatdinova  — MD, PhD, Assistant of the Department of Hospital Therapy with Courses in Hematology and Transfusiology, Hematologist of the Department of Hematology and Chemotherapy No. 2 with the Block of Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, E-mail: g.r.gimatdinova@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7133-1689>.

Olesya E. Danilova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with Courses in Hematology and Transfusiology, Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Hematology and Chemotherapy No. 2 with the Block of Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, E-mail: g.r.gimatdinova@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7133-1689>. Department of Hematology and Chemotherapy No. 2 with the Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit of the Clinic of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, E-mail: o.e.danilova@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4322-0447>.

Igor L. Davydkin — MD, Professor, Head of the Department and Clinic of Hospital Therapy with Courses in Hematology and Transfusiology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, E-mail: i.l.davydkin@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0645-7645>.

Olesya A. Rubanenko — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with Courses in Hematology and Transfusiology, Head of the Center for Evidence-Based Medicine and Biostatistics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9351-6177>.

 — Автор, ответственный за переписку / Corresponding author