

Изучение динамики и прогностической взаимосвязи маркеров кардиотоксичности, эндотелиальной дисфункции, воспаления, диастолического ремоделирования левого желудочка у пациентов с лимфомами при длительном мониторинге

Соколова И. Я.¹, Муртузалиев Ш. М.¹, Маркин П. А.¹, Апполонова С. А.¹, Кулагина Т. Ю.², Жигулина О. А.², Хабарова Н. В.¹, Варзиева В. Г.¹, Беленков Ю. Н.¹, Ильгисонис И. С.¹

Цель. Изучить профиль и долгосрочную динамику рекомендованных маркеров кардиотоксичности (высокочувствительный тропонин I (вч-ТнI), N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP)), маркеров повреждения эндотелия (эндотелин-1 (ЭТ-1)), системного воспаления (С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6)) и структурно-функциональных характеристик левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с лимфомами через 12 мес. после начала полихимиотерапии (ПХТ); оценить взаимосвязь полученных данных.

Материал и методы. В исследовании приняли участие пациенты с впервые выявленными лимфомами (n=30): 18 мужчин (60%); средний возраст — 52 [36; 64] лет. Лимфома Ходжкина была установлена у 8 (26,7%) пациентов, неходжкинские лимфомы — у 22 (73,3%). Всем пациентам проводилась оценка лабораторных маркеров (вч-ТнI, NT-proBNP, ЭТ-1, СРБ, ИЛ-6) и параметров структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ с помощью эхокардиографии в режиме speckle tracking исходно и через 12 мес. от начала лечения.

Результаты. Через 12 мес. от начала ПХТ не было отмечено значимой динамики уровней вч-ТнI и NT-proBNP. Наблюдалось статистически значимое снижение уровней СРБ и ИЛ-6: с 5,94 [2,98; 34,00] мг/л до 1,31 [0,85; 5,98] мг/л (p=0,002) и с 12,20 [9,95; 12,75] пг/мл до 5,87 [4,7; 7,04] пг/мл (p=0,05), соответственно. Также отмечено значимое повышение медианного уровня ЭТ-1: 3,46 [2,39; 4,12] нг/мл исходно и 11,26 [7,02; 15,5] нг/мл через 12 мес. (p<0,001). При оценке морфофункциональных характеристик ЛЖ, по данным эхокардиографии, выявлена достоверная динамика параметров диастолической функции ЛЖ: снижение E/A (p<0,001), увеличение E/e' (p<0,001), увеличение времени изоволюмического расслабления ЛЖ (p<0,001) и индексированного объема левого предсердия (иОЛП) (p<0,001). Установлено наличие умеренных корреляционных связей между уровнем ЭТ-1 и значениями иОЛП (r=0,5; p=0,031), E/A (r=0,6; p=0,02). Анализ ROC-кривых продемонстрировал значимость исходного уровня ЭТ-1 в качестве предиктора снижения параметра E/A (AUC — 0,827±0,096; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,638-1,000) и глобальная продольная деформация ЛЖ (AUC — 0,747±0,094; 95% ДИ: 0,563-0,932) через 12 мес. наблюдения.

Заключение. Полученные данные позволяют говорить о формировании диастолической дисфункции (ДД) в течение первого года после инициации ПХТ у пациентов с лимфомами. Выявленная взаимосвязь между уровнем ЭТ-1 и параметрами нарушения диастолы позволяет рассматривать ЭТ-1 как потенциальный предиктор развития ДД ЛЖ у данных пациентов, обуславливает важность их мониторинга до и длительно после ПХТ. В рамках поиска наиболее эффективных методов профилактики и прогнозирования развития кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой терапии представляется целесообразным дальнейшее изучение взаимосвязи эндотелиальной дисфункции, ДД, хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ и других отдаленных сердечно-сосудистых событий у онкологических пациентов после лечения.

Ключевые слова: кардиоонкология, кардиоваскулотоксичность, эндотелиальная дисфункция, диастолическая дисфункция, системное воспаление, лимфомы.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия.

Соколова И.Я. — врач-гематолог высшей категории, гематологическое отделение Клиники госпитальной терапии им. А.А. Остроумова, кафедра госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-8884-1087, Муртузалиев Ш.М.* — ординатор по специальности "Гематология", кафедра госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0009-0001-8107-7557, Маркин П.А. — д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-2240-2903, Апполонова С.А. — к.м.н., кафедра госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-9032-1558, Кулагина Т.Ю. — д.м.н., зав. лабораторией электрофизиологии и нагрузочных тестов, ORCID: 0000-0001-6165-6474, Жигулина О.А. — лаборант лаборатории электрофизиологии и нагрузочных тестов, ORCID: 0000-0001-8118-2552, Хабарова Н.В. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-8843-2374, Варзиева В.Г. — м.н.с. лаборатории фармакокинетики и метаболизма анализа, ORCID: 0000-0002-9067-8717, Беленков Ю.Н. — д.м.н., профессор, академик РАН, кафедра госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-3014-6129, Ильгисонис И.С. — к.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-6817-6270.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): murtuzalievq@gmail.com

вч-ТнI — высокочувствительный тропонин I, ГПД — глобальная продольная деформация, ДИ — доверительный интервал, ДД — диастолическая дисфункция, ИЛ-6 — интерлейкин-6, КВТ — кардиоваскулярная токсичность, ЛЖ — левый желудочек, НХЛ — неходжкинские лимфомы, ПХТ — полихимиотерапия, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХЛ — Ходжкинская лимфома, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭТ-1 — эндотелин-1, ЭхоКГ — эхокардиография, E/A — отношение ранней и поздней скоростей диастолического митрального потока, E/e' — соотношение раннедиастолических скоростей митрального потока и смещения митрального кольца, LAV_{max} — indexed maximum left atrial volume (индексированный максимальный объем левого предсердия), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 09.05.2025

Рецензия получена 27.06.2025

Принята к публикации 15.09.2025



Для цитирования: Соколова И.Я., Муртузалиев Ш.М., Маркин П.А., Апполонова С.А., Кулагина Т.Ю., Жигулина О.А., Хабарова Н.В., Варзиева В.Г., Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С. Изучение динамики и прогностической взаимосвязи маркеров кардиотоксичности, эндотелиальной дисфункции, воспаления, диастолического ремоделирования левого желудочка у пациентов с лимфомами при длительном мониторинге. *Российский кардиологический журнал*. 2026;31(3):6386. doi: 10.15829/1560-4071-2026-6386. EDN: ZGAIVX

Changes and prognostic relationships of markers of cardiotoxicity, endothelial dysfunction, inflammation, and left ventricular diastolic remodeling in patients with lymphomas over long-term monitoring

Sokolova I. Ya.¹, Murtuzaliev Sh. M.¹, Markin P. A.¹, Appolonova S. A.¹, Kulagina T. Yu.², Zhigulina O. A.², Khabarova N. V.¹, Varzieva V. G.¹, Belenkov Yu. N.¹, Ilgisonis I. S.¹

Aim. To study the profile and long-term changes of recommended markers of cardiotoxicity (high-sensitivity troponin I (hs-TnI), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)), markers of endothelial dysfunction (endothelin-1 (ET-1)), systemic inflammation (C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6)) and left ventricular (LV) structural and functional characteristics in patients with lymphomas 12 months after the start of multiagent chemotherapy, as well as to evaluate the relationship between the obtained data.

Material and methods. The study included patients with newly diagnosed lymphomas (n=30) as follows: 18 men (60%); mean age — 52 [36; 64] years. Hodgkin lymphoma was diagnosed in 8 patients (26,7%), non-Hodgkin lymphomas — in 22 (73,3%). All patients underwent an assessment of laboratory markers (hs-TnI, NT-proBNP, ET-1, CRP, IL-6) and LV structural and functional parameters using speckle tracking echocardiography at baseline and 12 months after the start of treatment.

Results. After 12 months from the start of chemotherapy, no significant changes in the levels of hs-TnI and NT-proBNP were noted. A significant decrease in the levels of CRP and IL-6 was observed as follows: from 5,94 [2,98; 34,00] mg/L to 1,31 [0,85; 5,98] mg/L ($p=0,002$) and from 12,20 [9,95; 12,75] pg/ml to 5,87 [4,7; 7,04] pg/ml ($p=0,05$), respectively. A significant increase in the median ET-1 level was also noted as follows: 3,46 [2,39; 4,12] ng/ml initially and 11,26 [7,02; 15,5] ng/ml after 12 months ($p<0,001$). According to echocardiography data, reliable changes of the parameters of LV diastolic function were revealed: a decrease in E/A ($p<0,001$), an increase in E/e' ($p<0,001$), an increase in isovolumic relaxation time ($p<0,001$) and left atrial volume index (LAVI) ($p<0,001$). A moderate correlation was found between the ET-1 level and the LAVI ($r=0,5$; $p=0,031$) and E/A ($r=0,6$; $p=0,02$) values. ROC curve analysis demonstrated the significance of the baseline ET-1 level as a predictor of a E/A decrease (AUC — 0,827±0,096; 95% CI: 0,638-1,000) and LV global longitudinal strain (AUC — 0,747±0,094; 95% CI: 0,563-0,932) after 12-month follow-up.

Conclusion. The obtained data suggest the development of diastolic dysfunction (DD) during the first year after the initiation of chemotherapy in patients with lymphomas. The identified relationship between ET-1 levels and diastolic dysfunction parameters allows us to consider ET-1 as a potential predictor of LV DD in these

patients, necessitating their monitoring before and long-term after chemotherapy. In the context of the search for the most effective methods for preventing and predicting cardiovascular toxicity after antitumor therapy, it seems appropriate to further study the relationship between endothelial dysfunction, diastolic dysfunction, heart failure with preserved ejection fraction, and other long-term cardiovascular events in cancer patients after treatment.

Keywords: cardio-oncology, cardiovascular toxicity, endothelial dysfunction, diastolic dysfunction, systemic inflammation, lymphomas.

Relationships and Activities: none.

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ²Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia.

Sokolova I. Ya. ORCID: 0000-0002-8884-1087, Murtuzaliev Sh. M.* ORCID: 0009-0001-8107-7557, Markin P. A. ORCID: 0000-0002-2240-2903, Appolonova S. A. ORCID: 0000-0002-9032-1558, Kulagina T. Yu. ORCID: 0000-0001-6165-6474, Zhigulina O. A. ORCID: 0000-0001-8118-2552, Khabarova N. V. ORCID: 0000-0001-8843-2374, Varzieva V. G. ORCID: 0000-0002-9067-8717, Belenkov Yu. N. ORCID: 0000-0002-3014-6129, Ilgisonis I. S. ORCID: 0000-0001-6817-6270.

*Corresponding author: murtuzalievq@gmail.com

Received: 09.05.2025 **Revision Received:** 27.06.2025 **Accepted:** 15.09.2025

For citation: Sokolova I. Ya., Murtuzaliev Sh. M., Markin P. A., Appolonova S. A., Kulagina T. Yu., Zhigulina O. A., Khabarova N. V., Varzieva V. G., Belenkov Yu. N., Ilgisonis I. S. Changes and prognostic relationships of markers of cardiotoxicity, endothelial dysfunction, inflammation, and left ventricular diastolic remodeling in patients with lymphomas over long-term monitoring. *Russian Journal of Cardiology*. 2026;31(3):6386. doi: 10.15829/1560-4071-2026-6386. EDN: ZGAIVX

Несмотря на достижения в использовании современных методов скрининга, ранней диагностики и лечения онкологической патологии, наблюдается увеличение числа пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), ассоциированными с противоопухолевым лечением [1].

Согласно базе данных GLOBOCAN, представленной Международным агентством по изучению рака Всемирной организации здравоохранения, лимфомы занимают значимую часть в структуре первичной заболеваемости среди 36 различных видов злокачественных новообразований: 83 тыс. новых случаев Ходжкинской лимфомы (ХЛ) и >540 тыс. новых случаев неходжкинских лимфом (НХЛ) за 2020г; количество смертей за указанных промежутков составило >23 тыс. и ~260 тыс., соответственно [2]. В России распространенность ХЛ — 2,2 случая на 100 тыс. населения; НХЛ — 1,63% от общего числа онкологических заболеваний [3].

При долгосрочном мониторинге, несмотря на эффективное лечение, тяжесть состояния онкологиче-

ских больных нередко осложняется развитием и/или прогрессией ССЗ. Данный процесс может являться как самостоятельным, так и следствием кардиоваскулярной токсичности (КВТ) специфической противоопухолевой терапии [4]. Сердечно-сосудистые осложнения остаются одними из лидирующих причин смерти при длительном наблюдении за пациентами, перенесшими лимфому [5]. В этой связи, согласно Европейским клиническим рекомендациям по кардиоонкологии 2022г, всем пациентам, перенесшим противоопухолевое лечение, рекомендован отдаленный мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы. Кратность мониторинга определяется на основании стратификации пациентов по группам риска [6, 7].

На данный момент рекомендованными маркерами КВТ являются высокочувствительный тропонин I (вч-ТнI) и N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP). Однако для формирования более эффективной стратегии мониторинга онкологических пациентов после завершения противоопу-

Ключевые моменты

- У пациентов с лимфомами через 12 мес. после инициации противоопухолевой терапии отмечается развитие/прогрессия эндотелиальной дисфункции и формирование диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ).
- Установлена статистически значимая взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией и параметрами диастолической функции ЛЖ у пациентов с лимфомами после полихимиотерапии (ПХТ).
- Вероятной представляется этиология и/или прогностическая взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений диастолической функции ЛЖ у пациентов после перенесенной ПХТ.
- Повышение уровня эндотелина-1 до начала ПХТ может обсуждаться в качестве предиктора развития ДД ЛЖ у пациентов с лимфомами в течение 12 мес. от инициации противоопухолевого лечения.

Key messages

- In patients with lymphomas, the development/progression of endothelial dysfunction and the development of left ventricular (LV) diastolic dysfunction (DD) are observed 12 months after initiation of antitumor therapy.
- A significant relationship between endothelial dysfunction and LV diastolic function parameters has been established in patients with lymphomas after multiagent chemotherapy.
- An etiology and/or prognostic relationship between endothelial dysfunction and impaired LV diastolic function in patients after chemotherapy appears probable.
- An increase in endothelin-1 levels before chemotherapy can be considered as a predictor of LV DD in patients with lymphomas within 12 months of initiation of antitumor therapy.

холевого лечения одной из наиболее актуальных задач кардиоонкологии остается поиск новых, более ранних биомаркеров КВТ противоопухолевой терапии [6, 7].

Оценка эндотелиальной дисфункции (ЭД) является потенциально эффективным методом детекции КВТ, индуцированной химиотерапией. В этой связи маркер повреждения эндотелия, эндотелин-1 (ЭТ-1), представляет особый научно-клинический интерес. Известно, что повреждение клеток эндотелия приводит к развитию каскада реакций с высвобождением ЭТ-1. ЭД потенциально может способствовать ремоделированию коронарного русла с последующей вазоконстрикцией, метаболическими нарушениями с дисфункцией миокарда левого желудочка (ЛЖ) и дальнейшим развитием сердечной недостаточности (СН), ассоциированной с противоопухолевым лечением [8].

В рамках исследований патологических механизмов ССЗ особое внимание уделяют маркерам системного воспаления, в частности: С-реактивному белку (СРБ), интерлейкину-6 (ИЛ-6). В исследовании CANTOS было показано, что подавление провоспалительных реакций ведет к статистически значимому снижению частоты развития сердечно-сосудистых осложнений [9]. Воспаление рассматривается в качестве потенциального механизма развития КВТ, в связи с чем оценка маркеров воспаления может стать эффективным методом дополнительной оценки риска ее развития [10].

Материал и методы

В одноцентровое проспективное исследование было включено 30 пациентов в возрасте старше 18 лет

с впервые выявленной лимфомой, подтвержденной гистологическим, иммуногистохимическим, цитогенетическим методами. В критерии включения также входили: отсутствие ранее проводимой полихимио-и/или лучевой терапии по поводу других онкологических заболеваний. Основные критерии не включения: наличие другого онкологического заболевания, противоопухолевого лечения в анамнезе; ишемическая болезнь сердца, хроническая СН; эпизоды острого нарушения мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атаки в течение 3 мес. до начала исследования; другие хронические неинфекционные заболевания в стадии декомпенсации. Критерии исключения: низкая комплаентность и отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, соответствие критериям не включения, летальный исход. Исследование проводилось на базе гематологического отделения Университетской клинической больницы № 1 Сеченовского Университета.

Всем пациентам было проведено 6 курсов рекомендованной полихимиотерапии (ПХТ), что соответствовало периоду в среднем 6 мес. Оценка лабораторных и инструментальных параметров проводилась исходно и через 12 мес. от момента начала первого курса. У 86,7% (n=26) пациентов курсы ПХТ включали антрациклиновые антибиотики, средняя кумулятивная доза которых составила: 300 [285; 360] мг после 3 курсов, 570 [555; 585] — после 6 курсов, что соответствует критериям кардиотоксической дозы [6].

Всем пациентам исходно и через 12 мес. от начала ПХТ проводилась оценка лабораторных маркеров в сыворотке крови иммуноферментным методом (вч-ТnI, NT-proBNP, ЭТ-1, СРБ, ИЛ-6) и трансто-

ракальная эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой глобальной продольной деформации (ГПД) ЛЖ методом speckle-tracking. Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программы SPSS Statistics (MacOS). Статистическая обработка данных включала несколько этапов. На первом этапе был проведён описательный анализ: категориальные переменные представлены в виде частот и процентов. Для сравнения значений показателей между двумя временными точками применялись статистические тесты для связанных выборок: t-тест Стьюдента с проверкой различий средних для нормально распределённых переменных и тест Вилкоксона с проверкой различий медиан для переменных с отклонением от нормального распределения. Также была проведена корреляционная оценка взаимосвязей между количественными переменными с использованием коэффициента Пирсона. Для оценки прогностической значимости исходного уровня ЭТ-1 был выполнен анализ ROC-кривых. Во всех статистических проверках использовался 95% доверительный интервал (ДИ) в качестве критерия значимости.

Исследование проводилось в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Все 30 пациентов завершили исследование; случаев исключения из исследования не было. Средний возраст пациентов составил 52 [36; 64] лет. В выборке преобладали мужчины (n=18; 60%). У 26,7% (n=8) пациентов был установлен диагноз ХЛ, у 73,3% (n=22) — один из вариантов НХЛ. На момент включения в исследование у части пациентов были зарегистрированы сопутствующие ССЗ и их факторы риска (табл. 1). Всем пациентам был оценен исходный КВТ-риск, согласно актуальным клиническим рекомендациям [8], для решения вопроса о необходимости инициации/интенсификации кардиопротективной терапии: низкий риск регистрировался у 15 (50%) пациентов, промежуточный — у 13 (43,3%), высокий — у 2 (6,7%) пациентов.

Часть пациентов исходно получала медикаментозную терапию по поводу сопутствующей кардиологической патологии. После окончания ПХТ (6 курсов = 6 мес.) наблюдалось увеличение количества пациентов, принимающих медикаментозную терапию. В таблице 2 продемонстрированы данные об исходной кардиальной терапии пациентов и ее изменениях после 6 курсов ПХТ, сохраняющейся и через 12 мес. после начала ПХТ.

Через 12 мес. от начала ПХТ клинических признаков КВТ, согласно критериям Европейских клинических рекомендаций, отмечено не было [6, 7].

Таблица 1

Распределение основных факторов риска развития ССЗ у пациентов на момент верификации онкогематологического диагноза

Факторы риска	До начала ПХТ
Возраст, лет	52 [36; 64]
Пол, n (%)	М — 18 (60,0); Ж — 12 (40,0)
ИМТ, кг/м ² (N 18,5-25,0)	24,7 [22,1; 28,2]
ППТ, м ²	1,94 [1,86; 2,02]
Ожирение, n (%)	5 (16,7)
Курение, n (%)	9 (30,0)
СД 2 типа, n (%)	4 (13,3)
Дислипидемия, n (%)	5 (16,7)
Артериальная гипертензия, n (%):	
I степень	11 (36,7)
II степень	6 (20)
III степень	3 (10)
III степень	2 (6,67)
Семейный анамнез ССЗ	7 (23,3)
Шкала SCORE2, средний %	10,4

Сокращения: Ж — женщины, ИМТ — индекс массы тела, М — мужчины, ППТ — площадь поверхности тела, ПХТ — полихимиотерапия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Биомаркеры повреждения и дисфункции миокарда (вч-ТнI, NT-proBNP) не проявили значимую динамику через 12 мес. в отличие от маркеров системного воспаления — статистически значимое снижение уровня СРБ (p=0,002) и ИЛ-6 (p=0,05) через 12 мес. после ПХТ. Также было отмечено значимое повышение медианного уровня ЭТ-1. Подробные данные о динамике лабораторных показателей представлены в таблице 3.

Динамика морфофункциональных параметров сердца, оцененных с помощью ЭхоКГ, представлена в таблице 4. Статистически значимого снижения уровня фракции выброса ЛЖ в исследуемой группе в конечной точке выявлено не было.

Медианный показатель ГПД ЛЖ, оцененный с помощью ЭхоКГ в режиме speckle tracking, статистически значимо изменился на 10,18%: с -17,63 [-16,6; -18,66] исходно до -15,84 [-15,07; -16,6] в конечной точке (p=0,014). Умеренное, хотя и статистически достоверное снижение этого показателя, отражающего динамику биомеханической функции миокарда, однако, не соответствует критериям асимптомной КВТ, представленным в Европейских клинических рекомендациях по кардиоонкологии 2022 г.

Через 12 мес. после ПХТ были продемонстрированы достоверные изменения показателей диастолической функции ЛЖ: снижение соотношения ранней и поздней скоростей диастолического митрального потока (E/A), увеличение соотношения раннедиастолических скоростей митрального потока и смещения митрального кольца (E/e'), увеличение времени изо-

Таблица 2

Изменения кардиальной терапии у исследуемых пациентов в динамике

Класс препаратов	Число пациентов, принимающих препараты указанных групп, n (%)			P ₁ -P ₂ /P ₁ -P ₃
	До начала ПХТ (точка 1)	После 6 курсов ПХТ (точка 2)	Через 12 мес. от начала ПХТ (точка 3)	
Ингибиторы АПФ/БРА, n (%)	8 (26,7)	22 (73,3)	22 (73,3)	<0,001
Бета-адреноблокаторы, n (%)	3 (10)	18 (60)	18 (60)	0,005
Статины, n (%)	2 (6,7)	13 (43,3)	13 (43,3)	0,003
Гипогликемические препараты, n (%)	4 (13,3)	10 (33,3)	10 (33,3)	0,043
БМКК, n (%)	4 (13,3)	12 (40)	12 (40)	0,014
Тиазидные диуретики, n (%)	6 (20)	17 (56,7)	17 (56,7)	0,003

Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, ПХТ — полихимиотерапия.

Таблица 3

Динамика уровня исследуемых специфических лабораторных показателей через 12 мес. после ПХТ

Показатель	До начала ПХТ	Через 12 мес. от начала ПХТ	p
NT-proBNP (Н <125 пг/мл)	57,37 [48,0; 66,73]	94,44 [64,03; 124,85]	0,022
вч-ТнI (Н <5 нг/л)	2,85 [2,72; 2,98]	3,44 [2,72; 3,44]	0,121
СРБ (Н <5 мг/л)	5,94 [2,98; 34,00]	1,31 [0,85; 5,98]	0,002
ИЛ-6 (Н <5 пг/мл)	12,20 [9,95; 12,75]	5,87 [4,7; 7,04]	0,05
ЭТ-1 (Н 0,5-1,5 нг/мл)	3,46 [2,39; 4,12]	11,26 [7,02; 15,5]	<0,001

Сокращения: вч-ТнI — высокочувствительный тропонин I, СРБ — С-реактивный белок, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ПХТ — полихимиотерапия, ЭТ-1 — эндотелин-1, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 4

Динамика морфофункциональных параметров миокарда по результатам трансторакальной ЭхоКГ в режиме speckle-tracking через 12 мес. после ПХТ

Показатель	До начала ПХТ	Через 12 мес. от начала ПХТ	p
ФВ ЛЖ (Н ≥55%)	61,71 [60,3; 63,11]	61,1 [59,63; 62,57]	0,570
КСР ЛЖ (Н 2,8-3,8 см)	3,1 [2,9; 3,2]	3,16 [2,55; 3,77]	0,718
КДР ЛЖ (Н 3,9-5,9 см)	4,77 [4,54; 4,99]	4,41 [4,17; 4,65]	0,012
тЗС ЛЖ (Н ≤1,0 см)	0,9 [0,9; 1,0]	1,0 [0,87; 1,13]	0,470
тМЖП ЛЖ (Н ≤1,0 см)	1,0 [0,9; 1,0]	1,06 [0,89; 1,23]	0,087
ГПД ЛЖ (Н <-20%)	-17,63 [-16,6; -18,66]	-15,84 [-15,07; -16,6]	0,014
Циркулярная деформация (Н -20,9; -27,8%)	-14,1 [-11,3; -16,5]	-12,54 [-10,56; -14,74]	0,542
Продольная деформация (Н -35,1; -59,0%)	-45,66 [-34,30; -57,02]	47,09 [-35,53; -58,65]	0,417
Е/А (Н 1-1,5)	1,28 [1,12; 1,44]	0,96 [0,87; 1,06]	<0,001
Е/е' (Н <8)	8,31 [7,73; 8,89]	10,825 [9,78; 11,82]	<0,001
ВИВР ЛЖ (Н 80-100 мс)	93,9 [89,08; 98,72]	113,97 [108,47; 119,46]	<0,001
LAVI _{max} (Н ≤26,8±4,8 мл/м ²)	24,61 [21,64; 27,59]	53,53 [50,13; 60,93]	<0,001

Сокращения: ВИВР — время изоволюмического расслабления, ГПД — глобальная продольная деформация, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ПХТ — полихимиотерапия, тЗС — толщина задней стенки, тМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, Е/А — соотношение ранней и поздней скоростей диастолического митрального потока, Е/е' — соотношение раннедиастолических скоростей митрального потока и смещения митрального кольца, LAVI_{max} — indexed maximum left atrial volume (индексированный максимальный объем левого предсердия).

волюмического расслабления ЛЖ и увеличение максимального объема левого предсердия, индексированного к площади поверхности тела (indexed maximum left atrial volume, LAVI_{max}).

Последующий анализ полученных данных выявил статистически значимые корреляции: умеренную по-

ложительную связь между уровнем ЭТ-1 и показателем LAVI_{max} (r=0,5; p=0,031) (рис. 1) и умеренную положительную связь между уровнем ЭТ-1 и параметром Е/А (r=0,6; p=0,02) (рис. 2).

Анализ ROC-кривых показал, что снижение параметра Е/А независимо от его конечного значения пред-

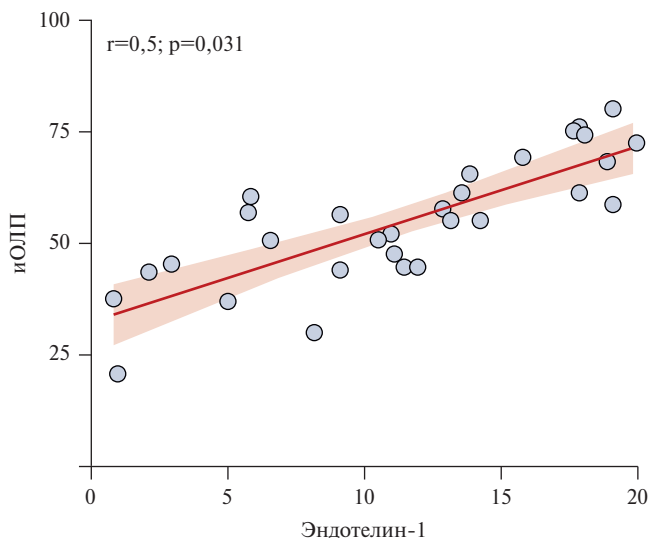


Рис. 1. Корреляционная связь между уровнем ЭТ-1 и LAV_imax через 12 мес. от начала ПХТ.

Сокращение: иОЛП — индексированный объем левого предсердия.

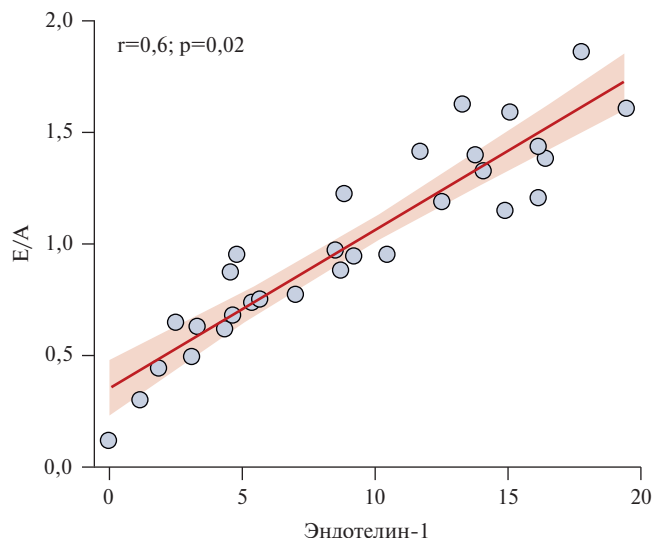


Рис. 2. Корреляционная связь между уровнем ЭТ-1 и параметром E/A через 12 мес. от начала ПХТ.

Сокращение: E/A — соотношение ранней и поздней скоростей диастолического митрального потока.

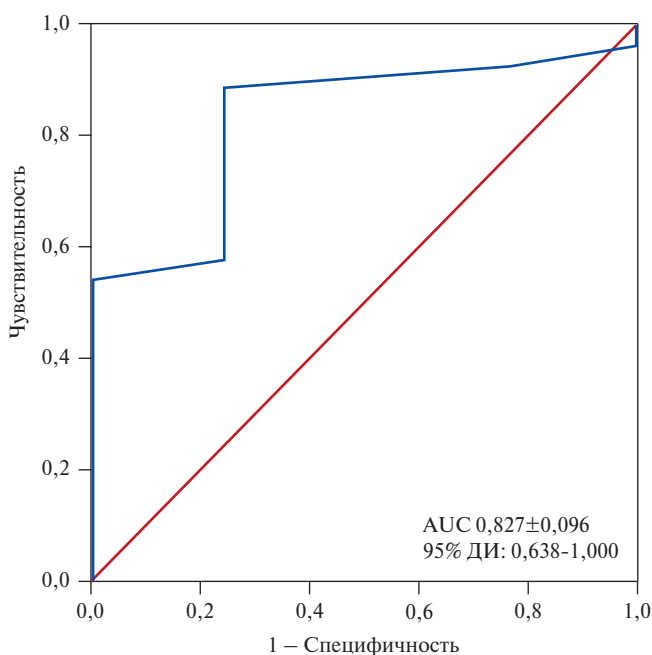


Рис. 3. ROC-кривая прогностического значения исходного уровня ЭТ-1 в отношении динамики параметра E/A.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, AUC — area under the curve (площадь под кривой).

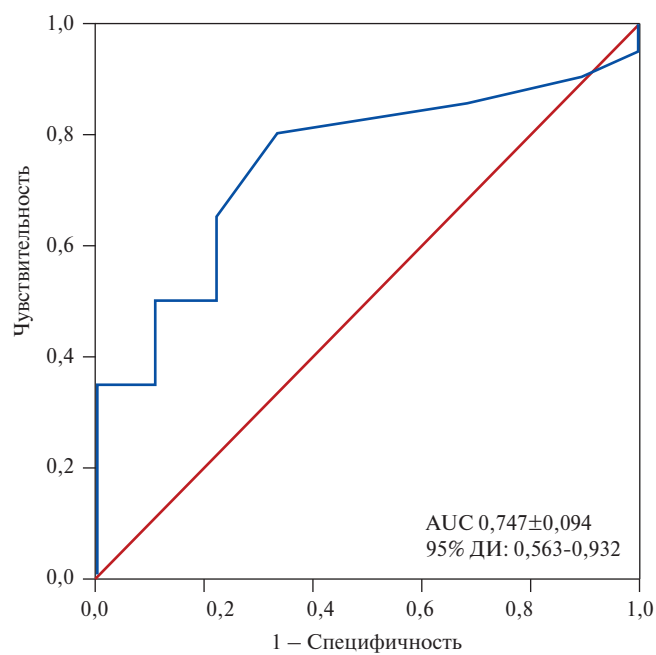


Рис. 4. ROC-кривая прогностического значения исходного уровня ЭТ-1 в отношении динамики ГПД ЛЖ.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, AUC — area under the curve (площадь под кривой).

сказывалось исходным уровнем ЭТ-1. AUC составила $0,827 \pm 0,096$ (95% ДИ: 0,638-1,000), модель была статистически значимой ($p=0,038$) (рис. 3). Пороговое значение ЭТ-1 в точке cut-off составило 4,35 нг/мл, чувствительность модели — 88,5%, специфичность — 75%.

ROC-анализ выявил, что снижение ГПД ЛЖ также предсказывалось исходным уровнем ЭТ-1. AUC составила $0,747 \pm 0,094$ (95% ДИ: 0,563-0,932), модель была

статистически значимой ($p=0,036$) (рис. 4). Пороговое значение ЭТ-1 составило 3,81 пг/мл, чувствительность — 80%, специфичность — 66,7%.

Обсуждение

При оценке результатов исследования, в т.ч. динамики маркеров повреждения и дисфункции миокарда (вч-TnI, NT-proBNP), не было зарегистрировано

критериев КВТ, согласно актуальным клиническим рекомендациям [6, 7]. Наиболее вероятной причиной этого является наличие исходной рациональной кардиальной терапии у пациентов с ССЗ и/или факторами риска ССЗ, включающей кардиопротективные препараты. Помимо этого, 50% пациентов из общего числа включенных в исследование исходно имели низкий КВТ-риск.

Результаты представленного исследования продемонстрировали, что спустя 12 мес. после начала ПХТ у пациентов с лимфомами отсутствовали клинические признаки КВТ по критериям Европейских клинических рекомендаций 2022г. Тем не менее, несмотря на отсутствие динамики параметров систолической функции, были зарегистрированы достоверные изменения параметров диастолической функции ЛЖ. Наиболее значимому изменению подверглось медианное значение $LAVi_{max}$. Известно, что данный показатель является одним из наиболее ранних предикторов развития ССЗ и рассматривается в качестве маркера диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ [11]. Это свидетельствует о вероятном развитии ДД ЛЖ в когорте онкогематологических пациентов в отдаленном периоде после ПХТ.

Полученные данные соответствуют научным литературным данным, в которых ДД ЛЖ рассматривается как одно из возможных проявлений КВТ у онкологических больных. Serrano JM, et al. в исследовании пациентов с раком молочной железы после антрациклин-содержащей химиотерапии отметили, что к концу срока наблюдения в 1 год у 49 (57,6%) пациентов развилась ДД [12]. В рамках исследования, проведенного Upshaw JN, et al., у пациентов с раком молочной железы, которым проводилась терапия доксорубицином, трастузумабом или комбинацией этих препаратов, также проводилась оценка параметров диастолической функции. ДД той или иной степени была выявлена исходно у 94 (26%) пациентов. В течение медианного периода наблюдения в 2,1 года ДД развилась у 184/258 (71%) участников с исходно нормальной или неопределенной диастолической функцией ЛЖ [13]. Имеются также данные, свидетельствующие о развитии ДД у онкологических пациентов после химио- и лучевой терапии спустя 18 лет наблюдения: Brouwer CAJ, et al. установили, что у 32/273 (12%) пациентов из исследуемой группы имеются признаки ДД vs 1/129 (1%) в контрольной группе; критерием установления ДД в исследовании считали значение скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в диастолу <8 см/сек [14].

Результаты нашего исследования также свидетельствуют о статистически значимом снижении медианных уровней маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6) через 12 мес. от начала ПХТ. Наиболее очевидной причиной снижения уровня данных маркеров является регресс опухолевой массы на фоне лечения. Более

того, протоколы ведения большинства пациентов из исследуемой группы включали использование глюкокортикостероидов (включены в стандартные режимы ПХТ), а также, в частных случаях, использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора для восстановления гемопоэза и профилактики фебрильной нейтропении. Имеется значительное число работ, свидетельствующих о снижении биомаркеров воспаления у онкологических пациентов после лечения, что позволяет авторам работ рассматривать уровни СРБ и/или ИЛ-6 в качестве прогностических маркеров для оценки вероятности достижения общего или частичного ответа на противоопухолевую терапию [10, 15, 16].

Следует отметить, что связь между системным воспалением и ДД ЛЖ также описана в международной научной литературе. Согласно современной концепции патогенеза хронической СН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), ключевую роль в развитии ДД ЛЖ играет хроническое воспаление, опосредуемое ЭД и ремоделирование миокарда [17, 18].

Статистически значимое увеличение медианного значения ЭТ-1 в конечной точке может свидетельствовать о развитии/прогрессировании ЭД. В работе Terwoord JD, et al. была суммирована информация касательно развития ЭД после противоопухолевой терапии: отмечается, что эффекты повреждения эндотелия могут персистировать в течение как краткосрочного, так и долгосрочного периода [19]. В ходе изучения долгосрочного влияния антрациклин-содержащей химиотерапии на эндотелиальную функцию в рамках другого исследования было отмечено, что спустя 15 мес. наблюдения после лечения в контрольной группе наблюдалась прогрессия ЭД и атеросклероза [20].

Ключевым результатом настоящего исследования является демонстрация статистически значимой взаимосвязи между маркером ЭД, ЭТ-1, и параметрами диастолической функции ЛЖ у пациентов с лимфомами. Было показано, что исходный уровень ЭТ-1 статистически значимо коррелирует с $LAVi_{max}$ и отношением E/A, а также предсказывает динамику E/A и ГПД ЛЖ через 12 мес. наблюдения. Это может указывать на прогностическую ценность ЭТ-1 как раннего биомаркера развития ДД ЛЖ после ПХТ.

Данный вывод имеет практическое значение, т.к. ДД ЛЖ может оставаться невыявленной при стандартном мониторинге пациентов, особенно при нормальных значениях систолической функции ЛЖ. Включение оценки маркеров ЭД, в частности — ЭТ-1, в алгоритмы наблюдения за онкологическими пациентами может способствовать более ранней идентификации пациентов с высоким риском ХСНсФВ и, возможно, обоснованию инициации кардиопротективной терапии в более ранние сроки.

К настоящему времени в научной литературе отсутствуют крупные исследования, посвященные взаимосвязи между ЭТ-1 и диастолической функции ЛЖ

именно у онкогематологических пациентов после ПХТ. Исследования, ранее демонстрировавшие такую связь, касались либо пациентов с сахарным диабетом [21], либо пациентов с СН другой этиологии [22].

Ограничения исследования: малый объем выборки; отсутствие контрольной группы (пациенты с факторами риска ССЗ без онкологического процесса).

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что спустя 12 мес. после начала ПХТ у пациентов с лимфомами наблюдаются статистически значимые изменения в ряде лабораторных и ЭхоКГ показателей. Полученные данные свидетельствуют о развитии/

прогрессировании ЭД у данной группы пациентов, а также указывают на развитие ДД ЛЖ. Выявленная корреляция между уровнем ЭТ-1 и диастолической функцией ЛЖ позволяет рассматривать ЭТ-1 в качестве возможного предиктора развития ДД и, в перспективе, ХСНсФВ. Для более глубокого понимания механизмов данных процессов и оценки их клинического значения в условиях длительного наблюдения за пациентами, перенёвшими химиотерапию, необходимы дополнительные исследования.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Wang L, Wang F, Chen L, et al. Long-term cardiovascular disease mortality among 160 834 5-year survivors of adolescent and young adult cancer: an American population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2021;42(1):101-9. doi:10.1093/eurheartj/ehaa779.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209-49. doi:10.3322/caac.21660.
- Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Poddubnaya IV, Savchenko VG (eds.). Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 2018. 356 p. (In Russ.) Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфолипролиферативных заболеваний. Под ред. Поддубная И. В., Савченко В. Г. Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, 2018. 356 с. ISBN: 978-5-4465-1990-3. EDN: YNNVSH.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
- Bryne A, Lambert J, Yellon D, et al. Cardio-oncology Issues in Lymphoma Patients. *Isr Med Assoc J*. 2022;24(3):159-64.
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
- Belenkov YuN, Ilgisonis IS, Kirichenko YuYu, et al. Cardio-oncology today: digest of the first European clinical guidelines (2022). *Kardiologiya*. 2023;63(7):3-15. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С., Кириченко Ю.Ю. и др. Кардиоонкология сегодня: анализ первых европейских клинических рекомендаций 2022 года. *Кардиология*. 2023;63(7):3-15. doi:10.18087/cardio.2023.7.n2445.
- Boutin G, Yuzugulov J, Pranjol MZI. Endothelin-based markers for endothelial dysfunction in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol Plus*. 2023;6:100053. doi:10.1016/j.jmccpl.2023.100053.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31. doi:10.1056/NEJMoa1707914.
- Fomina EV, Kardanova SA, Bochkarnikova OV, et al. Assessment of systemic inflammation activity, myocardial structure and functional features, their relationship in patients with multiple myeloma, receiving bortezomib therapy. *Kardiologiya*. 2023;63(10):29-38. (In Russ.) Фомина Е.В., Карданова С.А., Бочкарникова О.В. и др. Изучение активности системного воспаления и структурно-функционального состояния миокарда, их взаимосвязь у пациентов с множественной миеломой на фоне бортезомибсодер-
- жащей противоопухолевой терапии. *Кардиология*. 2023;63(10):29-38. doi:10.18087/cardio.2023.10.n2489.
- Tsang TSM, Abhayaratna WP, Barnes ME, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(5):1018-23. doi:10.1016/j.jacc.2005.08.077.
- Serrano MJ, González I, Del Castillo S, et al. Diastolic Dysfunction Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Incidence and Predictors. *Oncologist*. 2015;20(8):864-72. doi:10.1634/theoncologist.2014-0500.
- Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, et al. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function With Contemporary Breast Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1):198-210. doi:10.1016/j.jcmg.2019.07.018.
- Brouwer CA, Postma A, Vonk JM, et al. Systolic and diastolic dysfunction in long-term adult survivors of childhood cancer. *Eur J Cancer*. 2011;47(16):2453-62. doi:10.1016/j.ejca.2011.05.023.
- Bruserud Ø, Aarstad H, Tvedt T. Combined C-Reactive Protein and Novel Inflammatory Parameters as a Predictor in Cancer — What Can We Learn from the Hematological Experience? *Cancers*. 2020;12(7):1966. doi:10.3390/cancers12071966.
- Liposits G, Skuladottir H, Ryg J, et al. The Prognostic Value of Pre-Treatment Circulating Biomarkers of Systemic Inflammation (CRP, dNLR, YKL-40, and IL-6) in Vulnerable Older Patients with Metastatic Colorectal Cancer Receiving Palliative Chemotherapy-The Randomized NORDIC9-Study. *J Clin Med*. 2022;11(19):5603. doi:10.3390/jcm11195603.
- Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
- Franssen C, Chen S, Unger A, et al. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4(4):312-24. doi:10.1016/j.jchf.2015.10.007.
- Terwoord JD, Beyer AM, Gutterman DD. Endothelial dysfunction as a complication of anti-cancer therapy. *Pharmacol Ther*. 2022;237:108116. doi:10.1016/j.pharmthera.2022.108116.
- Anastasiou M, Oikonomou E, Theofilis P, et al. Prolonged impact of anti-cancer therapy on endothelial function and arterial stiffness in breast cancer patients. *Vasc Pharm*. 2023;152:107195. doi:10.1016/j.vph.2023.107195.
- Kochegura T, Ovchinnikov A, Makarevich P, et al. Circulating level of endothelin-1 in patients with chronic systolic heart failure correlates with the degree of diastolic dysfunction and type 2 diabetes co-morbidity. *European Heart Journal*. 2023;34:2470. doi:10.1093/eurheartj/ehz308.P2470.
- Gaggin HK, Truong QA, Gandhi PU, et al. Systematic Evaluation of Endothelin 1 Measurement Relative to Traditional and Modern Biomarkers for Clinical Assessment and Prognosis in Patients With Chronic Systolic Heart Failure: Serial Measurement and Multimarker Testing. *Am J Clin Pathol*. 2017;147(5):461-72. doi:10.1093/ajcp/aqx014.

Адреса организаций авторов: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия; ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Абрикосовский пер., д. 2, Москва, 119991, Россия.

Addresses of the authors' institutions: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya str., 8, bld. 2, Moscow, 119048, Russia; Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Abrikosovskiy lane, 2, Moscow, 119991, Russia.