

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

На правах рукописи

Бады Ай-Суу Онер-ооловна

**СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ
НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ В ДИНАМИКЕ ХИМИОТЕРАПИИ**

3.1.20. Кардиология

3.1.28. Гематология и переливание крови

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Яхонтов Давыд Александрович
доктор медицинских наук, доцент
Ковынев Игорь Борисович

Новосибирск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	15
1.1 Распространенность неходжкинских лимфом и состояние сердечно-сосудистой системы.	15
1.2 Современные принципы лечения неходжкинских лимфом.	25
1.3 Кардиотоксичность и динамика кардиоваскулярной патологии у больных неходжкинскими лимфомами.	30
1.4 Эффекты кардиологических препаратов у больных неходжкинскими лимфомами.	36
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	39
2.1 Характеристика больных исследования.	39
2.2 Методы исследования.	49
2.2.1 Клиническое исследование.	49
2.2.2 Лабораторные исследования.	50
2.2.3 Инструментальные исследования.	52
2.2.4 Методы статистического анализа.	53
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ В ДЕБЮТЕ И В ПЕРИОД КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ (ПОСЛЕ 4–6 КУРСОВ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ).	55
3.1 Клинико-anamнестическая характеристика кардиоваскулярной патологии у больных неходжкинскими лимфомами перед началом полихимиотерапии.	55
3.2 Лабораторные показатели у больных неходжкинскими лимфомами перед началом полихимиотерапии.	58
3.3 Клинико-anamнестическая характеристика кардиоваскулярной патологии у больных неходжкинскими лимфомами в период клинико-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов полихимиотерапии).	60

3.4 Лабораторные показатели у больных неходжкинскими лимфомами в период клинико-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов полихимиотерапии).	64
3.5 Морфофункциональные параметры сердца у больных неходжкинскими лимфомами в дебюте и в период клинико-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов полихимиотерапии).	70
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	79
ВЫВОДЫ.	85
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	86
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	91
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) основной причиной смертности и инвалидизации трудоспособного населения во многих экономически развитых странах и в странах с переходной экономикой сохраняется сердечно-сосудистые болезни [52]. В России, как и во многих странах, сердечно-сосудистые болезни являются главными показателями заболеваемости и смертности среди других причин, и при этом этот показатель выше, чем в Европе и США [120].

До 2014 года среди причин смертности на втором месте были внешние причины, а третье место занимали злокачественные новообразования [22]. Однако, по данным отчета Министерства здравоохранения Российской Федерации за 2015 г. по смертности лидирующими остаются сердечно-сосудистые болезни (48,4 %), распространенность которых составляют 631,8 на 100 тыс. населения, а злокачественные новообразования вышли на второе место (15,6 %), встречаясь у 203,2 на 100 тыс. населения [65].

В настоящее время активно используются методы ранней диагностики злокачественных неоплазий, внедряются новые противоопухолевые препараты для лечения больных с онкологическими заболеваниями, в связи с чем улучшились показатели продолжительности жизни и качество жизни таких больных [47]. При этом с введением в химиотерапевтические протоколы новых противоопухолевых средств у больных злокачественными новообразованиями возникли неблагоприятные последствия, связанные с кардиотоксичностью этих препаратов, и как следствие, ростом распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, инвалидности и смертности у данных больных [134].

Лимфопролиферативные заболевания это большая группа злокачественных новообразований, возникающих при неопластической трансформации предшественников лимфоидных клеток. При постановке диагноза лимфомы большое значение имеет определение иммунофенотипа Т-, В-, НК-клеточных

лимфоцитов и степень их дифференцировки [161]. Лимфопрролиферативные опухоли условно делятся на хронические лимфоидные лейкозы и злокачественные лимфомы [176]. В последние годы прослеживается тенденция к увеличению лимфоидных гемобластозов, среди которых 90 % занимают неходжкинские лимфомы [90, 161].

В литературе описаны случаи лимфопрролиферативных заболеваний с поражением самого сердца, но встречаются они довольно редко [190]. Поражения сердца при лимфопрролиферативных новообразованиях можно разделить на первичные и вторичные метастические. Первичные лимфопрролиферативные поражения сердца это опухоли оболочек сердца, которые встречаются редко и составляют 1,3–2,0 % среди первичных опухолей этого органа [7, 86, 166]. Вторичными лимфопрролиферативными поражениями сердца являются лимфоидные пролиферативные очаги в сердце, и они составляют 10–20 % среди других опухолей [78]. При этом отмечается высокая частота вовлечения правых отделов сердца, врастание лимфомных масс в полую вену, также поражение межжелудочковой и/или межпредсердной перегородки [11, 23, 80]. При патоморфологическом исследовании лимфомные поражения представлены инфильтрацией миокарда неопластическими иммунными клетками [11, 23].

Неходжкинские злокачественные лимфомы (НХЗЛ) это опухолевые лимфопрролиферативные заболевания, в опухолевом субстрате которых отсутствуют аномальные клетки Березовского-Штернберга-Рида (критерий лимфомы Ходжкина). Первично эти опухоли чаще всего локализируются вне костного мозга и имеют разнообразную клиническую картину. Как и все лимфоидные гемобластозы, развитие неходжкинских лимфом связано с нарушением дифференцировки лимфоидных клеток на различных этапах лимфопоэза [90]. Нередко при неходжкинских лимфомах поражение лимфатических узлов сопровождается экстранодальными локализациями. К экстранодальным поражениям при НХЗЛ относят поражения таких органов и тканей, как желудочно-кишечный тракт, селезенка, печень, почки, органы грудной клетки, нервная система, щитовидная железа и т. д. [55]. Вторичные поражения

сердечно-сосудистой системы проявляются клиникой стенокардии, повышением артериального давления, нарушением ритма и др. [163, 169]. Неходжкинские лимфомы по степени агрессивности процесса разделены на индолентные, агрессивные и высокоагрессивные НХЛ [127].

Учитывая разнообразие вариантов течения НХЗЛ и клинической картины заболевания, возникли трудности создания единого алгоритма лечения таких больных, так как приходилось оценивать множество критериев, которые позволили бы выбрать правильную тактику циторедуктивной терапии. К таким критериям относятся: принадлежность случая к нодальным или экстранодальным лимфомам, степень дифференцировки опухолевых элементов, их В- или Т-клеточный иммунофенотип, стадия НХЗЛ, степень агрессивности, отсутствие или наличие интоксикационного синдрома, определение степени риска по критериям международного прогностического индекса (IPI) [59, 191]. IPI учитывает возраст, стадию, степень распространения опухоли, уровень ЛДГ крови [56]. С учетом всех критериев течения НХЗЛ в литературе представлены десятки вариантов программ противоопухолевого лечения в зависимости от агрессивности течения лимфом.

Основным методом лечения злокачественных заболеваний крови является полихимиотерапия. Среди критериев эффективности при полихимиотерапии на первом месте стоит выживаемость, а на втором месте качество жизни, при которой основную роль играют отдаленные токсические последствия химиотерапии, которую получил пациент [31]. Как и при любом методе лечения, несмотря на надежность и эффективность полихимиотерапии, существуют отрицательные побочные результаты действия химиотерапевтических препаратов. Кардиотоксичность – один из наиболее значимых нежелательных эффектов воздействий химиотерапии [59]. Среди наиболее эффективных лекарственных препаратов, используемых при злокачественных заболеваниях крови, особое место принадлежит антрациклиновым противоопухолевым антибиотикам [56]. Известно, что клинические проявления кардитоксичности после лечения антрациклиновыми антибиотиками могут различаться: острая форма, остро

начавшаяся хроническая прогрессирующая, поздно начавшаяся хроническая прогрессирующая и отдаленная [127].

Основным фактором риска развития кардиотоксического воздействия антрациклиновых антибиотиков может стать выбранный вариант химиотерапии, а также возраст больных, сопутствующие факторы, такие как избыточная масса тела, малоподвижный образ жизни, болезни системы кровообращения и др. [31, 170]. Неблагоприятное воздействие антрациклинов на кардиомиоциты связаны с активацией перекисного окисления липидов [84], ранние изменения симпатико-парасимпатического баланса с преобладанием симпатического тонуса [143, 152].

Одним из проявлений побочного действия антрациклиновых антибиотиков в отдаленном периоде противоопухолевого лечения является снижение фракции изгнания левого желудочка в пределах нормальных значений [159, 165, 179], сопровождающееся значимым снижением конечно – диастолического объема (КДО) левого желудочка без изменения конечно-систолического объема (КСО) [2]. Поэтому все чаще в клинических рекомендациях по сердечной недостаточности (СН) в качестве одной из причин развития сердечной недостаточности называют токсическое и лучевое воздействие на миокард [42].

Изучение биомаркеров, свидетельствующих о специфическом повреждении тканей и органов, таких как тропонин I, миоглобин, натрий-уретический пептид, привели к их широкому использованию при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и включению в клинические рекомендации [73, 111].

Сывороточные биомаркеры диагностически реагируют быстрее на повреждение миокарда, чем появление клинических симптомов сердечной недостаточности и признаков дисфункции миокарда по данным ЭхоКГ [133, 135, 146, 158]. К тому же их определение предпочтительнее из-за простоты проведения, снижения затрат и более ранних сроков выявления дисфункции миокарда. В качестве возможных биомаркеров целесообразно определение предшественника мозгового натрий-уретического пептида – NT-proBNP в плазме крови [118, 170, 171].

Достаточно много работ, посвященных кардиотоксичности при лечении большими суммарными дозами антрациклиновых антибиотиков, но при этом мало работ, посвященных лечению небольших суммарных доз антрациклинов и поражению сердечно-сосудистой системы при проведении полихимиотерапии.

Отсутствие в настоящее время унифицированных регистров оценки состояния сердечно-сосудистой системы у онкологических больных, в том числе у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами (НХЗЛ), на фоне и в процессе химиотерапии и тактики контроля состояния сердечно-сосудистой системы после химиотерапии явилось основой для проведения данного исследования.

Степень разработанности темы диссертации

Существенный вклад в изучение сердечно-сосудистой системы у гематологических больных внесли отечественные исследователи Гендлин Г. Е., Емелина Е. И., Давыдкин И. Л., Васюк Ю. А., а среди зарубежных исследователей Jose L. Z., Zamorano J. L., Lancellotti P., Floyd J. D. и др. В последние годы проблеме профилактики кардиотоксичности уделяли внимание Плохова Е. В., Дундуа Д. П. В новых положениях рекомендаций по ведению пациентов с сердечной недостаточностью и онкологическим заболеванием Европейского кардиологического общества от 2021 г. не рассмотрено применение кардиомаркеров в диагностических целях, также не изучена в литературе динамика содержания в крови NT-proBNP у больных агрессивными неходжкинскими лимфомами. Определенное влияние на решение проблемы диагностики почечных поражений при химиотерапии оказали Рябова Е. А., Настаушева Т. Л. Несмотря на результаты многих исследований, посвященных воздействию антрациклиновых антибиотиков на сердечно-сосудистую систему, группа больных неходжкинскими злокачественными лимфомами остается не до конца изученной, в связи с этим целесообразно изучение факторов риска кардиоваскулярной патологии, морфофункциональных показателей миокарда и определение сывороточного NTproBNP у данных больных.

Цель исследования

Оценить показатели центральной гемодинамики, морфофункциональные показатели миокарда и характер кардиоваскулярной патологии у больных агрессивными вариантами неходжкинских злокачественных лимфом в дебюте заболевания и в период клинико-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов полихимиотерапии).

Задачи исследования

1. Оценить исходное состояние сердечно-сосудистой системы у больных агрессивными вариантами неходжкинских лимфом в дебюте заболевания.
2. Сопоставить течение кардиоваскулярной патологии, показателей центральной гемодинамики, кардиометаболические показатели у больных агрессивными вариантами неходжкинских злокачественных лимфом в исходном состоянии и в период клинико-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов полихимиотерапии).
3. Оценить морфофункциональное состояние миокарда и уровень NT-proBNP как маркера ранних морфологических изменений, а также функциональное состояние почек у больных агрессивными вариантами неходжкинских лимфом в дебюте заболевания и в период клинико-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов полихимиотерапии).
4. Оценить частоту встречаемости хронической болезни почек у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами как маркера кардиоренального континуума и динамику основных функциональных показателей почек в процессе полихимиотерапии.
5. Проанализировать частоту назначения и характер кардиопротективных препаратов больным неходжкинскими злокачественными лимфомами в процессе проведения химиотерапии.

Научная новизна

Впервые сопоставлены параметры центральной гемодинамики,

морфофункциональные показатели миокарда и динамика содержания в крови NT-proBNP у больных агрессивными неходжкинскими лимфомами до начала ПХТ и в период клинко-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов полихимиотерапии). Выявлены клинко-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы перед началом лечения и после полихимиотерапии.

Впервые изучен характер кардиоваскулярной патологии на различных этапах химиотерапии у больных агрессивными неходжкинскими лимфомами: до полихимиотерапии и в период клинко-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов полихимиотерапии). Показано, что в динамике наблюдения увеличилось количество больных с аритмиями на 2,3 %, с АГ на 4,7 %, с сердечной недостаточностью на 16,3 %, а также повысилась концентрация NTproBNP.

Впервые наряду с оценкой функционального состояния сердечно-сосудистой системы и сопоставлением характера кардиоваскулярной патологии в динамике проведения ПХТ была изучена динамика функционального состояния почек. Выявлено, что в динамике полихимиотерапии на 8,2 % увеличилось количество больных с ХБП, значительно снизились показатели СКФ и увеличились значения креатинина крови, мочевины, мочевой кислоты и уровня протеинурии.

Впервые обнаружено учащение аритмий, АГ и ХСН у больных агрессивными неходжкинскими лимфомами в динамике полихимиотерапии; при этом недостаточно высокой является частота назначения лекарственных средств, обладающих кардиопротективными свойствами (бета-адреноблокаторы, блокаторы PАС, статины).

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования включает новое понимание изменений сердечно-сосудистой системы у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами в дебюте заболевания и в период клинко-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов полихимиотерапии), что

приведет к более дифференциальному подходу к ранней диагностике и терапии. Для ранней диагностики тяжести состояния сердечно-сосудистой системы у больных НХЗЛ целесообразно определение уровня NT-proBNP [171]. Показана потребность в оценке факторов риска развития кардиотоксичности антрациклиновых антибиотиков для разработки мер профилактики возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у больных неходжкинскими лимфомами в дебюте заболевания и в период клинико-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов полихимиотерапии). Результаты клинического исследования могут быть использованы в учебном процессе на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационное исследование основывается на методологических подходах, обоснованных работами отечественных и зарубежных авторов, изучавших особенности течения и лечения неходжкинских лимфом, кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов, таких как антрациклиновые антибиотики, динамику изменений сердечно-сосудистой системы при полихимиотерапии. В ходе настоящего исследования были проведены клинические, лабораторные и инструментальные обследования больных неходжкинскими лимфомами перед назначением химиотерапии и в период клинико-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов полихимиотерапии) на амбулаторном этапе наблюдения на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» и ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер». Все данные результатов исследования прошли обработку современными статистическими методами. Предмет исследования – состояние сердечно-сосудистой системы у больных неходжкинскими лимфомами перед назначением химиотерапии и в период клинико-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов полихимиотерапии). Объект исследования – больные неходжкинскими лимфомами.

Положения, выносимые на защиту

1. На протяжении года после проведения 4–6 курсов полихимиотерапии у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами на фоне формирования клиничко-гематологической ремиссии значимо увеличивается частота заболеваний сердечно-сосудистой системы: нарушений ритма сердца, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности с изменением морфофункциональных показателей миокарда, а также частота прогрессирования сердечной недостаточности некоронарогенного генеза с повышением концентрации сывороточного NTproBNP.

2. Наряду с изменениями системы кровообращения у больных злокачественными неходжкинскими лимфомами в период клиничко-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов полихимиотерапии) увеличивается частота хронической болезни почек и нарастает степень клиничко-лабораторных проявлений.

3. В период клиничко-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов полихимиотерапии) у больных злокачественными неходжкинскими лимфомами обнаружено учащение аритмий, артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности; при этом недостаточно высокой является частота назначения лекарственных средств, обладающих кардиопротективными свойствами (бета-адреноблокаторы, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, статины).

Степень достоверности

О достоверности результатов, полученных в ходе исследования, говорит достаточный объем выборки, сбор данных автором, получение данных с помощью современных исследований (лабораторные, инструментальные) и статистическая обработка.

Апробация работы

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на:

образовательном форуме Российские дни сердца (Москва, 2017); 8-й международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов (Новосибирск, 2018); Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием: Кардиология XXI века: альянсы и потенциал (Томск, 2018); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2018); на 6-м Съезде Евразийской ассоциации терапевтов (Минск, 2019); Международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации» (Москва, 2020).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2021).

Диссертация выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1.

Внедрение результатов исследования

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в практическую деятельность ГБУЗ Камчатский краевой кардиологический диспансер. Полученные данные используются в учебном процессе на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 2 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени

кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 199 источниками, из которых 90 – в зарубежной печати. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 20 таблиц и 15 рисунков.

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн исследования, самостоятельно выполнен сбор материала исследования, проводились консультация больных во время исследования, интерпретация полученных результатов данных, статистическая обработка результатов данных, формулирование целей и задач исследования, анализ отечественной и иностранной литературы, публикация научных работ в журналах и конференциях.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Распространенность неходжкинских лимфом и состояние сердечно-сосудистой системы

Ведущей причиной смертности среди заболеваний в Российской Федерации являются болезни системы кровообращения, к которым относятся острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения и другие заболевания сердечно-сосудистой системы. Злокачественные новообразования являлись второй причиной смертности в Российской Федерации наравне с внешними причинами до 2010 г., в последние годы злокачественные опухоли стоят на втором месте в связи с увеличением заболеваемости не только в России, но и по всему миру [10]. В 2018 г. от болезней системы кровообращения умерло 841 тыс. человек, от внешних причин 131 тыс. человек, в то время как летальные исходы от злокачественных новообразований составили 288 тыс. человек [100]. Показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями в Российской Федерации в 2019 г. вырос на 26,8 % по сравнению за аналогичный период в 2018 г., и составляет 436,1 на 100 тысяч населения. Показатель распространенности злокачественных новообразований в России в 2019 г. 2 675,4 на 100 тыс. населения, который также как и показатель заболеваемости растет с каждым годом [94].

Опухоли кроветворной и лимфоидной ткани составляют 4,7 % от всех локализаций злокачественных новообразований и стоят сразу после рака легкого, рака молочной железы, рака желудка и др. [82, 115]. Известно, что в России в период от 2006 г. до 2015 г. от опухоли кроветворной и лимфоидной ткани умерло 158 тыс. человек, что составляет 0,78 % от всех умерших [57].

Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Сибирском федеральном округе (СФО) составила 383,2 на 100 тыс. населения по данным 2013 г. [38]. Новосибирская область считается одним из неблагоприятных регионов в СФО, и показатель заболеваемости равняется 428,0 на 100 тыс.

населения, что намного выше в сравнении с показателями заболеваемости злокачественными новообразованиями в РФ и в СФО. При этом в г. Новосибирске показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями составил 385,0 на 100 тыс. населения. Имеются научные статьи, в которых показано увеличение в 4 раза заболеваемости опухолями кроветворной и лимфоидной ткани в г. Новосибирске за последние годы [37].

Среди злокачественных новообразований кроветворной и лимфоидной ткани злокачественные лимфомы составляют примерно 2 %. Злокачественные опухоли чаще встречаются у детей и у молодых людей трудоспособного возраста, по сравнению с индолентными лимфомами, которые чаще манифестируют в пожилом возрасте. Одними из самых распространенных видов злокачественных лимфом являются злокачественные неходжкинские лимфомы (НХЗЛ), которые почти в 2 раза превышают показатель заболеваемости в сравнении с лимфомой Ходжкина [71]. В Российской Федерации в 2018 г. выявлено более 10 тыс. новых случаев заболевания неходжкинскими лимфомами, что составляет 1,63 % среди злокачественных новообразований и значительно превосходит первичную заболеваемость лимфомой Ходжкина (0,51 % от всех злокачественных новообразований) [35]. При анализе частоты встречаемости у разных возрастных групп населения отмечено, что наиболее агрессивные формы течения неходжкинских злокачественных лимфом чаще манифестируют у молодых трудоспособных людей до 40 лет [71, 102].

Неходжкинские лимфомы являются гетерогенной группой злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, характеризующихся неопластической пролиферацией аномальных лимфоидных клеток с первичной локализацией, как правило, вне костного мозга [48, 76]. До появления определения «неходжкинские лимфомы» ранее в XIX веке в России использовали термин «лимфосаркома», предложенный немецким ученым Рудольфом Вирховым (1821–1902 гг.) [51].

С развитием науки в XX веке, начали активно развиваться и внедряться новые методы диагностики онкологических заболеваний, в том числе и злокачественных новообразований кроветворной и лимфоидной систем

организма. Современные достижения иммунологии, гистологии и молекулярной биологии имели большое значение для выделения различных вариантов неходжкинских лимфом и дифференцированной диагностики НХЗЛ в соответствии с иммунофенотипической характеристикой атипичных клеток крови и костного мозга [36, 130]. Уровень нарушения дифференцировки опухолевых клеток лимфоидного ряда и гистологического характера роста лимфомы в пораженных лимфатических узлах определяли клиническую картину НХЛ и прогноз заболевания [164].

Распространенность неходжкинских лимфом в мире во многом определяется типом НХЗЛ и возрастной категорией пациентов. Например, если оценивать детскую возрастную группу с неходжкинскими лимфомами, то наиболее часто НХЗЛ встречаются в Египте, в Кувейте и в Португалии. Фолликулярная лимфома наиболее часто встречается в США и Западной Европе, а в странах Африки, Азии, Южной Америки она диагностируется редко. На африканском континенте среди всех возрастных групп наиболее часто встречается лимфома Беркитта [164]. По гендерному критерию НХЗЛ наиболее часто встречается у мужчин, в меньшей степени у женщин, и это характерно для всех стран. Например, в США в конце XX века увеличилось количество НХЗЛ у мужчин на 4 %, а у женщин на 3 % [72]. Также необходимо отметить, что в странах с низким уровнем экономического развития общая заболеваемость НХЗЛ у детей намного выше, чем в развитых странах, а в странах с высоким или средним уровнем развития экономики НХЗЛ чаще встречаются у пациентов взрослой возрастной группы [164].

Этиология неходжкинских лимфом не установлена [62], но значение некоторых факторов для лимфомогенеза было доказано многочисленными исследованиями. К таким факторам относятся наследственные заболевания, связанные со структурными и функциональными нарушениями иммунной системы, такие как болезнь Братона, синдром Луи-Барр, синдром Вискота – Олдрича, синдром Чедиаки-Хигаси. Также значительное влияние на возникновение НХЗЛ могут оказывать лучевые, химические поражения в

анамнезе [129]. Показано, что среди отдаленных последствий воздействия ионизирующей радиации часто фигурируют лимфобластные лейкозы и злокачественные лимфомы [55]. Роль вирусов в развитии НХЛ была изучена в отношении вируса Эпштейна – Барр и человеческого Т-лимфотропного вируса (HTLV-1). Известно, что в Африке развитие неходжкинских лимфом и лимфом Ходжкина было ассоциировано с высокой инфицированностью населения вирусом Эпштейна – Барр. Роль HTLV-1 в этиологии Т-клеточных лейкозов и Т-клеточных лимфом была доказана целым рядом эпидемиологических исследованиях [162]. Возникновение иммунодефицитных состояний ведет к нарушению работы противоопухолевой функции иммунной системы организма, снижению резистентности организма к различным инфекционным факторам и неблагоприятным воздействиям внешней среды. Одним из доминирующих агентов лимфомогенеза является ВИЧ-инфекция, которая приводит к ускоренному нарушению Т-клеточного иммунитета и развитию НХЗЛ. Известно, что НХЗЛ развиваются у примерно 10 % ВИЧ-инфицированных [129]. Воздействие токсических агентов, таких как бензапирены, нитрозамины, соли тяжелых металлов, также занимает значимое место в развитии неходжкинских лимфом. Загрязнение окружающей среды один из основных факторов развития злокачественных новообразований вообще и злокачественных неходжкинских лимфом в частности [8].

В 1832 г. британский врач Томас Ходжкин впервые описал отдельное заболевание, проявляющееся лимфоаденопатией, увеличением селезенки, интоксикационным синдромом, развитием кахексии и высокой летальностью. В 1871 г. немецкий (австрийский) хирург Томас Бильрот ввел термин «злокачественные лимфомы». В конце XIX века русский ученый Березовский С. Я. описал при лимфоме Ходжкина наличие гигантских многоядерных клеток, в это же время также другие исследователи Sternber С. и Reed D. описали лимфогранулему, в последующем эти клетки при лимфомах названы клетками Березовского-Рид-Штенберга [84]. До середины XX века лимфомы разделяли на лимфомы Ходжкина и остальные лимфомы, которые

определялись как неходжкинские. В дальнейшем с развитием диагностических методов и определения различных вариантов лимфом, появились классификация неходжкинских лимфом. Одной из первых классификаций неходжкинских лимфом была классификация Rappaport (1966 г.), основанная на морфологических и клинических признаках лимфомы. Следующей классификацией была классификация Lukes R. J., Collens R. D. (1973 г.), основанная на разделении Т- и В-клеточных лимфом. Позже была разработана Кильская классификация (1981 г.), основанная на морфологической характеристике опухолевых клеток и степени их злокачественности [136]. В 1994 году была принята Классификация REAL (Revised European American Lymphoma Classification), созданная коллективом ученых из Европы и США. Она основывалась на совокупности критериев: морфологических, иммунофенотипических, учитывала генотип и клиническую картину лимфомы. Классификация REAL легла в основу новой классификации ВОЗ (2001 г.). Кроме перечисленных выше ВОЗ-классификация учитывает иммуногистохимические особенности лимфом, ее молекулярно-генетические характеристики, их влияние на прогноз опухолевой прогрессии и выбор подходящей противоопухолевой терапии. Пересмотр и дополнения данной классификации были в 2008 г., самый последний пересмотр классификации ВОЗ НХЗЛ был принят в 2017 г. [123].

По данным современного варианта классификации ВОЗ злокачественные лимфомы разделены на лимфому Ходжкина и Т- и В-клеточные лимфомы, имеющих разную степень дифференцировки (из клеток-предшественников, из суппопуляций промежуточной зрелости и зрелых лимфоидных элементов). В данную классификацию лимфомы Ходжкина включен узловатый склероз, смешанно-клеточный вариант, лимфоидное истощение, также вариант с лимфоидным преобладанием. В- и Т-клеточные лимфомы делятся в зависимости от дифференциации клеток (предшественники, зрелые, неопределенная дифференциация). В-лимфобластный лейкоз/лимфома относится к лимфоме из предшественников В-лимфоцитов. Лимфома Беркита, В-крупноклеточные лимфомы разной локализации, фолликулярная лимфома, узловатая В-клеточная

лимфома, MALT-лимфома, хроническая лимфоцитарная лимфома, лимфома маргинальной зоны, первичный амилоидоз, болезни тяжелых цепей относятся к лимфомам из зрелых клеток [36, 84]. Среди всех В-клеточных лимфом наиболее часто встречаются В-крупноклеточная лимфома и фолликулярная лимфома [36]. Также как В-клеточные лимфомы Т- и NK-клеточные лимфомы делятся в зависимости от дифференцирования клеток. Экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома, назальный тип, Т-клеточные лимфомы разной локализации (энтеральная, гепатолиенальная, подкожной клетчатки) относятся к группе других лимфом [84].

В новом пересмотре классификации ВОЗ 2017 г. также были учтены молекулярно-генетические особенности лимфом. Знания о генных мутациях В-, Т-, NK-клеточных лимфом определяют вероятность злокачественного или доброкачественного течения заболевания, прогноз и восприимчивость к терапии. Например, при наличии гена *RUNX1* у В-лимфобластного лейкоза стандартная полихимиотерапия мало эффективна [1, 24]. Или, например, неблагоприятный прогноз при зрелых В- и Т-клеточных лимфомах с наличием мутаций *TP53*, *NOTCH1*, *ATM*, *SF3B1*, *BIRC3* [93, 160, 174].

Патогномичной клинической картины у неходжкинских лимфом нет, но более специфические признаки НХЛ могут проявиться в зависимости от локализации поражения. Неходжкинские лимфомы могут локализоваться во всех органах и тканях организма, с поражением дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной системы, желудочно-кишечного тракта и т. д. Часто при первичном обращении больных к врачу общей практики и невыраженных симптомах, заподозрить злокачественную лимфому является затруднительным вследствие отсутствия патогномичной картины и разнообразного течения заболевания НХЛ. Известно, например, при злокачественных лимфоидных новообразованиях глотки ошибка постановки первичного диагноза в амбулаторных условиях более 60 % [149]. Часто первыми симптомами лимфопролиферативного поражения были признаки опухолевой интоксикации, такие как лихорадка (повышение температуры свыше 38 °С более 3-х суток), выраженная ночная потливость,

снижение массы тела за полгода более 10 %. Эти проявления болезни обозначались, как В-симптомы [13]. Известно, что у половины больных В-симптомы возникают уже на 1-2 стадии лимфопролиферативного заболевания [144, 181]. Наиболее частым признаком поражения лимфом, является поражение лимфатических узлов, но при этом лимфоаденопатия является не специфическим симптомом. При увеличении лимфатического узла или группы лимфатических узлов диагностически важно исключить именно опухолевую этиологию [136]. Известно, что при лимфомах лимфатические узлы, увеличенные более 1,1 см, по картине ультразвукового исследования представлены множественными конгломератами пониженной эхоплотности [177].

Среди первичных лимфопролиферативных опухолей средостения в 60–70 % случаев встречаются НХЗЛ, а лимфома Ходжкина в 20–40 % случаев. Для НХЗЛ средостения характерно злокачественное течение [87]. У детей с неходжкинскими лимфомами в 20–30 % случаев встречается поражение средостения, и они в большей степени характерны для лимфом с Т-клеточным иммунофенотипом [30]. При неходжкинских лимфомах взрослых поражение лимфатических узлов средостения характерно для В-крупноклеточной лимфомы [31]. Клиническая картина при лимфомах средостения характеризуется одышкой, кашлем, дискомфортом при глотании, редко афазия на фоне сдавления. Синдром сдавления верхней полой вены проявляется головными болями, набуханием вен шеи, пастозностью лица [126]. В 50 % случаев встречается поражение плевральных полостей с развитием гидроторакса и дыхательной недостаточности [108, 121]. В 30 % случаев при опухолях средостения поражены лимфатические узлы средостения. При прогрессирующем увеличении лимфатических узлов средостения в дальнейшем возможно поражение мягких тканей грудной клетки и сердца [61, 178]. Поражение легких при НХЗЛ встречается в 10–20 % случаев, и часто клиническая картина лимфомы впервые проявляется изменениями в легких [46].

Брюшная полость, как и грудная клетка, богата лимфатическими сосудами и лимфатическими узлами, при этом лимфатическая система брюшной полости

также богата многочисленными анастомозами, вследствие этого поражение брюшной полости является одной из распространенных локализаций НХЗЛ [136]. НХЗЛ желудка встречаются в 50–70 % случаев поражения брюшной полости, поражение тонкой кишки НХЗЛ встречается в 20–30 % случаев, а поражение толстой кишки встречается в 5–10 % случаев [50, 131]. Для НХЗЛ желудка характерно поражение антрального отдела, в меньшей степени встречается поражение кардиального отдела и тела желудка, при этом в биоптатах слизистой оболочки желудка больных НХЗЛ было обнаружено наличие *H. pylori* [77]. Известно, что *H. pylori* вызывает хроническое воспаление слизистой желудка антрального отдела, вследствие этого цитокины приводят к повреждению пролиферации В-клеточных лимфоцитов [176]. При распространенной лимфоме брюшной полости клиническая картина проявляется клиникой острого живота [77] или периодически возникающей болью в эпигастральной области умеренной интенсивности, диспепсическими нарушениями, такие как тошнота, рвота, изжога, снижение аппетита, которые сопровождаются общими симптомами, как утомляемость, слабость, при этом характерных нарушений стула не отмечалось, редко задержка стула или диарея [39, 136]. Одним из грозных осложнений при НХЗЛ желудка является перфорация с кровотечением, приводящая до 10 % случаев к летальному исходу [193]. Лимфома поджелудочной железы встречается не чаще 1 % случаев от всех опухолей поджелудочной железы и до 2 % случаев экстранодальных злокачественных лимфом [104, 145]. В зависимости от локализации поражения поджелудочной железы: головка занимает 80–90 %, тело и хвост 10–20 % [45].

Поражение сердца при опухолях встречается часто, среди них лимфомы сердца встречаются реже, чем миксомы [197]. По данным исследования А. Hoffmeier у больных лимфомами в 20 % аутопсий встречалось поражение сердца [14]. Было выявлено, что лимфомы могут поражать само сердце и/или перикард, так называемый, первичный очаг, также иметь метастатические поражения, так называемые, вторичные лимфомы [80]. При лимфомах сердца в процесс чаще вовлекаются правые отделы сердца, полые вены, МЖП, МПП,

поражается клапанный аппарат [105, 113]. Известно, что первичные В-клеточные лимфомы с поражением сердца встречаются нечасто [23]. Первичные лимфомы сердца диагностируются во всех возрастных группах с одинаковой частотой у лиц женского и мужского пола [149, 166]. Клиническая картина при лимфомных поражениях сердца не специфична, что затрудняет дифференциальную диагностику. Например, даже при изменении положения тела может измениться аускультативная картина при физикальном обследовании [188]. Симптомы лимфомного поражения сердца проявляются клиникой ишемической болезни сердца, кардиомипатий (часто встречается гипертрофическая кардиомиопатия), нарушениями ритма сердца, артериальной гипертензией [116], перикардитами и плевритами [186]. Инфильтративное поражение перикарда, вызывающее воспаление и образование перикардального выпота приводит к развитию перикардита. Перикардит у больных лимфомами сердца увеличивает вероятность снижения сократительной способности и возникновения острой сердечной недостаточности [195]. По данным А. Hoffmeier у больных лимфомами, у которых при аутопсии обнаружено поражение правых отделов сердца, прижизненно были проявления сердечной недостаточности и нарушения ритма сердца [116]. При поражении правых отделов сердца развивается правожелудочковая недостаточность и застойные явления по большому кругу кровообращения, при поражении левых отделов явления левожелудочковой недостаточности и застой по малому кругу кровообращения [78]. Среди нарушений ритма сердца при лимфомных поражениях преобладали предсердные аритмии и узловые блокады, но при этом практически не встречались опасные желудочковые аритмии [116]. Нарушения проводящей системы сердца связаны с инфильтративным повреждением субэндокардиальных слоев миокарда [78]. Не исключается развитие острого коронарного синдрома при лимфомном поражении сердца, связанного с прорастанием в миокард опухолевых клеток и сдавлением коронарных артерий, приводящих к ишемическим изменениям [147]. К наиболее частым жалобам при лимфомах сердца относятся снижение толерантности к физической нагрузке, одышка, боли в сердце, редко отмечают появление

периферических отеков [154]. К основным инструментальным исследованиям лимфом сердца относятся ЭхоКГ, МРТ, КТ [138]. Ультразвуковое исследование сердца один из самых доступных и неинвазивных методов исследования при поражении сердца [78]. МРТ считается более информативным для определения структурных изменений сердца и окружающих тканей [150].

Первичное поражение почек встречается редко, по сравнению с вторичными лимфомными поражениями почек [21, 72], как и все первичные злокачественные лимфоидные пролиферации [183, 198]. Среди неходжкинских злокачественных лимфом почек нередко встречается диффузная В-клеточная лимфома и Т-лимфобластная лимфома (лейкоз). Поражение почек при НХЗЛ сопровождается увеличением размеров обеих почек, или одной из них без признаков обструкции мочевыводящих путей и отсутствием внепочечных изменений [72]. Известно, что риск развития нефропатии возрастает у больных злокачественными лимфомами при наличии таких факторов, как механическое воздействие опухоли или метастазах, лекарственное воздействие и последствия химиотерапии. Механическое воздействие лимфомы на почечный аппарат связано с инфильтративным поражением почечной ткани, механическим сдавлением мочевыводящих путей, сосудов почек, увеличением лимфатических узлов и накоплением в почках иммунных комплексов [12, 43]. Лекарственное воздействие на почки приводит к разрушению почечных клеток, образованию камней почек, микро- и макроангиопатиям. Поражения почек вследствие химиотерапии характеризуется сепсисом, нарушением свертывающей системы крови, вызывающей тромбозы, тромбоэмболии, нарушением водно-электролитного баланса, развитием токсической нефропатии и почечной недостаточности [12]. Рябовым Е. А. и соавт. выявлено, что при лимфоме Ходжкина и НХЛ в детском возрасте [43] во время химиотерапии отмечалось повышение лабораторных показателей (креатинина у 45 % больных, мочевины у 75 % больных, протеинурии у 50 % больных, гематурии у 22 % больных, лейкоцитурии у 50 % больных) и снижение скорости клубочковой фильтрации почек у 25 % больных. При этом у детей с неходжкинскими лимфомами чаще встречалось повышение

показателей мочевины, снижение СКФ и появление протеинурии, чем при лимфоме Ходжкина. Как известно, клинические изменения почек не характерны в начале заболевания лимфомой [43]. Пациентов могут беспокоить непатогномичные симптомы такие, как снижение массы тела, боли в спине и в пояснице, кровь в моче. Известно, что к специфическим изменениям почек при НХЗЛ относятся наличие инфильтративных очагов и опухолевых узлов различных размеров. На фоне терапии эти инфильтративные очаги в почках быстрее регрессировали, чем опухолевые узлы [53]. В литературе описаны случаи лимфомного поражения почек с развитием острой почечной недостаточности, приводящей к заместительной почечной терапии [33]. Иногда поражение почек при НХЗЛ проявляется вторичной артериальной гипертензией, нефротическим синдромом [79].

Поражения нервной системы при лимфомах делятся на первичные и вторичные. Первичные лимфомы ЦНС связаны с первичным поражением головного мозга, а к вторичным лимфомам нервной системы относят поражение вследствие уже имеющегося лимфопролиферативного заболевания [99]. Известно, что еще в XIX веке были описаны случаи поражения центральной нервной системы у больных неходжкинскими лимфомами [46]. При лимфоме ЦНС патологический очаг находится в паренхиме головного мозга, реже в оболочках мозга, в спинном мозге [99]. К симптомам лимфомного поражения нервной системы относятся головные боли, судорожный синдром, вероятность возникновения двигательной дисфункции, нарушения зрительной функции и поражение слухового аппарата [36].

Поражение других систем, таких как мышечно-костная система, кожные покровы встречается значительно реже приведенных выше локализаций.

1.2 Современные принципы лечения неходжкинских лимфом

Тактика ведения больных НХЗЛ и выбор терапии решается индивидуально, учитывается морфологический тип лимфомы, общее состояние, объем опухоли,

степень поражения и возможность оказания эффективной медицинской помощи [109]. При этом, все-таки, основным критерием, который определяет выбор терапии НХЗЛ, является морфоиммунологический вариант лимфомы [123]. От определения типа НХЗЛ зависит прогноз выживаемости, благополучным прогнозом считается выживаемость более 10 лет, а неблагоприятным прогнозом считается выживаемость менее 1 года [7].

Не всегда верификация диагноза является показанием к проведению лечения, поэтому перед началом терапии врач оценивает такие показатели, как соматическое состояние, возраст больного, наличие сопутствующих заболеваний. При лимфоме прогноз оценивается по FLIPI и FLIPI-2 (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) [70]. Чем больше неблагоприятных факторов по международному прогностическому риску лимфомы, тем неблагоприятнее прогноз. К критериям FLIPI относятся количество зон лимфомного поражения (более 4-х), возраст старше 60 лет, повышение лактатдегидрогеназа, 3-4 стадия заболевания, показатели гемоглобина меньше 120 г/л. К показателям по FLIPI-2 максимальный размер поражения больше 6 см, возраст старше 60 лет, повышение бета2-микроглобулина, поражение костного мозга, показатели гемоглобина меньше 120 г/л. В зависимости от количества неблагоприятных показателей пациентов относят к высокому риску, если 3–5 показателей, средний риск, если 2 показателя, низкий риск отсутствие или 1 показатель [70]. Кроме FLIPI существует еще шкала GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaire), которая оценивает опухолевую нагрузку. К критериям шкалы GELF относят увеличение лимфатического узла более 3 см в 3 и более зонах, нодальные и экстранодальные поражения ≥ 7 см, увеличение печени, воспаление плевральной полости, асцит, лейкоцитопения, тромбоцитопения, увеличение опухолевых клеток более 5×10^9 /л. При обнаружении более 1 критерия и есть показания к терапии [70].

Если нет показаний к проведению лечения, то дальнейшая тактика для больных лимфомами это динамическое наблюдение. Динамическое наблюдение: консультация 1 раз в 3 месяца, инструментальные обследования лимфомного поражения для исключения отрицательной динамики 1 раз в 6 месяцев. Если

сохраняется благоприятное течение НХЗЛ в течение 2 лет наблюдения, то консультация больного проходит кратностью раз в полгода или через год [140].

Лучевая телегамма-терапия (ТГТ) является одним из эффективных методов лечения неходжкинских лимфом. Лучевую терапию применяют на любой стадии заболевания НХЛ, при этом применение только лучевой терапии не часто, наиболее эффективно использование в комбинированной терапии с химиотерапией [32]. Действие лучевой терапии связано с радиационным воздействием на лимфомные поражения органов и лимфатических узлов. При 1 стадии заболевания лучевая терапия направляется только на пораженную область. При этом разовая доза облучения на пораженную область составляет 2 Гр, а суммарная доза 25–30 Гр. Частота ежедневных сеансов лучевой терапии до пяти раз в неделю. Не рекомендуется начинать курс ТГТ перед значительным перерывом (выходные, праздничные дни) [151]. Часто при полихимиотерапии режим применения лучевой терапии и химиотерапии проводится по схеме «сендвич» (2-3 курса химиотерапии, затем 1 курс лучевой терапии, затем повторно 2-3 курса химиотерапии), при таком интермиттирующем режиме доза лучевой терапии на зону составляет 34–36 Гр [123]. Основным методом лечения при НХЗЛ является химиотерапия, так как цитостатики наиболее эффективный фактор повреждения роста опухолевых клеток [15, 70]. При лечении лимфом используются как известные циторедуктивные препараты, такие как ритуксимаб, так и новые лекарственные средства: бендамустин, бортезомид, темиролимус [89]. Одним из основных таргетных препаратов, входящих в схему лечения В-клеточных лимфом является ритуксимаб. Он относится к противоопухолевым моноклональным антителам и имеет доказанную эффективность при комбинации с метотрексатом [194]. При лечении ДВККЛ используются схемы, включающие метотрексат, винкристин, дексаметазон, доксорубин [107, 140].

По данным литературных источников полихимиотерапия (ПХТ) и комбинированная с таргетными препаратами ПХТ НХЗЛ эффективнее, чем монохимиотерапия, и ее использование позволяет достигнуть клинко-гематологической ремиссии многих вариантов лимфом на уровне более

90 % [15, 70]. Комбинация химиотерапии и лучевой терапии повышает эффективность терапии при лимфомах. Комбинированная циторедуктивная терапия более эффективна при НХЗЛ и имеет лучшие отдаленные результаты, чем терапии только химиотерапии [112]. Разработаны программы лечения лимфом, основанные на комбинации цитостатиков с таргетными лекарственными средствами [19]. Доказано, что при ПХТ с антрациклиновыми антибиотиками, достижение полной клинико-гематологической ремиссии ДВККЛ составляет около 55 %, а при добавлении в схему лечения ритуксимаба частота достижения клинико-гематологической ремиссии достигает до 85 %, что достоверно увеличило выживаемость [184]. При выборе терапии неходжкинских лимфом учитывается степень злокачественности, очень часто такие лимфомы имеют резистентность к лекарственной терапии [39]. Классической программой химиотерапии НХЗЛ является схема СНОР, ее эффективность – более 80 % с достижением полной клинико-гематологической ремиссии [32]. В схему СНОР входит циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизалон [32, 196]. Известно, что ДВККЛ наиболее чувствительна к схеме СНОР с достижением полной ремиссии более 60 %. Наиболее часто используемой схемой при В-клеточных лимфомах схема СНОР-СНОЕР-21 + Ритуксимаб (Ацеллбия) [20]. Доксорубицин, эпирубицин, акларубицин, идарубицин являются антрациклиновыми антибиотиками с антимитотическими свойствами, которые эффективны при лечении большинства лимфопролиферативных заболеваний. Средняя доза, используемая при схемах лечения, составляет 60–75 мг/м² через 3 недели [147]. Также известны минимальные дозы антрациклиновых антибиотиков, которые могут увеличить риск развития поражения миокарда. Например, дозировка доксорубицина 550 мг/м², а для эпирубицина 1 000 мг/м² и даунорубицина 600 мг/м² [29].

Использование схемы R-СНОР (СНОР с добавлением мабтеры-ритуксимаба) обеспечило прирост эффективности лечения диффузных В-крупноклеточных лимфом на 12,5 % в сравнении с СНОР [54].

Многочисленные клинические исследования анализировали эффективность

разных схем лечения крупноклеточных В-клеточных CD 20 (+) лимфом: режимы СНОР-14, СНОР-21, СНОЕР-14, СНОЕР-21, с включением в первый день ритуксимаб (мабтера) 375 мг/м^2 [17, 106]. Для пациентов с (межденнопрогрессирующими) индолентными НХЗЛ более эффективной терапией были протоколы – LVPP, CVPP, схемы с включением флюдарабина 25 мг/м^2 в/в № 5 каждые 4 недели [85].

Схема с использованием митоксантрона (MPC), используемая в циторедуктивной терапии НХЗЛ, включает дополнительно лейкеран и преднизолон. Частота введения митоксантрона 1 раз в 1 день с расчетом дозы 14 мг/м^2 , лейкерана в течение 10 дней ежедневно в дозе 6 мг/м^2 , преднизолона в течение 10 дней в дозировке 25 мг/м^2 . Другие схемы, которые можно применять при наличии у пациента маркеров высокого риска, например, MVLP, состоящие из митоксантрона, тенипозиды, лейкерана, преднизолона; схема OPEN, состоящая из этопозиды, новантрона, винкристина, преднизолона; NOPP – новантрон, винкристин, натулан, преднизолон; MAP – митоксантрон, преднизолон и цитарабин [35].

Результат любой терапии определяет ее эффективность. Эффективность терапии оценивается по нескольким показателям. Полная клинико-гематологическая ремиссия считается достигнутой, если отсутствуют симптомы заболевания, уменьшились размеры опухолевого поражения $> 75 \%$, размеры лимфатических узлов – до менее 1,5 см. Частичная ремиссия считается при уменьшении опухоли на 50–75 % от исходных размеров. Одним из результатов лечения считается стабилизация, в этом случае опухоль уменьшается на 25–50 %. При лечении возможно и прогрессирование, в этом случае отмечается увеличение опухоли на 25 % или появление новых локализаций опухоли. Больные, которые не достигли частичной ремиссии после завершения терапии, или отмечается прогрессирование во время лечения, или после терапии менее трех месяцев, относятся к первично-резистентным пациентам. Не исключается и рецидив, который характеризуется появлением новых локализаций опухоли или увеличением размеров очага поражения лимфом [20]. От эффективности проведенной терапии зависит продолжительность жизни больных. Известно, что у

больных НХЗЛ при достижении полной ремиссии, 5-летняя выживаемость составляет 50 %, а при достижении лишь частичной ремиссии 5-летняя выживаемость составляет 15 % [48].

1.3 Кардиотоксичность и динамика кардиоваскулярной патологии у больных неходжкинскими лимфомами

В современной онкогематологии активно изучают проблему кардиомиопатий, связанных с кардиотоксичностью противоопухолевых препаратов [62]. Токсическое поражение органов и тканей после применения противоопухолевых препаратов приводит к сердечной недостаточности, нарушению гемостаза, нарушению дыхательной функции, поражению нервной системы, почек и печени [175].

Все антрациклиновые антибиотики обладают противоопухолевыми свойствами. Они высокоэффективны при лечении злокачественных опухолей крови, карцином и других злокачественных опухолей [75]. Выбор антрациклинового антибиотика в терапевтическую схему проводится в зависимости от его индивидуальных свойств и побочных действий [3]. Антрациклиновые антибиотики делятся на естественные (даунорубицин, доксорубицин) и синтетические (эпирубицин, идарубицин, митоксантрон). Механизмом действия антрациклинов является нарушение синтеза нуклеиновых кислот и нарушение транспортной функции клеток. Так как антрациклиновые антибиотики представлены низкоселективными молекулами, они не используются при антибактериальной терапии [9].

Несмотря на высокую эффективность лечения лимфопролиферативных заболеваний, у антрациклиновых антибиотиков есть токсическое действие на органы и ткани. Известно, что токсическое действие антрациклиновых антибиотиков приводит к развитию заболеваний после химиотерапии или к прогрессированию имеющихся хронических заболеваний. Почки – один из главных органов токсического поражения антрациклинов. При развитии

нефротоксичности часто нарушается функция почек с развитием почечной недостаточности [12]. Нефротоксичность связывают как с прямым воздействием антрациклинов при химиотерапии, так и с развитием иммунного воспаления в почках на фоне химиотерапии [63]. При прямом токсическом воздействии на почки антрациклиновых антибиотиков происходит некроз канальцев с развитием острой почечной недостаточности, реже – развитие острого интерстициального нефрита. При этом развитие нефротоксичности напрямую связано с дозой препарата, метаболизмом антрациклинов и исходным состоянием почечной системы больных. Известно, что токсическое воздействие антрациклинов на почки можно предположить по увеличению количества цилиндров в осадке, появлению протеинурии и гематурии [48]. В последние годы появилось много работ, посвященных диагностике почечных поражений при химиотерапии и их возможной профилактике. Цистатин С и интерлейкин показали свою эффективность при использовании их при ранней диагностике как маркеров поражения почек [37].

Токсическое действие на сердце и сосуды при лечении антрациклиновыми антибиотиками называется кардиотоксичностью [37, 128, 143]. Кардиотоксичность – это обширное понятие, включающее различные нарушения в сердечно-сосудистой системе [191]. Известно, что за развитие кардиотоксичности отвечает фермент топоизомераза 2b. Основной функцией данного фермента является раскручивание цепочек ДНК во время репликации, транскрипции и рекомбинации. Фермент делится на тип «а» и тип «b». Топоизомераза типа «а» находится в пролиферирующих клетках, а типа «b» в покоящихся клетках. Неблагоприятное воздействие на клетки миокарда связаны с ингибированием топоизомеразы «2b», приводящим к разрывам цепочек ДНК. Также при поражении кардиомиоцитов активируется фермент «p53», который отвечает за апоптоз. Все эти нарушения в совокупности приводят к избыточной выработке продукции ROS [143].

Известно, что одним из повреждений миокарда может быть нарушение гомеостаза железа при токсическом воздействии антрациклиновых антибиотиков

[148], так как связи антрациклин–железо нарушают метаболизм внутриклеточного железа [199]. Анемия на фоне нарушения метаболизма железа приводит к гипоксии, наиболее чувствительные к гипоксии ткани это сердечная мышца и нервная ткань [125].

Существует 2 типа поражения миокарда при химиотерапии: 1 тип проявляется необратимыми изменениями миокарда с гибелью кардиомиоцитов. Часто встречается при лечении антрациклиновыми антибиотиками; 2 тип проявляется обратимыми изменениями. Например, он часто встречается при лечении трастузумабом. При этом нельзя исключать развитие необратимого поражения миокарда при наличии фонового заболевания сердца и сосудов [16].

Известно, что у 34 % больных, получающих доксорубицин при полихимиотерапии, развивается кардиомиопатия [168]. С увеличением суммарной дозы доксорубицина увеличивается процент больных, у которых развивается сердечная недостаточность, например, при суммарной дозе препарата 300 мг/м² у 12 % больных развивается сердечная недостаточность, при суммарной дозе 400 мг/м² – у 35 % больных, при суммарной дозе 450 мг/м² – у 58 % больных, а при дозе 500 мг/м² и более – у 62 % больных. При этом в литературе есть примеры, когда большая доза доксорубицина не приводила к поражению миокарда, или когда при использовании 40 мг/м² развивались острые поражения миокарда [89]. Из других антрациклиновых антибиотиков эпирубицин тоже имеет кардиотоксичность, но с более поздним проявлением. Известно, что у 59 % больных при применении эпирубицина через 3 года отмечается снижение сократительной способности миокарда на 25 %, при этом у 20 % пациентов развилась хроническая сердечная недостаточность [180].

Последствия кардиотоксичности могут проявиться во время химиотерапии и в отдаленном периоде после химиотерапии [170]. В настоящее время нет точной классификации, оценивающей кардиотоксичность противоопухолевых препаратов. Кардиотоксичность разделяют по времени возникновения поражений на:

- острую;

- раннюю подострую;
- поздно хроническую [112].

Острая кардиотоксичность возникает сразу после введения препарата. Следует учитывать, что изменения при острой кардиотоксичности имеют обратимый эффект после прекращения противоопухолевого лечения. Часто такие нарушения диагностируются по результатам ЭКГ (нарушения реполяризации, низкий вольтаж, увеличение ЧСС, возникновение экстрасистолий и другие нарушения ритма и проводимости) [49, 88, 118, 156]. По результатам эхокардиографии отмечается снижение фракции выброса, появление признаков миокардита и перикардита. При такой кардиотоксичности не исключается появление кардиомиопатии, сердечной недостаточности и ее дальнейшее прогрессирование в отдаленном периоде после курса химиотерапии [28].

Ранняя подострая кардиотоксичность развивается через 3 месяца после химиотерапии. Клиническая картина характерна, как и при острой кардиотоксичности [122, 139, 156, 165].

Поздняя хроническая кардиотоксичность возникает после одного года и более 10 лет [159]. Клиническая картина кардиотоксичности неспецифична, жалобы предписывают к клинике основного заболевания. При поздней кардиотоксичности часто развивается миокардит, кардиомиопатии и сердечная недостаточность [49, 88, 172].

Факторы развития кардиотоксичности:

- скорость введения антрациклинов;
- присутствие лучевой терапии средостения;
- возрастная категория (детский возраст и возрастные пациенты старше 65 лет);
- женский пол;
- сочетанное применение циклофосфана, блеомицина, этопозиды, цисплатина, винкристина, актиномицина, метотрексата;
- терапия антрациклинами в анамнезе;
- наличие сердечно-сосудистых заболеваний;

- нарушение электролитов (снижение показателей калия и магния) [163].

При выборе терапии для пациентов старше 70 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе рекомендуется воздержаться от использования в терапии антрациклиновых антибиотиков, например, доксорубицина в связи с известной кардиотоксичностью [20].

Дилатационная кардиомиопатия чаще развивается у взрослых пациентов, получавших химиотерапию, а у детей может встречаться как дилатационная, так и рестриктивная кардиомиопатия [167]. Существует три варианта развития кардиомиопатии при химиотерапии [34, 134]:

- 1) АКМП с сохранной ФВ и небольшой камерой ЛЖ;
- 2) АКМП со сниженной ФВ и увеличением камеры;
- 3) АКМП со сниженной ФВ и небольшой камерой ЛЖ.

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) [158], стресс-ЭхоКГ (физическая/фармакологическая проба), радионуклидная вентрикулография, а также ядерно-магнитно-резонансное исследование (ЯМР) [92] используются для диагностики поражения сердца. Кардиотоксичность антрациклинов проявляется снижением фракции выброса левого желудка. Известно, что поражение миокарда возникает при суммарных дозах антрациклиновых антибиотиков более 550 мг/м^2 . По данным литературных источников известно, что при использовании суммарной дозы эпирубицина 720 мг/м^2 , у больных диагностировано снижение ФВ левого желудка до 45 % [54]. Также известно применение эпирубицина в дозировке 827 мг/м^2 [92], у этих больных снижение ФВ левого желудка было до 54 %. По данным других литературных источников известно, что и при минимальных суммарных дозах возможно снижение ФВ левого желудка [19]. Ранее известно, что применение суммарных доз антрациклинов 342 мг/м^2 приводит к снижению ФВ левого желудка на 15 % от исходных показателей. Доказано, что развитие кардиотоксичности зависит от типа лекарственного средства и его дозы по результатам многих исследований [78].

Нарушение диастолической функции сердца также встречается при

использовании в терапии антрациклиновых антибиотиков. По ЭхоКГ диастолическая дисфункция проявляется изменениями скорости раннего диастолического наполнения (V_e), скорости наполнения ЛЖ в систолу предсердий (V_a), отношения (E/A), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT), время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) [92]. Известно, что у 52 % больных при применении суммарной дозы 203 мг/м² при отсутствии изменений других показателей, единственный показатель выявивший изменения было IVRT [71].

Определение кардиотоксичности возможно и по другим показателям ЭхоКГ, как ИММ, толщина ЗСЛЖ, МЖП, КДО, КСО [92], КДР, КСР. Известно, что отмечается увеличение показателей КДР и КСР после химиотерапии, а в отдаленном периоде после химиотерапии возможно снижение ММЛЖ и ИММЛЖ [24].

Одним из достоверных методов диагностики повреждения миокарда служит определение кардиомаркеров. Определение концентрации кардиомаркеров, таких как тропонин и мозговой натрий-уретический пептид, рекомендовано больным, имеющим факторы поражения сердечно-сосудистой системы при применении антрациклинов [103]. Тропонин наиболее чувствительный из кардиомаркеров в определении острого повреждения миокарда, и увеличение его показателя при лечении антрациклиновыми антибиотиками показывает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [16]. Известно, что показатели NT-proBNP и BNP увеличиваются после химиотерапии антрациклиновыми антибиотиками в течение года [185]. Если сравнивать NT-proBNP и BNP, то NT-proBNP имеет длительный период жизни. Показатели натрий-уретического пептида типа В увеличиваются, если нарушения работы сердца связаны с перегрузкой объемом, увеличением давления в левом желудочке. Известно, что до появления клинической картины сердечной недостаточности, уровень NT-proBNP уже начинает увеличиваться [118]. Диагностически важно определение тропонина I после окончания введения лекарственного средства, затем через 12, 24, 36 и 72 ч и через 1 мес., а для BNP сразу после инфузии препарата и через 72 ч [154].

1.4 Эффекты кардиологических препаратов у больных неходжкинскими лимфомами

По рекомендациям ESMO 2012 г. и RUSSCO 2014 г. все пациенты со злокачественными новообразованиями должны пройти обследование и получить кардиопротективное лечение до начала терапии основного заболевания противоопухолевыми препаратами. Обследование больных, получающих противоопухолевое лечение, направлено на диагностику факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний, контроль АД и ЧСС, определение липидного спектра [113, 176]. Также по рекомендациям ESMO 2012 г. представлены алгоритмы кардиопротективной терапии при схемах лечения антрациклиновых антибиотиков [113].

К лекарственным средствам, обладающим кардиопротективными свойствами, относится дексразоксан. Известно, что дексразоксан снижает риск поражения миокарда у больных при лечении антрациклиновыми антибиотиками [167]. Механизм кардиопротективного действия связан с тем, что дексразоксан ингибирует свободные радикалы, связываясь с ионами железа. По рекомендации ASCO дексразоксан не назначают при адъювантной терапии и при лечении лимфопролиферативных заболеваний, это основано на том, что выявлено снижение ответа на противоопухолевую терапию при применении дексразоксана [156].

Некоторые лекарственные препараты, применяемые в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, обладают кардиопротективными свойствами [156]. К таким препаратам относятся ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторы, блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) и статины [95]. Наличие высокого риска развития кардиотоксичности, повышение уровня кардиомаркеров, снижение ФВ ЛЖ могут быть показаниями для назначения данных препаратов в качестве кардиопротективной терапии до начала химиотерапии [170].

Применение иАПФ в качестве кардиопротективного средства изучалась

многими авторами. В публикации 2002 г., где была доказана эффективность иАПФ при лечении антрациклиновыми антибиотиками рака молочной железы, они стали рассматриваться как препараты с кардиопротективным эффектом [180]. В клиническом исследовании при применении эналаприла выявлено снижение риска развития токсического поражения миокарда у больных с хроническим лимфолейкозом при лечении по схеме FCR [95]. В другом клиническом исследовании у больных с неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина на фоне антрациклинов выявлено ухудшение диастолической функции сердца, но при добавлении в терапию периндоприла показано улучшение у данных больных внутрисердечной гемодинамики [150]. Также были исследования у больных с эпирубицин-индуцированной кардиомиопатией, при применении эналаприла/рамиприла у данных больных отмечалось увеличение ФВ ЛЖ до референтных значений [164]. При применении валсартана у больных, получающих схему СНОР, у которых через неделю после окончания химиотерапии выявлено улучшение показателей гемодинамики по ЭхоКГ, но сохранялся высокий уровень натрий-уретического пептида [171]. Известно, что эффект протективного действия иАПФ направлен на угнетение АПФ и РААС, так как ренин-ангиотензин-альдостероновая система и увеличение АПФ играют важную роль в развитии кардиомиопатии, вызванной антрациклиновыми антибиотиками [97]. Также иАПФ предотвращают появление фиброза миокарда согласно клиническим исследованиям с использованием темокаприла [164].

В статье Санторо С. и др. авторов, при назначении рамиприла и карведилола во время химиотерапии у больных с ФВЛЖ < 50 % было диагностировано снижение ФВ ЛЖ в 23 % случаях, при этом у большинства наблюдалось восстановление ФВ ЛЖ [172]. По данным литературы наиболее изученными и эффективными бета-блокаторами являются карведилол и небиволол [132, 189]. Эффект метопролола в качестве кардиопротективного препарата изучен мало [119], а при использовании пропранолола, наоборот, прогрессирует токсическое поражение миокарда на фоне приема антрациклинов [199].

При лечении антрациклиновой кардиомиопатии применяют иАПФ,

бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, сердечные гликозиды, также как и при лечении кардиомиопатий другой этиологии [156]. Согласно рекомендациям по кардиопротективной терапии эффективно назначение иАПФ, БРА и бета-блокаторов [92].

При анализе литературы, можно сделать заключение о том, что небольшие дозировки антрациклинов также имеют неблагоприятное воздействие на работу сердечно-сосудистой системы. Наиболее ранние изменения на фоне антрациклинов связаны в первую очередь с диастолической дисфункцией сердца и не исключается в дальнейшем нарушение систолической функции [92]. Для ранней диагностики и терапии, направленной на предотвращение развития поздней кардиотоксичности антрациклинов, рекомендуется длительное наблюдение за показателями работы сердечно-сосудистой системы.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика больных исследования

Группа обследуемых составила 79 больных с диффузной В-крупноклеточной лимфомой высокой степени агрессивности в возрасте от 18 до 60 лет, которые наблюдались в гематологическом отделении (заведующий отделением канд. мед. наук Нечунаева И. Н.) ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» [5] в период с 2016 по 2019 гг. Амбулаторное наблюдение больных во время клинико-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов ПХТ) проводилось на базе кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии (ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2») и кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины (ГБУЗ НСО Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер) ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Все больные, включенные в группу исследования, выбраны методом сплошной выборки.

Клиническое исследование является проспективным когортным с элементами ретроспективного исследования (Рисунок 6). Данное клиническое исследование одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 91 от 18.11.2016). Все 79 больных подписали добровольное информированное согласие перед началом исследования.

Гендерное распределение больных неходжкинскими лимфомами: мужчины 38 (48,1 %) и женщины 41 (51,9 %) (Таблица 1).

Таблица 1 – Гендерное распределение в группе больных НХЗЛ

Группа больных	Общее количество		Мужчины		Женщины	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Всего больных	79	100	38	48,1	41	51,9
Примечание. Различия между группами статистически недостоверны ($p > 0,05$).						

Распределение больных по возрасту: у мужчин средний возраст составил $(44,7 \pm 9,4)$ лет, а для женщин $(45,0 \pm 8,5)$ лет. При этом средний возраст всех больных составил $(44,4 \pm 10,4)$ лет.

Таблица 2 – Распределение больных НХЗЛ в зависимости от возрастной категории

Возраст	Абс.	%
18–30	8	10,2
31–40	19	24,0
41–50	28	35,4
51–60	24	30,4
Всего больных	79	100

Примечание. Различия между группами статистически недостоверны ($p > 0,05$).

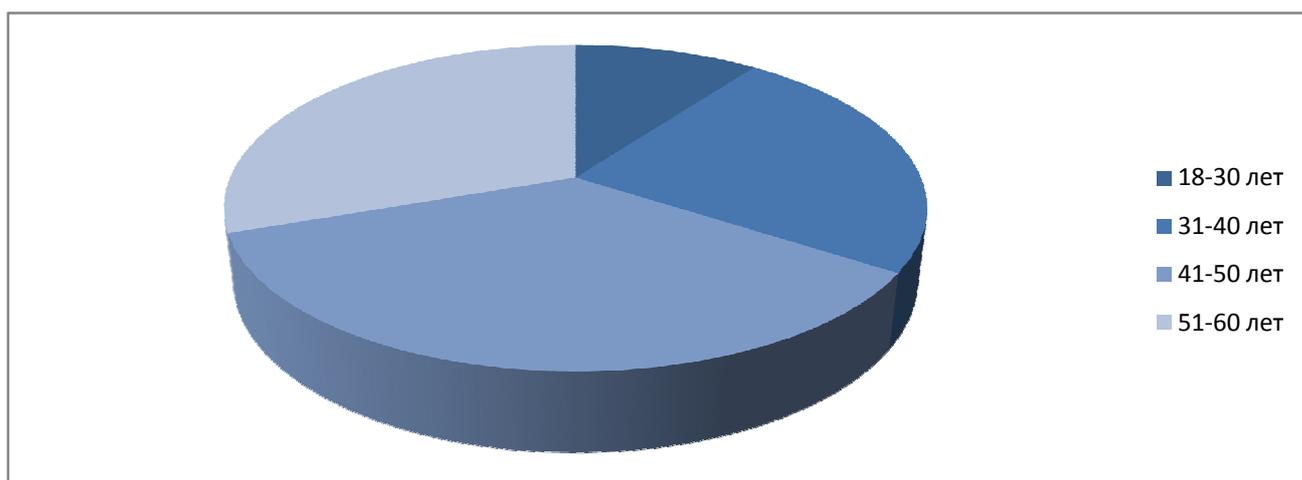


Рисунок 1 – Распределения больных НХЗЛ в зависимости от возрастной категории

Распределение больных по возрасту соответствуют данным Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний 2018 г. (проф. И. В. Поддубной, проф. В. Г. Савченко), так как большинство больных относятся к возрастной категории от 41 до 60 лет.

Стадию заболевания больных неходжкинскими злокачественными лимфомами устанавливали соответственно классификации Ann Bor (Таблица 3).

Таблица 3 – Стадии заболевания НХЗЛ

Стадии заболевания	Абсолютное	% количество
1	0	0
2	13	16,4
3	28	35,4
4	38	48,2
Общее количество больных	79	100

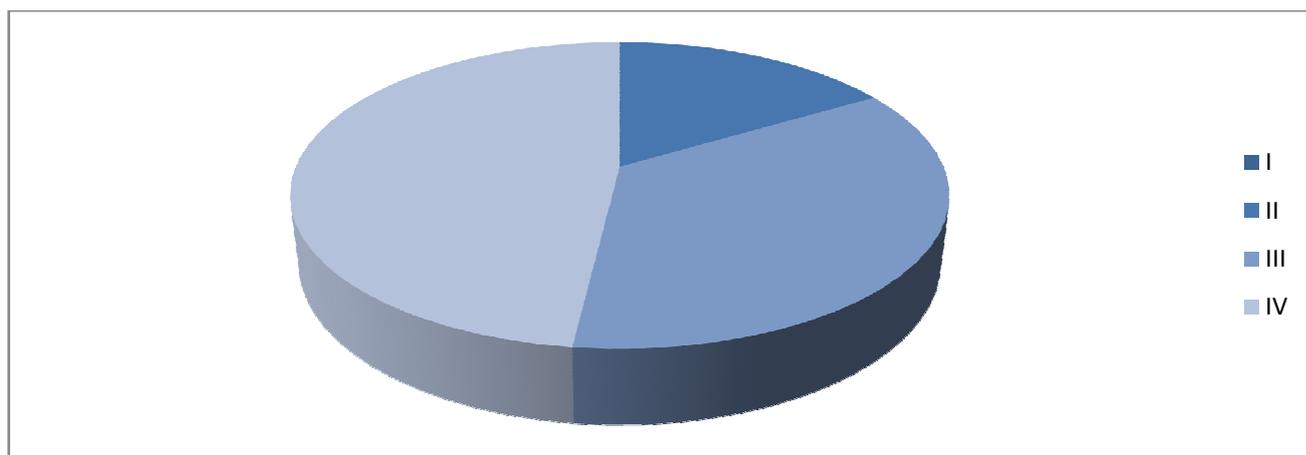


Рисунок 2 – Распределение больных по стадии заболевания в соответствии классификации Ann Bor у больных НХЗЛ

По результатам исследования среди больных неходжкинскими злокачественными лимфомами доминировали пациенты со стадиями II, III, IV с множественным экстранодальным поражением внутренних органов, мягких тканей, костного мозга, легких, надпочечников, селезенки и др. По стадиям заболевания больные распределялись следующим образом: II стадия – 13 (16,4 %) больных, III стадия – 28 (35,4 %) больных, IV стадия – 38 (48,1 %) больных, больных с I стадией НХЗЛ не было в группе обследуемых.

Всем больным, включенным в исследование, был определен прогноз заболевания по Международному прогностическому риску (ИР). Международный прогностический риск оценивает такие факторы: больные старше 60 лет, состояние II-IV степени по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group),

уровень ЛДГ ≥ 2 в сыворотке крови, экстранодального поражения, 3 или 4 стадия заболевания [60]. По IPI к группе низкого риска относятся больные, имеющие 0–1 фактор, присутствие 2 факторов относят к группе низкого (промежуточного) риска, а 3 фактора – к группе высокого (промежуточного) риска, а ≥ 4 факторов к группе высокого риска [5]. В данном исследовании у больных НХЗЛ распределение по группам риска IPI было следующим: у 13 (16,4 %) больных низкий риск, у 25 (31,6 %) больных низкий (промежуточный) риск, у 22 (27,8 %) больных высокий (промежуточный) риск, а у 19 (24,0 %) больных был высокий риск (Таблица 4). Большинство больных в данном клиническом исследовании относились к группе высокого (промежуточного) и высокого риска, что наиболее характерно для неходжкинских злокачественных лимфом.

Таблица 4 – Группы риска больных НХЗЛ по IPI

Группы по IPI	Абсолютное	%
Низкая	13	16,4
Низкая (промежуточная)	22	27,8
Высокая (промежуточная)	25	31,6
Высокая	19	24,1
Общее количество больных	79	100

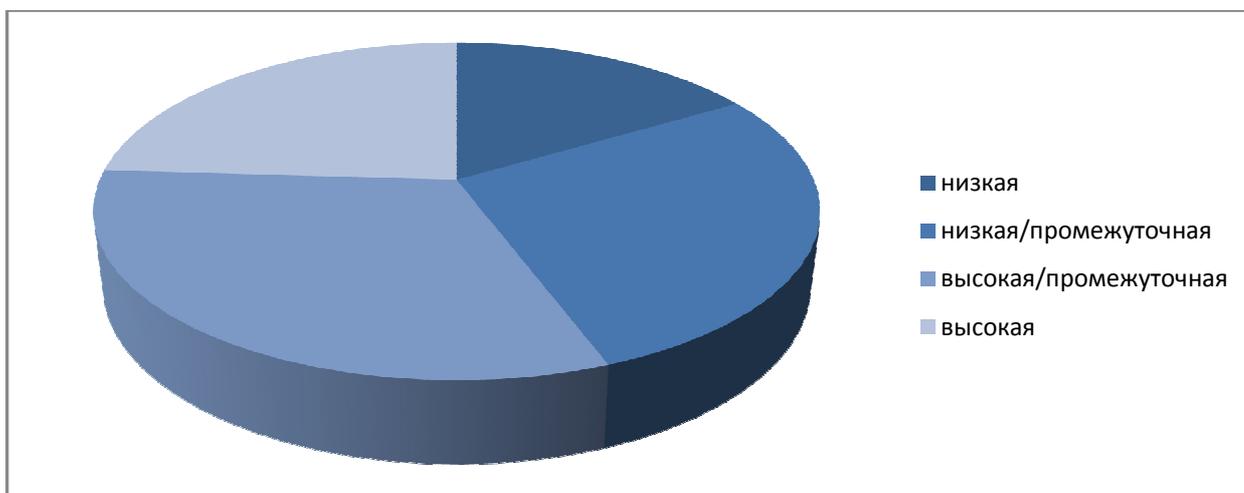


Рисунок 3 – Распределение больных НХЗЛ в зависимости от группы риска IPI

У всех больных неходжкинскими злокачественными лимфомами оценивали наличие признаков опухолевой интоксикации (В-симптомы). К В-симптому относится профузная ночная потливость, снижение массы тела $\geq 10\%$ за 6 месяцев, фебрильная лихорадка. Наличие В-симптомов присутствовало у 61 больного, при этом у 52,4 % была профузная ночная потливость, у 16,3 % лихорадка, у 31,1 % снижение массы тела (Таблица 5).

Таблица 5 – Частота В-симптомов у больных НХЗЛ

Признак	Количество больных	
	Абс.	%
Потливость	32	52,4
Снижение массы тела	19	31,1
Лихорадка	10	16,3
Всего:	61	100

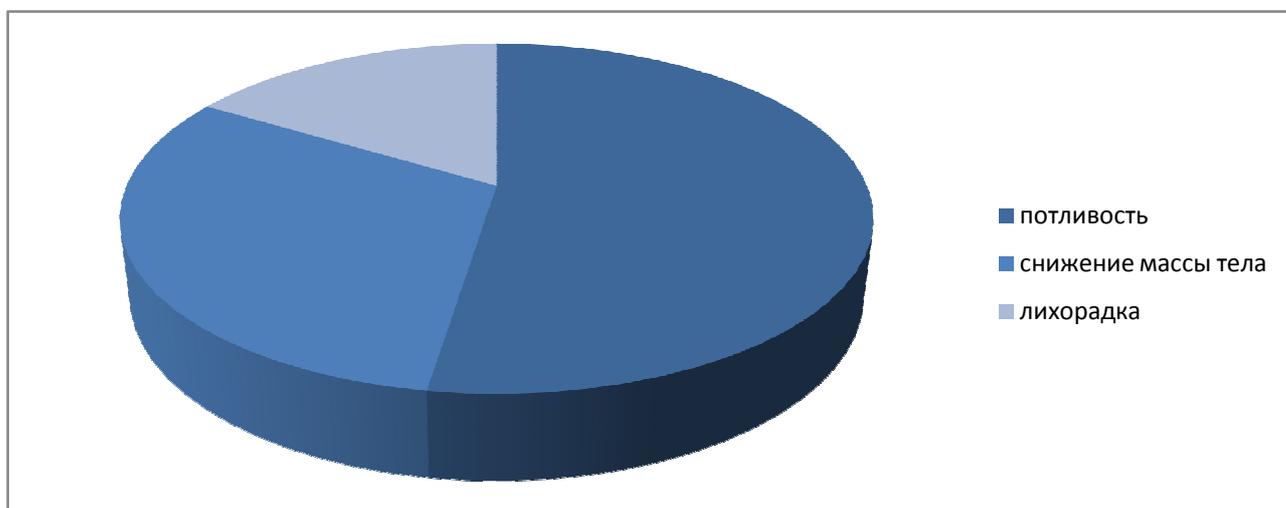


Рисунок 4 – Наличие В-симптома у у больных НХЗЛ

При физикальном обследовании у всех пациентов оценивалось наличие лимфаденопатии. В зависимости от локализации у больных отмечалось увеличение следующих групп лимфатических узлов: шейно-надключичных – у 49 (60,7 %), подмышечных – у 21 (26,5 %), паховых – у одного (1,2 %),

лимфатические узлы средостения у 19 (24,0 %), лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства – у 42 (53,1 %) больных. Поражение всех групп лимфатических узлов отмечалось у 38 (48,1 %) больных НХЗЛ, в том числе у 3 (3,9 %) больных было прогрессирующее увеличение лимфатических узлов ≥ 10 см (Таблица 6).

Таблица 6 – Локализация поражения лимфатических узлов у больных НХЗЛ

Локализация лимфатических узлов	Количество больных	
	Абс.	%
Шейно-надключичные	49	60,7
Подмышечные	21	26,5
Паховые	1	1,2
Лимфатические узлы средостения	19	24,0
Лимфатические узлы брюшной полости	19	24,0
Лимфатические узлы забрюшинного пространства	23	29,1
Всего:	79	—

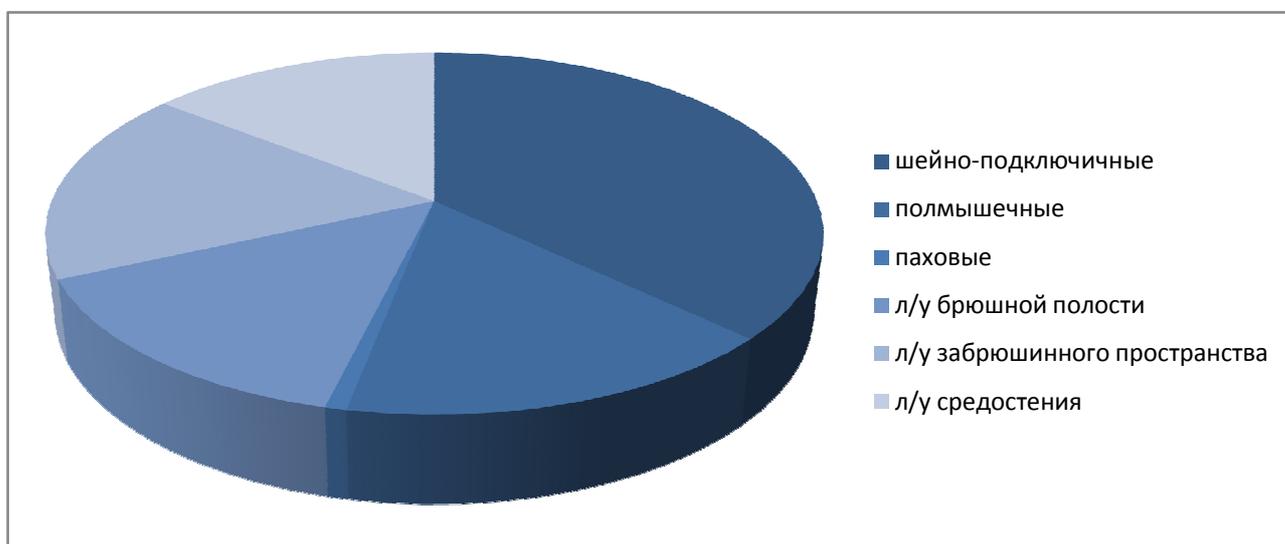


Рисунок 5 – Локализация поражения лимфатических узлов у больных НХЗЛ

Критерии включения в исследование:

- возраст 18–60 лет;

- документированный диагноз неходжкинской злокачественной лимфомы;
- наблюдение больного врачом-гематологом ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2»;
- подписание добровольного информированного согласия.

Критерии невключения:

- невозможность или нежелание дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании;
- декомпенсированный сахарный диабет;
- ВИЧ-инфекция;
- декомпенсация любого соматического заболевания;
- наличие любого инфекционного или гнойно-воспалительного процесса;
- артериальная гипертония 3 степени;
- симптоматическая АГ;
- инфаркт миокарда и острый коронарный синдром давностью менее 6 месяцев;
- ОНМК давностью менее 6 месяцев;
- ХСН выше II ФК NYHA.

Диагноз неходжкинская лимфома ставился на основании Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (2018) [70] и Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению неходжкинских лимфом (2014 г.). Диагностика НХЗЛ состоит:

- 1) общее исследование:
 - анамнез;
 - физикальный осмотр, включающий пальпацию периферических лимфатических узлов, органов брюшной полости (печени, селезенки), осмотр ротовой полости, включающих также миндалины;

- В-симптомы: профузная ночная потливость, снижение массы тела $\geq 10\%$ за 6 месяцев, фебрильная лихорадка);

- Состояние по ECOG:

0 – активность сохранена, переносимость физических нагрузок сохранена;

1 – активность сохранена, но снижение переносимости интенсивных физических нагрузок;

2 – активность сохранена, но переносимость физических нагрузок снижена (проводит в постели меньше половины светлого времени суток);

3 – активность снижена, ограничение в самообслуживании (проводит в постели большую часть светлого времени суток);

4 – не может самообслуживать (прикован к постели или креслу);

2) лабораторные исследования:

- развернутый клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов;

- общий анализ мочи;

- биохимический анализ крови (ЛДГ, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, электролиты, кальций);

- коагулограмма;

- электрофорез белков сыворотки крови;

- цитологическое и гистологическое исследование костного мозга (пункции из 2–4 анатомических точек с подсчетом миелограммы, из каждой точки делать 8–10 мазков);

- определение группы крови, резус-фактора;

- определение маркеров вирусных гепатитов В (HBsAg) и С (anti-HCV), ВИЧ;

- у женщин детородного возраста – тест на беременность;

3) лучевая диагностика:

- компьютерная томография шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза с контрастированием;
 - рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях (только при невозможности выполнения КТ или ПЭТ/КТ);
 - ультразвуковое исследование органов брюшной полости и лимфатических узлов (периферические, внутрибрюшные, забрюшинные), при этом не входит в стандарт диагностики;
 - ПЭТ или КТ тела с 18F-фтордезоксиглюкозой (по возможности);
- 4) инструментальные исследования:
- ЭКГ;
 - Эхо-КГ;
 - эндоскопическое исследование желудка.

Артериальная гипертония верифицировалась на основании клинических рекомендаций РМОАГ 2013 г. и ESH/ESC 2018 г. При этом основанием постановки артериальной гипертонии является повышение систолического артериального давления ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт. ст.

Для постановки диагноза стенокардия напряжения характерно наличие клинической картины (приступы болевого синдрома, одышка или удушье, как эквиваленты ангинозной боли, эффект нитратов), а также на основании холтеровского мониторирования ЭКГ и нагрузочных проб.

Повышение массы тела оценивалось как избыточное при показателях ИМТ 25,0–29,9 кг/м², а при ИМТ 30,0–34,9 кг/м² считалось, как ожирение I степени, при ИМТ 35,0–39,9 кг/м² ожирение II степени, а при показателях ИМТ $\geq 40,0$ кг/м², как ожирение III степени. Кроме того, на основании Национальной рекомендации по кардиоваскулярной терапии и профилактике (2011) учитывалось также абдоминальное ожирение при объеме талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин [171].

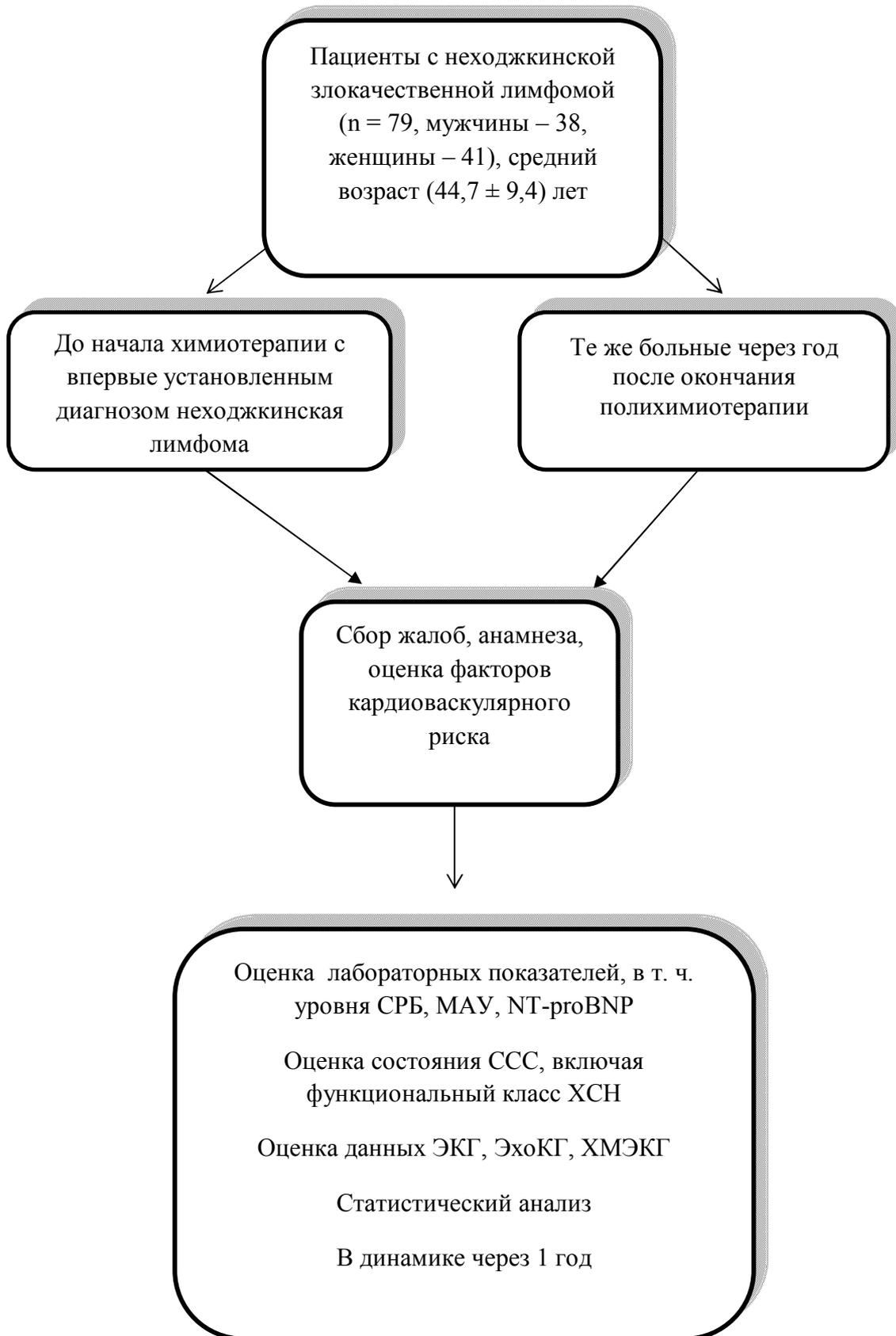


Рисунок 6 – Дизайн исследования

Перед началом ПХТ всем пациентам было выполнено стандартное обследование, включающее оценку лабораторных показателей, в т. ч. уровня СРБ, МАУ, NT-proBNP и проведение инструментальных методов оценки состояния ССС (ЭКГ, ЭхоКГ, ХМЭКГ). В дальнейшем всем пациентам проведена полихимиотерапия, выбор схемы лечения определялся в зависимости от нозологической формы и степени агрессивности процесса. В период проведения исследования все больные достигли полной клинико-гематологической ремиссии через 4–6 курсов ПХТ. Проведены стандартные протоколы лечения 1 и 2 линии такие, как R-СНОР, включающие ритуксимаб, циклофосфан, доксорубицин, винкристин, преднизолон, а также R-СНОЕР, включающий ритуксимаб, циклофосфан, доксорубицин, винкристин, этопозид, преднизолон [5].

Достижение полной клинико-гематологической ремиссии оценивалось согласно International Working Group Response Criteria in NHL. Критериями полной ремиссии считались отсутствие клинических признаков заболевания, нормализация показателей ЛДГ, уменьшение лимфатических узлов и конгломератов лимфоузлов до стандартных размеров или $> 75\%$ общей массы, уменьшение размеров внутренних органов, «нормализация» биоптата/аспирата костного мозга.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клиническое исследование

Общее клиническое обследование включало параметры физикального осмотра и антропометрические данные (рост, вес, индекс массы тела). Определяли массу тела (кг) с помощью медицинских весов (округление до 1 кг проводилось по основным законам математики), определение роста (м) с помощью стандартного ростомера, определение окружности талии (см) с помощью стандартной сантиметровой ленты на уровне середины расстояния между нижним ребром и подвздошным бугром в положении стоя, согласно

Национальным рекомендациям по диагностике и лечению АГ 2019 г. и Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома 2013 г. Антропометрические показатели больных измерялись в утреннее время натощак.

Определение индекса массы тела проводилось по формуле Кетле (вес в кг / рост в м²) (BMI Classification, Global Data base on Body Mass Index 2006 г.).

2.2.2 Лабораторные исследования

Общий анализ крови и биохимическое исследование крови проводилось в ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2».

Наличие анемии определялось при уровне гемоглобина < 120 г/л в периферической крови. Согласно классификации ВОЗ при уровне гемоглобина от 120 г/л у женщин и 130 г/л у мужчин до 90 г/л считается, как анемия легкой степени, при уровне гемоглобина от 70 до 90 г/л – анемия средней степени, а при уровне гемоглобина ≤ 70 г/л – анемия тяжелой степени.

Определение С-реактивного белка проводилось высокочувствительным термоиммунотурбодиметрическим методом, СРБ менее 10 нг/мл определялось как референсное значение.

Определение глюкозы в крови натощак проводилось гексокиназным способом на аппарате Konalab (Финляндия), глюкоза менее 6,2 ммоль/л определялась как референсное значение.

Определение липидного обмена проводилось при помощи энзиматического колориметрического метода. Референсным значением оценивался ОХС 3,3–5,2 ммоль/л. Фракция ХС ЛПНП рассчитывалась по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛПНП = ОХС - ХС\ ЛПВП - ТГЦ / 2.2$

Референсные значения ХС ЛПНП < 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП 0,9–1,45 ммоль/л, ТГ 0,4–1,7 ммоль/л. Согласно Национальным рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена (VI пересмотр, 2017) рекомендованы целевые показатели липидограммы (Таблица 7).

Таблица 7 – Определение категории риска в зависимости от показателей липидного спектра

Параметры (моль/л):	Умеренный и низкий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ОХС	< 5,0	< 4,5	< 4,0
ХС ЛПНП	< 3,0	< 2,5	< 1,5
ХС ЛПВП	—	Мужчины > 1,0; Женщины > 1,2	—
ТГЦ	—	< 1,7	—

Оценка микроальбуминурии (МАУ) проводилась иммунотурбометрическим методом с использованием набора Вектор-Бест (Россия). Референсные значения считались МАУ < 25 мг/л.

Скорость клубочковой фильтрации стандартно рассчитывалась по формуле: СКД-ЕРІ в мл/мин/1,73м² (2009, модификация 2011; Таблица 8). Диагноз ХБП не устанавливался при исключении поражения почек и при показателях СКФ > 60 мл/мин/1,73м².

Таблица 8 – Формула СКД-ЕРІ от 2009 г. (модификация 2011 г.)

Раса	Пол	Креатинин сыворотки, мг/100 мл	Формула
Белая	женский	≤ 0,7	$144 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times \text{кр}\ddot{\text{ж}}/0,7) - 0,328$
Белая	женский	> 0,7	$144 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times \text{кр}\ddot{\text{ж}}/0,7) - 1,21$
Белая	мужской	≤ 0,9	$144 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times \text{кр}\ddot{\text{ж}}/0,9) - 0,412$
Белая	мужской	> 0,9	$144 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times \text{кр}\ddot{\text{ж}}/0,9) - 1,21$
Примечание: кр $\ddot{\text{ж}}$ – креатинин.			

Определение сывороточного NT-proBNP проводилось на аппарате TriageMeterPlus (Biosite, Германия) методом иммунофлюоресценции, референсные значения NT-proBNP < 125 пг/мл.

2.2.3 Инструментальные исследования

Запись ЭКГ проводили в 12 стандартных отведениях на аппарате «BIOZET 8500». Использовались стандартные условия съемки и анализа ЭКГ: состояние покоя пациента (в положении сидя или лежа) не менее 10 мин. до исследования, соответствие 1 мВ – 10 мм, скорость бумажной ленты 25 мм/с. Ритм оценивался согласно стандартным методикам. Синусовый ритм определен как нормальный ритм сердца. Синусовым ритмом считается, если за каждым зубцом Р следует комплекс QRS, интервал PR > 0,12 с, при этом зубец Р должен быть (+) в I, II и III отведениях. Дополнительно оценивались сегменты PQ, ST, интервал QT, зубец T [67].

Эхокардиографию (Эхо-КГ) проводили на аппарате «Toshiba AplioMX» (Япония) в М и В режимах. Определяли следующие параметры:

- конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ;
- конечный систолический размер (КСР) ЛЖ;
- толщину межжелудочковой перегородки (МЖП);
- толщину задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ);
- размер ЛП;
- массу миокарда ЛЖ;
- фракцию выброса (ФВ) ЛЖ – оценивали по двухмерной ЭхоКГ по формуле Teiccolz. Снижение уровня ФВ менее 45 % расценивали как критерий систолической дисфункции (РКО, 2009).

Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) оценивался по формуле:

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ},$$

где ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ;

ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ;

ППТ – площадь поверхности тела, определялись по таблице Dubois.

ГЛЖ определяли при значениях ИММЛЖ выше 115 г/м² у мужчин и выше

95 г/м² у женщин (ESH/ESC 2013 г.).

Холтеровское мониторирование ЭКГ проводили с помощью системы «Astrocard» «Meditex», версия программы «StandartII» в 12 отведениях в течение 24 часов². Использовались модифицированные биполярные отведения V5 и вертикально-ориентированное отведение, близкое к avF. В период обследования ХМЭКГ больным был предоставлен дневник наблюдения [67]. Обследование проводилось на «чистом» фоне, с отменой антиаритмических препаратов. Контроль суточной ЧСС, нарушений ритма сердца и проводимости, наличие ишемических изменений сегмента ST-T. Оценка аритмии в программе диагностировалась врачом-функциональной диагностики. Результаты обследования предоставлялись в виде таблицы с почасовой оценкой ЧСС, максимальной и минимальной ее величин, абсолютного количества суправентрикулярных экстрасистол, желудочковых экстрасистол, эпизодов желудочковой бигемии, тригемии, пароксизмов суправентрикулярных и желудочковой тахикардии, идиовентрикулярного ритма, синоатриальных и атриовентрикулярных блокад, а также эпизодов аритмии и сегмента ST-T. Увеличение референсного значения среднедневной ЧСС оценивалось > 90 уд/мин у женщин и > 83 уд/мин у мужчин. Увеличение референсного значения средненочной ЧСС оценивалось > 70 уд/мин у женщин и > 62 уд/мин у мужчин. Увеличение количества экстрасистол ≥ 30 в час считалось не нормой.

2.2.4 Методы статистического анализа

Статистический анализ результатов данных исследования проводился с помощью программы Statistica 13. Для оценки соответствия нормальному распределению использовали статистический критерий Колмогорова – Смирнова. Если распределение соответствовало нормальному, то для оценки достоверности различий был использован модуль Параметрическая статистика (t-критерий Стьюдента). В противном случае для оценки достоверности различий был использован модуль Непараметрическая статистика (критерий Вилкоксона для

зависимых переменных). Для сравнения частот качественных признаков использовали критерий Пирсона χ^2 . Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $p < 0,05$. Обработку данных проводили с помощью компьютерной программы и Excel 2007.

**ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У
БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ В ДЕБЮТЕ И
В ПЕРИОД КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ
(ПОСЛЕ 4–6 КУРСОВ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ)**

3.1 Клинико-anamнестическая характеристика кардиоваскулярной патологии у больных неходжкинскими лимфомами перед началом полихимиотерапии

Для изучения клинико-anamнестических особенностей заболевания и, в частности – кардиоваскулярной патологии у больных неходжкинскими лимфомами в динамике полихимиотерапии было обследовано 79 пациентов, средний возраст ($49,1 \pm 11,7$) лет. Все больные соответствовали критериям включения при отсутствии критериев невключения. Обследование больных проводилось исходно – до начала химиотерапии при установлении диагноза неходжкинской лимфомы и в фазе стойкой клинико-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов ПХТ).

Основными жалобами больных в момент постановки диагноза НХЗЛ были общая слабость (45,3 %), головная боль (27,9 %), снижение веса (51,7 %), одышка (18,6 %), потливость (57,1 %), тошнота (13,9 %), снижение аппетита, сухой кашель (12,7 %), артралгии (10,4 %), повышение температуры тела (12,6 %) (Таблица 9).

Таблица 9 – Симптомы проявления основного заболевания у больных НХЗЛ перед ПХТ

Симптомы	До ПХТ (n = 79)
Общая слабость	39 (49,3 %)
Повышение температуры	10 (12,6 %)
Снижение веса	29 (51,7 %)
Снижение аппетита	11 (13,9 %)
Суставные боли	9 (11,3 %)
Головная боль	24 (30,3 %)
Лимфоаденопатия	48 (55,8 %)
Тошнота	12 (15,1 %)
Рвота	7 (8,8 %)
Сухой кашель	7 (8,8 %)
Одышка	16 (20,2 %)
Потливость	32 (57,1 %)
Нарушение сна	6 (7,5 %)

Среди факторов кардиоваскулярного риска преобладали избыточная масса тела и курение. Средний индекс массы тела до начала лечения у мужчин составил $28,4 \text{ кг/м}^2 \pm 0,4 \text{ кг/м}^2$, у женщин $27,6 \text{ кг/м}^2 \pm 0,6 \text{ кг/м}^2$. Пациентов с ожирением было 5 (6,3 %), из них с ожирением 1-й степени – 3 (3,7 %), с ожирением 2-й степени – 1 (1,2 %) и с ожирением 3-й степени – 1 (1,2 %). Курили 9 (11,3 %) больных давностью ($8,0 \pm 1,6$) лет.

Артериальная гипертензия диагностирована на момент постановки диагноза у 9 (11,3 %) пациентов, из них АГ 1 степени – у 6 (7,5 %), АГ 2 степени – у 2 (2,5 %) и АГ 3 степени – у 1 (1,2 %) пациента (Таблица 10).

Таблица 10 – Факторы кардиоваскулярного риска у больных НХЗЛ перед ПХТ

Показатель	Исходно (n = 79)
АГ	9 (11,3 %)
Офисное САД, мм рт. ст.	136,5 ± 0,4
Офисное ДАД, мм рт. ст.	88,7 ± 0,5
АГ 1 степени	6 (7,5 %)
АГ 2 степени	2 (2,5 %)
АГ 3 степени	1 (1,2 %)
Длительность АГ, лет	3,0 ± 1,4
Курение	9 (11,3 %)
Длительность курения, лет	8,0 ± 1,6
Ожирение	5 (6,3 %)
Ожирение 1 степени	3 (3,7 %)
Ожирение 2 степени	1 (1,2 %)
Ожирение 3 степени	1 (1,2 %)

На основании анамнестических данных до проведения ПХТ стенокардия напряжения I-II ФК длительностью ($4,0 \pm 1,9$) лет была диагностирована у 4 (5,0 %) пациентов, 1 (1,2 %) из которых в анамнезе ПИКС.

Нарушения ритма по типу экстрасистолии по данным ХМ ЭКГ имели место у 3 (3,7 %) пациентов, в том числе наджелудочковая экстрасистолия у 2 (2,5 %) и желудочковая экстрасистолия – у 1 (1,2 %). Фибрилляция предсердий пароксизмальная форма имелась у 1 (1,2 %) пациента, а длительно-персистирующая и/или постоянная формы не встречались. ОНМК в анамнезе не было.

У 1 (1,2 %) пациента была диагностирована ТИА (по данным выписного эпикриза).

При оценке функционального класса ХСН по тесту 6-минутной ходьбы до проведения ПХТ ХСН I ФК диагностирована у 10 (12,6 %), II ФК – у 1 (1,2 %) пациентов (Таблица 11).

Таблица 11 – Частота кардиоваскулярных заболеваний у больных НХЗЛ перед ПХТ

Заболевание	Исходно (n = 79)
Стенокардия напряжения, n (%)	4 (5,0 %)
I ФК	2 (2,5 %)
II ФК	1 (1,2 %)
III ФК	—
Экстрасистолия	3 (3,7 %)
1. наджелудочковая	2 (2,5 %)
2. желудочковая	1 (1,1 %)
Фибрилляция предсердий	1 (1,2 %)
1. пароксимальная форма	1 (1,2 %)
2. персистирующая форма	—
Инфаркт миокарда в анамнезе	1 (1,2 %)
Инсульт в анамнезе	—
ТИА	—
ХСН	11 (13,9 %)
ХСН I NYHA	10 (12,6 %)
ХСН II NYHA	1 (1,2 %)
ХСН III NYHA	—

Среди других сопутствующих заболеваний на момент постановки диагноза у 3 (3,7 %) пациентов был выявлен сахарный диабет 2 типа длительностью $(7,0 \pm 0,9)$ лет, лечение пероральными сахароснижающими препаратами (метформин, гликлазид, глибенкламид) получали 2 (2,5 %) больных и 1 (1,2 %) больному коррекцию уровня гликемии осуществляли диетой № 9.

3.2 Лабораторные показатели у больных неходжкинскими лимфомами перед началом полихимиотерапии

В общем анализе крови средние показатели уровня гемоглобина на момент постановки диагноза составили $(117,1 \pm 9,6)$ г/л. При анализе показателей

липидного спектра было обнаружено 7 (8,8 %) больных с повышением уровня ОХС выше 5 ммоль/л, также 5 (6,3 %) больных с повышением выше 3 ммоль/л уровня ХС ЛПНП, 5 (6,3 %) больных с гипертриглицеридемией > 1,7 ммоль/л. Средние показатели ОХС равнялись ($3,9 \pm 0,8$) ммоль/л, ЛПВП ($1,2 \pm 1,7$) ммоль/л, ХС ЛПНП ($1,8 \pm 0,1$) ммоль/л, а ТГ ($1,4 \pm 0,1$) ммоль/л.

Помимо этого, у 5 (13,4 %) мужчин и 6 (14,6 %) женщин имелась МАУ выше 25 мг/л, у 7 (8,8 %) больных был повышен уровень мочевины крови, у 5 (7,5 %) больных была снижена СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Гиперурикемия диагностирована у 5 (6,3 %) пациентов. Уровень МАУ у мужчин составил ($25,1 \pm 3,8$) мг/сут, у женщин – ($25,1 \pm 6,5$) мг/сут. Показатели креатинина крови как у мужчин, так и у женщин были в нормальных пределах; также соответствовали норме средние значения мочевины крови, расчетной СКФ ($97,8 \pm 8,8$) мл/мин/1,73 м²), СРБ ($12,2 \pm 6,2$) мг/л) и фибриногена ($1,3 \pm 0,1$) г/л).

Средний уровень глюкозы натощак составил ($4,5 \pm 0,9$) ммоль/л, что соответствует референсным значениям.

Исходя из данных расчетной СКФ, была определена частота ХБП – количество больных ХБП 7 (8,8 %) за счет лиц с ХБП I-II стадии (таблица 13).

Таблица 12 – Частота хронической болезни почек у больных НХЗЛ перед ПХТ

ХБП, стадии	Исходно (n = 79)
ХБП	7 (8,8 %)
I	4 (5,0 %)
II	2 (2,5 %)
III	1 (1,2 %)
Примечание. Различия между группами статистически недостоверны ($p > 0,05$).	

3.3 Клинико-anamнестическая характеристика кардиоваскулярной патологии у больных неходжкинскими лимфомами в период клинико-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов полихимиотерапии)

Через год после проведения курсов ПХТ преобладали жалобы на общую слабость (33,7 %), головные боли (30,2 %), одышку (22,0 %), сухой кашель (9,3 %). Существенно уменьшилось число больных с жалобами на снижение веса, снижение аппетита, артралгии, тошноту, потливость. Не было пациентов с повышением температуры тела. Лимфаденопатия определялась у 69 (87,3) пациентов при постановке диагноза и отсутствовала у всех пациентов в период ремиссии (Таблица 13).

Таблица 13 – Симптомы проявления основного заболевания у больных НХЗЛ в период клинико-гематологической ремиссии после ПХТ

Симптомы	После ПХТ (n = 79)
Общая слабость	29 (36,7 %)
Повышение температуры	—
Снижение веса	11 (13,9 %)
Снижение аппетита	4 (5,0 %)
Суставные боли	2 (2,5 %)
Головная боль	26 (32,9 %)
Лимфаденопатия	—
Тошнота	4 (5,0 %)
Рвота	—
Сухой кашель	8 (10,1 %)
Одышка	19 (24,0 %)
Потливость	5 (6,3 %)
Нарушение сна	5 (6,3 %)

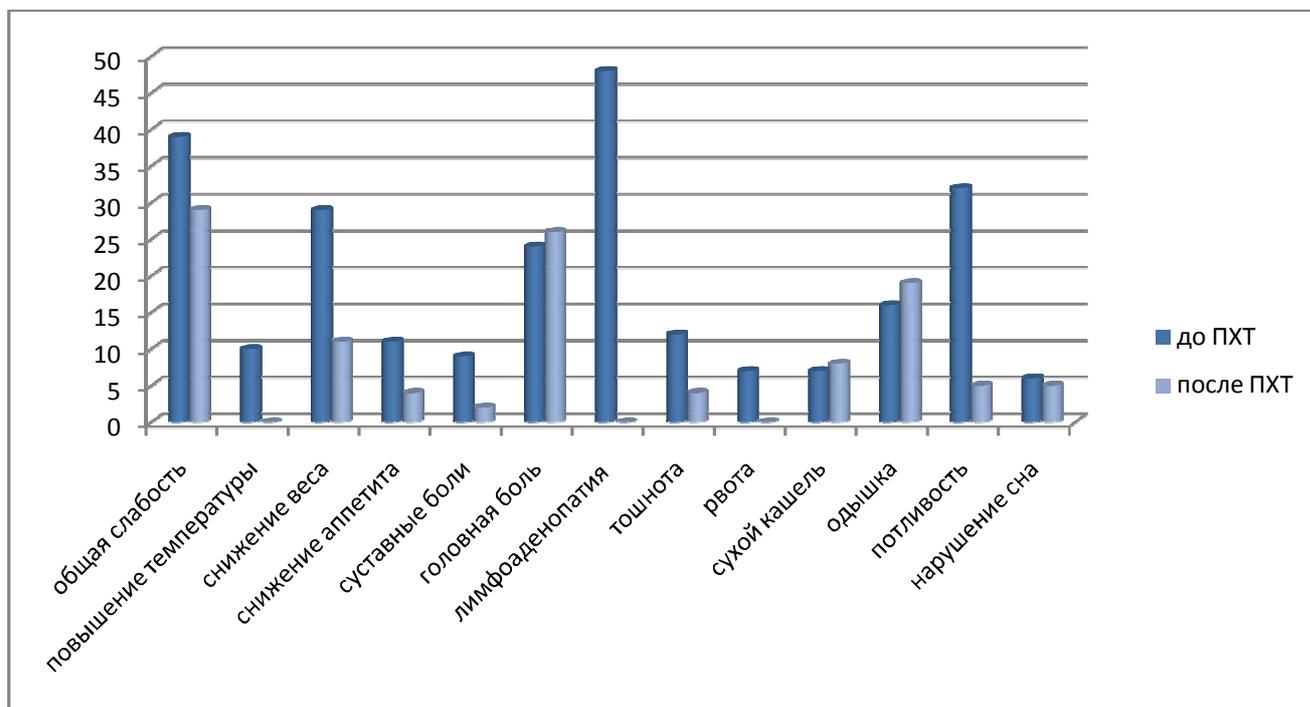


Рисунок 7 – Клинические проявления основного заболевания у больных НХЗЛ

Через год наблюдения на фоне проведенной ПХТ средние значения индекса массы тела у мужчин составили $(27,8 \pm 0,5)$ кг/м², у женщин – $(26,9 \pm 0,6)$ кг/м². Ожирение диагностировано у 6 (7,5 %) пациентов, из них ожирение 1-й степени – 4 (5,0 %), 2-й степени – 1 (1,2 %) и ожирение 3-й степени – у 1 (1,2 %) пациента. Курили через год после проведенной ПХТ 8 (10,1 %) больных, лишь один пациент отказался от курения.

Через год после ПХТ артериальная гипертония диагностирована у 11 (13,9 %) пациентов, при этом у 3 (3,7 %) АГ возникла впервые. АГ 1 степени была у 8 (10,1 %), АГ 2 степени – у 2 (2,5 %) и АГ 3 степени у 1 (1,2 %) пациента (Таблица 10).

Таблица 14 – Факторы кардиоваскулярного риска в динамике наблюдения у больных НХЗЛ

Показатель	Через год после ПХТ(n = 79)
АГ	11 (13,9 %)
Офисное САД, мм рт. ст.	147,1 ± 0,5
Офисное ДАД, мм рт. ст.	98,6 ± 0,6
АГ 1 степени	8 (10,1 %)
АГ 2 степени	2 (2,5 %)
АГ 3 степени	1 (1,2 %)
Курение	8 (10,1 %)
Ожирение	6 (7,5 %)
Ожирение 1 степени	4 (5,0 %)
Ожирение 2 степени	1 (1,2 %)
Ожирение 3 степени	1 (1,2 %)

В динамике после окончания ПХТ на фоне клинико-гематологической ремиссии стенокардия напряжения ФК I-II была диагностирована у 6 (7,5 %) пациентов, в том числе у одного из них заболевание было диагностировано после начала ПХТ.

Нарушения ритма по типу желудочковой экстрасистолии после ПХТ имелись у 2 (2,5 %) пациентов, в том числе у одного она возникла после ПХТ. Наджелудочковая экстрасистолия сохранилась у 2 (2,5 %) пациентов. У пациента, ранее имевшего пароксимальную форму фибрилляции предсердий, после ПХТ фибрилляция перешла в персистирующую форму без восстановления синусового ритма ориентировочно 3 месяца, а у одного пациента фибрилляция предсердий возникла впервые. Новых случаев острого коронарного синдрома и острого нарушения мозгового кровообращения на протяжении года проведения ПХТ не было зарегистрировано. У 1 (1,2 %) пациента была диагностирована ТИА (по данным выписного эпикриза).

Оценка функционального класса ХСН по тесту 6-минутной ходьбы при повторном проведении теста 6 минутной ходьбы через год после окончания ПХТ

у 12 (15,1 %) пациентов имела место ХСН I ФК, у 5 (6,3 %) – ХСН II ФК, при этом до начала и после ПХТ больных с III ФК ХСН не было (Таблица 15).

Таблица 15 – Частота кардиоваскулярных заболеваний в динамике наблюдения у больных НХЗЛ

Заболевание	Через год после ПХТ (n = 79)
Стенокардия напряжения, n (%)	6 (7,5 %)
I ФК	4 (5,0 %)
II ФК	2 (2,5 %)
III ФК	—
Экстрасистолия	4 (5,0 %)
3. наджелудочковая	2 (2,5 %)
4. желудочковая	2 (2,5 %)
Фибрилляция предсердий	2 (2,5 %)
3. пароксимальная форма	1 (1,2 %)
4. персистирующая форма	1 (1,2 %)
Инфаркт миокарда в анамнезе	—
Инсульт в анамнезе	—
ТИА	1 (1,2 %)
ХСН	17 (21,5 %)
ХСН I NYHA	12 (15,1 %)
ХСН II NYHA	5 (6,3 %)
ХСН III NYHA	—

В динамике наблюдения среди других сопутствующих заболеваний количество больных с сахарным диабетом 2 типа не изменилось. У 1 (1,2 %) пациента имела место ХОБЛ с длительностью анамнеза до трех лет и у 3 (3,7 %) – субклинический гипотиреоз в анамнезе.

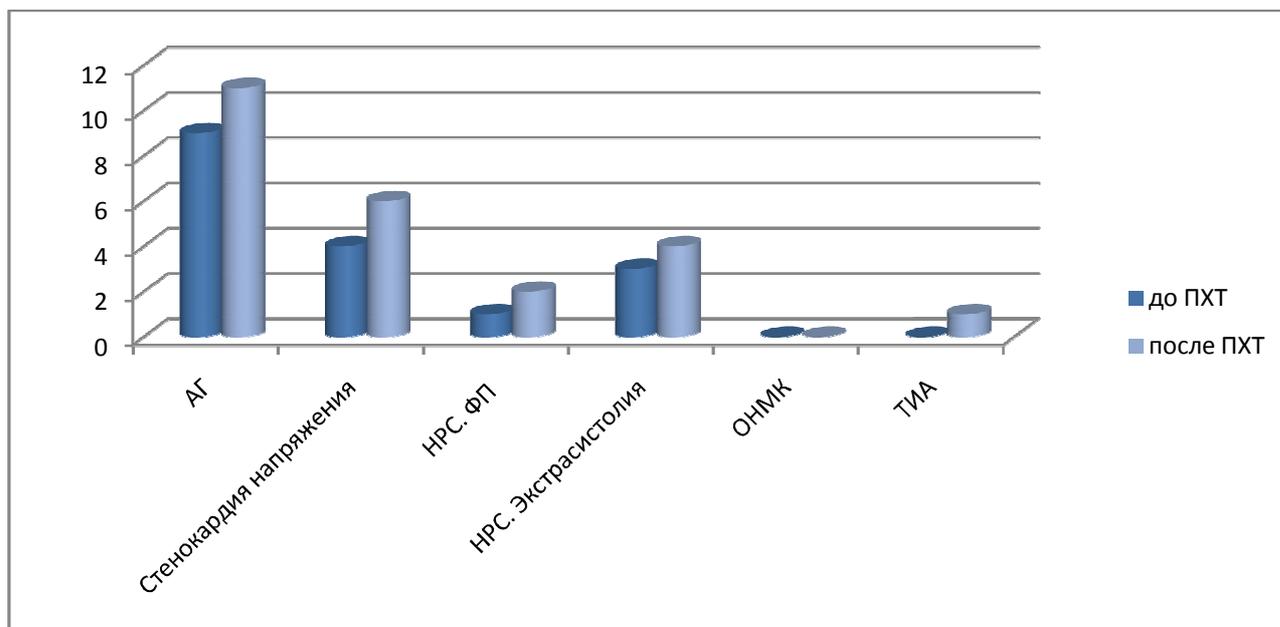


Рисунок 8 – Динамика сердечно-сосудистых заболеваний у больных НХЗЛ

3.4 Лабораторные показатели у больных неходжкинскими лимфомами в период клинико-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов полихимиотерапии)

Через год после начала лечения, в период клинико-гематологической ремиссии, средние показатели уровня гемоглобина имели тенденцию к увеличению и составили $(120,6 \pm 21,5)$ г/л. Повышение уровня ОХС выше 5 ммоль/л, было обнаружено у 9 (11,3 %) больных, повышение уровня ХС ЛПНП выше 3 ммоль/л у 6 (7,5 %) больных, гипертриглицеридемия $> 1,7$ ммоль/л также у 5 (6,3 %) больных. Средние показатели ОХС равнялись $(4,7 \pm 0,7)$ ммоль/л, ЛПВП $(1,1 \pm 0,1)$ ммоль/л, при этом также показано увеличение ХС ЛПНП $(2,3 \pm 0,6)$ ммоль/л, также ТГ $(1,4 \pm 0,1)$ ммоль/л.

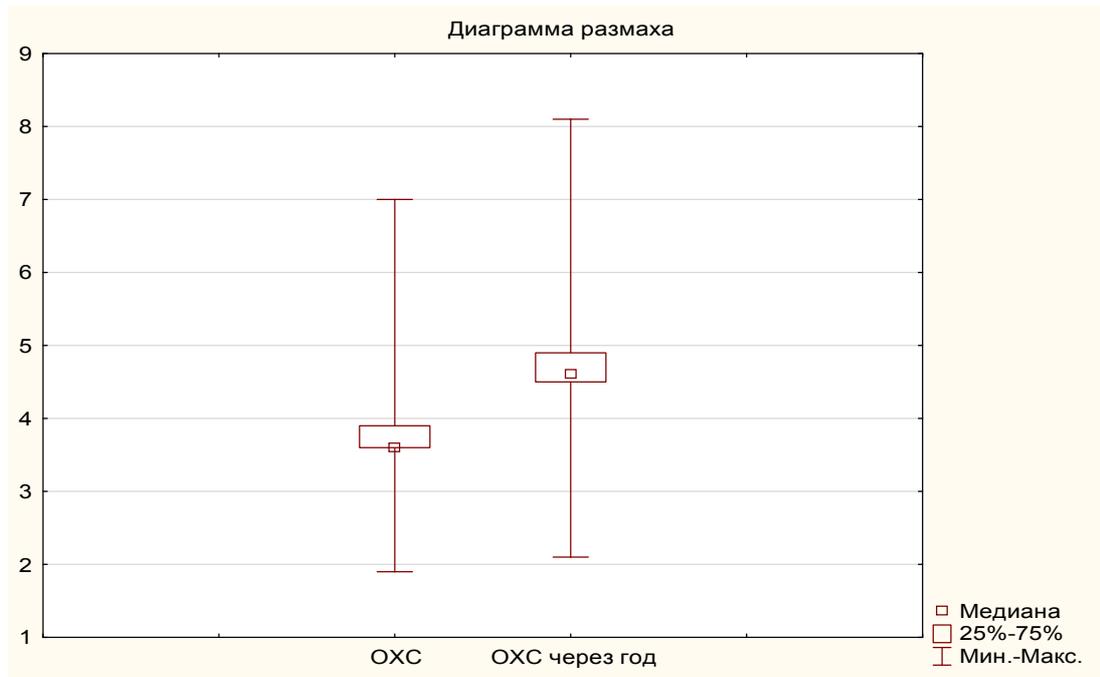
У 8 (21,0 %) мужчин и 9 (21,9 %) женщин имелась МАУ выше 25 мг/л, у 9 (11,3 %) был повышен уровень мочевины крови, у 10 (12,6 %) больных была снижена СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Значимо увеличились показатели МАУ, составившие $(44,1 \pm 3,3)$ мг/сут у мужчин и $(41,3 \pm 4,7)$ мг/сут у женщин. Также значимо увеличились средние значения креатинина крови $(87,8 \pm 13,0)$ ммоль/л у

мужчин и $(92,2 \pm 12,4)$ ммоль/л у женщин), мочевины $(7,3 \pm 2,1)$ ммоль/л). Снизилась средняя значения расчетной СКФ, составившие $(93,1 \pm 1,7)$ мл/мин/1,73 м² (Таблица 16).

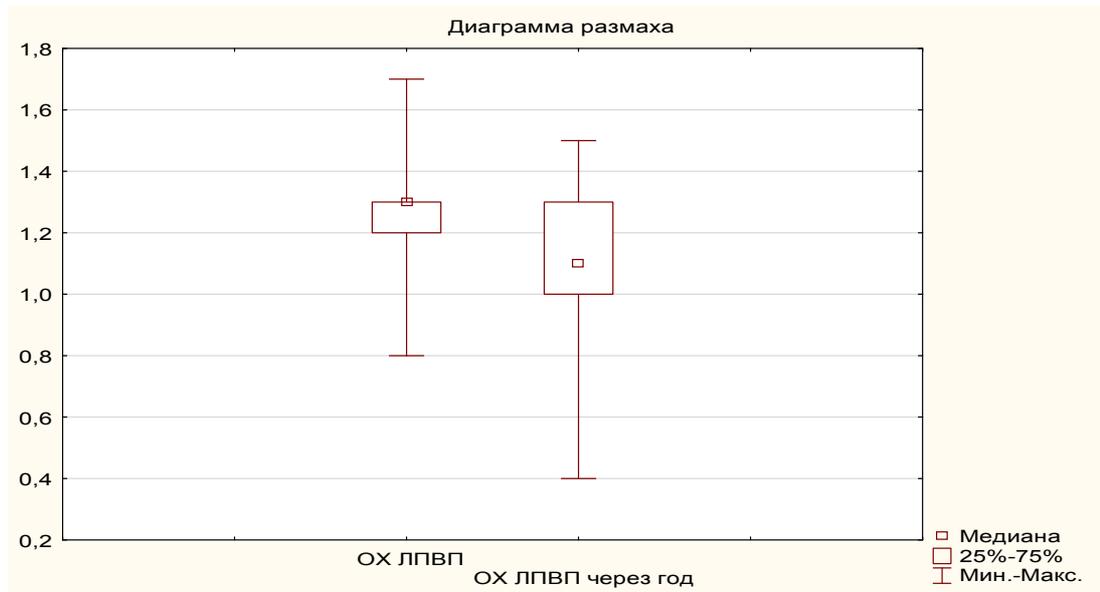
Средний уровень глюкозы натощак составил $(5,5 \pm 4,6)$ ммоль/л и оказался достоверно выше исходного, хотя и в пределах референтных значений.

Таблица 16 – Лабораторные показатели в динамике наблюдения у больных НХЗЛ

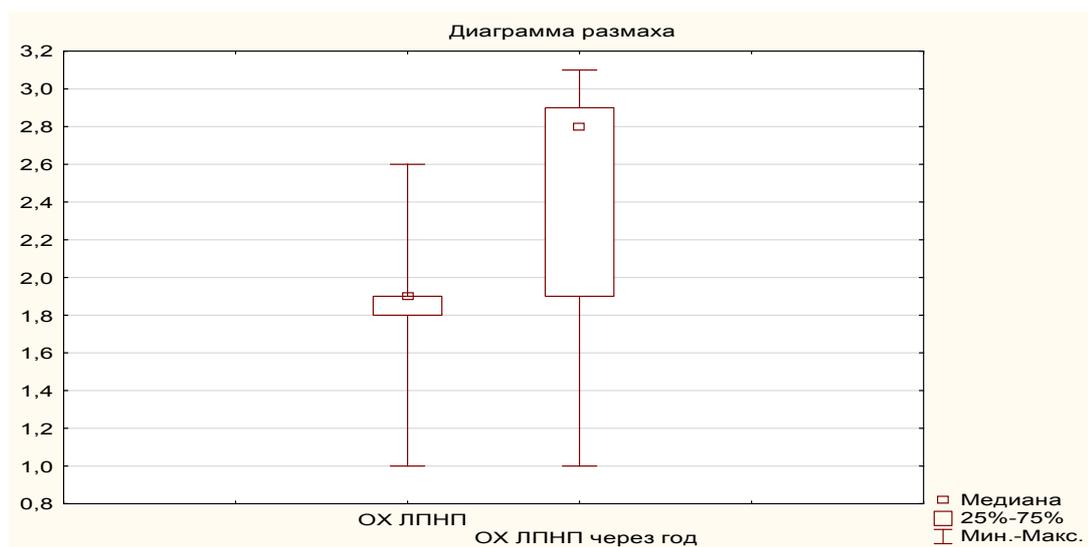
Показатель	Исходно (n = 79)	Через год после ПХТ (n = 79)	P
ОХС (ммоль/л)	$3,9 \pm 0,8$	$4,7 \pm 0,7$	< 0,05
ХС ЛПВП ммоль/л	$1,2 \pm 1,7$	$1,1 \pm 0,1$	< 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	$1,8 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,6$	< 0,05
ТГ, ммоль/л	$1,4 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,2$	< 0,05
Глюкоза, ммоль/л	$4,5 \pm 0,9$	$5,5 \pm 4,6$	< 0,01
МАУ, мг/сут	$25,1 \pm 5,4$	$42,6 \pm 4,3$	< 0,05
Мужчины	$25,1 \pm 3,8$	$44,1 \pm 3,3$	< 0,01
Женщины	$25,1 \pm 6,5$	$41,3 \pm 4,7$	< 0,05
Креатинин крови, ммоль/л	$78,0 \pm 9,4$	$90,2 \pm 12,7$	< 0,01
Мужчины	$76,2 \pm 7,1$	$87,8 \pm 13,0$	> 0,2
Женщины	$80,9 \pm 10,4$	$92,2 \pm 12,4$	< 0,01
Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м ²	$97,8 \pm 8,8$	$93,1 \pm 8,3$	< 0,01
Мочевина, ммоль/л	$5,8 \pm 1,2$	$7,3 \pm 2,1$	> 0,2
Мочевая кислота, моль/л	$344,9 \pm 80,4$	$347 \pm 56,6$	< 0,01
Мужчины	$341,6 \pm 52,7$	$357,1 \pm 46,1$	< 0,05
Женщины	$347,8 \pm 92,5$	$338,3 \pm 67,8$	< 0,05
СРБ, мг/л	$12,2 \pm 6,2$	$5,7 \pm 5,0$	0,09
Фибриноген, г/л	$1,3 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,3$	< 0,01
Гемоглобин, г/л	$117,1 \pm 9,6$	$120,6 \pm 21,5$	< 0,01



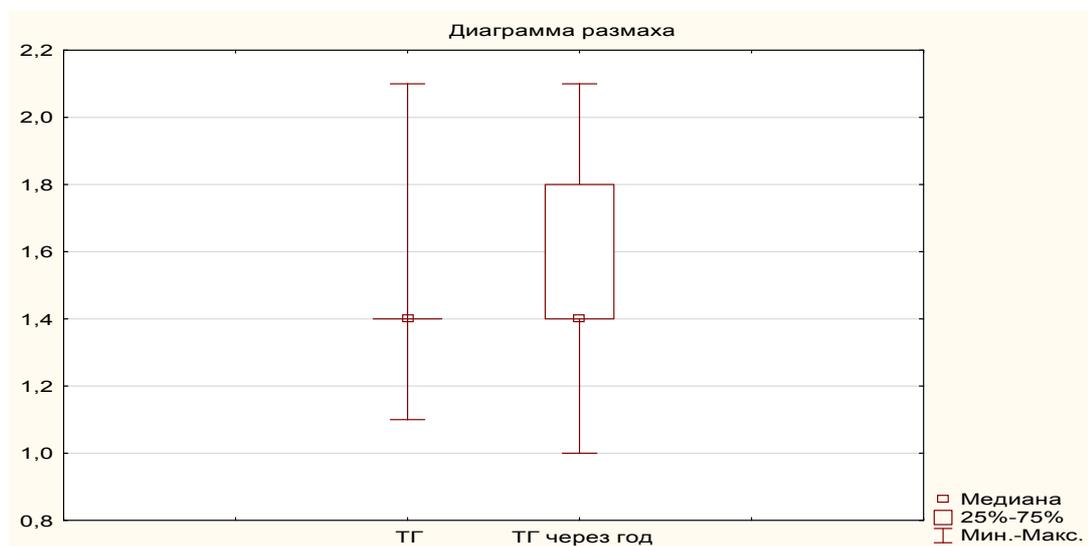
а)



б)



в)



г)

Примечание: а – показатели общего холестерина перед и после ПХТ; б – показатели ОХ ЛПВП перед и после ПХТ; в – показатели ОХ ЛПНП перед и после ПХТ; г – показатели триглицеридов перед и после ПХТ.

Рисунок 9 – Липидный спектр больных НХЗЛ в динамике наблюдения

После проведения ПХТ увеличилось количество больных ХБП с 7 (8,8 %) до 12 (15,1 %) за счет лиц с ХБП I-II стадии (Таблица 17).

Таблица 17 – Частота хронической болезни почек в динамике наблюдения у больных НХЗЛ

ХБП, стадии	Через год после ПХТ (n = 79)
ХБП	12 (15,1 %)
I	6 (7,5 %)
II	4 (5,0 %)
III	2 (2,5 %)

Примечание. Различия между группами статистически недостоверны ($p > 0,05$).

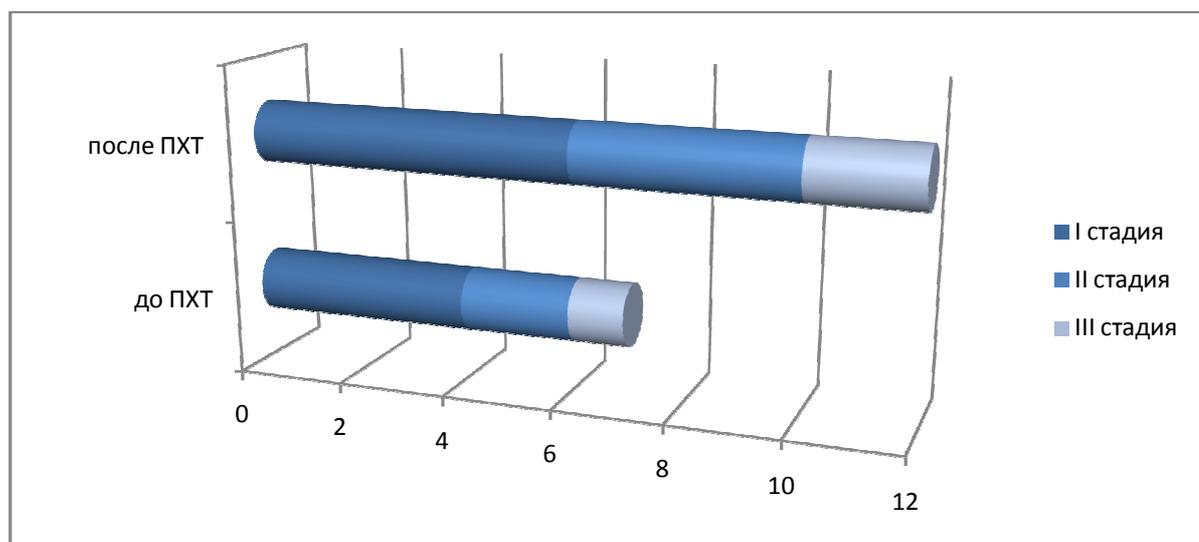


Рисунок 10 – Частота хронической болезни почек в динамике наблюдения у больных НХЗЛ

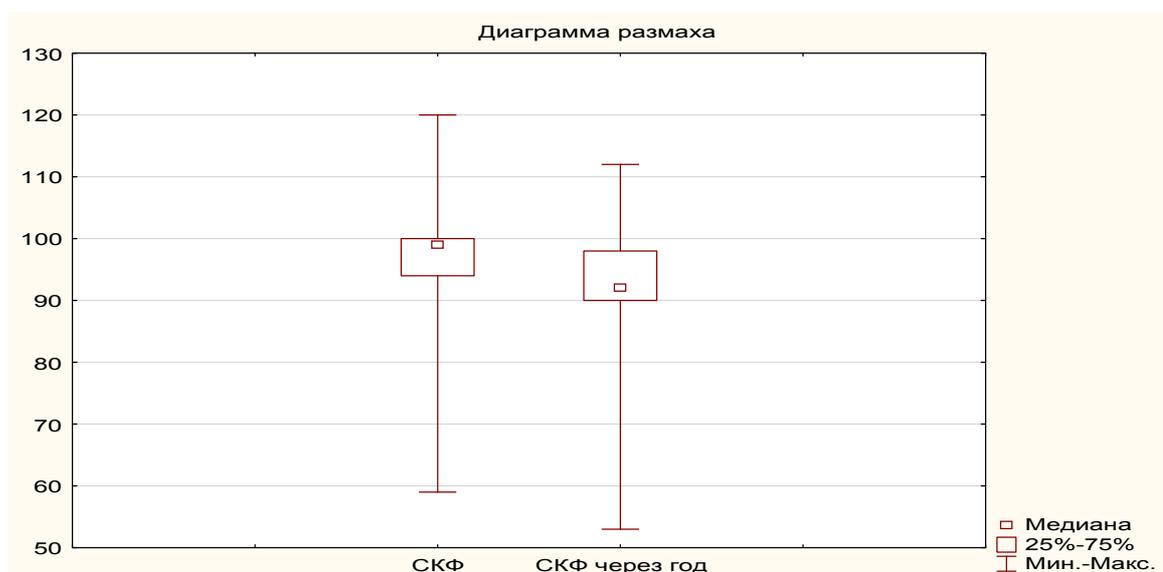
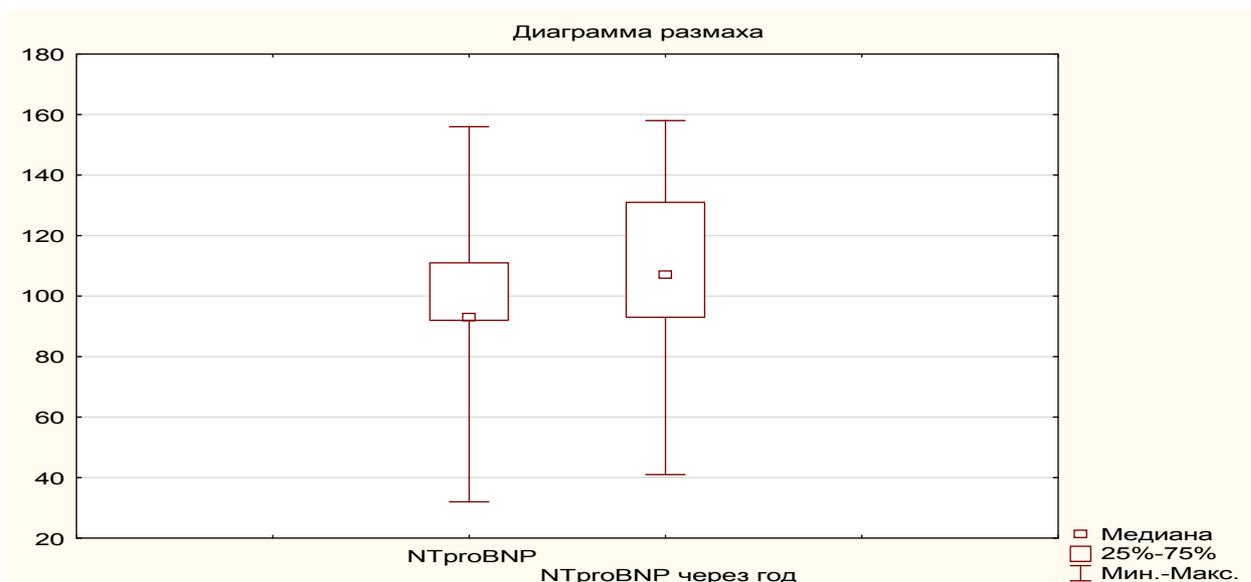


Рисунок 11 – СКФ у больных НХЗЛ в динамике наблюдения

Повышение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови как раннего маркера миокардиальной дисфункции выше 125 пг/мл имело место у 19 (24,0 %) больных в динамике наблюдения. Уровень NT-proBNP в динамике наблюдения вырос с $(98,8 \pm 20,7)$ пг/мл до $(110,8 \pm 23,8)$ пг/мл; $p < 0,01$ (Рисунок 11).



Примечание. Показатель натрий-уретического пептида перед и после ПХТ.

Рисунок 12 – Концентрация NT-proBNP в сыворотке крови в динамике наблюдения у больных НХЗЛ

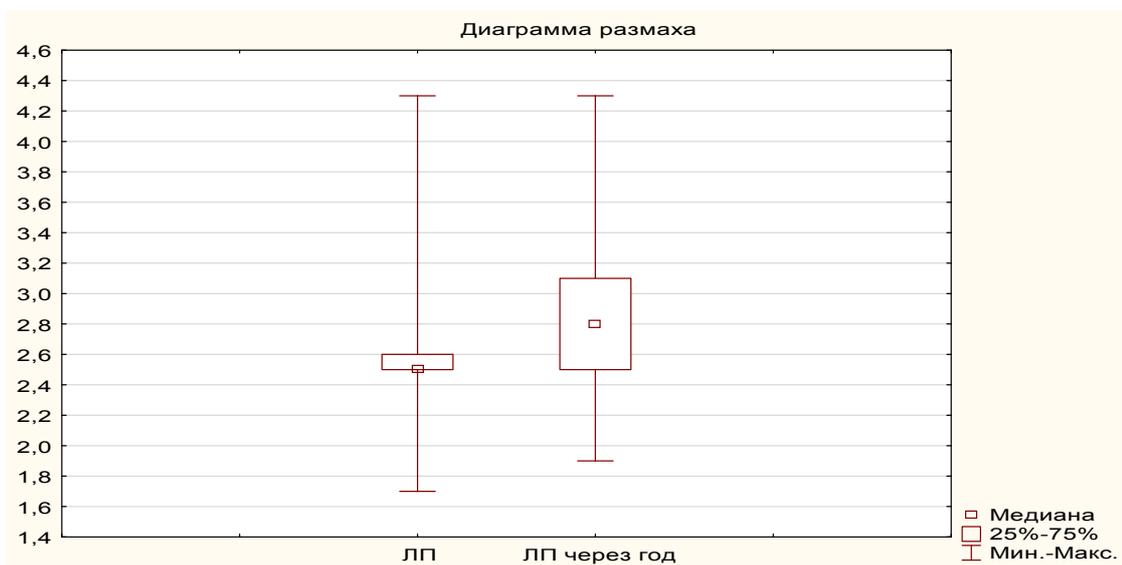
3.5 Морфофункциональные параметры сердца у больных неходжкинскими лимфомами в дебюте и в период клинико-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов полихимиотерапии)

У всех пациентов были проанализированы структурно-функциональные параметры сердца (Таблица 18). В процессе наблюдения практически все морфометрические показатели миокарда, определявшиеся по данным УЗИ-исследования сердца, претерпели значимые изменения в худшую сторону. Так, через год после начала ПХТ значимо увеличились размеры левого предсердия с $(2,5 \pm 0,4)$ до $(2,8 \pm 0,4)$ см ($p < 0,01$), КДР с $(4,2 \pm 0,3)$ до $(4,9 \pm 0,8)$ см ($p < 0,01$), увеличился ИММЛЖ с $(96,9 \pm 3,7)$ г/м² до $(107,7 \pm 3,2)$ ($p < 0,01$) у мужчин, при этом с $(86,8 \pm 3,7)$ г/м² до $(95,9 \pm 4,6)$ г/м² ($p < 0,01$) было у женщин.

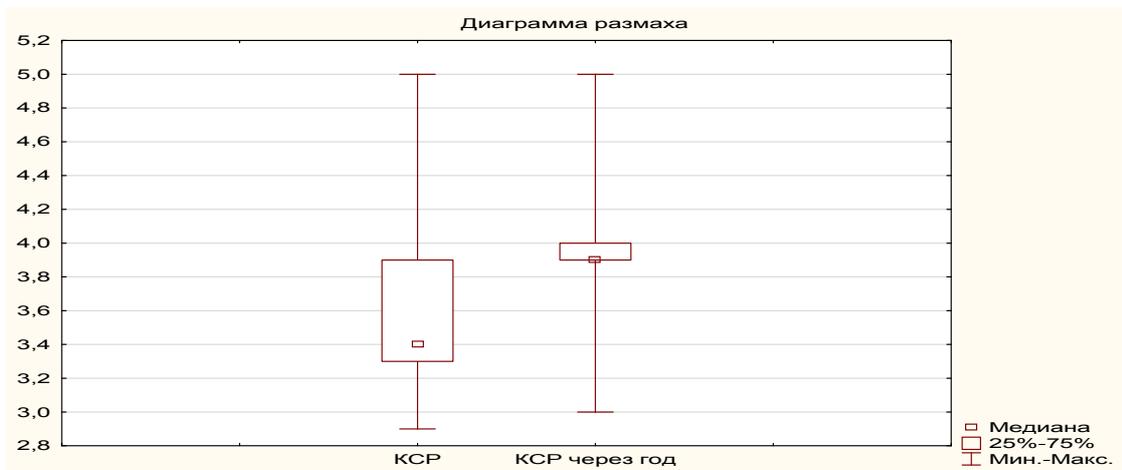
Таблица 18 – Морфофункциональные показатели эхокардиографии сердца у больных НХЗЛ

Показатели	Исходно (n = 79)	Через год после ПХТ (n = 79)	P
ЛП, см	$2,5 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,4$	$< 0,01$
КДР, см	$4,2 \pm 0,3$	$4,9 \pm 0,8$	$< 0,01$
КСР, см	$3,5 \pm 0,8$	$3,9 \pm 0,3$	$< 0,01$
ФВ, %	$61,3 \pm 4,8$	$57,8 \pm 3,4$	$< 0,10$
Количество пациентов с зонами гипо-, акинеза	1 (1,2 %)	—	—
ИММЛЖ, г/м ²	$91,5 \pm 6,2$	$101,4 \pm 7,1$	$< 0,01$
Мужчины	$78,0 \pm 1,3$	$101,0 \pm 2,5$	$< 0,01$
Женщины	$86,0 \pm 2,9$	$99,0 \pm 2,3$	$< 0,01$
ЗСЛЖ	$1,0 \pm 0,009$	$1,1 \pm 0,1$	$< 0,01$
Количество пациентов с признаками ГЛЖ	11 (13,9 %)	21 (26,5 %)	—
Мужчины	5 (13,1 %)	12 (31,5 %)	
Женщины	4 (9,7 %)	9 (21,9 %)	

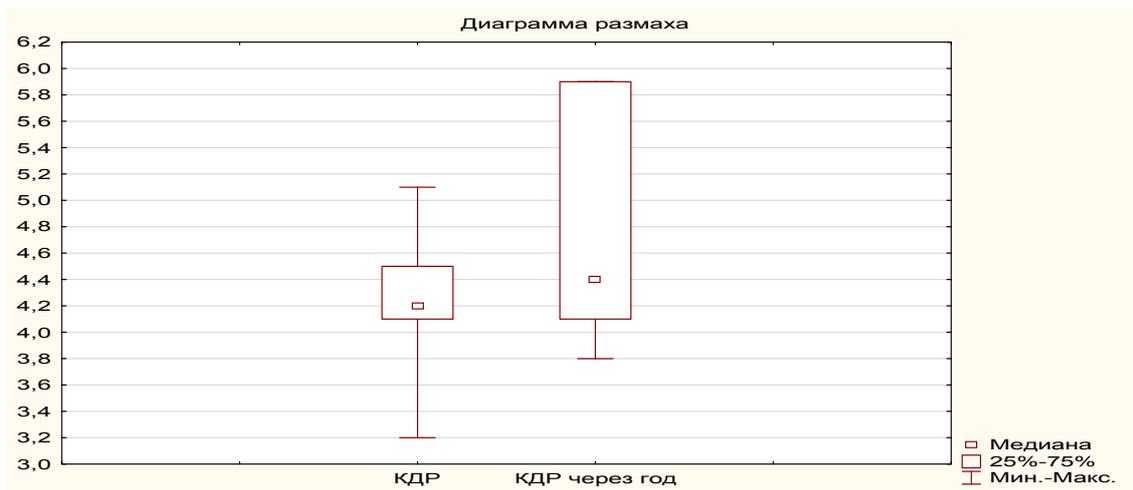
Возросло количество больных с ГЛЖ по данным ИММЛЖ: с 5 (13,1 %) до 12 (31,5 %) у мужчин и с 4 (9,7 %) до 9 (21,9 %) у женщин.



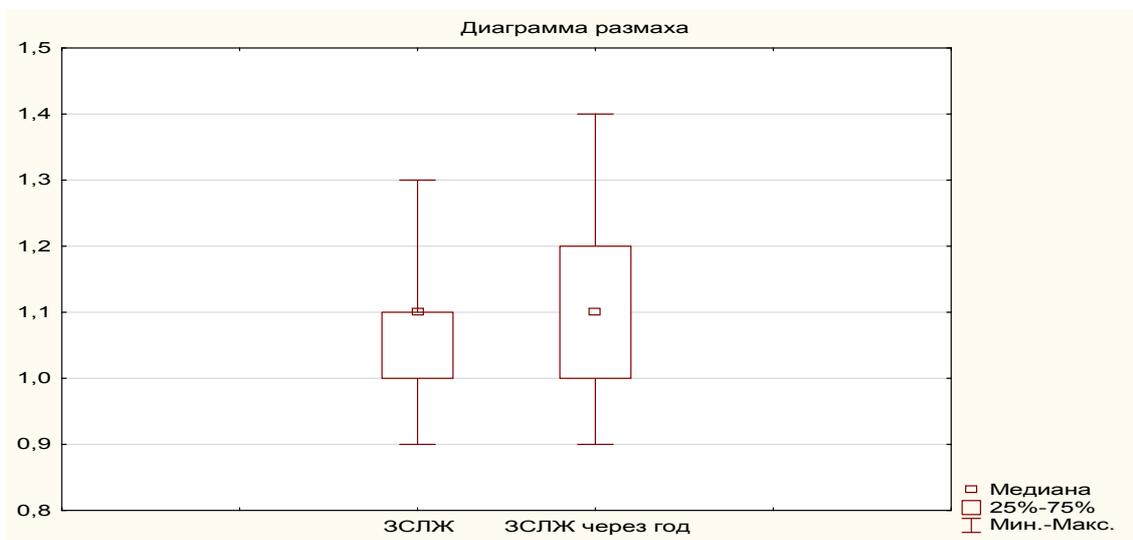
а)



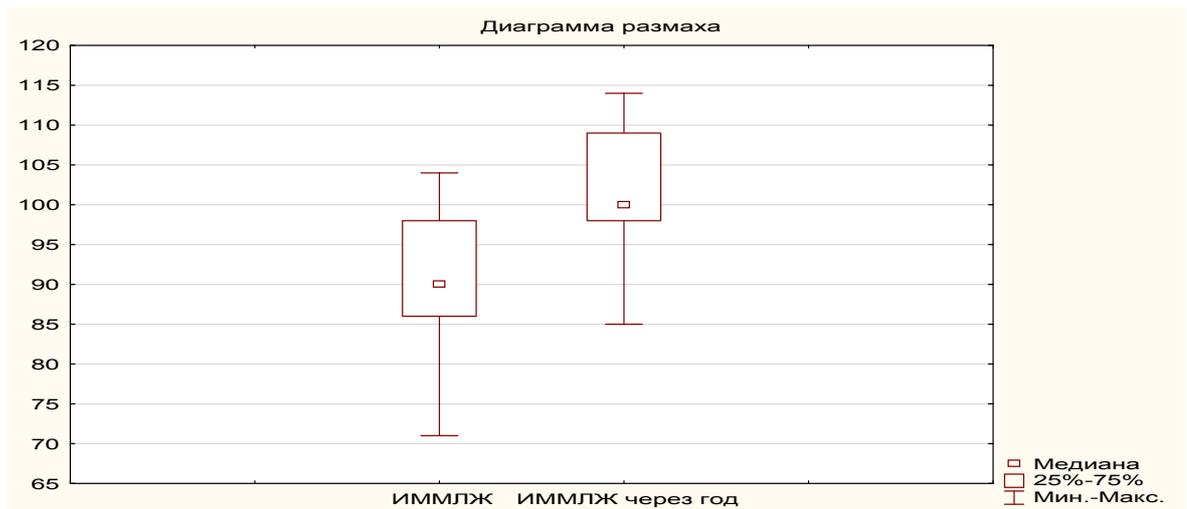
б)



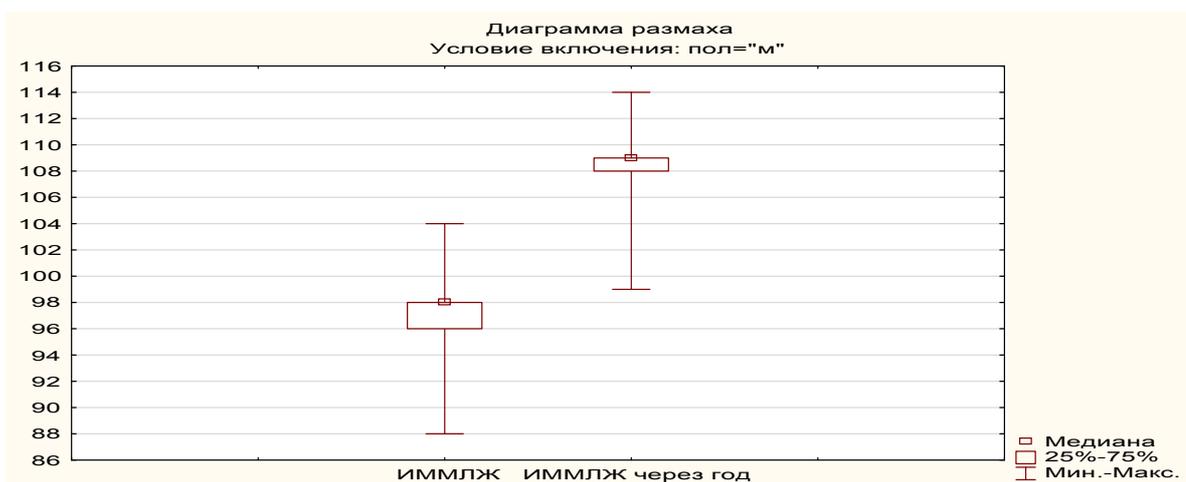
в)



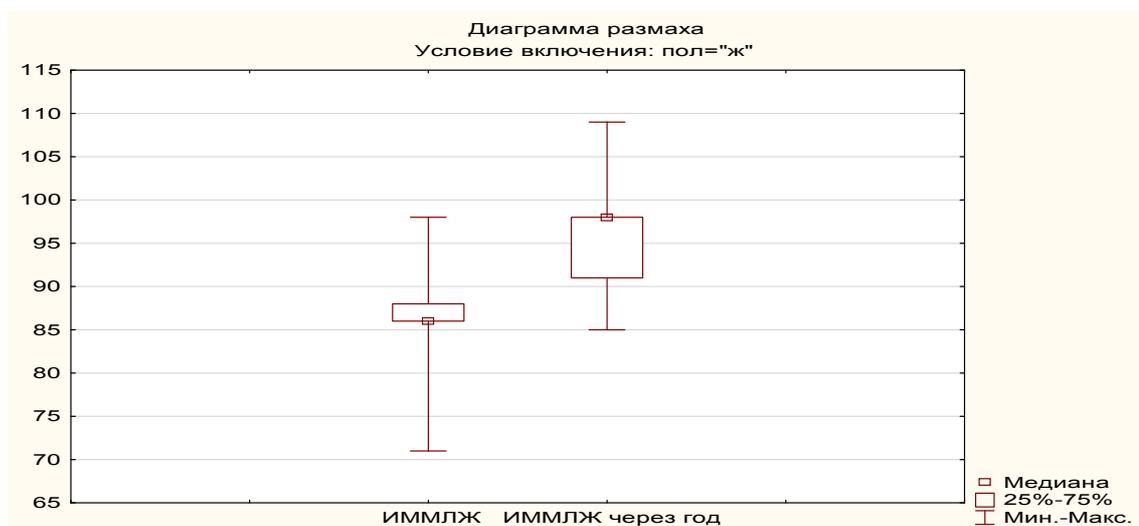
г)



д)



е)



ж)

Примечание: а – показатели размеров ЛП перед и после ПХТ; б – показатели КСР перед и после ПХТ; в – показатели КДР перед и после ПХТ; г – показатели ЗСЛЖ перед и после ПХТ; д – показатели ИММЛЖ у больных НХЗЛ; е – показатели ИММЛЖ у мужчин перед и после ПХТ; ж – показатели ИММЛЖ у женщин перед и после ПХТ.

Рисунок 13 – Морфофункциональные показатели эхокардиографии сердца у больных НХЗЛ

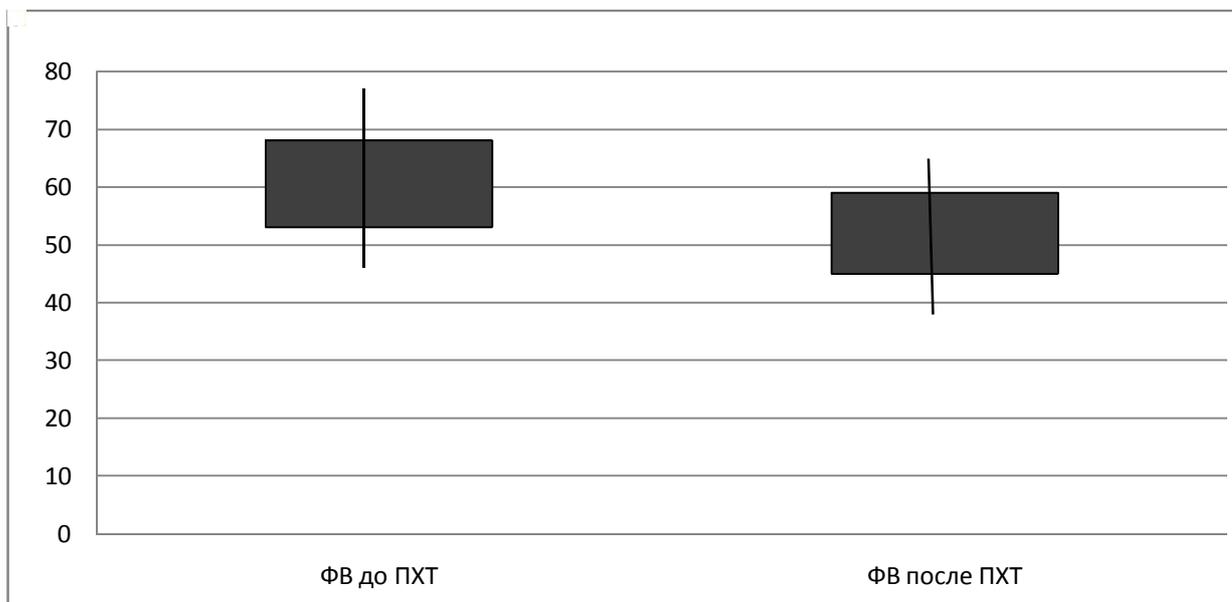
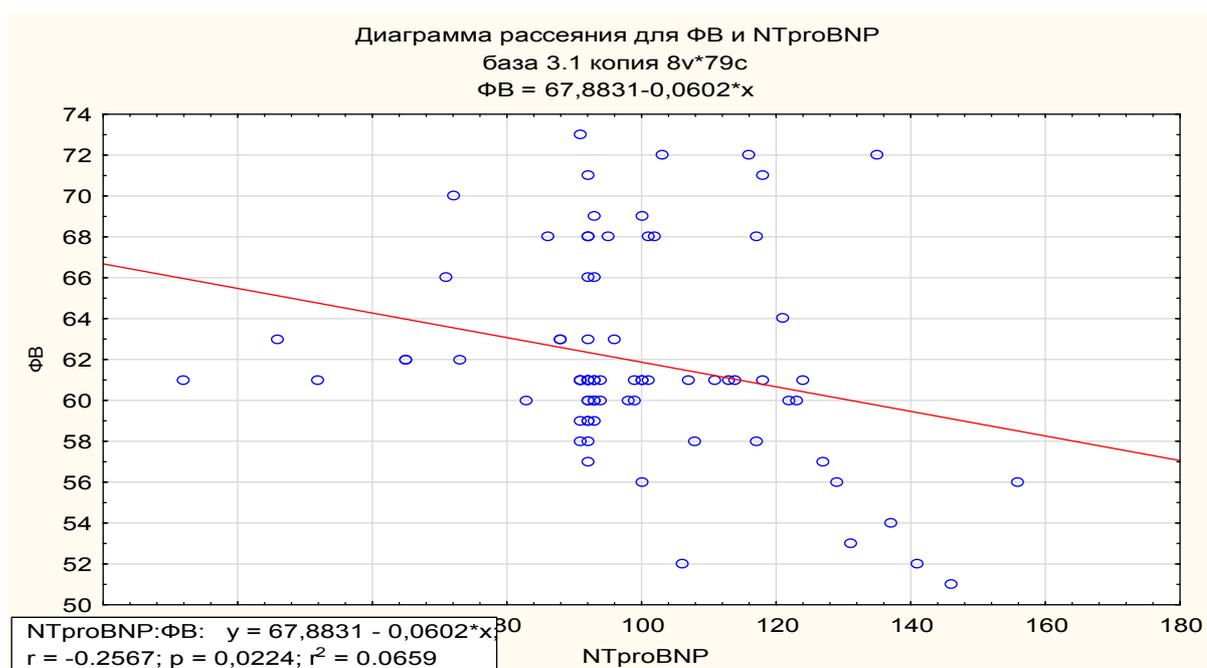


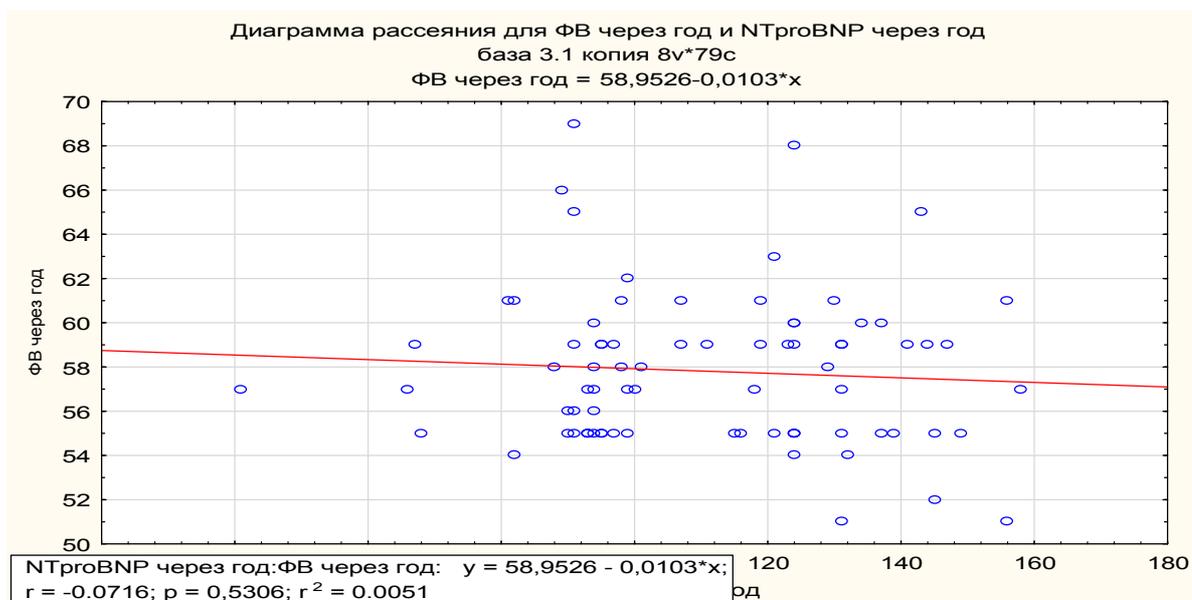
Рисунок 14 – Фракция выброса левого желудочка у больных в динамике наблюдения

Фракция выброса левого желудочка в процессе проведения ПХТ значительно снизилась с $(61,3 \pm 4,8) \%$ до $(57,8 \pm 3,4) \%$ ($p < 0,01$), хотя и осталась в пределах референтных значений.

В динамике ПХТ достоверно увеличены показатели обратной корреляционной взаимосвязи ФВЛЖ и уровня NT-проBNP (Рисунок 15).



а)



б)

Примечание: а – корреляционная зависимость ФВ и уровня NT-proBNP перед ПХТ;
б – корреляционная зависимость ФВ и уровня NT-proBNP после ПХТ.

Рисунок 15 – Корреляционная зависимость ФВ по ЭхоКГ от уровня NTproBNP в динамике перед ПХТ и через 1 год в период клинико-гематологической ремиссии через 4–6 курсов ПХТ

Анализ характера медикаментозной терапии сердечно-сосудистой патологии у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами обнаружил, что наиболее часто назначаемыми группами лекарственных препаратов до проведения ПХТ были бета-адреноблокаторы (8,0–13,9 %), тиазидовые и тиазидоподобные диуретики (12,0–15,1 %) и иАПФ (10,0–12,6 %) (Таблица 19). Через год после проведения ПХТ количество больных, получавших данные препараты несколько увеличилось, так бета-блокаторы получали 12 (15,1 %), иАПФ 14 (17,7 %) и диуретики 13 (16,4 %) больных НХЗЛ. При этом следует заметить, что увеличение частоты назначения препаратов перечисленных групп связано еще и с ростом количества пациентов с АГ и сердечной недостаточностью.

Монотерапию антигипертензивными препаратами в инициальном периоде получали 6 (7,5 %) больных с АГ 1 степени, остальным пациентам была назначена двух- и трехкомпонентная терапия АГ базисными антигипертензивными препаратами.

В динамике ПХТ монотерапия АГ была назначена 8 (10,1 %) больным с АГ 1 степени, остальные получали комбинированную терапию артериальной гипертензии.

Больным ишемической болезнью сердца наиболее часто назначались бета-адреноблокаторы: 12 (15,1 %), ацетилсалициловая кислота: 17 (21,5 %) и статины: 9 (11,3 %), при этом частота назначений данных групп препаратов увеличилась в течение периода наблюдения.

Амиодарон был назначен двум пациентам в процессе проведения ПХТ (в одном случае при впервые возникшем пароксизме ФП и в одном случае при трансформации пароксизмальной формы ФП в персистирующую). В целом частота и длительность назначения отдельных препаратов с целью коррекции кардиоваскулярной патологии у обследованных больных исходно и в динамике наблюдения представлена в таблицах 19 и 20.

Таблица 19 – Частота назначения препаратов различных фармакологических групп для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в динамике наблюдения у больных НХЗЛ

Группа препаратов	Частота назначения исходно (n = 79)	Частота назначения через год после ПХТ (n = 79)
Бета-адреноблокаторы	8 (10,1 %)	12 (15,1 %)
иАПФ	10 (12,6 %)	14 (17,7 %)
БРА	7 (8,8 %)	9 (11,3 %)
Диуретики	12 (15,1 %)	13 (16,4 %)
БМКК	4 (5,0 %)	6 (7,5 %)
АСК	14 (17,7 %)	17 (21,5 %)
НОАК	—	1 (1,2 %)
Варфарин	1 (1,1 %)	1 (1,2 %)
Дигоксин	1 (1,1 %)	—
Статины	5 (6,3 %)	9 (11,3 %)
Амиодарон	—	2 (2,5 %)
Метаболические препараты	3 (3,7 %)	6 (7,5 %)

Таблица 20 – Длительность приема различных кардиологических препаратов в период, предшествовавший постановке диагноза неходжкинской злокачественной лимфомы

Группа препаратов	Длительность приема (лет)
Бета-адреноблокаторы	2,8 ± 0,3
ИАПФ	2,9 ± 0,2
БРА	1,8 ± 0,2
Диуретики	2,9 ± 0,4
БМКК	2,6 ± 0,1
АСК	5,2 ± 0,4
НОАК	1,8 ± 0,2
Варфарин	3,5
Дигоксин	3,5
Амиодарон	0,2 ± 0,0
Статины	2,0 ± 0,0
Метаболические препараты	0,2

Таким образом, у больных агрессивными формами неходжкинской лимфомы к моменту достижения клинико-гематологической ремиссии на фоне проведения 4–6 курсов ПХТ в течение одного года отмечено увеличение частоты случаев АГ, стенокардии, нарушений ритма, ХСН. Это сопровождалось определенными функциональными и морфометрическими изменениями миокарда, а также сдвигами лабораторных показателей и нарастанием концентрации NT-proBNP.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Злокачественные новообразования являлись второй причиной смертности в Российской Федерации наравне с внешними причинами до 2010 г., в последние годы они самостоятельно занимают второе место в связи с увеличением заболеваемости не только в России, но и по всему миру. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Сибирском федеральном округе составила 383,2 на 100 тыс. населения по данным 2013 г. [59]. Новосибирская область считается одним из неблагоприятных регионов в Сибирском федеральном округе по распространенности злокачественных новообразований, и показатель заболеваемости здесь равняется 428,0 на 100 тыс. населения, что намного выше в сравнении с показателями заболеваемости злокачественными новообразованиями в РФ и в СФО в целом. При этом в г. Новосибирске показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями составил 385,0 на 100 тыс. населения. Имеются данные, свидетельствующие об увеличении в 4 раза заболеваемости опухолями кроветворной и лимфоидной ткани в г. Новосибирске за последние 25–30 лет [91].

Одним из самых распространенных видов злокачественных лимфом являются злокачественные неходжкинские лимфомы, частота которых почти в два раза превышает показатель заболеваемости лимфомой Ходжкина [71]. В Российской Федерации в 2018 г. выявлено более 10 тыс. новых случаев заболевания неходжкинскими лимфомами, что составило 1,63 % от всех злокачественных новообразований (для сравнения новые случаи выявления лимфомы Ходжкина составили 0,51 % от всех злокачественных новообразований) [35].

В настоящее время активно используются методы ранней диагностики злокачественных новообразований, внедряются новые противоопухолевые препараты для лечения больных с данными заболеваниями, в связи с чем улучшились показатели продолжительности жизни и качество жизни таких больных [47]. При этом с внедрением в терапию новых противоопухолевых

препаратов у больных злокачественными новообразованиями возникли неблагоприятные последствия, связанные с кардиотоксичностью этих препаратов, и как следствие, ростом распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, инвалидности и смертности у данных больных от прогрессирующей сердечно-сосудистой патологии [124].

Антрациклиновые противоопухолевые антибиотики представляют фармакологическую группу наиболее эффективную в лечении лимфопролиферативных новообразований, однако, эти препараты вызывают выраженное токсическое действие на органы и ткани. Известно, что токсический эффект после окончания химиотерапии часто приводит к развитию хронических заболеваний или к прогрессированию уже имеющихся [12]. Наиболее частые нарушения сердечно-сосудистой системы связаны с кардиотоксичностью [191]. Одним из достоверных методов диагностики повреждения миокарда служит определение кардиомаркеров. Определение уровня кардиомаркеров, таких как тропонин и мозговой натрий-уретический пептид, рекомендовано больным, имеющим факторы риска развития кардиотоксичности антрациклиновых антибиотиков [16].

Целью настоящего исследования являлась оценка показателей центральной гемодинамики, морфофункциональных показателей миокарда и характера кардиоваскулярной патологии у больных агрессивными вариантами неходжкинских лимфом в периоде клинико-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов ПХТ).

В соответствии с дизайном исследования на основании критериев включения и невключения были отобраны 79 пациентов с агрессивными вариантами неходжкинской лимфомы, подлежащих лечению по протоколам R-СНОР и R-СНОЕР [5]. Перед началом ПХТ всем пациентам было выполнено стандартное обследование, включающее оценку лабораторных показателей, в т. ч. уровня СРБ, МАУ, NT-proBNP и проведение инструментальных методов оценки состояния ССС (ЭКГ, ЭхоКГ, ХМЭКГ). Выбор схемы лечения определялся в зависимости от нозологической формы и степени агрессивности процесса.

Среднее количество курсов ПХТ на одного больного в течение одного года составило 4–6. По достижении клинико-гематологической ремиссии проводилось повторное обследование.

В динамике жалоб, связанных с основным заболеванием, на протяжении года наблюдения обнаружено существенное уменьшение числа больных, отмечавших снижение веса, снижение аппетита, артралгии, тошноту и потливость. Лимфаденопатия различной локализации определялась у больных НХЗЛ при постановке диагноза и отсутствовала у всех пациентов в период ремиссии.

Среди факторов сердечно-сосудистого риска преобладали артериальная гипертония – у 9 (11,3 %), курение – у 9 (11,3 %), и абдоминальное ожирение – у 5 (6,3 %) пациентов, причем, если в процессе наблюдения количество курильщиков уменьшилось, то количество пациентов с АГ увеличилось на 2,6 % ($p = 0,04$), а с ожирением – на 1,2 % ($p = 0,04$).

Анализ частоты встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний в момент постановки диагноза НХЗЛ обнаружил помимо АГ, наличие ИБС (стенокардии напряжения) у 4 (5,6 %), ПИКС у 1 (1,2 %), нарушения ритма (экстрасистолии, фибрилляция предсердий) у 4 (5,6 %) и проявления сердечной недостаточности I и II ФК по NYHA у 11 (13,9 %) пациентов. В динамике наблюдения на фоне проведения 4–6 курсов ПХТ на протяжении одного года не было новых случаев ОНМК, острого коронарного синдрома, включая ОИМ, зато было обнаружено увеличение количества больных с нарушениями ритма (6,0–7,5 %; $p < 0.05$) и, самое главное, значимое увеличение количества больных с проявлениями сердечной недостаточности (30,2 %), в том числе у 2,3 % – III ФК NYHA. Однако, отсутствие нарастания частоты случаев ИБС и, в первую очередь, отсутствие случаев ОИМ в динамике, может отражать некоронарогенный генез миокардиальной дисфункции, обусловленной АГ, нарушениями ритма и, очевидно, антрациклиновой кардиотоксичностью.

В процессе анализа количества пациентов с измененными биохимическими показателями крови исходно было обнаружено 7 (8,8 %) больных с повышением

уровня ОХС выше 5 ммоль/л, 5 (6,3 %) больных с повышением выше 3 ммоль/л уровня ХС ЛПНП, 5 (6,3 %) больных с гипертриглицеридемией $> 1,7$ ммоль/л. Через год после начала лечения, в период клинико-гематологической ремиссии, средние показатели уровня гемоглобина имели тенденцию к увеличению и составили $(120,6 \pm 21,5)$ г/л. Повышение уровня ОХС выше 5 ммоль/л, было обнаружено у 9 (11,3 %) больных, повышение уровня ХС ЛПНП выше 3 ммоль/л у 6 (7,5 %) больных, гипертриглицеридемия $> 1,7$ ммоль/л также у 5 (6,3 %) больных. При анализе динамики лабораторных показателей было выявлено значимое нарастание средних значений атерогенной фракции ХС ЛПНП с $(1,8 \pm 0,1)$ до $(2,3 \pm 0,6)$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Однако, изменения лабораторных данных, также как и количества больных с признаками почечной дисфункции, коснулись показателей функции почек. Рябова Е. А. с соавт. (2013) выделяют три группы этиопатогенетических факторов нефропатии при лимфомах [43]:

- нефропатии, связанные с механическим действием опухоли и специфическим поражением почек лимфомой (первичная экстранодальная лимфома почек);
- нефропатии, связанные с последствиями фармакотерапии опухолей (уратная нефропатия, нефролитиаз, тромботическая микроангиопатия и т. д.) [43];
- осложнения химиотерапии (миелотоксический агранулоцитоз, васкулиты, тромбозы сосудов почек, водно-электролитные нарушения и т. д.).

У наших пациентов при нормальных исходных значениях микроальбминурии $(25,1 \pm 3,8)$ мг/сут у мужчин и $(25,1 \pm 6,5)$ мг/сут у женщин эти показатели через год составили $(44,5 \pm 3,3)$ мг/сут и $(41,3 \pm 4,7)$ мг/сут соответственно, значимо превышая как исходные значения, так и нормативные пределы. Значимо повысился уровень креатинина крови: с $(78,0 \pm 9,4)$ ммоль/л до $(90,2 \pm 12,7)$ ммоль/л у мужчин ($p < 0,01$) и с $(76,2 \pm 7,1)$ ммоль/л до $(87,8 \pm 13,0)$ ммоль/л у женщин ($p > 0,2$). Расчетная СКФ снизилась с $(97,8 \pm 8,8)$ мл/мин/1,73 м² до $(93,1 \pm 8,3)$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,05$); уровень мочевины крови повысился с $(5,8 \pm 1,2)$ ммоль/л до $(7,3 \pm 2,1)$ ммоль/л ($p > 0,2$). С этими

результатами согласуется и увеличение в динамике количества пациентов с ХБП с 8,8 % до 15,1 % ($p = 0,04$) за счет больных с ХБП I (с 5,0 % до 7,5 %) и II (с 2,5 % до 5,0 %) стадий ($p = 0,04$). С учетом того, что исходно показатели функции почек у абсолютного большинства пациентов были нормальными, можно предполагать нефротоксическое влияние проведенной ПХТ, а также негативное влияние на функцию почек увеличения количества больных с АГ. Поэтому у больных НХЗЛ, получавших ПХТ, есть основание говорить о быстрой скорости прогрессирования не только кардиоваскулярного, но и кардиоренального континуума.

Более низкие показатели СРБ через год после проведения курсов ПХТ ($5,7 \pm 5,0$) мг/л) по сравнению с исходными ($12,2 \pm 6,2$) мг/л) ($p < 0,01$) предположительно могут быть связаны с сохраняющимся иммуносупрессивным эффектом ПХТ на фон клинико-гематологической ремиссии.

Морфофункциональные показатели миокарда, определявшиеся по данным УЗ-исследования сердца, также претерпели определенные изменения в динамике наблюдения. Отмечено увеличение размеров левого предсердия (в пределах нормальных значений) и КДР ЛЖ, уменьшение ФВ ЛЖ, правда тоже в нормальных пределах, значимо увеличился ИММЛЖ как у мужчин, так и у женщин, что сопровождалось увеличением числа пациентов с ГЛЖ с 13,9 % до 26,5 %. Поскольку наиболее значимые изменения коснулись увеличения размеров левого предсердия и массы миокарда левого желудочка с развитием ГЛЖ, можно предположить связь данных изменений в основном с уже имевшейся артериальной гипертонией, а не с кардиотоксическим воздействием ПХТ и формированием антрациклиновой кардиомиопатии.

Вполне возможно, что негативные изменения в морфофункциональных показателях миокарда с увеличением ИММЛЖ и прогрессированием ГЛЖ связаны с тем, что пациенты на протяжении года, в течение которого они получали ПХТ, и низкой частотой назначения антигипертензивных препаратов с кардиопротективным эффектом в отношении антрациклиновой кардиомиопатии, к которым относятся бета-адреноблокаторы и ингибиторы РАС. Даже несмотря на то, что АГ исходно была диагностирована лишь у 9 пациентов,

бета-адреноблокаторы были назначены 10,1 % больным, а блокаторы РАС (ИАПФ, либо БРА) – 21,6 % больным.

Таким образом, течение агрессивных форм неходжкинской лимфомы на фоне проводимых курсов ПХТ может сопровождаться повышением цифр АД, морфометрическими сдвигами миокарда, проявляющимися увеличением размеров левого предсердия и левого желудочка с формированием миокардиальной дисфункции, что подтверждается и более высокими значениями NT-proBNP. Одновременно происходит прогрессирование кардиоренального континуума и формирование нефропатии, что требует активного кардио- и ренопротективного вмешательства с первых дней заболевания и с начала агрессивной ПХТ.

ВЫВОДЫ

1. Заболевания сердечно-сосудистой системы в момент постановки диагноза неходжкинской злокачественной лимфомы перед началом полихимиотерапии диагностируются с различной частотой: сердечные аритмии встречаются в 5,0 % случаев; ишемическая болезнь сердца – в 5,0 %; артериальная гипертония – 11,3 %; сердечная недостаточность – 13,9 %.

2. В динамике проведения полихимиотерапии на протяжении одного года увеличивается количество больных аритмиями (с 5,0 % до 8,0 %); артериальной гипертонией (с 11,3 % до 13,9 %), сердечной недостаточностью (с 13,0 % до 21,5 %) с повышением в динамике концентрации сывороточного NT-pro BNP с $(98,8 \pm 20,7)$ пг/мл до $(110,8 \pm 23,8)$ пг/мл; $p < 0,01$.

3. По данным ультразвукового исследования сердца в динамике химиотерапии увеличились показатели левого предсердия с $(2,5 \pm 0,4)$ см до $(2,8 \pm 0,4)$ см; конечный диастолический размер левого желудочка с $(4,2 \pm 0,3)$ см до $(4,8 \pm 0,8)$ см; уменьшилась величина фракции выброса левого желудочка с $(61,9 \pm 4,8)$ % до $(57,8 \pm 3,4)$ %; увеличилась величина индекса массы миокарда левого желудочка с $(96,9 \pm 3,7)$ г/м² до $(107,7 \pm 3,2)$ г/м² у мужчин и с $(86,8 \pm 4,9)$ г/м² до $(95,9 \pm 4,6)$ г/м² у женщин и увеличилось количество больных с гипертрофией левого желудочка с 10,5 % до 43,0 % больных неходжкинскими злокачественными лимфомами.

4. В динамике после проведенной полихимиотерапии увеличилось количество больных с хронической болезнью почек с 8,8 % до 15,1 % ($p = 0,04$), что проявлялось значимым снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации с $(97,8 \pm 8,8)$ мл/мин/1,73м² до $(93,1 \pm 8,3)$ мл/мин/1,73м² наряду с увеличением показателей микроальбуминурии, креатинина крови, мочевины и мочевой кислоты.

5. Частота назначения кардиопротективных лекарственных средств у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами составляет не более 19 %, несмотря на увеличение назначений после полихимиотерапии: бета-адреноблокаторов (10,1 % – 15,1 %), и АПФ (12,6 % – 17,7 %), блокаторов ангиотензиновых рецепторов (8,8 % – 11,3 %) и статинов (6,3 % – 11,3 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В клинической практике перед началом проведения полихимиотерапии у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами необходимо оценивать состояние сердечно-сосудистой системы и функциональное состояние почек с определением морфо-функциональных показателей миокарда, уровня NTproBNP, расчетной скорости клубочковой фильтрации и креатинина крови.

2. С целью уменьшения риска кардио-васкулярных осложнений в процессе проведения полихимиотерапии больным неходжкинскими злокачественными лимфомами рекомендовано шире назначать препараты, обладающие кардиопротективным эффектом (бета-адреноблокаторы, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, статины).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АЛТ	аланинаминотрансфераза (аланиновая трансаминаза)
АО	абдоминальное ожирение
АСБ	атеросклеротическая бляшка
АСК	ацетилсалициловая кислота, аспирин
АСТ	аспартатаминотрансфераза (аспарагиновая трансаминаза)
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
БРА	блокаторы ангиотензиновых рецепторов
БСК	болезни системы кровообращения
БМКК	блокаторы медленных кальциевых каналов
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ГПЖ	гипертрофия правого желудочка
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДКМП	дилатационная кардиомиопатия
ЕОК	европейское общество кардиологов
ЖЭ	желудочковые экстрасистолы
ЖК	жирные кислоты
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
КАГ	коронароангиография
КДР	конечный диастолический размер
КМП	кардиомиопатии

КСР	конечный систолический размер
иАПФ	ангиотензинпревращающий фермент
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левый ипопротеин (а)
МАУ	микроальбуминурия
МЖП	межжелудочковая перегородка
МНО	международное нормализованное отношение
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
МТ	масса тела
ЧСС	частота сердечных сокращений
НЖЭ	наджелудочковые экстрасистолы
НХЗЛ	неходжкинская злокачественная лимфома
НОАК	новые оральные антикоагулянты
НТГ	нарушение толерантности к глюкозе
НХЛ	неходжкинская лимфома
ОКС	острый коронарный синдром
ОХС	общий холестерин
ПОМ	поражение органов-мишеней
ПТВ	протромбиновое время
ПТИ	протромбиновый индекс
ПХТ	полихимиотерапия
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РАС	ренин-ангиотензиновая система
РФ	Российская Федерация
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СД 2	сахарный диабет 2 типа
СКФ	скорость клубочковой фильтрации

СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
ССС	сердечно-сосудистая система
ТГЦ	триглицериды
ТИА	транзиторная ишемическая атака
ТМЖП	толщина межжелудочковой перегородки
ТП	трепетание предсердий
ТСЗ	толщина задней стенки
ФК	функциональный класс
ФВ	фракция выброса
ФП	фибрилляция предсердий
ФР	факторы риска
ХБП	хроническая болезнь почек
ХМЭКГ	холтеровское мониторирование ЭКГ
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН	хроническая почечная недостаточность
ХС-ЛПВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛПНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
AACR	Американская ассоциация по изучению рака
ASCO	Американское общество клинической онкологии
BEACOPP	Bleomycin, Etoposide, Adriamycin, Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisolone (блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон)
BNP	мозговой натрий уретический пептид
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula COP –

	Cyclophosphamide, Oncovin, Prednisolone (циклофосфамид, винкристин, преднизолон)
EAK	Европейское общество кардиологов
ESMO	Европейское общество медицинской онкологии
K	калий
Na	натрий
NT-proBNP	N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида типа B
NYHA	New York Heart Association (Нью-Йорская ассоциация сердца)
IPI	Интернациональный прогностический индекс
REAL	Revised European and American Classification of Lymphoid Neoplasm
ROS	ROS (реактивные кислородные образования)
SCORE	Systemic coronary risk evaluation
RUSSCO	Российское общество медицинской онкологии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. MALT-лимфома: причины возникновения, патогенез, классификация, клиническая картина / И. А. Крячок, Е. О. Ульянченко, Т. В. Кадникова [и др.] // Клиническая онкология. – 2017. – № 1. – С. 33–36.
2. Агрессивные нефолликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта : клинические рекомендации. Год утверждения 2020. – 102 с. – URL: https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/agressivnye_nefollikuljarnye_limfomy.pdf. – Текст : электронный.
3. Александров, С. С. Случай диффузной В-крупноклеточной лимфомы с поражением сердца / С. С. Александров, А. А. Редников, С. А. Александров // Альманах молодой науки. – 2014. – № 2. – С. 32–39.
4. Аншелес, А. А. Раннее выявление нарушений перфузии миокарда у пациентов онкологического профиля, находящихся на полихимиотерапии / А. А. Аншелес, Ю. А. Прус, И. В. Сергиенко // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – № 3 (40). – С. 60–68.
5. Бабаева, Т. Н. Клинико-биохимические особенности обмена железа у больных лимфомами и неэффективным гемопозом : специальность 14.01.21 «Гематология и переливание крови» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Бабаева Татьяна Николаевна ; Новосибирский государственный медицинский университет. – Новосибирск, 2016. – 23 с. : ил. – Библиогр. с. 19–21. – Место защиты : Алтайский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.
6. Болдинова, Е. О. Анализ уровня спонтанного мутагенеза при лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах / Е. О. Болдинова // Теоретические и прикладные аспекты современной науки. – 2014. – № 5-1. – С. 75–78.
7. Важенин, А. В. Диагностика экстранодальных поражений при лимфомах с помощью ПЭТ-КТ / А. В. Важенин, Н. Г. Афанасьева, А. С. Субботин // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 2 (62). – С. 36–40.

8. Ватрасова, С. И. Первичная лимфлма сердца под маской миоперикардита: клинический случай / С. И. Ватрасова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2019. – Т. 9, № 8. – С. 338.
9. Взаимодействие Росстата и Минздрава России в области формирования официальной статистической информации 2015 [сайт Минздрава России]. – URL: <https://rosstat.gov.ru>. – Текст : электронный.
10. Возможности доклинической антрациклиновой кардиотоксичности с помощью методики / Е. В. Крюков, О. Ю. Голубцов, В. В. Тыренко // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2021. – № 1 (73). – С. 81–88.
11. Гаврилов, Д. А. Эффективность терапии препаратом мабтера в схеме R-СНОР по сравнению со стандартной схемой СНОР в лечении В-клеточных лимфом / Д. А. Гаврилов // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 23.
12. Гордиенко, В. П. Использование модификаций общепринятых схем лекарственного лечения у больных злокачественными лимфомами (прогноз и качество жизни) / В. П. Гордиенко, Н. А. Товбик, Д. С. Руденко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2017. – № 66. – С. 70–76.
13. Громов, А. И. Типичные эхографические и компьютерно-томографические проявления периренальной формы лимфомы почки. Картина Ермолки / А. И. Громов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2016. – № 3. – С. 91–97.
14. Гумерова, К. С. Кардиоваскулярная токсичность, индуцированная применением противоопухолевых препаратов, и современные методы лечения опухолевых новообразований / К. С. Гумерова, Г. М. Сахаутдинова, И. М. Полякова // Креативная хирургия и онкология. – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 285–292.
15. Делягин, В. М. Онкопульмонология детского возраста / В. М. Делягин, Н. В. Ремизов // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2014. – № 5-6. – С. 50–58.
16. Диагностика лимфом в хирургической практике у детей с синдромом

лимфоаденопатии / Ю. В. Тен, Е. В. Клейменов, Н. А. Дорохов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3. – С. 35.

17. Дифференциальная диагностика лимфом средостения: взгляд онколога и патолога / Е. В. Харченко, А. С. Артемьева, Т. Ю. Семиглазова [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – № 6. – С. 124–131.

18. Емелина, Е. И. Проблемы кардиологии в онкологической практике / Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин // Журнал Онкогематология. – 2012. – № 2. – С. 18–23.

19. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России / Г. В. Петрова, А. Д. Каприн, В. В. Старинский, О. П. Грецова // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2014. – № 2 (5). – С. 5–10.

20. Захарьян, А. И. Первичная инвалидность населения Новосибирской области вследствие злокачественных новообразований / А. И. Захарьян // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 1. – С. 39.

21. Звездина, Н. В. Статистический анализ смертности в России / Н. В. Звездина, Л. В. Иванова // Экономика, статистика и информатика. – 2012. – № 2. – С. 125–131.

22. Изменение функции левого желудочка сердца больных с лимфомами на фоне введения антрациклиновых антибиотиков / К. В. Шуйкова, Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 1 (129). – С. 41–46. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-1-41-46.

23. Индекс пролиферативной активности Ki-67 при неходжкинских лимфомах: клинико-морфологические особенности / Н. А. Огнерубов, В. Л. Чанг, А. В. Блохин, Г. Е. Гумарева // Вестник Тамбовского университета. Серия: естественные и технические науки. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 297–301.

24. Исследование вегетативной нервной системы сердца у пациентов с агрессивными и индолентными неходжкинскими лимфомами / Т. Ю. Долгих, Л. И. Желтова, Н. П. Домникова, Е. Е. Петрусенко // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2012. – Т. 27, № 2. – С. 78–81.

25. Калюта, Т. Ю. Кардиотоксичность лекарственных препаратов: возможности профилактики и коррекции (обзор) / Т. Ю. Калюта, А. Р. Киселев,

А. Х. Базарбаева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 736–743.

26. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии / О. Ю. Голубцов, В. В. Тыренко, В. В. Лютов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – С. 126.

27. Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией и лучевой терапией / Ю. А. Прус, И. В. Сергиенко, В. В. Кухарчук, Д. К. Фомин // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – № 3. – С. 56–72.

28. Кардитоксичность и методы ее диагностики у пациентов гематологического профиля (обзор литературы) / Т. П. Кузьмина, И. Л. Давыдкин, О. В. Терешина [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 39, № 1. – С. 34–42.

29. Кардитоксичность современных химиотерапевтических препаратов / А. Атмосфер, К. В. Шуйкова, Е. И. Емелина [и др.] // Новости кардиологии. – 2012. – № 3. – С. 9–19.

30. Касимова, О. А. В-крупноклеточная лимфома с поражением печени и поджелудочной железы / О. А. Касимова, В. В. Кореньков // Доказательная гастроэнтерология. – 2016. – Т. 5, № 4. – С. 49–53.

31. Клинико-лабораторные и морфологические особенности поражения почек при лимфопролиферативных заболеваниях / Б. Т. Джумабаева, Л. С. Бирюкова, В. А. Варшавский [и др.] // Онкогематология. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 44–54.

32. Клинические маски неходжкинской лимфомы (клинический случай) / А. В. Соловьева, Е. М. Шурпо, И. В. Васин [и др.] // Медицинский альманах. – 2019. – № 1 (58). – С. 52–55.

33. Клинические рекомендации по общим принципам диагностики лимфом / под ред. И. В. Поддубной, В. Г. Савченко. – М., 2014. – 76 с.

34. Кононова, Е. В. Оценка развития сердечно-сосудистых осложнений при системной химиотерапии рака желудка / Е. В. Кононова, Н. В. Шапутько // Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины : Сборник

материалов конгресса молодых ученых. – Томск, 2020. – С. 98–101.

35. Корреляционная между радиотерапевтической дозой на лимфоидные опухоли средостения и дозой на сердечно-сосудистую систему при использовании системы контроля дыхания пациента / Е. В. Филатова, О. Н. Ламанова., П. В. Филатов, А. А. Жеравин // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2017. – Т. 62. – № 5. – С. 40–46.

36. Лазнам, С. С. Значение оценки сердечно-сосудистого риска в прогнозировании ишемической болезни сердца / С. С. Лазнам, Л. Л. Берштейн, Ю. Н. Гришкин // Вестник Российской Военно-Медицинской академии. – 2011. – № 4 (36). – С. 185–194.

37. Лубоятникова, Е. С. Острый коронарный синдром у пациентов со злокачественными новообразованиями / Е. С. Лубоятникова, Д. В. Дупляков // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 3. – С. 140–144.

38. Лучевая диагностика неходжкинской лимфомы средостения / Е. А. Крылова, Г. А. Леонов, А. Л. Долбов, А. А. Хорохорин // Материалы ежегодной научной конференции, посвященной 70-летию основания Рязанского Государственного Медицинского Университета им. акад. И. П. Павлова. – Рязань, 2013. – С. 44–46.

39. MALT-лимфома и эрозивно-язвенные поражения желудка: современные подходы к дифференциальной диагностике и собственное клиническое наблюдение / И. Г. Бакулина, Н. В. Бакулина, С. Л. Воробьев [и др.] // Онкогематология. – 2019. – Т. 14. – № 3. – С. 23–37.

40. Майер, Р. А. Уровень и структура смертности от злокачественных новообразований лимфатической и кроветворной ткани в регионах республики башкортостан (2006–2015 гг.) / Р. А. Майер, А. Ф. Байбулатова, Б. А. Бакиров // Креативная хирургия и онкология. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 136–141.

41. Марченко, Я. М. Клинический случай диффузной В-крупноклеточной лимфомы с изолированным экстранодальным поражением головки поджелудочной железы / Я. М. Марченко, М. А. Мурзабекова, Ю. С. Нередько // Вестник молодого ученого. – 2016. – Т. 13, № 2. – С. 44–46.

42. Мельник, Е. А. Поражение периферической нервной системы в дебюте неходжкинской лимфомы / Е. А. Мельник, С. М. Затаковенко // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 1 (338). – С. 67–68.

43. Место хирургии в лечении осложненных форм неходжкинских лимфом желудочно-кишечного тракта / В. А. Шаленков, С. Н. Неред, И. В. Поддубная, И. С. Стилиди // Клиническая онкогематология. – 2012. – № 4. – С. 338–348.

44. Методы визуализации (УЗИ, РКТ, МРТ) в диагностике поражения почек при неходжкинских лимфомах у детей / Т. Р. Панферова, Т. Т. Валиев, Е. В. Захарова, Е. В. Михайлова // Онкопедиатрия. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 318.

45. Методы оценки раннего проявления кардиотоксичности при химиотерапии рака молочной железы / А. Э. Сторожакова, А. И. Шихлярова, Л. Ю. Владимирова [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2019. – Т. 6, № 5. – С. 253.

46. Молекулярный мониторинг уровня транскрипта RUNX1-RUNX1T1 при острых миелобластных лейкозах на фоне терапии / Л. Л. Гиршова, Е. Г. Овсянникова, С. О. Кузин [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2016. – № 9 (4). – С. 456–464.

47. Морфофункциональные механизмы повреждения сосудов при антрациклиновой кардиомиопатии / С. Р. Мурадова, Х. К. Мурадов, К. Ф. Мамедьярова, Ф. Х. Ибрагимова // Медицинские новости. – 2019. – № 12 (303). – С. 68–69.

48. Мутации TP53 без делеции 17P могут быть связаны с рефрактерностью к терапии / Н. А. Северина, Б. В. Бидерман, Т. Н. Обухова [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57, № S3. – С. 76–77.

49. Мутация гена TP53 предиктор противоопухолевого ответа у пациентов высокоагрессивной В-клеточной лимфомой / А. О. Мисюрина, В. А. Мисюрин, А. В. Мисюрин [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 54–55.

50. Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения – миф или реальность? / Ю. А. Васюк, Е. Ю. Шупенина, Е. О. Новосел [и др.] // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2020. – Т. 35. – № 1. – С. 13–21.

51. Неконтролируемая артериальная гипертония у больных раком молочной железы и риск развития кардиотоксичности при антрациклинсодержащей химиотерапии / Е. В. Ощепкова, А. А. Авалян, А. Н. Рогоза [и др.] // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 38-44.

52. Неупокоева, М. Н. Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность: молекулярногенетические механизмы развития и возможности ранней персонифицированной диагностики : специальность 14.01.05 «Кардиология» 14.03.03 «Патологическая физиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Неупокоева Мария Николаевна ; Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН. – Томск, 2019. – 154 с. : ил. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.

53. Неходжкинские лимфомы : учебный материал, 2018 г. – URL: rsmu.ru. – Текст : электронный.

54. Неходжкинские лимфомы у детей / Л. В. Гуляева, Н. А. Станичук, А. И. Русакова [и др.] // Детская отоларингология. – 2019. – № 1. – С. 19–20.

55. Нозологическая и возрастная структура смертности от болезней системы кровообращения в 2006 и 2014 годах / И. В. Самородская, М. А. Старинская, В. Ю. Семенов, Е. П. Какорина // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 6 (134). – С. 7–14. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-6-7-14.

56. Обрезан, А. Г. Кардиоваскулярный риск у больных онкологическими заболеваниями / А. Г. Обрезан, Н. В. Куликов // Медицинский альянс. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 100–104.

57. Овчинникова, Е. Г. Проблема профилактики ассоциированной сердечно-сосудистой патологии у онкологических больных в процессе проведения полихимиотерапии / Е. Г. Овчинникова, Т. П. Клейментьева //

Медицинский альманах. – 2014. – № 3 (33). – С. 159–161.

58. Опухолевые поражения сердца клинической практике / О. Ю. Михопарова, Н. А. Цибулькин, О. Б. Ощепкова, Г. В. Тухватуллина // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т. 10, № 4. – С. 80–86.

59. Осипов, И. Ю. Клинический случай успешного применения методов лучевой диагностики при мультифокальной экстранодальной лимфоме / И. Ю. Осипов, Ж. В. Шейх, Н. С. Дребушевский // Рос электронный журн луч. диагн. – 2011. – № 1-3. – С. 94–100.

60. Особенности анемического синдрома у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой / Т. Н. Бабаева, Т. И. Поспелова, О. Б. Серегина [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 6. – С. 46.

61. Особенности нарушения сократительной способности миокарда у больных хроническим лимфолейкозом в процессе химиотерапии и их коррекция эналаприлом / И. Л. Давыдкин, Т. П. Кузьмина, И. А. Золотовская [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (2). – С. 90–97.

62. Пеняева, Е. В. Первичная лимфома сердца. Случай из практики / Е. В. Пеняева, А. Д. Петросян, А. В. Ковригина // Креативная кардиология. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 70–75.

63. Перепечко, Д. Д. Лекарственно-индуцированная кардиотоксичность, ассоциированная с применением противоопухолевых антибиотиков / Д. Д. Перепечко, Г. С. Маль // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9, № 1 (26). – С. 32–38.

64. Пересмотренная классификация ВОЗ опухолей гемопозитической и лимфоидной тканей, 2017 (4-е издание): опухоли лимфоидной ткани // Архив патологии. – 2019. – № 81 (3). – С. 59–65.

65. Плохова, Е. В. Кардиоонкология. Основные принципы профилактики и лечения кардиотоксичности на фоне химиотерапии у онкологических пациентов / Е. В. Плохова, Д. П. Дундуа // Клиническая практика. – 2019. – Т. 10, № 1. – С. 30–40.

66. Повреждение почек у детей с лимфомами, получающих

химиотерапию / Е. А. Рябова, Т. Л. Настаушева, Г. Г. Волосовец, Н. Б. Юдина // Педиатрия. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 218–219.

67. Поражение сердца при лимфомах. Обзор литературы и описание случая клинического течения В-крупноклеточной лимфомы / И. Ю. Гадаев, В. И. Ершов, О. В. Бочкарникова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 11 (6). – С. 610–617.

68. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 июля 2018 г. № 60 «Об утверждении клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований» [сайт]. – URL: <http://pravo.by/>. – Текст : электронный.

69. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами / А. В. Снеговой, М. В. Виценя, М. В. Копп, В. Б. Ларионова // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, Спецвыпуск 2. – С. 418–427.

70. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами / М. Б. Стенина, О. А. Гладков, М. В. Копп [и др.]. – М., 2014. – С. 360–368.

71. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под ред. В. М. Моисеенко. – М. : Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2015. – С. 369–378.

72. Практические рекомендации: кардиоваскулярная токсичность, индуцированная химиотерапией и таргетными препаратами, версия 2014 / Рабочая группа Российского общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO). – URL: <http://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2-07.pdf> (2014). – Текст : электронный.

73. Прогностическое значение биомаркеров предшественника мозгового натрийуретического пептида и растворимого Fas-лиганда в оценке риска кардиотоксичности антрациклиновой химиотерапии / А. Т. Тепляков, С. Н. Шилов, А. А. Попова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.

– 2019. – № 18 (1). – С. 127–133.

74. Ратников, В. А. Случай крупноклеточной В-клеточной лимфомы ободочной кишки: комплексная лучевая диагностика / В. А. Ратников, С. К. Скульский, Н. В. Марченко // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 85–92.

75. Регистр лекарственных средств России. – Вып. 82 – Москва, 2020.

76. Результаты комбинированного и комплексного лечения индолентных и агрессивных неходжкинских лимфом желудка / С. В. Голуб, В. А. Солодкий, В. М. Сотникова, Г. А. Панышин // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 1. – С. 85–89.

77. Роль полиморфных вариантов генов NO-синтазы, рецепты эндотелина-1 и NADPH-оксидазы при развитии сердечной недостаточности, индуцированной кардиотоксичностью химиотерапии / А. Т. Тепляков, С. Н. Шилов, А. А. Попова [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 33–43.

78. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – М. : Медиа Медика, 2018. – 470 с.

79. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (проект 2016 г.) / Коллектив авторов общероссийского союза общественных объединений ассоциации онкологов России. – М. : Медиа Медика, 2014. – 296 с.

80. Руковицина, О. А. Гематология: национальное руководство / О. А. Руковицина. – М., 2017. – 784 с.

81. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н. И. Переводчиковой, В. А. Горбуновой. – 4-е изд. – Москва : Практическая медицина, 2017. – 688 с.

82. Рябова, Е. А. Поражение почек при лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах / Е. А. Рябова, Т. Л. Настаушева, Е. А. Гревцева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – № 1. – С. 64–69.

83. Селиверстова, Д. В. Кардиотоксичность химиотерапии / Д. В. Селиверстова, О. В. Евсина // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2016. – Т. 15, № 1 (87). – С. 50–57.
84. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических больных / А. Д. Каприн, С. Т. Мацеплишвили, В. И. Потиевская [и др.] // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 139–147.
85. Сердечно-сосудистые осложнения у больных злокачественными новообразованиями: в фокусе – антрациклиновая кардиотоксичность / И. Т. Муркамилов, К. А. Айтбаев, В. В. Фомин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 84–92.
86. Сердечные биомаркеры у пациентов после химиотерапии / Ф. Р. Акилджонов, Ю. И. Бузиашвили, И. С. Стилиди [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – № 19. – С. 49–53.
87. Случай неходжкинской лимфомы, манифестировавшей почечной недостаточностью / Л. В. Михайлова, Э. Г. Аглиуллина, Е. Л. Чернявская, С. В. Новиков // Нефрология и диализ. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 222–227.
88. Смертность по данным Росстат: официальная статистика [сайт]. – URL: <https://rosinfostat.ru/smertnost>. – Текст : электронный.
89. Современные методы диагностики и лечения неходжкинских лимфом : Методические рекомендации / К. М. Абдулкадыров, С. С. Бессмельцев, А. В. Чечеткин [и др.]. – РосНИИГТ ФМБА, 2015. – С. 83.
90. Современные представления о методах профилактики антрациклин-опосредованной кардиотоксичности у онкологических больных / Л. Н. Ващенко, Л. Ю. Владимирова, А. С. Ратиева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 5. – С. 144.
91. Современные представления о предикторах и биомаркерах ранней диагностики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности (обзор литературы) / О. И. Кит, Д. Ю. Гвалдин, Е. П. Омельчук, Н. Н. Тимошкина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65, № 3. – С. 141–148.
92. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии

онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики / Г. Е. Гендлин, Е. И. Емелина, И. Г. Никитин, Ю. А. Васюк // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 3. – С. 145–154.

93. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 239 с.

94. Сотников, А. В. Жизнеугрожающие осложнения у детей после полихимиотерапии по поводу онкологических заболеваний : специальность 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Сотников Анатолий Вячеславович ; Науч.-исслед. ин-т общ. реаниматологии РАМН. – Москва, 2014. – 50 с. : ил. – Библиогр.: с. – Место защиты: Науч.-исслед. ин-т общ. реаниматологии РАМН. – Текст : электронный.

95. Специфическое поражение миокарда при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме (клиническое наблюдение) / Д. Д. Сакаева, Т. В. Раевская, Ч. Х. Валиахметова, А. И. Исхакова // Креативная хирургия и онкология. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 316–323.

96. Сравнение трех методов количественного определения свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке / Н. А. Северина, Е. А. Никитин, Т. Н. Обухова [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2014. – Т. 51, № 1-S1. – С. 177.

97. Сукманова, И. А. Хроническая сердечная недостаточность: клиникогемодинамические варианты и метаболические нарушения в различных возрастных группах : специальность 14.01.05 «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Сукманова Ирина Александровна ; Алтайский государственный медицинский университет. – Барнаул, 2017. – 253 с. : ил. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.

98. Суспицына, И. Н. Клинико-гемодинамические характеристики у пациентов с инфарктом миокарда среднего и пожилого возраста : специальность

14.01.05 «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Суспицына Ирина Николаевна ; Алтайский государственный медицинский университет. –Барнаул, 2017. – 138 с. : ил. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.

99. Удаление В-клеточной лимфомы правых камер сердца и протезирование трикуспидального клапана у ВИЧ-инфицированного пациента / М. А. Мартаков, В. Т. Селиваненко, М. В. Вишнякова, В. П. Пронина // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 38. – С. 33–35.

100. Урюпина, А. А. Диффузная неходжкинская мелкоклеточная лимфома желудка / А. А. Урюпина, И. Ю. Макаров, Е. В. Дубяга // Сборник трудов врачей-патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов за 2018–2019 гг. ; под ред. И. Ю. Макарова, Е. В. Дубяга. – Благовещенск, 2019. – С. 72–75.

101. Усенова, А. А. Неходжкинские лимфомы: некоторые современные аспекты этиологии, классификации, клинико-лабораторной диагностики и лечения / А. А. Усенова, Г. К. Батырканова // Вестник КРСУ. – 2016. – Т. 16, № 11. – С. 148–151.

102. Ходжибекова, М. М. Роль позитронной эмиссионной томографии С 18F-ФГД в определении степени злокачественности неходжкинских лимфом / М. М. Ходжибекова // Радиология-практика. – 2014. – № 1. – С. 31–37.

103. Хроническая сердечная недостаточность : клинические рекомендации Минздрава России. Год утверждения 2020. – С. 12. – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf. – Текст : электронный.

104. Хронический лимфолейкоз и кардиотоксичность: проблема и перспективы / Т. П. Кузьмина, И. Л. Давыдкин А. М. Осадчук [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 31–46.

105. Частота и структура неходжкинских лимфом в Новосибирске, НСО и городах Сибирского Федерального округа / И. Б. Ковынев, Т. И. Поспелова, Т. А. Агеева [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – № 4 (122). – С. 175–181.

106. Чаулин, А. М. Аритмогенные эффекты доксорубина / А. М. Чаулин,

Д. В. Дупляков // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 69–80.

107. Чепуренко, С. А. Антрациклиновая кардиомиопатия: сложности терапии / С. А. Чепуренко, Г. В. Шавкута, Т. Н. Сетежева // Сборник статей XII конференции врачей первичного звена здравоохранения Юга России ; под ред. В. Шлык, Г. В. Шавкуты. – Ростов-на Дону, 2017. – С. 142–147.

108. Шевченко, А. И. Эпидемиология неходжкинских лимфом в XX и в начале XXI века / А. И. Шевченко, А. М. Сидоренко, Е. Р. Крохмальня // Патология. – 2014. – № 3 (32). – С. 4–9.

109. Широкова, И. Современные подходы к лечению злокачественных лимфом / И. Широкова // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. – 2013. – № 11. – С. 22–25.

110. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) / J. L. Zamorano, P. Lancellotti, D. Rodriguez Muñoz [et al.] // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37 (36). – P. 2768–2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.

111. A pooled analysis of multicenter cohort studies of (123)I-mIBG imaging of sympathetic innervation for assessment of long-term prognosis in heart failure / T. Nakata, K. Nakajima, S. Yamashina [et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. – 2013. – Vol. 6 (7). – P. 772–784.

112. Altered left ventricular longitudinal diastolic function correlates with reduced systolic function immediately after anthracycline chemotherapy / P. W. Stoodley, D. A. Richards, A. Boyd [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2013. – Vol. 14 (3). – P. 228–234.

113. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study / A. Boyd, P. Stoodley, D. Richards [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12 (4). – P. e0175544.

114. Assessment of biventricular systolic strain derived from the two-dimensional and three-dimensional speckle tracking echocardiography in lymphoma

patients after anthracycline therapy / F. Y. Song, J. Shi, Y. Guo [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging*. – 2017. – Vol. 33 (6). – P. 857–868.

115. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab / H. Sawaya, I. A. Sebag, J. C. Plana [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2012. – Vol. 5. – P. 596–603.

116. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: role of ultrasound deformation imaging as an aid to early diagnosis / D. Mele, P. Rizzo, A. V. Pollina [et al.] // *Ultrasound Med Biol*. – 2015. – Vol. 41 (3). – P. 627–643. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.11.015.

117. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy a systematic review / P. Thavendiranathan, B. J. Wintersperger, S. D. Flamm, T. H. Marwick // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2013. – Vol. 6 (6). – P. 1080–1091.

118. Cardiac tumors-diagnosis and surgical treatment / A. Hoffmeier, J. R. Sindermann, H. H. Scheld, S. Martens // *Dtsch Arztebl Int*. – 2014. – Vol. 111 (12). – P. 205–211.

119. Cardiotoxicity of cancer therapy / J. D. Floyd, D. T. Nguyen, R. L. Lobins [et al.] // *J. Clin. Oncol*. – 2015. – Vol. 23, № 30. – P. 7685–7696.

120. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines / G. Curigliano, D. Cardinale, T. Suter [et al.] // *Ann Oncol*. – 2012. – Vol. 23 (Suppl. 7). – P. 155–166.

121. Cardiovascular toxicity of the first line cancer chemotherapeutic agents: doxorubicin, cyclophosphamide, streptozotocin and bevacizumab / J. Drimal, J. Zurova-Nedelceva, V. Knezl [et al.] // *Neur. Endocrinol. Lett*. – 2016. – Vol. 27, Suppl. 12. – P. 176–179.

122. Caron, J. Cardiac toxicity from breast cancer treatment: can we avoid this? / J. Caron, A. Nohria // *Curr. Oncol. Rep*. – 2018. – Vol. 20. – P. 61.

123. Castillo, J. G. Characterization and management of cardiac tumors / J. G. Castillo, G. Silvay // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. – 2017. – Vol. 14 (1). –

P. 6–20.

124. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study / J. J. Doyle, A. I. Neugut, J. S. Jacobson [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 23, № 34. – P. 8597–8605.

125. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma / B. Coiffier, E. Lepage, J. Briere [et al.] // *N Engl J Med.* – 2018. – P. 346, 235.

126. Clinical recommendations of cardiac magnetic resonance, Part II: inflammatory and congenital heart disease, cardiomyopathies and cardiac tumors: a position paper of the working group ‘Applicazioni della Risonanza Magnetica’ of the Italian Society of Cardiology / G. Pontone, G. Di Bella, C. Silvia [et al.] // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* – 2017. – Vol. 18 (4). – P. 209–222.

127. Concomitant Heart, Ovaries, and Renal Neoplasms: Atypical Findings During Hypertension Evaluation / I. Duquesne, R. Sanchez-Salas, K. Zannis [et al.] // *Curr. Urol. Rep.* – 2016. – Vol. 17 (12). – P. 85.

128. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications / V. Mor-Avi, R. M. Lang, L. P. Badano [et al.] // *Eur J Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 12 (2011). – P. 167–205.

129. Damage is an early event in doxorubicin-induced cardiac myocyte death / L. T. Ecuyer, S. Sanjeev, R. Thomas [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2016. – Vol. 291 (3). – P. H1273–H1280.

130. Diagnostic possibilities of late cardiotoxic sequelae of chemotherapy with anthracyclines / L. Elbl, H. Hrstkova, V. Chaloupka, J. Novotny // *Vnitr. Lek.* – 2012. – Vol. 48, № 10. – P. 981–988.

131. Diastolic Dysfunction Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Incidence and Predictors / Y. Shimosato, K. Mukai, Y. Matsuno [et al.] // *Oncologist.* – 2015. – Vol. 20 (8). – P. 864–872.

132. Differentiation of malignant and benign cardiac tumors using 18F-FDG PET/CT / K. Rahbar, H. Seifarth, M. Schafers [et al.] // *J Nucl Med.* – 2012. – Vol. 53.

– P. 856–863.

133. Diffuse involvement of the heart and great vessels in primary cardiac lymphoma / A. A. Kaderli, I. Baran, O. Aydin [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 11. – P. 74–76.

134. Douraid, K. S. Chemotherapy Induced Cardiomyopathy: Pathogenesis, Monitoring and Management / K. S. Douraid, I. R. Kakil // *J. Clin. Med Res.* – 2019. – Vol. 1 (1). – P. 8–12.

135. Early breast cancer: therapy and cardiovascular injury / L. W. Jones, M. J. Haykowsky, J. J. Swartz [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2017. – Vol. 50. – P. 1435–1441.

136. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients / H. Sawaya, I. A. Sebag, J. C. Plana [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2011. – Vol. 107. – P. 1375–1380.

137. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab / B. Ky, M. Putt, H. Sawaya [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 63 (8). – P. 809.

138. Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50-59% treated with anthracyclines / N. Mousavi, T. C. Tan, M. Ali [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2015. – Vol. 16 (9). – P. 977–984.

139. Effect of carvedilol on silent anthracycline-induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: a prospective randomized controlled study with 6-month follow-up / A. Elitok, F. Oz, A. Y. Cizgici [et al.] // *Cardiol J.* – 2014. – Vol. 21 (5). – P. 509–515. DOI: 10.5603/CJ.a2013.0150. 20.

140. Evaluation of long term cardiotoxicity after epirubicin containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy for breast cancer using various detection techniques / M. T. Meinardi, W. T. van der Graaf, J. A. Gietema [et al.] // *Heart.* – 2019. – Vol. 88. – P. 81–82.

141. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of

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

142. Frenkel, M. Complementary and integrative medicine in hematologic malignancies: questions and challenges / M. Frenkel, K. Sapire // *Curr Oncol Reports*. – 2017. – Vol. 19 (12). – P. 79. DOI: 10.1007/s11912-017-0635-0.

143. Gaddey, H. L. Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis / H. L. Gaddey, A. M. Riegel // *Am Fam Physician*. – 2016. – Vol. 94, № 11. – P. 896–903.

144. Gan, J. L. Clinical, endoscopic and pathological features of primary colorectal non-Hodgkin lymphoma: 24 cases report / J. L. Gan, Z. J. Tang // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. – 2106. – Vol. 9 (6). – P. 502–505.

145. Hennessy, B. T. Non-Hodgkin's lymphoma: an update / B. T. Hennessy, E. O. Hanrahan, P. A. Daly // *The Lancet Oncol*. – 2014. – Vol. 5. – P. 341–353.

146. Immunodeficiency-Associated Lymphoproliferative Disorders. Lymph Node FNC / P. Zeppa [et al.] // Karger Publishers. – 2018. – Vol. 23. – P. 77–80.

147. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity / K. Negishi, T. Negishi, J. L. Hare [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2013. – Vol. 26. – P. 493–498.

148. Jensen, B. V. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients / B. V. Jensen, T. Skovsgaard, S. L. Nielsen // *Ann Oncol*. – 2012. – Vol. 13 (5). – P. 699–709.

149. Lee, M. S. Cardiovascular complications of radiotherapy / M. S. Lee, W. Finch, E. Mahmud // *Am J Cardiol*. – 2013. – Vol. 112. – P. 1688–1696.

150. Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy / H. R. Tsai, O. Gjesdal, T. Wethal [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2011. – Vol. 107 (3). – P. 472–477.

151. Left Ventricular Global Longitudinal Strain in HER-2 + Breast Cancer

Patients Treated with Anthracyclines and Trastuzumab Who Develop Cardiotoxicity Is Associated with Subsequent Recovery of Left Ventricular Ejection Fraction / H. W. Fei, M. T. Ali, T. C. Tan [et al.] // *Echocardiography*. – 2016. – Vol. 33 (4). – P. 519–526.

152. Lestuzzi, C. Primary tumors of the heart / C. Lestuzzi // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2016. – Vol. 31 (6). – P. 593–598.

153. Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: French adjuvant study group / J. Bonneterre, H. Roche, P. Kerbrat [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 22, № 15. – P. 3070–3079.

154. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease / B. C. Drafts, K. M. Twomley, R. D'Ago [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. – 2013. – Vol. 6 (8). – P. 877–885.

155. Lüscher, T. F. Tumours and the heart: common risk factors, chemotherapy, and radiation / T. F. Lüscher // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 21, № 37 (36). – P. 2737–2738.

156. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice / A. C. Armstrong, S. Gidding, O. Gjesdal [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2012. – Vol. 5. – P. 837–848.

157. Mornoş, C. Early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity: the value of considering both global longitudinal left ventricular strain and twist / C. Mornoş, L. Petrescu // *Can J Physiol Pharmacol*. – 2013. – Vol. 91 (8). – P. 601–607.

158. Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанной под эгидой комитета по практике ESC 2016 / L. Z. Jose, P. Lancellotti, D. Rodriguez Muñoz [et al.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2017. – № 3. – P. 109–139.

159. Incremental value of cardiac magnetic resonance for the evaluation of cardiac tumors in adults: experience of a high volume tertiary cardiology centre / S. Giusca, D. Mereles, A. Ochs [et al.] // *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. – 2017. – Vol. 30.

– P. 879-888.

160. Non-Hodgkin lymphoma / J. O. Armitage [et al.] // *Lancet*. – 2017. – № 390 (10091). – P. 298–310. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32407-2.

161. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3 (08.07.2016) / G. Engholm, J. Ferlay, N. Christensen [et al.]. – Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. – URL: <http://www.ancr.nu>, accessed on 28/10/2016. – Текст : электронный.

162. NT-proBNP: a cardiac biomarker to assess prognosis in non-Hodgkin lymphoma / E. Gimeno, M. Gómez, J. R. González [et al.] // *Leuk Res*. – 2011. – Vol. 35. – P. 715–720. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.01.018.

163. Outcomes of transformer follicular lymphoma in the modern era: a report from the National LymphoCare Study (NLCS) / N. D. Wagner-Jonston, B. K. Link, M. Byrtek [et al.] // *Blood*. – 2015. – Vol. 126 (7). – P. 851–857.

164. Oxidative damage precedes nitrate damage in adriamycin-induced cardiac mitochondrial injury / L. Chaiswing, M. P. Cole, D. K. St Clair [et al.] // *Toxicol. Pathol*. – 2014. – Vol. 32, № 5. – P. 536–547.

165. Pai, V. B. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention / V. B. Pai // *Drug Saf*. – 2014. – Vol. 22, № 4. – P. 263–302.

166. Patel, J. Primary cardiac lymphoma: B-and T-cell cases at a specialist UK centre / J. Patel, L. Melly, M. N. Sheppard // *Ann Oncol*. – 2013. – Vol. 21 (5). – P. 1041–1045.

167. Petkovic, I. Current trends in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma an overview / I. Petkovic // *Contemp. Oncol. (Pozn)*. – 2015. – Vol. 19 (6). – P. 428–435.

168. Petrich, A. Primary cardiac lymphoma: an analysis of presentation, treatment, and outcome patterns / A. Petrich, S. I. Cho, H. Billett // *Cancer*. – 2011. – Vol. 117 (3). – P. 581–589.

169. Pina-Oviedo, S. Therapy associated Lymphoproliferative Disorders / S. Pina-Oviedo, R. N. Miranda, L. J. Medeiros // *The American journal of surgical pathology*. – 2018. – Vol. 42 (1). – P. 116–129.

170. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. Challenges and Opportunities / P. Vejpongsa, E. T. H. Yeh // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 64, № 9. – P. 938–945.

171. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition / D. Cardinale, A. Colombo, M. T. Sandri [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 114. – P. 2474–2481.

172. Primary cardiac lymphoma: diagnosis, treatment and outcome in a modern series / S. Carras, F. Berger, L. Chalabreysse [et al.] // *Hematol. Oncol.* – 2017. – Vol. 35 (4). – P. 510–519. DOI: 10.1002/hon.2301.

173. Primary cardiac tumors in infants and children: surgical strategi and long-term outcome / E. M. Delmo Walter, M. F. Javier, F. Sander [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2016. – Vol. 102 (6). – P. 2062–2069.

174. Primary mediastinal lymphomas, their morphological features and comparative evaluation / R. Aggarwal, S. Rao, S. Dhawan [et al.] // *Lung India*. – 2017. – Vol. 34 (1). – P. 19–24.

175. Primary mediastinal large B-cell lymphoma / V. R. Bhatt, R. Mourya, R. Shrestha, J. O. Armitage // *Cancer Treat. Rev.* – 2015. – Vol. 41 (6). – P. 476–485.

176. Primary pancreatic lymphoma / L. Boni, A. Benevento, G. Dionigi // *Surgical Endoscopy*. – 2012. – Vol. 16. – P. 1107–1108. DOI: 10.1007/s00464-001-4247-1.

177. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy / D. Cardinale, M. T. Sandri, A. Colombo [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 109. – P. 2749–2754.

178. Protective effects of nebivolol against anthracycline induced cardiomyopathy: a randomized control study / M. G. Kaya, M. Ozkan, O. Gunebakmaz [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 167 (5). – P. 2306–2310. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.023.

179. Protective effects of nebivolol against anthracycline induced cardiomyopathy: a randomized control study / M. G. Kaya, M. Ozkan, O. Gunebakmaz [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 167 (5). – P. 2306–2310. DOI: 10.1016/j.

ijcard.2012.06.023.

180. Radiotherapy-induced global and regional differences in early-stage left-sided versus right-sided breast cancer patients: speckle tracking echocardiography study / S. S. Tuohinen, T. Skyttä, T. Poutanen [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging*. – 2017. – Vol. 33 (4). – P. 463–472.

181. Raj, S. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment / S. Raj, V. I. Franco, S. E. Lipshultz // *Curr Treat Options Cardio Med*. – 2014. – Vol. 16. – P. 31.

182. Reduction in number of sarcolemmal KATP channels slows cardiac action potential duration shortening under hypoxia / Z. Zhu, C. M. Burnett, G. Maksymov [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. – 2011. – Vol. 415, № 4. – P. 637–641.

183. Scintigraphic techniques for early detection of cancer treatment-induced cardiotoxicity / L.-F. de Geus-Oei, A. M. C. Mavinkurve-Groothuis, L. Bellersen [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2011. – Vol. 52 (4). – P. 560–571.

184. Scintigraphic techniques for early detection of cancer treatment-induced cardiotoxicity / L. F. de Geus-Oei, A. M. Mavinkurve-Groothuis, L. Bellersen [et al.] // *J Nucl Med Technol*. – 2013. – Vol. 41 (3). – P. 170–181. DOI: 10.2967/jnumed.110.082784.

185. Strain-oriented strategy for guiding cardioprotection initiation of breast cancer patients experiencing cardiac dysfunction / C. Santoro, R. Esposito, M. Lembo [et al.] // *Eur Hear J Cardiovasc Imaging*. – 2019. – Vol. 39. – P. 1–8.

186. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging – a pilot study / R. Wassmuth, S. Lentzsch, U. Erdbruegger [et al.] // *The American Heart Journal*. – 2018. – Vol. 141 (6). – P. 1007–1013.

187. Subclinical cardiotoxicity detected by strain rate imaging up to 14 months after breast radiation therapy / K. Erven, A. Florian, P. Slagmolen [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2013. – Vol. 85 (5). – P. 1172–1178.

188. Subclinical cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to very low dose anthracycline therapy / K. Leger, T. Slone, M. Lemler [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2015. – Vol. 62. – P. 123–127.

189. Subclinical Myocardial Impairment Occurred in Septal and Anterior LV Wall Segments After Anthracycline-Embedded Chemotherapy and did not Worsen During Adjuvant Trastuzumab Treatment in Breast Cancer Patients / S. A. Lange, J. Jung, A. Jaeck [et al.] // *Cardiovasc Toxicol.* – 2016. – Vol. 16 (2). – P. 193–206.

190. Tasmanian Study of Echocardiographic detection of Left ventricular dysfunction (TAS-ELF) [сайт] / Australian Government, National Health and Medical Research Council, Department of Industry. – URL: www.australianclinicaltrials.gov.au/node/1716. – Текст : электронный.

191. The concomitant management of cancer therapy and cardiac therapy / E. Salvatorelli, P. Menna, E. Cantalupo [et al.] // *Biochem Biophys Acta.* – 2015. – V. 1848. – P. 2727–2737.

192. The early variation of left ventricular twisting function in patients with lymphoma received anthracycline therapy assessed by threedimensional speckle tracking echocardiography / F. Song, Y. Kang, C. Zhang [et al.] // *Cardiol J.* – 2017. – Vol. 24 (5). – P. 484–494.

193. The management of adult aggressive non-Hodgkin's lymphomas / B. Couderc, J. P. Dujlos, F. Mokhtari [et al.] // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2015. – Vol. 35. – P. 33–48.

194. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy / N. Fallah-Rad, J. R. Walker, A. Wassef [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 57. – P. 2263–2270.

195. The value of left ventricular global longitudinal strain assessed by threedimensional strain imaging in the early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity / C. Mornoş, A. J. Manolis, D. Cozma [et al.] // *Hellenic J Cardiol.* – 2014. – Vol. 55 (3). – P. 235–244.

196. Torsion analysis in the early detection of anthracycline-mediated cardiomyopathy / H. Motoki, J. Koyama, H. Nakazawa [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2012. – Vol. 13 (1). – P. 95–103.

197. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review / P. Thavendiranathan, F Poulin, K. D. Lim [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 2751–2768.

198. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection / K. Negishi, T. Negishi, B. A. Haluska [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2014. – Vol. 15 (3). – P. 324–31.

199. Zhou, Z. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era / Z. Zhou, I. H. Sehn, A. W. Rademaker [et al.] // *Blood.* – 2014. – Vol. 123, № 6. – P. 837–842.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Распределения больных по возрасту.	С. 40
2.	Рисунок 2 – Стадии заболевания Ann Borg у больных НХЗЛ.	С. 41
3.	Рисунок 3 – Группа риска IP1.	С. 42
4.	Рисунок 4 – В-симптомы.	С. 43
5.	Рисунок 5 – Локализация поражения лимфатических узлов у больных НХЗЛ.	С. 44
6.	Рисунок 6 – Дизайн наблюдения.	С. 48
7.	Рисунок 7 – Клинические проявления основного заболевания у больных НХЗЛ.	С. 61
8.	Рисунок 8 – Динамика сердечно-сосудистых заболеваний у больных НХЗЛ.	С. 64
9.	Рисунок 9 – Липидный спектр больных НХЗЛ в динамике наблюдения.	С. 67
10.	Рисунок 10 – Частота хронической болезни почек в динамике наблюдения у больных НХЗЛ.	С. 68
11.	Рисунок 11 – СКФ у больных НХЗЛ в динамике наблюдения.	С. 69
12.	Рисунок 12 – Концентрация NT-proBNP в сыворотке крови в динамике наблюдения у больных НХЗЛ.	С. 73
13.	Рисунок 13 – Морфофункциональные показатели эхокардиографии сердца у больных НХЗЛ.	С. 74
14.	Рисунок 14 – Фракция выброса по ЭхоКГ у больных в динамике наблюдения.	С. 75
15.	Рисунок 15 – Сравнение показателей ФВ по ЭхоКГ и уровня NTproBNP в динамике перед ПХТ и через 1 год в период клинико- гематологической ремиссии через 4–6 курсов ПХТ.	С. 76
16.	Таблица 1 – Гендерное распределение в группе больных НХЗЛ.	С. 39
17.	Таблица 2 – Распределение больных в зависимости от возрастной группы.	С. 40

18.	Таблица 3 – Стадии заболевания НХЗЛ.	С. 41
19.	Таблица 4 – Группы риска больных НХЗЛ по ІРІ.	С. 42
20.	Таблица 5 – Частота В-симптомов у больных НХЗЛ.	С. 43
21.	Таблица 6 – Локализация поражения лимфатических узлов у больных НХЗЛ.	С. 44
22.	Таблица 7 – Определение категории в зависимости от показателей липидного спектра.	С. 51
23.	Таблица 8 – Формула СКD-EPI, 2009 г., модификация 2011 г.	С. 51
24.	Таблица 9 – Клинические проявления основного заболевания у больных НХЗЛ перед ПХТ.	С. 56
25.	Таблица 10 – Факторы кардиоваскулярного риска у больных НХЗЛ перед ПХТ.	С. 57
26.	Таблица 11 – Частота кардиоваскулярных заболеваний у больных НХЗЛ перед ПХТ.	С. 58
27.	Таблица 12 – Частота хронической болезни почек у больных НХЗЛ перед ПХТ.	С. 59
28.	Таблица 13 – Клинические проявления основного заболевания у больных НХЗЛ в период клинико-гематологической ремиссии после ПХТ.	С. 60
29.	Таблица 14 – Факторы кардиоваскулярного риска в динамике наблюдения у больных НХЗЛ.	С. 62
30.	Таблица 15 – Частота кардиоваскулярных заболеваний в динамике наблюдения у больных НХЗЛ.	С. 63
31.	Таблица 16 – Лабораторные показатели в динамике наблюдения у больных НХЗЛ.	С. 65
32.	Таблица 17 – Частота хронической болезни почек в динамике наблюдения у больных НХЗЛ.	С. 68
33.	Таблица 18 – Морфофункциональные показатели эхокардиографии сердца у больных НХЗЛ.	С. 70
34.	Таблица 19 – Частота назначения препаратов различных	

- фармакологических групп для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в динамике наблюдения у больных НХЗЛ. С. 77
35. Таблица 20 – Длительность приема различных кардиологических препаратов в период, предшествовавший постановке диагноза неходжкинской злокачественной лимфомы. С. 77