

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Яхонтов Давыд Александрович**
доктор медицинских наук, доцент **Ковынев Игорь Борисович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Гендлин Геннадий Ефимович**
(Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 ЛФ, г. Москва)

доктор медицинских наук, профессор **Давыдкин Игорь Леонидович**
(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, г. Самара)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (г. Томск)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2021 года в «_____» часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35); <http://ngmu.ru/dissertation/506>

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

В. П. Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В России, как и во многих экономически развитых странах и в странах с переходной экономикой, сердечно-сосудистые болезни являются главными показателями заболеваемости и смертности (ВОЗ, 2021). Второе место в РФ среди причин смертности занимают злокачественные новообразования (ФСГС, 2020).

Неходжкинские злокачественные лимфомы (НХЗЛ) относятся к опухолевым лимфопролиферативным заболеваниям, в опухолевом субстрате которых отсутствуют аномальные клетки Березовского-Штернберга-Рида (критерий лимфомы Ходжкина) (Поспелова Т. И., Филипенко М. Л., Овчинников В. С., Воропаева Н. В. и др., 2014). Основным методом лечения злокачественных заболеваний крови является полихимиотерапия (Голуб С. В., Солодкий В. А., Сотникова В. М., Панышин Г. А., 2015). Среди наиболее эффективных противоопухолевых лекарственных препаратов выделяют антрациклиновые антибиотики (Кузьмина Т. П., Давыдкин И. Л., Терешина О. В., Данилова О. Е. и др., 2019). Как и при любом методе лечения, несмотря на надежность и эффективность химиотерапии, существуют отрицательные побочные действия химиотерапевтических препаратов. Кардиотоксичность – один из наиболее значимых нежелательных эффектов воздействий химиотерапии антрациклиновыми антибиотиками (Гендлин Г. Е., Емелина Е. И., Никитин И. Г., Васюк Ю. А., 2017). Достаточно много работ посвящено кардиотоксичности при лечении большими суммарными дозами антрациклиновых антибиотиков, но при этом мало работ, посвященных лечению небольшими суммарными дозами антрациклинов и поражению сердечно-сосудистой системы при проведении полихимиотерапии.

Известно, что при лимфоме Ходжкина и НХЛ во время химиотерапии отмечалось повышение лабораторных показателей (креатинина, мочевины, протеинурии, гематурии, лейкоцитурии) и снижение скорости клубочковой фильтрации почек у больных. При этом у больных с НХЛ чаще встречалось повышение показателей мочевины, снижение СКФ и появление протеинурии, чем при лимфоме Ходжкина (Рябова Е. А., Настаушева Т. Л., Волосовец Г. Г., Юдина Н. Б., 2016).

В настоящее время биомаркеры, свидетельствующие о специфическом повреждении тканей и органов, такие как тропонин I, миоглобин, натрий-уретический пептид, включены в клинические рекомендации по диагностике и лечению сердечной недостаточности (ESC, 2021). Сывороточные биомаркеры быстрее реагируют на повреждение миокарда, чем появляющиеся клинические симптомы сердечной недостаточности и признаки дисфункции миокарда по данным ЭхоКГ (Bracun V., Aboumsallem J., van der Meer P., de Boer R., 2020). К тому же определение биомаркеров предпочтительнее из-за простоты проведения тестов, снижения затрат и более ранних сроков выявления дисфункции миокарда.

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 научной разработанности темы исследования. В исследовании сердечно-сосудистой системы у гематологических больных среди отечественных исследователей внесли вклад Г. Е. Гендлин, Е. И. Емелина, И. Л. Давыдкин, Ю. А. Васюк, среди зарубежных исследователей L. Z. Jose, J. L. Zamorano, P. Lancellotti, J. D. Floyd др. 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 клинико-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов полихимиотерапии). Выявлены клинико-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 клинико-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 NT-proBNP.

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 ПХТ; при этом недостаточно высокой является частота назначения лекарственных средств, обладающих кардиопротективными свойствами (бета-адреноблокаторы, блокаторы PАС, статины).

Теоретическая и практическая значимость работы. Показаны изменения сердечно-сосудистой системы у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами в дебюте заболевания и в период клинико-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов полихимиотерапии), что должно явиться обоснованием дифференциального подхода к ранней диагностике и терапии. Для ранней диагностики тяжести состояния сердечно-сосудистой системы у больных НХЗЛ целесообразно определение уровня NT-proBNP. 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 исследования. Исследование основано на научных работах отечественных и зарубежных авторов, изучавших вопросы влияния антрациклиновых антибиотиков на сердечно-сосудистую систему у

гематологических больных, развития кардиотоксичности и методов ранней диагностики болезней системы кровообращения. Исследование по дизайну является когортным с элементами ретроспективного анализа. Диссертационная работа выполнялась в 2 этапа: обследование больных в дебюте заболевания перед началом химиотерапии и в период клинико-гематологической ремиссии после 4-6 курсов химиотерапии. В исследовании использованы клинические, лабораторные и инструментальные методы. На заключительном этапе исследования статистический анализ позволил получить достоверные данные и сформулировать выводы.

Положения, выносимые на защиту

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

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

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

Степень достоверности результатов. Мощность выборки рассчитывалась при помощи специальной формулы (Bland M., 2000):

$$N = 15,4 \times p \times (1-p)/W^2,$$

где N – требуемый размер выборки,

p – ожидаемое значение вероятности случайного события,

W – ширина доверительного интервала для значения вероятности.

По этой формуле минимальный объем выборки пациентов составил 73 человека. Достоверность результатов основана на использовании современных клинических, функционально-диагностических и лабораторных методик. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 13.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы представлены на образовательном форуме «Российские дни сердца 2017» (Москва, 2017), на 8-й международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов (Новосибирск, 2018), на Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2018), на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2018), 5-м Съезде Евразийской ассоциации терапевтов (Минск, 2019), на Международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации» (Москва, 2020).

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании проблемных комиссий «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» и «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии» Новосибирского государственного медицинского университета (Новосибирск, 2019).

Диссертация выполнена в соответствии с планом учебно-исследовательской работы Новосибирского государственного медицинского университета 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 ФПК и ППВ Новосибирского государственного медицинского университета

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 2 статьи в научных журналах, включенных 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. Анализ литературы по теме диссертации, разработка дизайна и организация исследования, сбор первичного материала, его анализ, написание научных статей и диссертации выполнены лично автором. Работа выполнена в Новосибирском государственном медицинском университете, на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии (зав. кафедрой д-р мед. наук, проф. Т. И. Пospelова). Набор больных, включенных в исследование, осуществлялся лично автором в отделении гематологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (главный врач д-р мед. наук, проф. Л. А. Шпагина, зав. отделением канд. мед. наук И. Н. Нечунаева). Полученные результаты внедрены в практику.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации и с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных в статье «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека» (Бюллетень Высшей аттестационной комиссии Министерства образования

России № 3 от 2002 г). Проведение исследования одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 91 от 18.11.2016). Клиническое исследование является проспективным когортным с элементами ретроспективного исследования. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

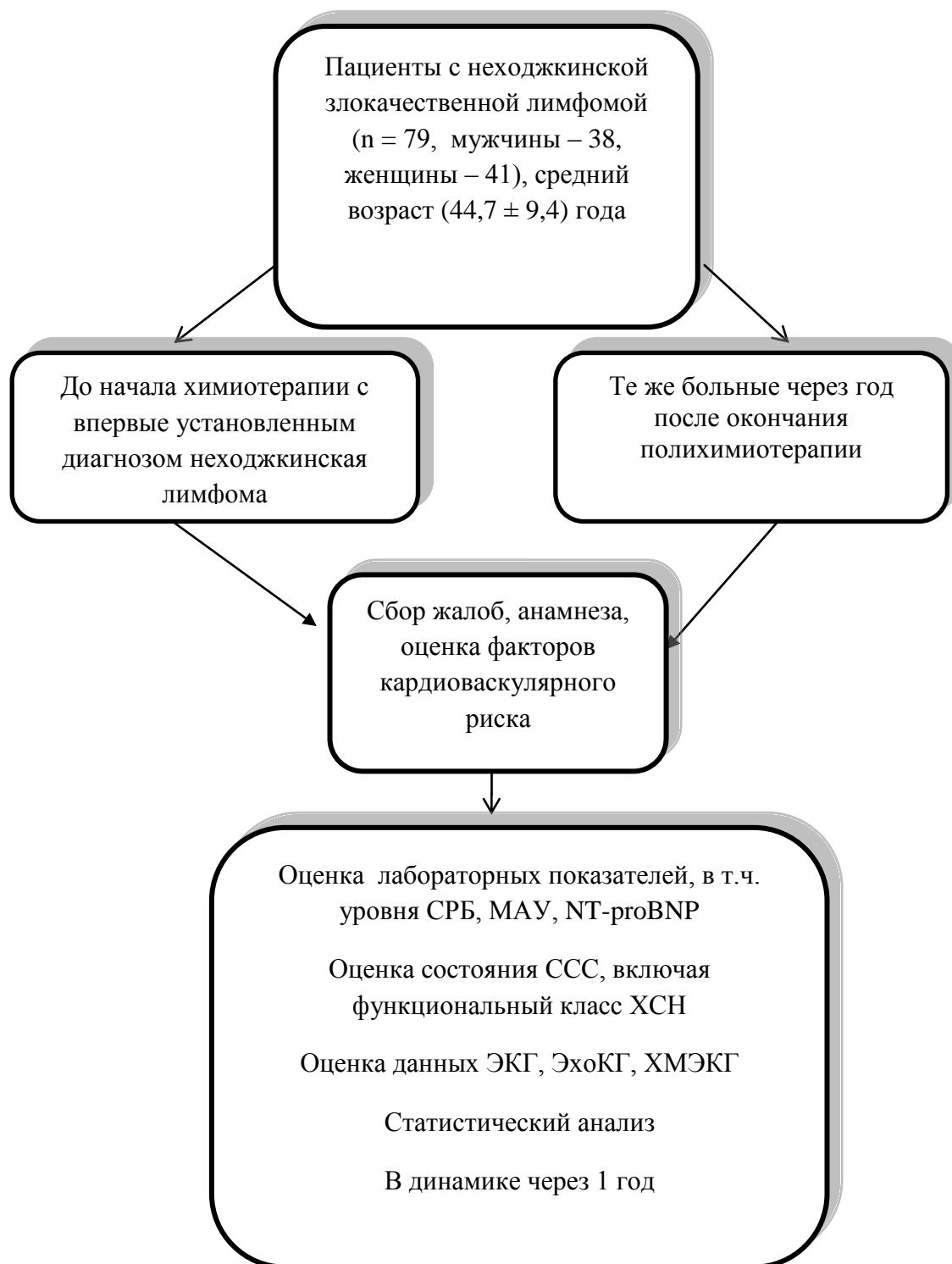


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Проведен сравнительный анализ 79 больных с диффузной В-крупноклеточной лимфомой высокой степени агрессивности перед проведением полихимиотерапии и через 1 год во время клинико-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов ПХТ). 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 сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, ЭхоКГ, ХМЭКГ). В дальнейшем всем пациентам проводилась 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, включающий ритуксимаб, циклофосфан, доксорубицин, винкристин, преднизолон, а также R-СНОЕР, включающий ритуксимаб, циклофосфан, доксорубицин, винкристин, этопозид, преднизолон (под рук. И. В. Поддубной, Г. В. Савченко, 2018). Достижение полной клинико-гематологической ремиссии оценивалось согласно International Working Group Response Criteria in NHL, 2018

Методы статистического анализа. Результаты исследований, которые было возможно оценить количественно, были объединены в файл базы данных программы Microsoft Office Excel 2007. Расчеты проводились при помощи программы Statistics 13.0. 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 $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка сердечно-сосудистой системы у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами перед полихимиотерапией. 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 ($8,0 \pm 1,6$) года.

Артериальная гипертония диагностирована на момент постановки диагноза у 9 (11,3 %) пациентов, из них АГ 1-й степени у 6 (7,5 %), АГ 2-й степени у 2 (2,5 %) и АГ 3-й степени у 1 (1,2 %) пациента. Стенокардия напряжения I–II ФК длительностью ($4,0 \pm 1,9$) года была диагностирована у 4 (5,0 %) пациентов, у 1 (1,2 %) из которых в анамнезе был ПИКС. Нарушения ритма сердца 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 имела у 1 (1,2 %) пациента, а длительно-персистирующая и/или постоянная формы не встречались. Острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе не было. При оценке функционального класса ХСН по тесту 6-минутной ходьбы до проведения ПХТ ХСН I ФК диагностирована у 10 (12,6 %) пациентов и II ФК у 1 (1,2 %) пациента. Исходя из данных расчетной СКФ, была определена частота ХБП и ее различных стадий ХБП в процессе наблюдения. Оказалось, что после проведения ПХТ увеличилось количество больных ХБП с 7 (8,8 %) до 12 (15,1 %) за счет лиц с ХБП I–II стадии.

При оценке лабораторных показателей у больных НХЗЛ в дебюте заболевания по данным общего анализа крови средние показатели гемоглобина составили ($117,1 \pm 9,6$) г/л. При анализе липидного спектра у 7 (8,8%) больных обнаружено повышение уровня ОХС выше 5 ммоль/л, также у 5 (6,3 %) уровень ХС ЛПНП был выше 3 ммоль/л, у 5 (6,3 %) триглицериды более 1,7 ммоль/л. Средние показатели ОХС составили ($3,9 \pm 0,8$) ммоль/л, ЛПВП –

($1,2 \pm 0,7$) ммоль/л, ХС ЛПНП – ($1,8 \pm 0,1$) ммоль/л, а ТГ – ($1,4 \pm 0,1$) ммоль/л. У 5 (13,4 %) мужчин и 6 (14,6 %) женщин имелась МАУ, превышавшая 25 мг/л, при этом средние показатели МАУ у мужчин составили ($25,1 \pm 3,8$) мг/сут, у женщин – ($25,1 \pm 6,5$) мг/сут. Повышенный уровень мочевины был у 7 (8,8 %) больных. У 5 (7,5 %) больных была снижена СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м². Гиперурикемия диагностирована у 5 (6,3 %) больных. Средний уровень глюкозы натощак составил ($4,5 \pm 0,9$) ммоль/л, что соответствует референсным значениям. Повышение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови как раннего маркера миокардиальной дисфункции выше 125 пг/мл имело место у 8 (10,1 %) больных перед ПХТ.

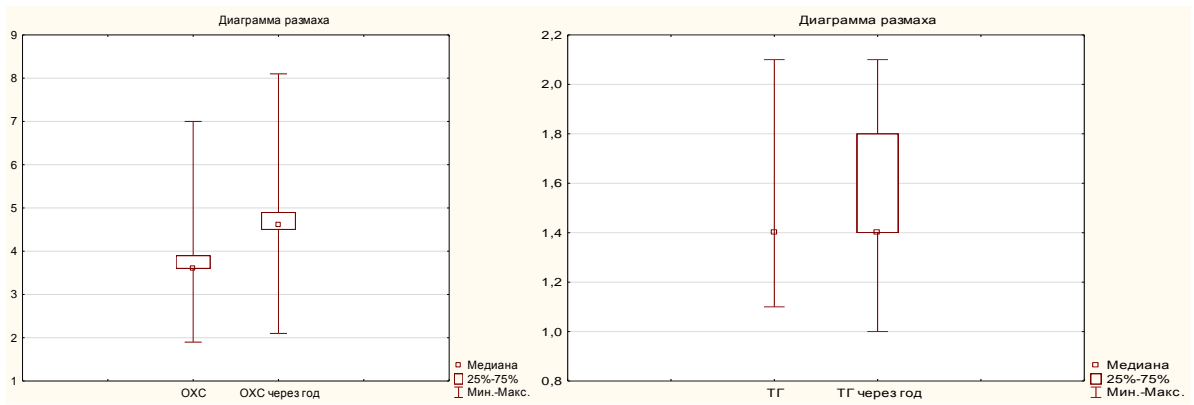
Анализ морфофункциональных параметров сердца у больных неходжкинскими лимфомами перед проведением ПХТ по данным ЭхоКГ выявил размеры ЛП – ($2,5 \pm 0,4$) см, КДР ЛЖ – ($4,2 \pm 0,3$) см, ИММЛЖ – ($96,9 \pm 3,7$) г/м² у мужчин, ($86,8 \pm 3,7$) г/м² у женщин. Частота ГЛЖ составила у 5 (13,1 %) мужчин и у 4 (9,7 %) женщин. Фракция выброса левого желудочка равнялась ($61,3 \pm 4,8$) %.

Оценка сердечно-сосудистой системы у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами в период клинико-гематологической ремиссии после 4–6 курсов полихимиотерапии. Через год наблюдения на фоне проведенной ПХТ средние значения ИМТ у мужчин составили ($27,8 \pm 0,5$) кг/м², у женщин – ($26,9 \pm 0,6$) кг/м². 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-й степени у 8 (10,1 %), АГ 2-й степени у 2 (2,5 %) и АГ 3-й степени у 1 (1,2 %) пациента. В динамике наблюдения после окончания ПХТ стенокардия напряжения ФК I-II была у 6 (7,5 %) пациентов, в том числе у одного из них заболевание было диагностировано после начала ПХТ. Нарушения ритма по типу экстрасистолии по данным ХМ ЭКГ после ПХТ имели место у 2 (2,5 %) пациентов, в том числе у одного они возникли после проведения ПХТ. Наджелудочковая экстрасистолия сохранилась у 2 (2,5 %) пациентов. У

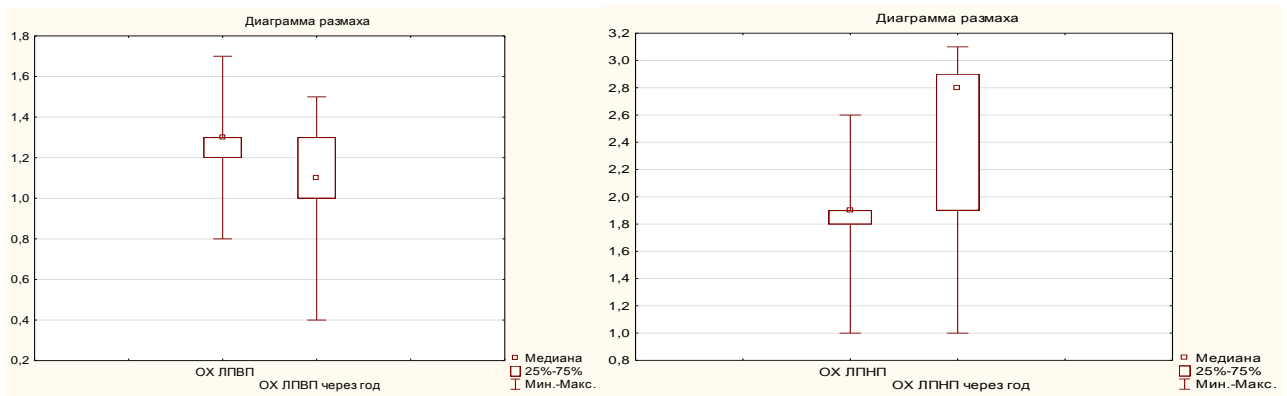
1 пациента после проведения ПХТ пароксизмальная форма фибрилляции предсердий перешла в персистирующую форму без восстановления синусового ритма ориентировочно за 3 месяца, а у одного пациента фибрилляция предсердий возникла впервые. Новых случаев острого коронарного синдрома и острого нарушения мозгового кровообращения на протяжении года проведения ПХТ не было зарегистрировано. При повторном проведении теста 6-минутной ходьбы через год после окончания ПХТ у 12 (15,1 %) пациентов диагностирована ХСН I ФК, у 5 (6,3 %) – ХСН II ФК. До начала и после ПХТ больных с III ФК ХСН не было.

Через год после проведения ПХТ средние показатели гемоглобина имели тенденцию к увеличению и составили $(120,6 \pm 21,5)$ г/л. Повышение уровня ОХС выше 5 ммоль/л было у 9 (11,3 %) больных, ХС ЛПНП выше 3 ммоль/л – у 6 (7,5 %) больных, триглицериды выше 1,7 ммоль/л – у 5 (6,3 %) больных. Средние показатели ОХС составили $(4,7 \pm 0,7)$ ммоль/л, ЛПВП – $(1,1 \pm 0,1)$ ммоль/л, ХС ЛПНП – $(2,3 \pm 0,6)$ ммоль/л, ТГ – $(1,4 \pm 0,1)$ ммоль/л (Рисунок 2). У 8 (21,0 %) мужчин и 9 (21,9 %) женщин МАУ был выше 25 мг/л, у 9 (11,3 %) был повышен уровень мочевины крови, у 10 (12,6 %) больных была снижена СКФ < 60 мл/мин/1,73м². Повысились средние показатели МАУ, составившие $(44,1 \pm 3,3)$ мг/сут у мужчин и $(41,3 \pm 4,7)$ мг/сут у женщин. Также повысились по сравнению с исходными данными значения креатинина крови, составившие $(87,8 \pm 13,0)$ ммоль/л у мужчин и $(92,2 \pm 12,4)$ ммоль/л у женщин и мочевины – $(7,3 \pm 2,1)$ ммоль/л. Снизились средние значения расчетной СКФ до $(93,1 \pm 1,7)$ мл/мин/1,73м² (Рисунок 3). Средний уровень глюкозы натощак составил $(5,5 \pm 4,6)$ ммоль/л и оказался достоверно выше исходного, хотя и в пределах референсных значений. Повышение концентрации NT-proBNP выше 125 пг/мл было 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 4).



а)

б)

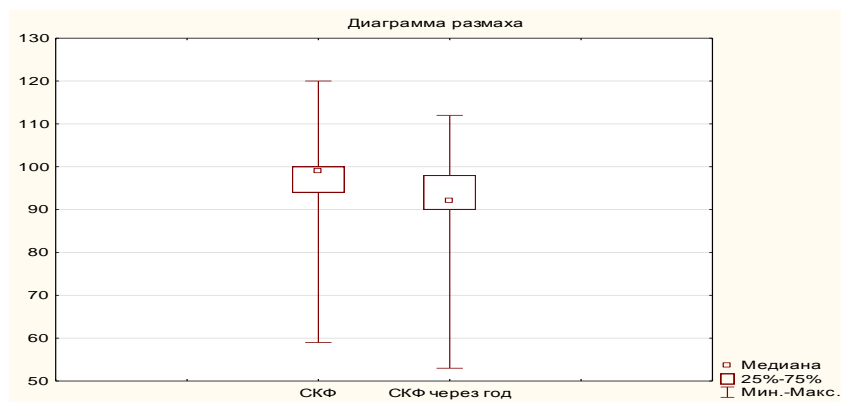


в)

г)

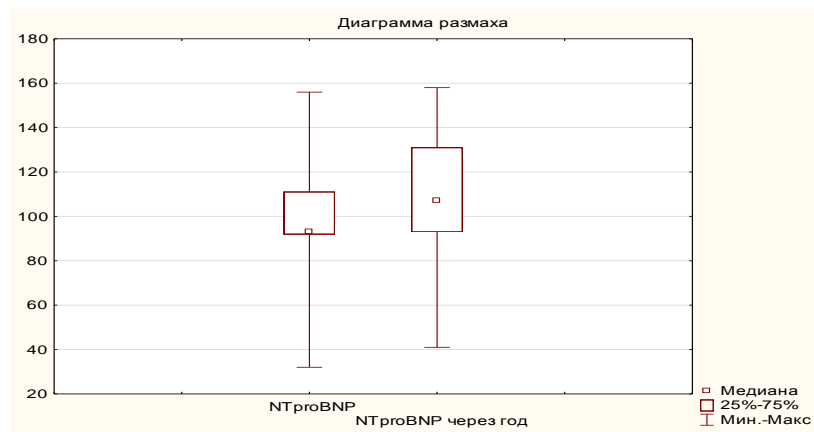
Примечания: а – показатели общего холестерина перед и после ПХТ; б – показатели триглицеридов перед и после ПХТ; в – показатели ОХ ЛПВП перед и после ПХТ; г – показатели ОХ ЛПНП перед и после ПХТ.

Рисунок 2 – Липидный спектр у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами в динамике наблюдения



Примечание: показатель СКФ перед и после ПХТ

Рисунок 3 – Скорость клубочковой фильтрации у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами в динамике наблюдения



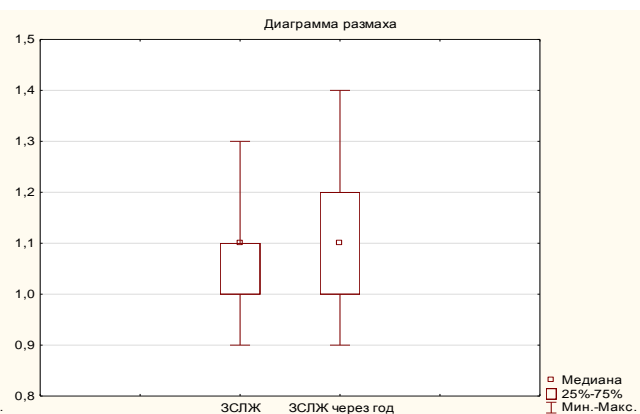
Примечание: показатель натрий-уретического пептида перед и после ПХТ

Рисунок 4 – Концентрация NT-ргоBNP в сыворотке крови в динамике наблюдения у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами

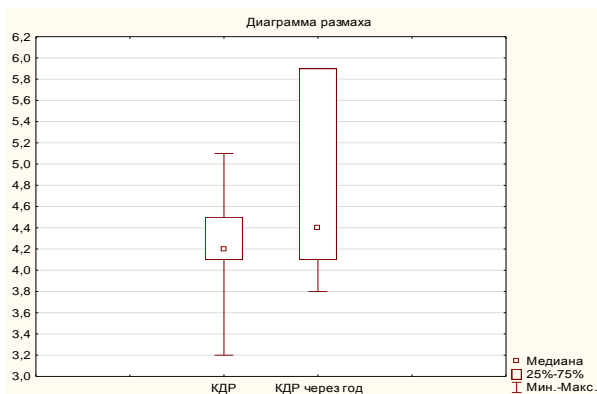
Через год после начала ПХТ по данным ЭхоКГ увеличились размеры левого предсердия до $(2,8 \pm 0,4)$ см ($p < 0,01$), КДР – до $(4,9 \pm 0,8)$ см ($p < 0,01$), ИММЛЖ – до $107,7 \pm 3,2$) ($p < 0,01$) у мужчин и до $(95,9 \pm 4,6)$ г/м² ($p < 0,01$) у женщин (Рисунок 5).



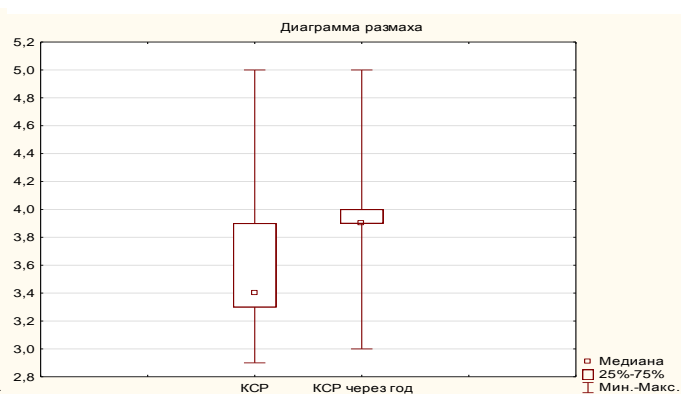
а)



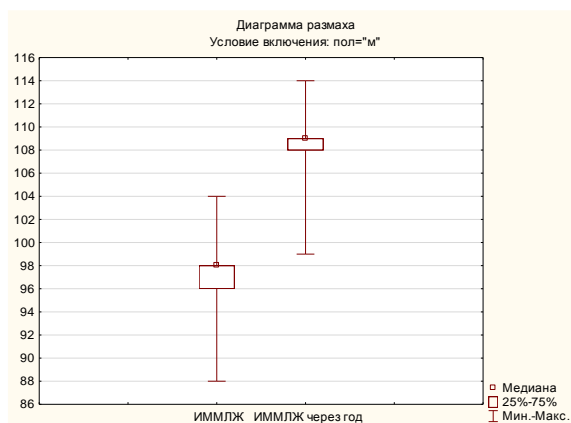
б)



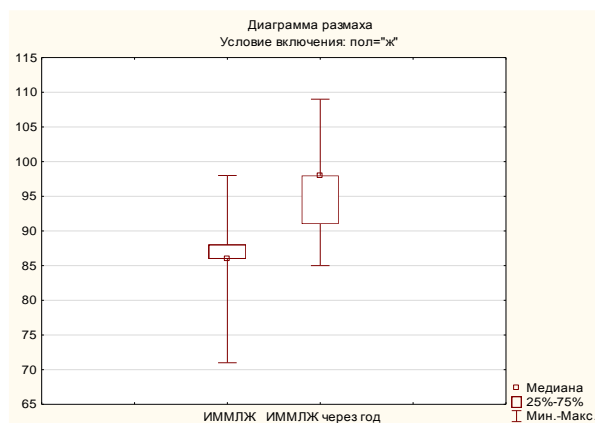
в)



г)



д)

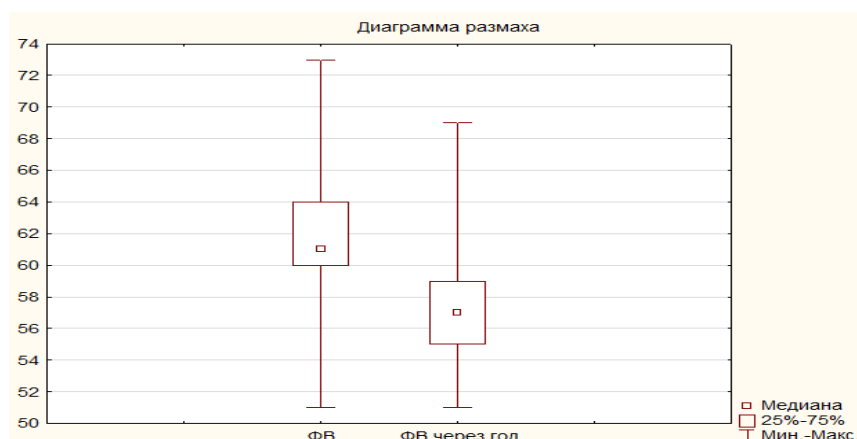


е)

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

Рисунок 5 – Морфофункциональные показатели по эхокардиографии сердца у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами в динамике наблюдения

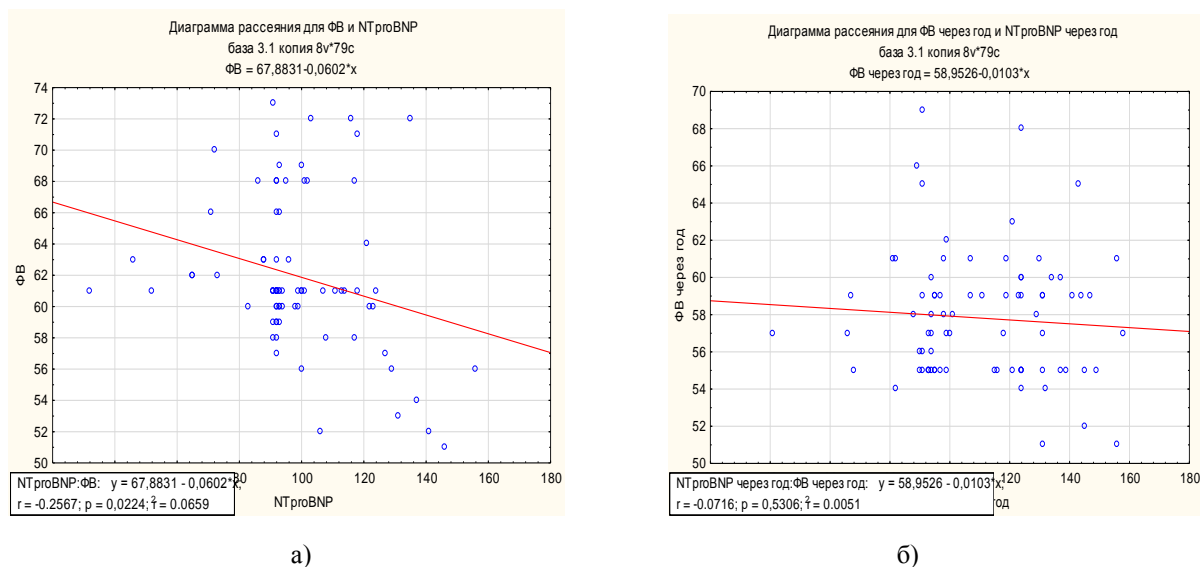
Возросло количество больных с ГЛЖ, которая регистрировалась у 12 (31,5 %) мужчин и у 9 (21,9 %) женщин. Фракция выброса левого желудочка в процессе проведения ПХТ снизилась до $(57,8 \pm 3,4) \%$ ($p < 0,01$), хотя и осталась в пределах референсных значений (Рисунок 6).



Примечание: показатели ФВ перед и после ПХТ

Рисунок 6 – Фракция выброса левого желудочка у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами в динамике наблюдения

В динамике ПХТ достоверно увеличены показатели обратной корреляционной взаимосвязи ФВЛЖ и уровня NT-proBNP (Рисунок 7).



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

Рисунок 7 – Корреляционная зависимость фракции выброса по ЭхоКГ от уровня NT-proBNP в динамике перед полихимиотерапией и через 1 год в период клинико-гематологической ремиссии через 4–6 курсов полихимиотерапии

Анализ характера медикаментозной терапии сердечно-сосудистой патологии у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами обнаружил, что наиболее часто назначаемыми группами лекарственных препараты до проведения ПХТ были бета-адреноблокаторы (8–13,9 %), тиазидовые и тиазидоподобные диуретики (12–15,1 %) и иАПФ (10–12,6%), назначавшиеся соответственно. Через год после проведения ПХТ количество больных, получавших данные препараты, несколько увеличилось. Бета-адреноблокаторы 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.

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.

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 – в 11,3 %; сердечная недостаточность – в 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-proBNP 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; конечного диастолического размера 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 $(57,8 \pm 3,4)$ %; увеличились 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/1,73 м² до $(93,1 \pm 8,3)$ мл/мин/1,73 м² 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 %), иАПФ (12,6 %–17,7 %), БРА (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 NT-proBNP, 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 РААС, статины).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у больных неходжкинскими лимфомами в динамике химиотерапии / **А. О. Бады**, С. С. Федорова, Д. А. Яхонтов, Т. И. Поспелова // **Сибирский научный медицинский журнал**. – 2020. – № 40 (1). – С. 73–79.

2. **Бады, А. О.** Оценка кардиоваскулярной патологии у больных В-крупноклеточной лимфомой в динамике химиотерапии / **А. О. Бады**, Д. А. Яхонтов, И. Б. Ковынев // **Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки»**. – 2021. – № 5/2. – С. 108–113.

3. **Бады, А. О.** Особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний у больных неходжкинскими лимфомами в динамике химиотерапии / **А. О. Бады**, Д. А. Яхонтов, Т. И. Поспелова // **Журнал экспериментальной, клинической и профилактической медицины (Москва)**. – 2021. – № 2 (101). – С. 4–12.

4. **Бады, А. О.** Состояние сердечно-сосудистой системы у больных неходжкинскими лимфомами в динамике химиотерапии / **А. О. Бады** //

Российский национальный конгресс кардиологов : сборник материалов конгресса. – Москва, 2018. – С. 1032.

5. **Бады, А. О.** Состояние сердечно-сосудистой системы у больных неходжкинскими лимфомами в динамике химиотерапии / **А. О. Бады** // Российские дни сердца : сборник Международного образовательного форума. – Москва, 2018. – С. 255.

6. **Бады, А. О.** Состояние сердечно-сосудистой системы у больных неходжкинскими лимфомами в динамике химиотерапии/ **А. О. Бады** // 8-я Международная конференции Евразийской ассоциации терапевтов : сборник конференции. – Новосибирск, 2018. – С. 1.

7. **Бады, А. О.** Изменение сердечно-сосудистой системы у больных неходжкинскими лимфомами в динамике химиотерапии/ **А. О. Бады** // 5-й съезд Евразийской ассоциации терапевтов : сборник материалов съезда. – Минск (Беларусь), 2019. – С. 19.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония
АД	– артериальное давление
АЛТ	– аланинаминотрансфераза (аланиновая трансаминаза)
АСТ	– аспартатаминотрансфераза (аспарагиновая трансаминаза)
иАПФ	– ангиотензинпревращающий фермент
БРА	– блокаторы ангиотензиновых рецепторов
БМКК	– блокаторы медленных кальциевых каналов
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМТ	– индекс массы тела
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
КДР	– конечный диастолический размер
КСР	– конечный систолический размер
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие

МАУ	– микроальбуминурия
НХЛ	– неходжкинская лимфома
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения.
ОХС	– общий холестерин
ПХТ	– полихимиотерапия
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СРБ	– С-реактивный белок
ТГЦ	– триглицериды
ФК	– функциональный класс
ФВ	– фракция выброса
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХМЭКГ	– холтеровское мониторирование ЭКГ
ХС-ЛПВП	– холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛПНП	– холестерин липопротеинов низкой плотности
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
NT-proBNP	– N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида типа В