

Буданова Д. А., Антюфеева О. Н., Ильгисонис И. С., Соколова И. Я.,
Беленков Ю. Н., Ершов В. И., Бочкарникова О. В., Гадаев И. Ю.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ МАРКЕРОВ ПРЯМОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ И ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА, ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИНДОЛЕНТНЫМИ ЛИМФОМАМИ НА ФОНЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

<i>Цель</i>	Изучить динамику маркеров прямого повреждения и дисфункции миокарда, а также показателей дисфункции эндотелия (ДЭ) у пациентов с индолентными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии.
<i>Материал и методы</i>	Современная противоопухолевая терапия лимфом зачастую ассоциирована с развитием кардиоваскулотоксичности, изучение механизмов которой является актуальным научным направлением. Проведено исследование маркеров прямого повреждения и дисфункции миокарда, а также параметров ДЭ у пациентов с индолентными лимфомами на фоне полихимиотерапии (ПХТ). В исследование включены 77 пациентов с впервые выявленными лимфомами индолентного типа. Основная группа (n=52): средний возраст 63,4±2,8 года, 15 (28,8%) мужчин, леченные одним курсом ПХТ. Группа сравнения (n=25): средний возраст 61,8±3,7 года, 8 (32%) мужчин, не леченные ПХТ. У пациентов обеих групп определяли тропонин I (TnI), высокочувствительный тропонин I (hs-cTnI), кардиальную изоформу белка, связывающего жирные кислоты (h-FABP), N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Для оценки ДЭ определяли уровень молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM), оценивали структурно-функциональное состояние мелких сосудов методом фотоплетизмографии. У пациентов обеих групп исследуемые параметры определяли в начале исследования (Т1) и после курса ПХТ для основной группы (Т3); при наличии в схеме ПХТ антрациклиновых антибиотиков оценивали вторую точку (Т2) через 6 ч после введения препаратов.
<i>Результаты</i>	В обеих группах выявлено повышение уровня NT-proBNP, статистически значимо более выраженное в группе сравнения (49,896±23,228 и 20,877±8,534 пмоль/л соответственно; p=0,011), а после курса ПХТ отмечена тенденция к его повышению. До начала лечения выявлены лабораторные и инструментальные признаки ДЭ: уровень VCAM в группе сравнения и в основной группе составил 4951±1297 и 3225±757 нг/мл соответственно (p=0,246); индекс отражения <1,8 в основной группе и в группе сравнения – у 23 (44,2%) и у 16 (64%) пациентов соответственно (p=0,098). В процессе курса ПХТ отмечалось достоверное улучшение функции эндотелия: снижение уровня VCAM на 748 нг/мл (p=0,016), что ассоциировалось с достоверным снижением СОЭ на 2,71 мм/ч (p=0,027) и уровня лактатдегидрогеназы на 62,38 Ед/л (p=0,026). Статистически значимого снижения других воспалительных маркеров (альфа-2-глобулин, фибриноген, С-реактивный белок, количество нейтрофилов) не выявлено.
<i>Заключение</i>	Наибольшей чувствительностью в оценке кардиотоксического действия ПХТ обладал уровень NT-proBNP. Полученные результаты по динамике уровня VCAM свидетельствуют о вероятной роли самого заболевания в развитии ДЭ у больных данной группы.
<i>Ключевые слова</i>	Дисфункция эндотелия; кардиотоксичность; лечение индолентных лимфом; тропонин I; высокочувствительный тропонин I; кардиальная изоформа белка, связывающего жирные кислоты; мозговой натрийуретический пептид; молекула адгезии сосудистых клеток; фотоплетизмография
<i>Для цитирования</i>	Budanova D. A., Antyufeeva O. N., Ilgisonis I. S., Sokolova I. Ya., Belenkov Yu. N., Ershov V. I. et al. Assessment of the Dynamics of Markers for Direct Damage and Myocardial Dysfunction, Indicators of Endothelial Dysfunction in Patients With Indolent Lymphomas Before and After Anticancer Therapy. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(11):49–56. [Russian: Буданова Д. А., Антюфеева О. Н., Ильгисонис И. С., Соколова И. Я., Беленков Ю. Н., Ершов В. И. и др. Оценка динамики маркеров прямого повреждения и дисфункции миокарда, показателей дисфункции эндотелия у пациентов с индолентными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии. <i>Кардиология</i> . 2020;60(11):49–56].
<i>Автор для переписки</i>	Буданова Дарья Александровна. E-mail: dbudanova@yandex.ru

Введение

Достижения фармакотерапии в последние годы позволяют по-новому оценивать прогноз лимфоопролиферативных заболеваний. Применение современных противоопухолевых препаратов помогает увеличить продолжительность жизни больных лимфомой. Однако в процессе последующего наблюдения за пациентами, излечившимися от гемобластоза, отмечается более частое развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Важную роль в их возникновении играет кардиотоксическое действие противоопухолевых препаратов, однако механизмы реализации данных осложнений до конца не ясны. При этом одним из важных патогенетических факторов в развитии кардиальной патологии является дисфункция эндотелия (ДЭ) [1–3]. В связи с этим можно предположить, что развитие ДЭ, связанное с полихимиотерапией (ПХТ), может вносить вклад в повышение риска развития ССЗ и у пациентов с лимфомами, получающих противоопухолевое лечение. Поэтому нами было проведено исследование динамики маркеров прямого повреждения миокарда и показателей ДЭ у пациентов с индолентными лимфомами на фоне ПХТ.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе гематологического отделения Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). В исследовании приняли участие 77 пациентов с впервые выявленной индолентной лимфомой. Все пациенты были разделены на 2 группы: основная группа – 52 больных (характер течения индолентной лимфомы обуславливал необходимость начала ПХТ); группа сравнения – 25 больных (ПХТ еще не проводилась). Диагноз лимфоопролиферативного заболевания устанавливали в соответствии с критериями классификации ВОЗ «Опухоли гемопоэтической и лимфоидной тканей, 2017 г.» (включая данные клинической картины, компьютерной томографии или позитронно-эмиссионной томографии, гистологическое и иммуногистохимическое исследования трепанобиоптата костного мозга и/или лимфатического узла). В исследование включены пациенты со следующими нозологиями: лимфома из клеток маргинальной зоны (n=14; 18%), лимфома из мелких клеток/В-клеточный хронический лимфолейкоз (n=18; 23%), фолликулярная лимфома 1–2-го цитологического типа (n=13; 17%), фолликулярная лимфома 3-го цитологического типа (n=22; 29%), макроглобулинемия Вальденстрема (n=10; 13%). Подробная характеристика пациентов в исследуемых группах приведена в табл. 1. Пациенты основной группы получали различные курсы ПХТ: R-СНОР, R-СОР, R-FC, RB, RL (R – ритуксимаб, С – циклофосфан, Н – доксорубицин, О – винкристин, В – бендамустин, L – хлорамбуцил, Р – преднизолон, F – флударабин).

Таблица 1. Основные клинико-anamnestические характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель	Основная группа, n=52	Группа сравнения, n=25	Статистическая значимость
Возраст (M±m), годы	63,4±2,8	61,8±3,7	p(WW)=0,827
Пол (М/Ж), n	15/37	8/17	p(F)=0,999
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	13 (25)	3 (12)	p(F)=0,140
Курение, n (%)	14 (27,3)	5 (20)	p(F)=0,572
ИМТ >25 кг/м ² , n (%)	23 (43,9)	11 (44)	P(U)=0,547
Отсутствие в анамнезе повышения АД, n (%)	31 (59,1)	10 (40)	p(χ ²)=0,348
1-я степень АД, n (%)	8 (15,9)	8 (32)	
2-я степень АД, n (%)	6 (11,4)	4 (16)	
3-я степень АД, n (%)	7 (13,6)	3 (12)	p(χ ²)=0,55
Антиагреганты, n (%)	6 (11,36)	2 (8)	
Антикоагулянты, n (%)	17 (33,09)	6 (24)	
Бета-адреноблокаторы, n (%)	16 (30,61)	13 (52)	p(F)=0,126
Ингибиторы АПФ, n (%)	6 (12,02)	6 (24)	p(F)=0,152
Антагонисты рецепторов ангиотензина II, n (%)	6 (12,02)	3 (12)	p(F)=1,00
Тиазидные диуретики, n (%)	5 (8,82)	4 (16)	p(F)=0,245
Блокаторы медленных кальциевых каналов (производные дигидропиридина), n (%)	7 (13)	3 (12)	p(F)=1,00

p(U) – по критерию Манна–Уитни, p(WW) – по тесту Вальда–Вольфовица, p(χ²) – по критерию хи-квадрат, p(F) – по точному критерию Фишера. ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление; АД – артериальная гипертензия; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент.

Согласно дизайну исследования, у пациентов основной группы определение функции эндотелия, уровня маркеров прямого повреждения миокарда и уровня N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) проводили до (T1) и после (T3) одного курса ПХТ, что в среднем составило около 7 дней. Если в курс терапии входили антрациклиновые антибиотики, то дополнительно определяли уровень маркеров повреждения миокарда и NT-proBNP через 6–8 ч после введения цитостатиков (T2). У пациентов из группы сравнения уровень исследуемых биомаркеров определяли однократно (T1) при верификации диагноза индолентной лимфомы. В процессе работы изучали динамику следующих лабораторных параметров в плазме крови: тропонин I (TnI), высокочувствительный тропонин I (hs-cTnI), кардиальная изоформа белка, связывающего жирные кислоты (h-FABP), NT-proBNP и маркер ДЭ — молекула адгезии сосудистых клеток (VCAM). Для определения уровня указанных маркеров использовали иммуноферментный и иммунохемилюминесцентный методы с применением реактивов Human VCAM-1 Platinum ELISA;

NT-proBNP BIOMEDICA; тест-системы Troponin I (Human cardiac-specific) Enzyme immunoassay test kit; тест-системы TnI-Ultra; тест-системы Human h-FABP НК402 Нусcult Biotech. Для оценки состояния структурно-функциональных изменений микроциркуляторного русла всем пациентам проводили неинвазивную фотоплетизмографию с применением аппарата «Ангиоскан-01» (Россия).

Для статистической обработки полученных данных использовали параметрические и непараметрические методы. Для статистического анализа использовались корреляционный анализ по Спирмену, метод сравнения средних, статистическое наблюдение. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 2. Исходные значения маркеров прямого повреждения и дисфункции миокарда, маркера эндотелиальной дисфункции в исследуемых группах

Показатель	Норма	Группа сравнения, n=25	Основная группа, n=52	p(U)
Тропонин I (TnI), нг/мл	0,03–50	1,043±0,15	0,924±0,095	0,119
Высокочувствительный тропонин I (hs-cTnI), нг/мл	0,006–50	0,054±0,04	0,035±0,016	0,057
Кардиальная изоформа белка, связывающего жирные кислоты (h-FABP), нг/мл	До 15	1,833±0,26	1,818±0,171	0,94
Мозговой натрийуретический пептид сердечного типа (NT-proBNP), пмоль/л	0–14,29	49,896±23,228	20,877±8,534	0,011
Молекула адгезии сосудистых клеток (VCAM), нг/мл	400,6–1340,8	4951±1297	3225±757	0,246

Данные представлены в виде Mean – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего. p(U) – по критерию Манна–Уитни.

Таблица 3. Динамика исследуемых маркеров повреждения миокарда, NT-proBNP, острофазовых показателей в основной группе на фоне противоопухолевой терапии

Тест	Динамика между точками измерения	n	Среднее значение					Ранговые значения
			mean	m	SD	t	p(t)	p(T)
TnI, нг/мл	T2–T1	18	-0,185	0,185	0,453	-0,70	0,492	0,584
	T3–T2	18	-0,025	0,031	0,140	-0,80	0,440	0,475
	T3–T1	20	-0,076	0,080	0,367	-0,95	0,353	0,893
hs-cTnI, нг/мл	T2–T1	18	-0,008	0,000	0,001	-0,62	0,539	0,48
	T3–T2	18	+0,001	0,001	0,004	1,05	0,305	0,48
	T3–T1	25	-0,002	0,000	0,003	0,003	0,550	1,00
h-FABP, нг/мл	T2–T1	18	-0,514	0,158	0,418	-3,25	0,017	0,043
	T3–T2	18	+0,083	0,239	0,585	0,35	0,741	0,753
	T3–T1	37	-0,290	0,169	0,757	-1,71	0,103	0,061
NT-proBNP, пмоль/л	T2–T1	18	-12,688	8,148	8,737	0,38	0,705	0,950
	T3–T2	18	+24,366	21,258	95,070	0,98	0,338	0,064
	T3–T1	32	+11,677	10,146	67,304	1,15	0,256	0,076
VCAM, нг/мл	T2–T1	50	-748	395	1769	-1,89	0,074	0,035
СОЭ, мм/ч	T2–T1	50	-2,71	3,10	14,19	-0,88	0,391	0,027
ЛДГ, ед/л	T2 – T1	50	-62,38	21,7	99,43	-2,88	0,009	0,026
Альфа-2-глобулин, %	T2 – T1	50	-0,44	0,3	1,39	-1,46	0,159	0,399
Фибриноген, г/л	T2 – T1	50	-0,48	1,54	0,33	-1,45	0,16	0,29
СРБ, мг/дл	T2 – T1	50	-0,24	0,21	0,97	-1,14	0,268	0,149

n – число наблюдений; mean – среднее значение; m – стандартная ошибка среднего; SD – стандартное отклонение; t – критерий Стьюдента; p(t) – по тесту Стьюдента; p(T) – по тесту Вилкоксона; СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СРБ – С-реактивный белок.

Результаты

Исследование динамики показателей прямого повреждения миокарда и NT-proBNP

Исходные уровни маркеров прямого повреждения миокарда в обеих группах находились в пределах референтных значений. Полученные результаты первичных измерений и динамика исследуемых лабораторных показателей на фоне специфической терапии подробно указаны в табл. 2 и 3. Выявлено, что средние уровни TnI, hs-cTnI, h-FABP и NT-proBNP в группе сравнения были выше, чем в основной. Для маркеров прямого повреждения миокарда данное превышение было незначимым ($p(TnI)=0,119$, $p(hs-cTnI)=0,057$, $p(h-FABP)=0,94$). Средний уровень NT-proBNP в группе сравнения был статистически значимо выше, чем в основной группе ($p(NT-proBNP)=0,011$),

при сопоставимости обеих групп по всем критериям отбора больных. Поскольку известно влияние функционального состояния почек на уровень NT-proBNP, был проведен анализ скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов обеих групп. Средняя расчетная СКФ (MDRD) в группе сравнения составила 58,18 мл/мин, в основной – 70,98 мл/мин ($p(t)=0,06$), чем, вероятнее всего, и объяснялись полученные результаты.

В процессе терапии статистически значимой динамики маркеров прямого повреждения миокарда выявлено не было, поскольку полученные значения по-прежнему не превышали референтные – $p(TnI)=0,893$, $p(hs-cTnI)=1,000$, $p(h-FABP)=0,061$. Колебания уровней исследуемых маркеров были разнонаправленными. Повышение исходных значений концентрации TnI в процессе терапии отмечено у 3 (5,8%) пациентов, hs-cTnI – у 4 (8,6%) пациентов и уровень h-FABP увеличился у 12 (23%) больных. Несмотря на сохраняющиеся в пределах нормы уровни TnI, hs-cTnI, h-FABP, проведен корреляционный анализ между повышением концентрации маркеров прямого повреждения миокарда и полом пациента, возрастом, наличием сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, введением антрациклиновых антибиотиков. В результате анализа установлена сильная прямая корреляция повышения уровня TnI с курсами ПХТ, включавшими группу антрациклинов (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,7$; $p(t)=0,046$).

При оценке влияния одного курса ПХТ на уровень NT-proBNP выявлена тенденция к повышению его средней концентрации по группе с $20,877\pm 8,534$ пмоль/л до $32,555\pm 13,978$ пмоль/л ($p=0,076$) (норма 0–14,29 пмоль/л). Однако при детальном анализе колебание уровня NT-proBNP в процессе ПХТ было разнонаправленным, разница концентрации маркера после завершения курса ПХТ и исходным значением показателя колебалась от –36,8 до 439,8 пмоль/л, т. е. у части больных в результате лечения уровень NT-proBNP снижался, а у других повышался.

Исследование динамики лабораторных и инструментальных показателей ДЭ

Оценка исходных уровней VCAM выявила ДЭ у пациентов обеих групп, что подтверждалось превышением полученных средних значений над референтным для здоровых доноров (400,6–1340,8 нг/мл). В группе сравнения этот показатель был равен 4951 ± 1297 нг/мл, в основной группе – 3225 ± 757 нг/мл ($p=0,246$). На фоне курса ПХТ отмечено статистически значимое снижение среднего уровня VCAM на 748 ± 15 нг/мл ($p(T)=0,016$). При оценке влияния ПХТ на выраженность ДЭ получена отрицательная корреляция средней силы ($r(S)=-0,497$) между эффектом терапии и исходным уровнем VCAM. Таким образом, чем больше был изначальный уровень VCAM, тем сильнее он снижался в результате лечения. Важно, что одно-

временно со снижением уровня VCAM у пациентов исследуемой группы уменьшалась и активность островоспалительных тестов: СОЭ в процессе ПХТ снизилась с $15,71\pm 3,27$ до $13,00\pm 3,80$ мм/ч ($p=0,027$), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – с $421,86\pm 46,40$ до $359,48\pm 31,82$ ед/л ($p=0,026$), альфа-2-глобулин – с $11,02\pm 0,43$ до $10,58\pm 0,26\%$ ($p=0,399$), фибриноген – с $4,15\pm 0,39$ до $3,67\pm 0,24$ г/л ($p=0,29$), С-реактивный белок – с $1,14\pm 0,26$ до $0,89\pm 0,21$ г/дл ($p=0,149$). Кроме того, зафиксировано снижение числа нейтрофилов с $(4,2\pm 0,46)\times 10^3$ клеток/мкл до $(3,8\pm 0,48)\times 10^3$ клеток/мкл ($p=0,36$). При оценке корреляции выявлялась связь средней силы ($r(S)=0,3$; $p=0,11$) между уровнями ЛДГ и VCAM. Необходимо отметить, что у 9 (18%) пациентов в процессе одного курса терапии изменился показатель VCAM, что выражалось в повышении его концентрации, при этом динамика островоспалительных тестов была также отрицательной. При ретроспективном анализе данная группа имела неблагоприятный характер течения основного заболевания, хотя для подтверждения этого требуется более глубокий дополнительный анализ.

Для изучения структурного состояния артериол при проведении фотоплетизмографии (ФПГ) проведен анализ индекса отражения (RI, норма <30%). RI более 30% выявлен у 34 (66%) пациентов в основной группе и у 17 (68%) в группе сравнения ($p=0,267$). Среднее значение этого показателя в основной группе составило $37,7\pm 3,86\%$, в группе сравнения – $40,55\pm 5,27\%$. Анализ средних значений RI свидетельствует о снижении эластичности артериол у включенных в исследование пациентов, т. е. о ДЭ на уровне мелких резистивных сосудов. В процессе терапии у пациентов основной группы этот показатель снижался на $6,3\pm 4,13\%$ ($p=0,095$).

Для оценки функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) использовали анализ RI (норма менее 1,8). При первичном анализе группы признаки нарушения МЦР выявлены у 23 (44,2%) пациентов основной группы и у 16 (64%) в группе сравнения, $p(F)=0,098$. Проведение курса ПХТ сопровождалось некоторым улучшением функционального состояния артериол – среднее увеличение RI на $0,17\pm 0,14$ без статистической значимости, $p(t)=0,24$, $p(T)=0,313$.

Обсуждение

Анализируя полученные результаты, можно констатировать, что один курс ПХТ не приводит к статистически значимой динамике маркеров прямого повреждения миокарда; полученные данные соответствуют референтным значениям. Однако случаи повышения уровня TnI в основной группе пациентов четко коррелируют с применением антрациклиновых антибиотиков даже в незначительных дозах. Повышение концентрации NT-proBNP выявляется не только на самых первых этапах терапии,

ТРИПЛИКСАМ®

АМЛОДИПИН+ИНДАПАМИД+ПЕРИНДОПРИЛ

ОДНОКОМПОНЕНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АГ



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Триплексам®.

СОСТАВ: Триплексам 5 мг/0,625 мг/2,5 мг: 5,0 мг амлодипина/0,625 мг индапамид/2,5 мг периндоприла. Триплексам 5 мг/1,25 мг/5 мг: 5,0 мг амлодипина/1,25 мг индапамид/5,0 мг периндоприла. Триплексам 10 мг/1,25 мг/5 мг: 10,0 мг амлодипина/1,25 мг индапамид/5,0 мг периндоприла. Триплексам 5 мг/2,5 мг/10 мг: 5,0 мг амлодипина/2,5 мг индапамид/10 мг периндоприла. Триплексам 10 мг/2,5 мг/10 мг: 10,0 мг амлодипина/2,5 мг индапамид/10,0 мг периндоприла. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** В качестве терапии у пациентов с артериальной гипертензией при снижении АД на фоне приема амлодипина, индапамида и периндоприла в тех же дозах. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗА:** Взрослые, по 1 таблетке 1 раз в сутки предпочтительно утром перед приемом пищи. Доза препарата Триплексам® подбирается после ранее проведенного титрования до отдельных компонентов. Пациенты детского возраста: в настоящее время нет данных по безопасности и эффективности применения препарата Триплексам® у детей и подростков. **Противопоказан к применению у пациентов младше 18 лет.** **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к действующим и вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, производным сульфонамида, производным дигидропиридина, другим ингибиторам АПФ, любым другим веществам, входящим в состав препарата; пациенты, находящиеся на гемодиализе; нелеченная сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин); почечная недостаточность умеренной степени (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин) для дозировки комбинации периндоприл/индапамид 10 мг/2,5 мг (т.е. Триплексам® 5 мг + 2,5 мг + 10 мг и Триплексам® 10 мг + 2,5 мг + 10 мг); ангионевротический отек (отек Квинке) на фоне приема ингибиторов АПФ в анамнезе (см. раздел «Особые указания»); наследственный/идиопатический ангионевротический отек; беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); печеночная энцефалопатия; тяжелая печеночная недостаточность; гипотония; тяжелая артериальная гипотензия (систольное АД менее 90 мм рт.ст.); шок (включая кардиогенный); обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, клипически значимый стеноз устья аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; одновременное применение с аликисеродержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом 1 или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); одновременное применение с ангиотензином рецепторами ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией; одновременное применение с комбинацией сакубитрил/валсартан (см. также разделы «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»; экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); выраженные дилататорные стенозы почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. также раздел «Особые указания»); одновременное применение с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»; одновременное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT; одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме крови; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией) не рекомендуется у других пациентов. **Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия:** с особой осторожностью у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аглопурина или прокаинамида или при их сочетании, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Контроль лейкоцитов в крови. **Реноваскулярная гипертензия:** у пациентов с дилататорными стенозами почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возрастает риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Применение диуретиков может быть дополнительным фактором риска. Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии. **Повышенная чувствительность/ангионевротический отек:** прекратить прием, пациент должен наблюдаться, пока признаки отека не исчезнут полностью. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. **Совместное применение ингибитора АПФ и ингибитора ПТФР (например, сиропимус, зевеломус, темсиролмус) может сопровождаться повышенным риском развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или рта, сопровождающийся или нет нарушением дыхательной функции). Одновременный прием периндоприла в комбинации с сакубитрилом + валсартан противопоказан в связи с повышенным риском развития ангионевротического отека. Применение комбинации сакубитрил + валсартан возможно не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Если терапия комбинацией сакубитрил/валсартан прекращена, применение периндоприла нельзя начинать ранее чем через 36 часов после приема последней дозы комбинации сакубитрил/валсартан. При одновременном приеме ингибиторов АПФ с другими ингибиторами ангиотензиновой системы (например, расшедотрилом) может быть повышен риск развития ангионевротического отека. **Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации:** с осторожностью у пациентов со склонностью к анафилактическим реакциям, проходящим процедуры десенсибилизации, избегать применения пациентам, получающим иммунотерапию аллергическими насморком. Временно отменить ингибитор АПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры десенсибилизации. **Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП:** временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед процедурой афереза. **Гемодиализ:** желательна использовать мембрану диализа третьего типа или применять антиагрегантное средство другой фармакологической группы). **Паралитический глоссофарингеальный синдром:** применение препарата у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом не рекомендуется, так как они, как правило, не восприимчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании ренин-ангиотензиновой системы. **Беременность:** прекратить прием и назначить альтернативную гипотензивную терапию. **Печеночная энцефалопатия:** прекратить прием. **Фоточувствительность:** прекратить лечение. **ОСТОРОЖНОСТЬ:** Нарушение функции почек: у некоторых пациентов с артериальной гипотензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. Лечение прекратить. Возобновить терапию, используя низкие дозы, либо использовать компоненты препарата в режиме монотерапии. Контроль содержания ионов калия и креатинина — через 2 недели после начала терапии, затем каждые 2 месяца. Триплексам® не рекомендуется пациентам с дилататорными стенозами почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки. **Риск артериальной гипотензии и легкой почечной недостаточности (при наличии хронической сердечной недостаточности, обезвоживания и снижении содержания электролитов в плазме крови):** у пациентов с исходно низким АД, стенозом почечной артерии или циррозом печени (отек легких и асцитом); терапию начинать с низких доз, постепенно их увеличивая. **Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса:** наличие исходной гипотонии связано с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии), регулярный контроль содержания электролитов в плазме крови. После восстановления ОЖ и АД возобновить терапию, используя низкие дозы, либо компоненты препарата в режиме монотерапии. **Гипонатриемия:** более частый контроль содержания ионов натрия у пациентов пожилого возраста и пациентов с циррозом печени. **Содержание ионов калия в плазме крови:** гиперкалиемия: контроль содержания ионов калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, нарушением функции почек, пожилого возраста (>70 лет), с сахарным диабетом, некоторыми сопутствующими состояниями (диабетатическая, острая декомпенсация сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), приемом препаратов калийсберегающих диуретиков (так как сиропимолон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратов калия или калийсберегающих заменителей пищевой соли, а также применение других средств, способствующих повышению содержания ионов калия в плазме крови; гипонатриемия: группы высокого риска: пациенты пожилого возраста и/или истощенные пациенты, пациенты с повышенным приемом, с отеками и асцитом, пациенты с тяжелой почечной недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью, пациенты с выраженным ингибитором ПТ. Контроль содержания ионов калия в плазме крови. Возможно развитие парадоксальной желтухи/тахикардии типа «пируэт», которая может быть фатальной. **Содержание ионов кальция в плазме крови:** гиперкальциемия: отменить прием диуретических средств и провести исследование функции парашитовидных желез. **Реноваскулярная гипертония:** у пациентов со стенозом почечной артерии лечение начинать**

в условиях стационара с низким дозой при постоянном контроле состояния почек и уровня калия в крови. **Оухой кашель.** Атеросклероз: у пациентов с смешанной болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения лечение начинать с низких доз препарата. **Гипогликемический криз.** Хроническая сердечная недостаточность: у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с осторожностью. У пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA) лечение начинать с более низких доз и под контролем врача. **Митральный стеноз/артериальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия:** с осторожностью у пациентов с обструкцией выносящего тракта левого желудочка. Пациенты с сахарным диабетом: у пациентов с сахарным диабетом 1 типа лечение начинать с более низких доз и под медицинским контролем. В течение первого месяца терапии регулярный контроль концентрации глюкозы в плазме крови и/или при наличии гипогликемии. **Этнические различия:** менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы, более высокая частота ангионевротического отека. **Хирургическое вмешательство/общая анестезия:** прекратить прием за одну сутки до хирургического вмешательства. **Печеночная недостаточность:** соблюдать меры предосторожности, прежде на фоне приема ингибиторов АПФ возобновит холестатическая желтуха. При прогрессировании синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов прекратить прием. **Мочевая кислота:** при повышенной концентрации мочевой кислоты в плазме крови может увеличиваться частота возникновения приступов подагры. Пациенты пожилого возраста: в начале приема препарата оценить функциональную активность почек и содержание ионов калия в плазме крови. Увеличение дозы проводить с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ:** **Противопоказанные сочетания:** Аликисерин и препараты, содержащие аликисерин у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек, АРА II у пациентов с диабетической нефропатией. Экстракорпоральные методы лечения. Комбинация сакубитрил/валсартан. **Нерекомендуемые сочетания:** Амлодипин, Диуретики (фуроземид, Бисопролол, Фуросемид, Этакрифил, Амлодипин, Аликисерин у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек, Совместная терапия с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина, Эстрамултин, Калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид), соли калия, Ко-триамсолол (триамтерен/сульфаметоксозол), Периндоприл/индапамид. Препараты лития. Сочетания, требующие особого внимания: Амлодипин, Индукторы изофермента цитохрома CYP3A4, Ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4, Индапамид. Препараты, способные вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»: Амлетеридин (В-6), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракалолиты, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника. Сердечные гликозиды, Аполуридон, Периндоприл. Атровастилин, Калийсберегающие диуретики (инсулина, гипотензивные средства для приема внутрь), Калийсберегающие диуретики, Калийсберегающие диуретики (эплеренон, сиропимолон), Ракедотрип, ПТФР ингибиторы (сиропимус, зевеломус, темсиролмус), Даридотрип/индапамид, Бисопролол, Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозе >3 г в сутки. Сочетание препаратов, требующее внимания: Амлодипин, Аторвастатин, дигоксин или варфарин, Таролимул, Циклоспорин, Симвастатин. Антигипертензивные средства (ризоман), Препараты лития, Индапамид, Метформин. Идентификация контрастных веществ. Соли кальция, Циклоспорин, Периндоприл. Антигипертензивные средства и ритонавиры, Алюминий, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамида, Средства для общей анестезии. Диуретики (тиазидные и «петлевые»). Гипотензивные препараты, сасигилитин, ситатилитин, вилдагилитин, Симлотиимитик, Препараты золота, Периндоприл/индапамид/амлодипин. Трициклические антидепрессанты, нейротропики, Другие антигипертензивные средства, Кортикостероиды, тетраэозиды, Амлодипин, Силденафил, Циклоспорин, Алюминий/магнийсодержащие антациды. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ:** Применение препарата Триплексам® при беременности противопоказано. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ:** У некоторых пациентов, получающих лечение блокаторами «медленных» кальциевых каналов, было отмечено временное снижение подвижности сперматозоидов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ:** Возможно возникновение сонливости, головокружения, сухости слизистой оболочки полости рта, метеоризма, запора, головной боли, бессонницы, астении, нарушения зрения, изменения цвета кожи, экзантема, повышенное потоотделение, реакция фоточувствительности, пемфигид, артралгия, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, интиригия, поливурия, болезненное мочеиспускание, почечная недостаточность, зрительная дисфункция, гипоксемия, париферические отеки (подкожный и ступной), боль в грудной клетке, недомогание, озноб, жажда, лихорадка, повышение температуры и артериального кровяного давления, повышение массы тела, падение, диарея; Редко: повышение аппетита, спутанность сознания, дерматит, миастения, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия. **Очень редко:** агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, тромбоцитопения/пурпура, гиперкалиемия, гиперкальциемия, паросмия, гипертонус, периферическая невропатия, инсулин, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, мигрень, ажитация, атаксия, амнезия, стенокардия, инферит миокарда, возмозжно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, развитие или усугубление течения хронической сердечной недостаточности, ортостатическая гипотензия, зознобильная пневмония, гипертоническая кома, парендрит, гастрит, ангионевротический отек кишечника, гепатит, холестатическая желтуха, нарушение функции печени, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, экзfolиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, эксфолиация, кожный зуд, острейшая почечная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита, у некоторых пациентов, получающих препарат, отмечены изменения содержания калия и развитие гипонатриемии, особенно значимое для пациентов, относящихся к группе риска, экстрапирамидные нарушения, миопия, нечеткое зрение, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно, со смертельным исходом), возможное развитие печеночной недостаточности в случае почечной недостаточности, возможное обострение уже имеющейся системной красной волчанки, удлинение интервала QT на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты в крови. Случаи возникновения синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона были отмечены при применении других ингибиторов АПФ. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона по частоте возникновения относится к очень редким, но возможным осложнениям, обусловленным терапией ингибиторами АПФ, включая периндоприл. **ПРЕДостереЖГОВАНИЕ:** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** Периндоприл — ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)). Индапамид относится к производным сульфонамида с индольным кольцом и по фармакологическому спектру близок к тиазидным диуретикам. Амлодипин — БМКК, производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоцитах и гладкомышечные клетки сосуда стенозных артерий. **ВЫПУСКНАЯ ФОРМА:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 5 мг + 0,625 мг + 2,5 мг + 5 мг + 1,25 мг + 5 мг, 10 мг + 1,25 мг + 5 мг, 5 мг + 2,5 мг + 10 мг, 10 мг + 2,5 мг + 10 мг. По 29 или 30 таблеток во флажоне из полипропилена, снабженный десортом и пробкой, содержащей аэрозольный газ гелий (сигнальный). По 1 флажону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. «Лаборатории Сервье», 50 ул. Карно 92/284 Сорден Сеген, Франция.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

АО «Сервье»
125196, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9.
Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01
www.servier.ru



но и у больных в группе сравнения, не получавших лечения. У пациентов с индолентными лимфомами еще до начала терапии выявляются признаки ДЭ, которые определяются как лабораторно (VCAM), так и инструментально (по данным ФПГ). В процессе курса ПХТ отмечается улучшение функции эндотелия, которое подтверждается снижением концентрации VCAM. Важно, что улучшение показателей функции эндотелия коррелирует со снижением активности острой фазы воспаления и уровнем нейтрофилов. Достоверной динамики исследуемых методом ФПГ параметров не отмечено, что, вероятнее всего, объясняется малым сроком наблюдения за пациентами.

В связи с изложенным для оценки кардиотоксического действия при проведении ПХТ пациентам с индолентными лимфомами наиболее важным является контроль уровня NT-proBNP. Целесообразно определение его уровня как до начала терапии цитостатиками, так и в процессе лечения, поскольку повышение уровня NT-proBNP выявлено в обеих исследуемых группах, а динамика концентрации данного маркера после одного курса была статистически значимой. Сравнивая полученные данные с данными литературы, необходимо отметить, что изучение динамики уровня NT-proBNP для прогноза кардиотоксичности ПХТ терапии проводилось в ряде исследований. Однако полученные результаты неоднозначны. Среди используемых прогностических подходов рассматриваются исходное повышение уровня этого нейрогуморального модулятора и его динамика в процессе терапии. Так, M. Ferraro и соавт. [4] подтвердили, что исходный уровень NT-proBNP служит точным предиктором антрациклиновой кардиотоксичности у пациентов с лимфомой Ходжкина. В исследовании E. Gimeno и соавт. [5] у пациентов с неходжкинскими лимфомами уровень NT-proBNP выше 900 пг/мл на фоне ПХТ был сопряжен с повышенным риском смерти (скорректированное отношение рисков 11,1 при 95% доверительном интервале от 3,8 до 32,9; $p < 0,001$), тогда как H. Sawaya и соавт. [6] не выявили прогностической ценности NT-proBNP в развитии кардиотоксичности при химиотерапии рака молочной железы.

Возможной проблемой в оценке диагностической значимости NT-proBNP при выявлении кардиотоксичности остается многогранная специфичность данного маркера, поскольку ряд заболеваний и физиологических показателей независимо влияют на его уровень. Доказано, что с возрастом отмечается повышение концентрации NT-proBNP без клинически явной сердечной недостаточности [7]. Повышение уровня этого маркера отмечается при почечной недостаточности [8], тромбоэмболии легочной артерии [9] или первичной легочной гипертензии [10]. Среди пациентов с пограничными уровнями NT-

proBNP наблюдается высокий процент лиц с диастолической сердечной недостаточностью [11, 12].

В связи с имеющимися данными литературы, а также результатами, полученными в ходе настоящего исследования, справедливо использовать отрицательную прогностическую ценность уровня NT-proBNP. Таким образом, нормальные значения маркера целесообразно расценивать как подтверждение отсутствия признаков кардиотоксичности на данном этапе ПХТ, а повышение его концентрации следует трактовать как прогностический фактор сердечно-сосудистых осложнений. Соответственно группа пациентов, у которых выявляется повышение уровня NT-proBNP до или в процессе ПХТ, несмотря на дискуссии о специфичности этого маркера, требует более тщательного наблюдения и обследования для своевременного выявления сердечно-сосудистых осложнений, поскольку в ходе исследования именно этот маркер показал наибольшую чувствительность как до начала лечения, так и в процессе ПХТ.

Оценка состояния эндотелия у пациентов с индолентными лимфомами свидетельствует, что у больных этой группы выявляются признаки ДЭ еще до начала терапии, а введение цитостатиков сопровождается улучшением ее показателей.

Доказано, что ДЭ является основой ремоделирования сосудистой стенки с повышением ее жесткости, в том числе на уровне МЦР, у пациентов с различными ССЗ. Это находит отражение в ряде работ по изучению пациентов с гипертонической болезнью, сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца [13].

Оценка ДЭ у пациентов с лимфолифферативными заболеваниями по-прежнему демонстрирует неоднозначные результаты. Некоторые группы исследователей получили данные, свидетельствующие об ухудшении функции эндотелия на фоне введения цитостатиков [14–16]. В то же время многие работы доказывают противоположную динамику показателей ДЭ на фоне противоопухолевой терапии, что согласуется с результатами настоящего исследования. Доказано снижение концентрации эндотелина-1 у пациентов с лимфомами в процессе терапии [17, 18]. В исследовании Y. Fukuda [19] отмечено значительное снижение концентрации интегрального клеточного гликопротеина (CD44) в сыворотке крови пациентов с индолентными лимфомами после программной ПХТ. K. N. Syrgrios и соавт. [20] выявили значительно повышенные уровни растворимой молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (sICAM-1) и sE-Selectin в сыворотке крови у пациентов с впервые диагностированной лимфомой Ходжкина по сравнению с группой здоровых добровольцев ($p < 0,0001$), при этом повышение уровня VCAM на момент постановки диагноза достоверно коррелировало с повышением

ем уровней sICAM-1 и sE-Selectin ($r=0,5$; $p=0,03$). ПХТ привела к значительному снижению уровней sICAM-1 и sE-селектина ($p=0,02$ и $p=0,002$ соответственно) [20]. Однозначно объяснить улучшение показателей функции эндотелия на фоне одного курса ПХТ индолентных лимфом сложно. Учитывая выявление ДЭ еще до начала ПХТ, что подтверждается данными представленного исследования и рядом других авторов [21], можно предположить роль лимфопролиферативного заболевания в основе ее возникновения у больных с индолентными лимфомами в отсутствие клинически значимых сопутствующих ССЗ. Введение цитостатиков сопровождается снижением активности опухолевого процесса. Уменьшение активности повреждающего фактора, подтвержденное также динамикой островоспалительных тестов, отражается в улучшении показателей функции эндотелия. Особой оценки требует факт развития лейкопении (нейтропении), присущий противоопухолевой терапии, поскольку окислительно-метаболическая функция нейтрофилов играет важную роль в функциональном состоянии эндотелия при различных заболеваниях [22, 23]. Значительная степень повышения ICAM-1/VCAM-1 у 100 пациентов с впервые выявленными индолентными

неходжкинскими лимфомами коррелировала с худшими показателями ответа на терапию и общей выживаемости ($p<0,002$), что еще раз доказывает прямую связь лимфо-пролиферативного заболевания и ДЭ [24].

Заключение

Изученная динамика маркеров прямого повреждения и дисфункции миокарда, показателей дисфункции эндотелия у пациентов с индолентными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии дает возможность по-новому оценивать значение ряда маркеров, а также позволяет высказывать предположения о новых факторах риска кардиоваскулярной токсичности и механизмах ее реализации. В связи с этим можно надеяться, что в ближайшем будущем это поможет своевременному выявлению и проведению полноценной профилактики данных осложнений.

Поддерживается «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

Статья поступила 30.09.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Davel AP, Wenceslau CF, Akamine EH, Xavier FE, Couto GK, Oliveira HT et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular and endocrine-metabolic diseases: an update. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2011;44(9):920–32. DOI: 10.1590/S0100-879X2011007500104
- Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017;37(9):e108–14. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309813
- Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J et al. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes: Part II: Clinical Trial Evidence (Acute Coronary Syndromes Through Renal Disease) and Future Directions. *Circulation*. 2006;114(25):2871–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655761
- Ferraro M, Gimeno E, Ble M, Subirana I, Gómez M, Díaz J et al. Usefulness of n-terminal brain natriuretic peptide levels and fresco scale for the prediction of anthracycline-induced cardiomyotoxicity in patients with hodgkin lymphoma. *Hematological Oncology*. 2017;35:174–5. DOI: 10.1002/hon.2438_35
- Gimeno E, Gómez M, González JR, Comín J, Alvarez-Larrán A, Sánchez-González B et al. NT-proBNP: A cardiac biomarker to assess prognosis in non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia Research*. 2011;35(6):715–20. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.01.018
- Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(9):1375–80. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.01.006
- Knudsen CW, Clopton P, Westheim A, Klemsdal TO, Wu AHB, Duc P et al. Predictors of Elevated B-Type Natriuretic Peptide Concentrations in Dyspneic Patients Without Heart Failure: An Analysis From the Breathing Not Properly Multinational Study. *Annals of Emergency Medicine*. 2005;45(6):573–80. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2005.01.027
- Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R et al. Renal Function, Congestive Heart Failure, and Amion-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement: Results From the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(1):91–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.08.051
- Melanson SEF, Laposata M, Camargo CA, Chen AA, Tung R, Krauser D et al. Combination of D-dimer and amino-terminal pro-B-type natriuretic Peptide testing for the evaluation of dyspneic patients with and without acute pulmonary embolism. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2006;130(9):1326–9. DOI: 10.1043/1543-2165(2006)130[1326:CODAAP]2.0.CO;2
- Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Indicator in Patients With Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2000;102(8):865–70. DOI: 10.1161/01.CIR.102.8.865
- Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(6):1328–33. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.015
- O'Donoghue M, Chen A, Baggish AL, Anwaruddin S, Krauser DG, Tung R et al. The Effects of Ejection Fraction on N-Terminal ProBNP and BNP Levels in Patients With Acute CHF: Analysis From the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Journal of Cardiac Failure*. 2005;11(5):S9–14. DOI: 10.1016/j.cardfail.2005.04.011
- Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Danilogorskaya Yu.A., Shchendrygina A.A. Structural and functional changes in capillary microcirculation in patients with cardiovascular diseases (arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure) observed during computer videocapillaroscopy. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2012;5(2):49–56. [Russian: Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилогорская Ю.А., Щендрыгина А.А. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторно-

- го русла на уровне капилляров у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), которые можно наблюдать в ходе компьютерной видеокапилляроскопии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012;5(2):49-56]
14. Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DTh, van Gessel AI, van Roon AM, van der Meer J et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *European Journal of Cancer*. 2004;40(5):701–6. DOI: 10.1016/j.ejca.2003.12.012
 15. Vaughn DJ, Palmer SC, Carver JR, Jacobs LA, Mohler ER. Cardiovascular risk in long-term survivors of testicular cancer. *Cancer*. 2008;112(9):1949–53. DOI: 10.1002/cncr.23389
 16. Blix ES, Husebekk A. Raiders of the lost mark – endothelial cells and their role in transplantation for hematologic malignancies. *Leukemia & Lymphoma*. 2016;57(12):2752–62. DOI: 10.1080/10428194.2016.1201566
 17. Zsary A, Szucs S, Keltai K, Pasztor E, Schneider T, Rosta A et al. Endothelin-1 and Cardiac Function in Anthracycline-treated Patients: A 1-year Follow-up: *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2004;44(Suppl 1):S372–5. DOI: 10.1097/01.fjc.0000166300.48561.07
 18. Koptev V.D., Pospelova T.I., Tsirendorzhev D.D. Functional state of vascular endothelium in patients with hematological malignancies before and after polychemotherapy. *Siberian journal of Oncology*. 2010;4:20–4. [Russian: Коптев В.Д., Пospelова Т.И., Цырендоржиев Д.Д. Функциональное состояние эндотелия сосудов у больных гемобластозами до и после полихимиотерапии. *Сибирский Онкологический Журнал*. 2010;4:20-4.]
 19. Fukuda Y. Clinical significance of serum CD44 measurement in malignant lymphoma. *The Kurume Medical Journal*. 2001;48(1):65–9. DOI: 10.2739/kurumemedj.48.65
 20. Syrigos KN, Salgami E, Karayiannakis AJ, Katirtzoglou N, Sekara E, Roussou P. Prognostic significance of soluble adhesion molecules in Hodgkin's disease. *Anticancer Research*. 2004;24(2C):1243–7. PMID: 15154654
 21. Yang J, Li W, He X, Zhang G, Yue L, Chai Y. VEGF Overexpression Is a Valuable Prognostic Factor for Non-Hodgkin's Lymphoma Evidence from a Systemic Meta-Analysis. *Disease Markers*. 2015;2015:786790. DOI: 10.1155/2015/786790
 22. Fox ED, Heffernan DS, Cioffi WG, Reichner JS. Neutrophils from critically ill septic patients mediate profound loss of endothelial barrier integrity. *Critical Care*. 2013;17(5):R226. DOI: 10.1186/cc13049
 23. Ajikumar A, Long MB, Heath PR, Wharton SB, Ince PG, Ridger VC et al. Neutrophil-Derived Microvesicle Induced Dysfunction of Brain Microvascular Endothelial Cells In Vitro. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(20):5227. DOI: 10.3390/ijms20205227
 24. Shah N, Cabanillas F, McIntyre B, Feng L, McLaughlin P, Rodriguez MA et al. Prognostic value of serum CD44, intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 levels in patients with indolent non-Hodgkin lymphomas. *Leukemia & Lymphoma*. 2012;53(1):50–6. DOI: 10.3109/10428194.2011.616611