

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

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

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, РАННИХ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ И ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ АГРЕССИВНОГО ТИПА НА ФОНЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Цель	Оценка динамики показателей окислительного стресса, маркеров повреждения и дисфункции миокарда у пациентов с лимфомами агрессивного типа на фоне противоопухолевой терапии.
Материал и методы	В исследование были включены 75 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями агрессивного типа. Основную группу составили 53 больных, которым в ходе исследования был проведен один курс противоопухолевой терапии, группу сравнения – 22 человека, еще не получивших ни одного курса специфического лечения. У пациентов обеих групп были определены тропонин I (TnI), высокочувствительный тропонин (hsTnI), протеин, связывающий жирные кислоты (H-FABP), N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), супероксиддисмутаза (SOD) и миелопероксидаза (MPO) исходно, а в основной группе – через 4 ч после введения противоопухолевых препаратов и по завершении курса. Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы всем больным были выполнены электрокардиография исходно и после курса противоопухолевой терапии, эхокардиография.
Результаты	После химиотерапии отмечено повышение уровней NT-proBNP, SOD, MPO ($30,670 \pm 15,367$ против $52,309 \pm 25,718$ пмоль/л; $1,61 \pm 0,135$ против $1,74 \pm 0,193$ ед/мл; $507,54 \pm 91,51$ против $742,3 \pm 49,01$ нг/мл соответственно). Полученные данные свидетельствуют об активации окислительного стресса на фоне проводимой противоопухолевой терапии, прогрессировании дисфункции миокарда, увеличении частоты эпизодов нарушения ритма.
Заключение	Результаты проведенного исследования позволили выделить NT-proBNP, MPO, SOD как важные показатели для определения группы пациентов с высоким риском развития кардиотоксичности в ходе противоопухолевого лечения.
Ключевые слова	Лимфома; противоопухолевая терапия; окислительный стресс; кардиотоксичность; супероксиддисмутаза; миелопероксидаза
Для цитирования	Antyufeeva O. N., Budanova D. A., Ilgisonis I. S., Gadaev I. Yu., Bochkarnikova O. V., Sokolova I. Ya. et al. Assessment of the Dynamics of Oxidative Stress Indicators and Early Markers of Myocardial Damage and Dysfunction in Patients With Aggressive Lymphoproliferative Diseases During of Anticancer Therapy. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(12):76–82. [Russian: Антюфеева О. Н., Буданова Д. А., Ильгисонис И. С., Гадаев И. Ю., Бочкарникова О. В., Соколова И. Я. и др. Оценка динамики показателей окислительного стресса, ранних маркеров повреждения и дисфункции миокарда у больных лимфопролиферативными заболеваниями агрессивного типа на фоне противоопухолевой терапии. <i>Кардиология</i> . 2020;60(12):76–82].
Автор для переписки	Антюфеева Ольга Николаевна. E-mail: olgaantyufeeva86@mail.ru

Возможности лечения больных онкологическими заболеваниями в последние десятилетия значительно возросли. Это связано с тем, что современная противоопухолевая терапия оказывает действие на очень сложные процессы жизнедеятельности злокачественных клеток. Вместе с этим неизбежно происходит и «побочное» нарушение метаболизма других органов, которое может реализоваться как во время лечения, так и через месяцы и даже годы. Такое положение привело к необходимости междисциплинарного наблюдения и даже лечения больных, получивших современную противоопухоле-

вую терапию и облучение. Становится актуальным создание интегральных отделений, объединяющих в совместной работе онкологов и врачей других специальностей. Первопроходцем в этом направлении стала кардиоонкология [1]. В настоящее время под наблюдение кардиологов все чаще попадают пациенты, перенесшие ранее химиотерапевтическое или лучевое лечение по поводу гематологических опухолей [2]. По данным ВОЗ (2019), заболеваемость и смертность от онкогематологических заболеваний составляют примерно 5%, основная доля которых приходится именно на лимфомы. Следует отме-

тить, что опухоли кроветворной ткани относятся к числу пяти самых распространенных опухолей человека, а у детей первых 5 лет жизни на их долю приходится около 30% случаев [3]. Еще важнее отметить, что во всем мире происходит неуклонный ежегодный рост числа впервые выявляемых больных лимфопролиферативными заболеваниями [4]. Одновременно с этим отмечается увеличение возраста пациентов, при котором диагностируются лимфомы, что обуславливает высокую коморбидность данной группы больных, в первую очередь, высокую частоту сопутствующей патологии сердца и кардиологических осложнений во время химиотерапевтического лечения. Терапевтические возможности при лимфопролиферативных заболеваниях быстро развиваются. Практически все современные схемы лечения включают несколько препаратов разного механизма действия. С сожалением приходится констатировать, что возникающее в ходе лечения лимфом кардиотоксическое действие свойственно практически всем используемым противоопухолевым препаратам (антрациклины, алкилирующие агенты, иммуномодуляторы, алкалоиды, ингибиторы протеосом и т.д.). Использование полихимиотерапии сопровождается снижением смертности от лимфопролиферативных заболеваний, однако одновременно приводит к увеличению количества сердечно-сосудистых осложнений. Немаловажным фактором является и то, что исследования кардиотоксичности при лимфомах малочисленны, и полученные результаты неоднозначны. Все изложенное послужило основанием для того, чтобы продолжить исследование кардиотоксического действия противоопухолевой терапии у больных, страдающих лимфопролиферативными заболеваниями, а также возможных механизмов его реализации.

Цель исследования

Изучение динамики маркеров прямого повреждения миокарда – тропонина I (TnI), высокочувствительного тропонина (hsTnI), белка, связывающего жирные кислоты сердечного типа (H-FABP) и N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), как одного из основных показателей дисфункции миокарда, на фоне проводимой химиотерапии у пациентов с агрессивными вариантами лимфом.

Материал и методы

В исследование были включены 75 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с верифицированным диагнозом лимфомы агрессивного типа. Диагноз устанавливали в соответствии с классификацией опухолей лимфоидной ткани ВОЗ (2017), на основании клинической симптоматики, данных гистологического и иммуногистохимического исследований костного мозга и доступного для биопсии

лимфатического узла, результатов мультиспиральной компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной компьютерной томографии. Все пациенты проходили обследование и лечение на базе гематологического отделения Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России. Основную группу составили 53 человека, которым был проведен 1 курс противоопухолевой терапии. В группу сравнения включили 22 пациентов, еще не получивших ни одного курса специфической терапии.

Тропонин I определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом при помощи тест-системы Troponin I (Humancardiac-specific) Enzyme immunoassay test kit. Высокочувствительный тропонин I определяли иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе ADVIA CENTAUR XP, тест-система TnI-Ultra, NT-proBNP – в сыворотке иммуноферментным методом, тест-система NT-proBNP, H-FABP – иммуноферментным методом при помощи тест-системы Human H-FABP ELISA Kit. Наряду с этим представляло интерес изучение некоторых механизмов реализации развития кардиотоксического действия. Учитывая, что, по многочисленным данным литературы, повреждение миокарда при различных его заболеваниях связано с окислительным стрессом, мы проводили мониторинг наиболее значимых показателей, характеризующих этот процесс, – супероксиддисмутазы (SOD) и миелопероксидазы (МПО). Миелопероксидазу и супероксиддисмутазу определяли иммуноферментным методом при помощи тест-систем Human MPO ELISA Kit и HumanSOD ELISA Kit. Все лабораторные исследования выполняли на базе Централизованной лабораторно-диагностической службы лабораторно-гемотрансфузиологического комплекса Клинического центра Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Представлялось важным оценить динамику этих показателей при противоопухолевой терапии у пациентов с агрессивными вариантами лимфом и в результате исследования попытаться выделить наиболее чувствительные маркеры раннего кардиотоксического действия. Вышеуказанные показатели определялись исходно у пациентов обеих групп, а в основной – также через 4 ч после введения противоопухолевых препаратов и по завершении курса химиотерапии. Наряду с определением тестируемых показателей проводили исследование островоспалительных тестов, липидного состава крови. Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы всем больным были выполнены электрокардиография, эхокардиография (ЭхоКГ) до химиотерапии и после проведенного курса, а также в группе контроля. Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программ Excel и Statistica 10. Данные таблиц представлены в виде средних величин и среднеквадратичных отклонений, а также абсолютного числа и процентного соотношения. Для статистической обработки результатов использовали параметрические и непараметрические методы. Различия сравниваемых величин считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Возрастная, половая характеристика исследуемых пациентов, нозологическая принадлежность, стадии заболевания по классификации Ann-Arbor подробно представлены в табл.1. Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту. Большинство пациентов составляли женщины старше 50 лет. По нозологической структуре в обеих группах преобладали пациенты с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) и лимфомой Ходжкина III и IV стадий болезней.

В обеих исследуемых группах пациентов оценивалось наличие факторов риска развития кардиотоксичности в ходе противоопухолевой терапии. К ним условно были отнесены индекс массы тела (ИМТ) $> 25 \text{ кг/м}^2$, курение, гиперхолестеринемия ($> 5,6 \text{ ммоль/л}$), гипертриглицеридемия ($> 1,7 \text{ ммоль/л}$), гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда в анамнезе, а также наличие сахарного диабета и хронической болезни почек – ХБП (табл. 2).

По нашему мнению, наличие анемии у пациента, получающего противоопухолевую терапию, не может не учитываться в оценке риска развития кардиотоксич-

ности, поскольку увеличивается чувствительность миокарда к повреждающим факторам. Среди обследованных нами пациентов анемия, соответствующая критериям ВОЗ, встречалась у 25% пациентов группы сравнения и у 43,7% пациентов основной группы на фоне лечения.

Все другие сопутствующие заболевания у пациентов обеих групп находились вне обострения и не могли влиять на исследуемые в работе показатели. В исследование не включали пациентов, недавно перенесших острую инфекцию (давностью менее 6 мес).

Поскольку неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему свойственно различным классам противоопухолевых препаратов, а монотерапия лимфо-пролиферативных заболеваний в настоящее время практически не проводится, в нашем исследовании оценивалось кардиотоксическое действие при различных схемах противоопухолевой терапии. Все пациенты основной группы включались в исследование на фоне химиотерапии по различным программам: R-CHOP – 23 (43,5%) человека, R-COP – 5 (8,7%) пациентов, CHOP – 5 (8,7%), ABVD – 11 (21,7%), BEACOPP – 9 (17,4%), где R – ритуксимаб, C – циклофосфамид, A/H – доксорубин, O – винкристин, P – преднизолон, E – этопозид, D – дакарбазин, B – блеомицин. Большинству пациентов проводились антрациклин-содержащие курсы противоопухолевой терапии. Суммарная доза ранее введенного доксорубина на момент включения в исследование в среднем составила $109,7 \pm 22 \text{ мг/м}^2$, медиана – 63 мг/м^2 , минимум – 0 мг/м^2 , максимум – 440 мг/м^2 , 95% доверительный интервал 64,2–155,2.

В основной группе изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) исходно были зафиксированы у 44 (82,6%) пациентов: признаки гипертрофии миокарда – у 16 (30,4%), нарушения ритма – у 30 (56,5%), из них синусовая арит-

Таблица 1. Основная характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика пациентов	Основная группа, число пациентов (%)	Группа сравнения, число пациентов (%)
Мужчины	9 (17,4)	4 (16)
Женщины	44 (82,6)	18 (84)
Возраст		
• моложе 30 лет	7 (13)	4 (16,5)
• 30–49 лет	14 (26)	4 (16,5)
• 50–69 лет	16 (30,5)	9 (41,6)
• > 70 лет	16 (30,5)	5 (25,4)
Средний возраст, годы	$53,8 \pm 4,1$	$55,3 \pm 5,3$
Лимфома Ходжкина	25 (47,8)	9 (41,6)
ДВККЛ	21 (39,2)	11 (50)
Т-клеточная лимфома	7 (13)	2 (8,4)
Стадия заболевания		
I	2 (4,3)	1 (4,5)
II	16 (30,4)	6 (27,3)
III	12 (21,7)	8 (36,4)
IV	23 (43,5)	7 (31,8)

ДВККЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома.

Таблица 2. Факторы риска развития кардиотоксичности и сопутствующая патология у пациентов, включенных в исследование

Характеристика пациентов	Основная группа, число пациентов (%)	Группа сравнения, число пациентов (%)
ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$	27 (52,2)	14 (61,5)
Курение	7 (13)	3 (15,4)
Гиперхолестеринемия	21 (39,1)	5 (23,1)
Гипертриглицеридемия	21 (39,1)	7 (30,8)
Повышение ЛОНП	21 (39,1)	3 (15,4)
Гипертоническая болезнь	23 (43,5)	12 (53,8)
Сахарный диабет	13 (25)	6 (25)
ХБП (стадии)		
I	12 (21,7)	4 (15,4)
II	37 (69,7)	11 (53,8)
III	2 (4,3)	4 (15,4)
IV	2 (4,3)	4 (15,4)

ИМТ – индекс массы тела; ЛОНП – липопротеины очень низкой плотности; ХБП – хроническая болезнь почек.

Таблица 3. Базовые показатели островоспалительных процессов у пациентов, включенных в исследование

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
СОЭ, мм/ч	21,7±3,96	20,15±5,23
СРБ, мг/дл	2,6±0,84	4,3±5,14
Альфа-2-глобулины, %	11,7±0,72	10,71±0,63
ЛДГ, ед/л	491,7±63,73	570,69±98,57

СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

мия – у 21 (39,1%), единичная наджелудочковая экстрасистолия – у 9 (17,4%), нарушения проводимости – у 11 (21,7%). В группе сравнения изменения на ЭКГ были зафиксированы у 17 (76,9%) пациентов: признаки гипертрофии миокарда – у 10 (46,2%), нарушения ритма – у 7 (30,8%), из них синусовая аритмия – у 2 (7,7%), единичная наджелудочковая экстрасистолия – у 3 (15,4%), единичная желудочковая экстрасистолия – у 2 (7,7%), нарушения проводимости – у 4 (15,4%). По данным ЭхоКГ, нарушений сократимости миокарда ни у одного пациента до противоопухолевой терапии выявлено не было, фракция выброса левого желудочка в среднем составила 62,86±0,94%.

В работе проводили также тесты по оценке островоспалительных процессов (табл. 3): СОЭ (2–20 мм/ч), С-реактивный белок (0–0,8 мг/дл), альфа-2-глобулины (5,1–11,8%), лактатдегидрогеназа (135–450 ед/л); в скобках указаны референсные значения.

Исходные уровни TnI, hsTnI, H-FABP, NT-proBNP, SOD и MPO представлены в табл. 4. Для каждого из показателей были определены референсные значения – TnI (до 1,5 нг/мл), hsTnI (до 0,78 нг/мл), H-FABP (до 1,6 нг/мл), NT-proBNP (до 5,8 пмоль/л), SOD (0,005–0,05 ед/мл), MPO (0,4–100 нг/мл).

Таблица 4. Исходные уровни изучаемых показателей у пациентов, включенных в исследование

Показатель	Основная группа (среднее значение, медиана)	Группа сравнения (среднее значение, медиана)
TnI, нг/мл	0,853±0,030,79	1,19±0,240,79
hsTnI, нг/мл	0,017±0,00,016	0,017±0,0010,016
H-FABP, нг/мл	1,835±0,2031,7	2,1±0,21,7
NT-proBNP, пмоль/л	30,7±15,47,1	18,5±6,510
SOD, ед/мл	1,61±0,1351,4	1,25±0,091,11
MPO, нг/мл	507,54±91,51383	342,3±49287

TnI – тропонин I; hsTnI – высокочувствительный тропонин; H-FABP – белок, связывающий жирные кислоты; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; SOD – супероксиддисмутаза; MPO – миелопероксидаза.

Важно отметить, что превышение исходных уровней TnI и hsTnI выявлено не было. Исходные уровни H-FABP, NT-proBNP, SOD и MPO превышали референсные значения у пациентов обеих групп.

В ходе исследования были получены следующие результаты. На фоне противоопухолевой терапии клинически значимой динамики по уровню как TnI, так и hsTnI, не выявлено. Их уровни за все время наблюдения находились в пределах референсных значений (табл. 5). Было определено снижение уровня H-FABP как по средним значениям, так и по медиане. Концентрация NT-proBNP в свою очередь повышалась на фоне противоопухолевого лечения. При оценке показателей окислительного стресса уровни MPO и SOD также повышались на фоне терапии.

Средние и медианные уровни С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, альфа-2-глобулинов, а также СОЭ на фоне противоопухолевой терапии снижались (табл. 6).

Таблица 5. Динамика исследуемых показателей на фоне противоопухолевой терапии

Показатель	До лечения	Через 4 ч после введения цитостатических препаратов	По завершении курса противоопухолевой терапии	p
TnI, нг/мл	0,853±0,038	0,841±0,044	0,857±0,057	0,789
hsTnI, нг/мл	0,017±0,000	0,017±0,000	0,017±0,001	0,480
H-FABP, нг/мл	1,835±0,203	1,775±0,185	1,748±0,231	0,037
NT-proBNP, пмоль/л	30,670±15,367	15,479±6,908	52,309±25,718	0,048
SOD, ед/мл	1,61±0,135	1,68±0,253	1,74±0,193	0,469
MPO, нг/мл	507,54±91,51	586,07±78,21	742,3±49,01	0,570

TnI – тропонин I; hsTnI – высокочувствительный тропонин; H-FABP – белок, связывающий жирные кислоты; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; SOD – супероксиддисмутаза; MPO – миелопероксидаза.

Таблица 6. Динамика островоспалительных показателей на фоне противоопухолевой терапии

Показатель	До лечения	По завершении курса противоопухолевой терапии	p
СОЭ, мм/ч	21,7±3,96	13,3±2,02	0,453
СРБ, мг/дл	2,6±0,84	2,0±0,59	0,657
Альфа-2-глобулины, %	11,7±0,72	11,2±0,52	0,021
ЛДГ, ед/л	491,7±63,73	391,7±23,56	0,165

СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

По результатам противоопухолевой терапии отмечалось повышение показателей атерогенеза в основной группе как по средним значениям, так и по медиане при сравнении с исходными данными: общий холестерин – $5,1 \pm 0,3$ и $5,9 \pm 0,4$ ммоль/л, триглицериды $1,6 \pm 0,2$ и $1,7 \pm 0,2$ ммоль/л, липопротеиды очень низкой плотности $0,8 \pm 0,1$ и $1,0 \pm 0,2$ ммоль/л, липопротеиды низкой плотности $3,0 \pm 0,2$ и $3,4 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно. Интерпретация выявленных изменений сложна, поскольку в исследовании участвовали пациенты с коморбидной патологией, и требуется дальнейшее детальное исследование, чтобы делать определенные выводы.

При оценке ЭКГ после цитостатической терапии у 6 (13%) пациентов основной группы развились эпизоды пароксизмов фибрилляции предсердий, у 20 (39,1%) появились диффузные изменения реполяризации желудочков при оценке сегмента ST, что не регистрировалось исходно. По завершении курса противоопухолевой терапии показатели ЭхоЭКГ оставались в пределах нормы.

Обсуждение

В результате проведенной работы не выявлено клинически значимой динамики уровней TnI и hsTnI. Их значения за все время исследования не выходили за пределы референсных. Известно, что в настоящее время тропонин расценивается как основной и наиболее изученный маркер повреждения миокарда. Отсутствие повышения его уровня в ходе нашего исследования можно отчасти объяснить низкой кумулятивной дозой используемого доксорубина, которая в среднем составила $109,7 \pm 22$ мг/м². По данным литературы, кардиотоксическое действие наиболее часто отмечается у пациентов, получивших общую дозу доксорубина за все курсы полихимиотерапии более 550 мг/м². Однако важно отметить, что мы не получили клинически значимой динамики по результатам определения уровня данных показателей и после курса полихимиотерапии. Можно утверждать, что за время исследования ни у одного пациента не выявлено признаков повреждения миокарда по динамике уровней TnI и hsTnI (с точностью до 99%).

На фоне полихимиотерапии выявлено снижение уровня Н-FABP как по средним значениям, так и по медиане. Впервые Н-FABP был выделен из поврежденного миокарда в 1988 г. J. F. Glatz и соавт. [5], после чего по результатам ряда исследований он был предложен в качестве маркера некроза кардиомиоцитов [6, 7]. Выявлено, что уровень Н-FABP диагностически значимо повышается в крови через 1–3 ч после повреждения миокарда и достигает максимальных значений через 6–8 ч, возвращаясь к норме через 12–24 ч. В ряде работ зафиксировано, что он превосходит по чувствительности миоглобин, а по специфичности уступает тропонину [8].

В ходе нашего исследования средние уровни Н-FABP были выше стандартных референсных значений в группе сравнения, чем исходно в основной группе ($2,1 \pm 0,2$ и $1,835 \pm 0,203$ нг/мл соответственно), но были существенно ниже порогового значения (более 8 нг/мл), которое является независимым фактором риска смерти и фатальных сердечно-сосудистых осложнений, что было продемонстрировано на большой когорте пациентов [9]. С учетом более высоких уровней Н-FABP в группе сравнения (у еще не леченных пациентов) и снижения их на фоне противоопухолевой терапии можно допустить предположение о самостоятельном влиянии лимфопролиферативного заболевания на уровень Н-FABP (минимальные очаги лимфопролиферации в сердце, в мягких тканях и мускулатуре), что требует дальнейшего изучения и подтверждения.

NT-proBNP – пептидный гормон, который продуцируется кардиомиоцитами желудочков сердца в ответ на избыточное механическое напряжение или перегрузку объемом его полостей. В кардиологической практике эти пептиды используются с 90-х годов XX века в диагностике и мониторинге хронической сердечной недостаточности [10]. При этом связь динамики уровня NT-proBNP с проведением противоопухолевой терапии изучена недостаточно. Установлено повышение концентрации NT-proBNP у пациентов, в лечении которых использовались антрациклины [11, 12]. Однако до настоящего времени не выработано единое мнение о возможности использования этого маркера с целью оценки и прогноза кардиотоксичности химиотерапии у онкогематологических больных, поскольку эти исследования малочисленны. В исследовании М. А. Fridrik и соавт. [13] с участием пациентов с ДВККЛ были получены результаты, свидетельствующие о возможности использования NT-proBNP в качестве раннего маркера дисфункции миокарда у больных лимфомами на фоне цитостатического лечения. Повышение уровня NT-proBNP предвещало снижение фракции выброса левого желудочка. В исследовании М. Р. Ferraro и соавт. [14] было выявлено, что у пациентов с ДВККЛ и уровнем NT-proBNP более 600 пг/мл был выше риск развития антрациклин-индуцированной токсичности почти в 4 раза на фоне противоопухолевой терапии. Кроме того, имеется большое количество исследований, подтверждающих прямую связь повышения уровня NT-proBNP с возрастом пациентов, тяжестью ХБП и наличием сахарного диабета, отчасти объясняя это развитием кардиоренального синдрома [15–17]. Анализируя наши результаты, также можно говорить о прогрессировании дисфункции миокарда на фоне противоопухолевой терапии, что подтверждается увеличением количества эпизодов нарушений ритма, реполяризации желудочков на ЭКГ. Таким образом, NT-proBNP служит важным показателем прогноза дис-

функции миокарда у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне противоопухолевой терапии. Оценка его динамики позволит выделить группу больных с высоким риском развития кардиотоксичности в ходе цитостатического лечения и своевременно принять меры по коррекции ее проявлений.

В ходе нашего исследования были получены результаты, свидетельствующие об активации окислительного стресса на фоне противоопухолевой терапии, что проявлялось увеличением уровней МРО и SOD. Наибольшее количество МРО продуцируется нейтрофилами, а также моноцитами, тканевыми макрофагами и эндотелиальными клетками. МРО является важной составной частью активности фагоцитов, обеспечивающей защиту организма путем активации окислительного стресса в ответ на повреждение тканей любой природы (бактериальное, вирусное, токсическое, аутоиммунное и т.д.) [18, 19]. В связи с этим в последние десятилетия изучается роль МРО при различных кардиологических заболеваниях [20]. По многочисленным данным литературы, МРО оказывает повреждающее действие непосредственно на миокард, увеличивая вероятность развития и прогрессирования сердечной недостаточности [21]. В исследовании E. Eleuteri и соавт. [22] выявлена прямая корреляция между уровнями МРО и NT-proBNP. Кроме того, доказана роль МРО в развитии дисфункции эндотелия, характеризующейся экспрессией различных провоспалительных цитокинов и протромботических факторов, инициирующих атерогенез, и прогнозировании риска развития кардиологических осложнений [23, 24]. Повышение уровня МРО как одного из основных показателей, характеризующих окислительный стресс, ком-

пенсаторно приводит к активации антиоксидантной защиты организма. Это проявляется повышением уровня SOD у пациентов на фоне противоопухолевой терапии, таким образом, сохраняется определенный баланс между про- и антиоксидантными системами в макрофагах и нейтрофилах. В литературе активно обсуждается роль SOD в регуляции интенсивности окислительного стресса при различных патологических процессах, включая воспалительные изменения различного происхождения, токсическое повреждение, анемию, дисфункцию эндотелия и атерогенез [25].

Заключение

Полученные нами результаты объясняют необходимость продолжения дальнейшего исследования влияния противоопухолевой терапии на сердечно-сосудистую систему у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Они позволяют пока выделить N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, а также миелопероксидазу и супероксиддисмутазу как возможные ранние маркеры для определения группы пациентов с лимфомами высокого риска развития кардиотоксичности в ходе противоопухолевого лечения и необходимости своевременного принятия мер по коррекции ее проявлений.

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

Статья поступила 06.10.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abe J, Sood AK, Martin JF. Editorial: Cardio-Oncology: From Bench to Bedside. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019;6:37. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00037
2. Snipelisky D, Park JY, Lerman A, Mulvagh S, Lin G, Pereira N et al. How to Develop a Cardio-Oncology Clinic. *Heart Failure Clinics*. 2017;13(2):347–59. DOI: 10.1016/j.hfc.2016.12.011
3. Harrison's principles of internal medicine. Chapter 104. P. 769–781. Jameson JL, editor -New York: McGraw-Hill Education;2018. - 1904 p. ISBN 978-1-259-64404-7
4. Bowzyk Al-Naeeb A, Ajithkumar T, Behan S, Hodson DJ. Non-Hodgkin lymphoma. *BMJ*. 2018;362:k3204. DOI: 10.1136/bmj.k3204
5. Glatz JF, van Bilsen M, Paulussen RJ, Veerkamp JH, van der Vusse GJ, Reneman RS. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochimica Et Biophysica Acta*. 1988;961(1):148–52. DOI: 10.1016/0005-2760(88)90141-5
6. Kalinichenko R.M., Kopylov F.Yu. Perspectives of heart-type fatty acid binding protein application in diagnostics of myocardial infarction. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2012;5(3):13–7. [Russian: Калиниченко Р.М., Копылов Ф.Ю. Перспективы применения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, в диагностике инфаркта миокарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012;5(3):13–7]
7. Hoffmann U, Espeter F, Weiß C, Ahmad-Nejad P, Lang S, Brueckmann M et al. Ischemic biomarker heart-type fatty acid binding protein (hFABP) in acute heart failure - diagnostic and prognostic insights compared to NT-proBNP and troponin I. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015;15(1):50. DOI: 10.1186/s12872-015-0026-0
8. Okamoto F, Sohmiya K, Ohkaru Y, Kawamura K, Asayama K, Kimura H et al. Human Heart-Type Cytoplasmic Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP) for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clinical Evaluation of H-FABP in Comparison with Myoglobin and Creatine Kinase Isoenzyme MB*. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2000;38(3):231–8. DOI: 10.1515/CCLM.2000.034
9. O'Donoghue M, de Lemos JA, Morrow DA, Murphy SA, Burows JL, Cannon CP et al. Prognostic Utility of Heart-Type Fatty Acid Binding Protein in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2006;114(6):550–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.641936
10. Matsumoto A, Hirata Y, Momomura S, Suzuki E, Yokoyama I, Sata M et al. Effects of exercise on plasma level of brain natriuretic peptide in congestive heart failure with and without left ventricular dysfunction. *American Heart Journal*. 1995;129(1):139–45. DOI: 10.1016/0002-8703(95)90054-3
11. Tan L-L, Lyon AR. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2018;20(7):55. DOI: 10.1007/s11936-018-0641-z

12. Lu X, Zhao Y, Chen C, Han C, Xue L, Xing D et al. BNP as a marker for early prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Oncology Letters*. 2019;18(5):4992–5001. DOI: 10.3892/ol.2019.10827
13. Fridrik MA, Jaeger U, Petzer A, Willenbacher W, Keil F, Lang A et al. Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *European Journal of Cancer*. 2016;58:112–21. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.004
14. Ferraro MP, Gimeno-Vazquez E, Subirana I, Gómez M, Díaz J, Sánchez-González B et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in diffuse large B-cell lymphoma: NT-proBNP and cardiovascular score for risk stratification. *European Journal of Haematology*. 2019;102(6):509–15. DOI: 10.1111/ejh.13234
15. Vasilkova V.M., Pchelin I.Yu., Bayrasheva V.K., Mokhort T.V., Naumenko E.P., Filiptsova N.A. Diagnostic and prognostic values of b-type natriuretic peptides and n-terminal fragment brain natriuretic peptides in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Juvenis Scientia*. 2018;2:4–8. [Russian: Василькова О.Н., Пчелин И.Ю., Байрашева В.К., Мохорт Т.В., Науменко Е.П., Филиппова Н.А. Клиническое значение уровней мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек. *Juvenis Scientia*. 2018;2:4–8]
16. Bruno G, Landi A, Barutta F, Ghezzi G, Baldin C, Spadafora L et al. N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide Is a Stronger Predictor of Cardiovascular Mortality Than C-Reactive Protein and Albumin Excretion Rate in Elderly Patients With Type 2 Diabetes: The Casale Monferrato population-based study. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2677–82. DOI: 10.2337/dc13-0353
17. Scheven L, de Jong PE, Hillege HL, Lambers Heerspink HJ, van Pelt LJ, Kootstra JE et al. High-sensitive troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide are associated with cardiovascular events despite the cross-sectional association with albuminuria and glomerular filtration rate. *European Heart Journal*. 2012;33(18):2272–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs163
18. Ruleva N.Yu., Zvyagintseva M.A., Dugin S.F. Myeloperoxidase: biological functions and clinical significance. *Modern high technology*. 2007;8:1–4. [Russian: Рулева Н.Ю., Звягинцева М.А., Дугин С.Ф. Миелопероксидаза: биологические функции и клиническое значение. *Современные наукоемкие технологии*. 2007;8:1–4]
19. Rocca G, Stefano A, Eleuteri E, Anzalone R, Magno F, Corrao S et al. Oxidative stress induces myeloperoxidase expression in endocardial endothelial cells from patients with chronic heart failure. *Basic Research in Cardiology*. 2009;104(3):307–20. DOI: 10.1007/s00395-008-0761-9
20. Ikitimur B, Karadag B. Role of myeloperoxidase in cardiology. *Future Cardiology*. 2010;6(5):693–702. DOI: 10.2217/fca.10.75
21. Reichlin T, Socrates T, Egli P, Potocki M, Breidhardt T, Arenja N et al. Use of Myeloperoxidase for Risk Stratification in Acute Heart Failure. *Clinical Chemistry*. 2010;56(6):944–51. DOI: 10.1373/clinchem.2009.142257
22. Eleuteri E, Di Stefano A, Ricciardolo FL, Magno F, Gnemmi I, Colombo M et al. Increased nitrotyrosine plasma levels in relation to systemic markers of inflammation and myeloperoxidase in chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2009;135(3):386–90. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.11.013
23. Brennan M-L, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ et al. Prognostic Value of Myeloperoxidase in Patients with Chest Pain. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(17):1595–604. DOI: 10.1056/NEJMoa035003
24. Podrez EA, Poliakov E, Shen Z, Zhang R, Deng Y, Sun M et al. A Novel Family of Atherogenic Oxidized Phospholipids Promotes Macrophage Foam Cell Formation via the Scavenger Receptor CD36 and Is Enriched in Atherosclerotic Lesions. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(41):38517–23. DOI: 10.1074/jbc.M205924200
25. Fukai T, Ushio-Fukai M. Superoxide Dismutases: Role in Redox Signaling, Vascular Function, and Diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011;15(6):1583–606. DOI: 10.1089/ars.2011.3999