

Соколова И. Я.¹, Муртузалиев Ш. М.¹, Кардовская С. А.², Щендрыгина А. А.¹, Маркин П. А.¹, Апполонова С. А.¹, Кулагина Т. Ю.³, Жигулина О. А.³, Хабарова Н. В.¹, Беленков Ю. Н.¹, Ильгисонис И. С.¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава РФ, Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», Москва, Россия

³ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», Москва, Россия

ИЗУЧЕНИЕ ПРОФИЛЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМАМИ НА ФОНЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Цель	Оценка динамики специфических биомаркеров кардиотоксичности, дисфункции эндотелия, фиброза, системного воспаления, морфофункциональных изменений миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с впервые диагностированными лимфомами на фоне 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ).
Материал и методы	В исследование включены 30 пациентов с впервые диагностированными лимфомами. Всем пациентам исходно и после 6 курсов ПХТ (6 мес) проводилась оценка лабораторных маркеров кардиотоксичности: N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), высокочувствительного тропонина I (вч-Тн I), эндотелина-1 (ЭТ-1), циркулирующего сердечного биомаркера ST-2, высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6); оценка структурно-функциональных параметров ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ).
Результаты	Динамика уровней NT-proBNP и вч-Тн I на фоне 6 курсов ПХТ не продемонстрировала статистически значимых изменений. При сравнении исходных значений и после 6 курсов ПХТ отмечено повышение медианных уровней ЭТ-1 (3,38 и 5,5 пг/мл соответственно; $p=0,438$) и ST-2 (12,21 и 26,75 нг/мл соответственно; $p=0,687$). Маркеры системного воспаления продемонстрировали достоверное снижение после 6 курсов ПХТ: медиана уровня СРБ снизилась с 15,2 до 0,72 мг/мл ($p=0,006$), медиана уровня ИЛ-6 – с 12,2 до 5,1 пг/мл ($p=0,034$). При оценке данных ЭхоКГ отмечена статистически значимая динамика ухудшения параметров диастолической функции ЛЖ (Е/А; Е/е' латеральный; Е/е' средний; индексированный объем левого предсердия; время изоволюмического расслабления). Установлена прямая корреляция умеренной силы между уровнем ЭТ-1 и временем изоволюмического расслабления исходно и после 6 курсов ПХТ соответственно ($r_1 = 0,387$, $p=0,047$ и $r^2 = 0,391$, $p=0,035$). Динамика систолической функции ЛЖ не выявлена.
Заключение	Проведенное исследование показало, что у пациентов с лимфоопролиферативными заболеваниями на фоне ПХТ не наблюдалось признаков кардиотоксичности согласно принятым критериям. Настоящее исследование впервые описывает и подчеркивает взаимосвязанность дисфункции эндотелия, профибротического статуса и диастолической дисфункции ЛЖ как проявлений кардиоваскулотоксичности у пациентов с лимфоопролиферативными заболеваниями. Целесообразно интегрированные стратегии профилактики и мониторинга кардиоваскулотоксичности ПХТ дополнить тщательной оценкой инструментальных параметров диастолической дисфункции для своевременной инициации/коррекции кардиопротективной терапии.
Ключевые слова	Кардиоонкология; кардиоваскулотоксичность; системное воспаление; дисфункция эндотелия; фиброз; диастолическая дисфункция; лимфомы
Для цитирования	Sokolova I.Ya., Murtuzaliev Sh.M., Kardovskaya S.A., Shchendrygina A.A., Markin P.A., Appolonova S.A. et al. Assessment of Specific Biomarkers' Profile and Structural, Functional Parameters of the Left Ventricle in Patients With Lymphomas Undergoing Antitumor Therapy. <i>Kardiologiya</i> . 2024;64(9):28–38. [Russian: Соколова И.Я., Муртузалиев Ш. М., Кардовская С.А., Щендрыгина А.А., Маркин П.А., Апполонова С.А. и др. Изучение профиля специфических биомаркеров и структурно-функциональных параметров левого желудочка у пациентов с лимфомами на фоне противоопухолевой терапии. <i>Кардиология</i> . 2024;64(9):28–38].
Автор для переписки	Соколова Ирина Яковлевна. E-mail: irinasokol64@mail.ru

Введение

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания остаются ведущими причинами смертности во всем мире [1]. Увеличение числа пациентов со стойкой ремиссией онкологического процесса вследствие развивающихся методов скрининга, ранней диагностики и эффективных стратегий лечения ассоциировано с ростом числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у данных пациентов согласно международным регистрам [2, 3]. Основной причиной такой тенденции служит проводимое противоопухолевое лечение, что способствовало появлению нового научно-клинического направления – кардиоонкологии.

Первые Клинические рекомендации по кардиоонкологии Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2022 г. систематизировали имеющиеся актуальные научные данные и обозначили пять основных категорий кардиоваскулотоксичности (КВТ) противоопухолевой терапии:

- 1) дисфункция сердца, связанная с противоопухолевой терапией (ДС-СПОТ);
- 2) миокардиты, ассоциированные с ингибиторами иммунных контрольных точек;
- 3) васкулотоксичность;
- 4) артериальная гипертензия;
- 5) нарушения ритма/проводимости сердца.

Среди указанных проявлений наиболее часто встречается ДС-СПОТ, критерии которой включают симптомную форму различной степени тяжести (клинические проявления сердечной недостаточности – СН) или бессимптомную дисфункцию миокарда (динамика фракции выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ, глобальной продольной деформации – ГПД ЛЖ, уровней биомаркеров – тропонина, мозгового натрийуретического пептида – МНУП) [4, 5].

Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) – гетерогенная по гистологическому происхождению группа злокачественных новообразований, составляющая около 3% в структуре всей онкопатологии в мире [6]. Распространенность лимфомы Ходжкина в Российской Федерации составляет 2,2 случая на 100 тыс. населения. Около 1,63% от общего числа онкологических заболеваний в российской популяции приходится на долю различных видов неходжкинских лимфом, что сопоставимо с мировой статистикой [7, 8].

Современный арсенал противолимфомной терапии основан на комбинации цитостатических, таргетных препаратов и/или иммунотерапевтических агентов, которые способствуют улучшению показателей достижения ремиссии и общей безрецидивной выживаемости [7]. Однако развитие КВТ, ассоциированной с проводимой/проведенной противоопухолевой терапией, служит одной из наиболее частых причин неонкологической смертности при длительном наблюдении за пациентами с ЛПЗ [9].

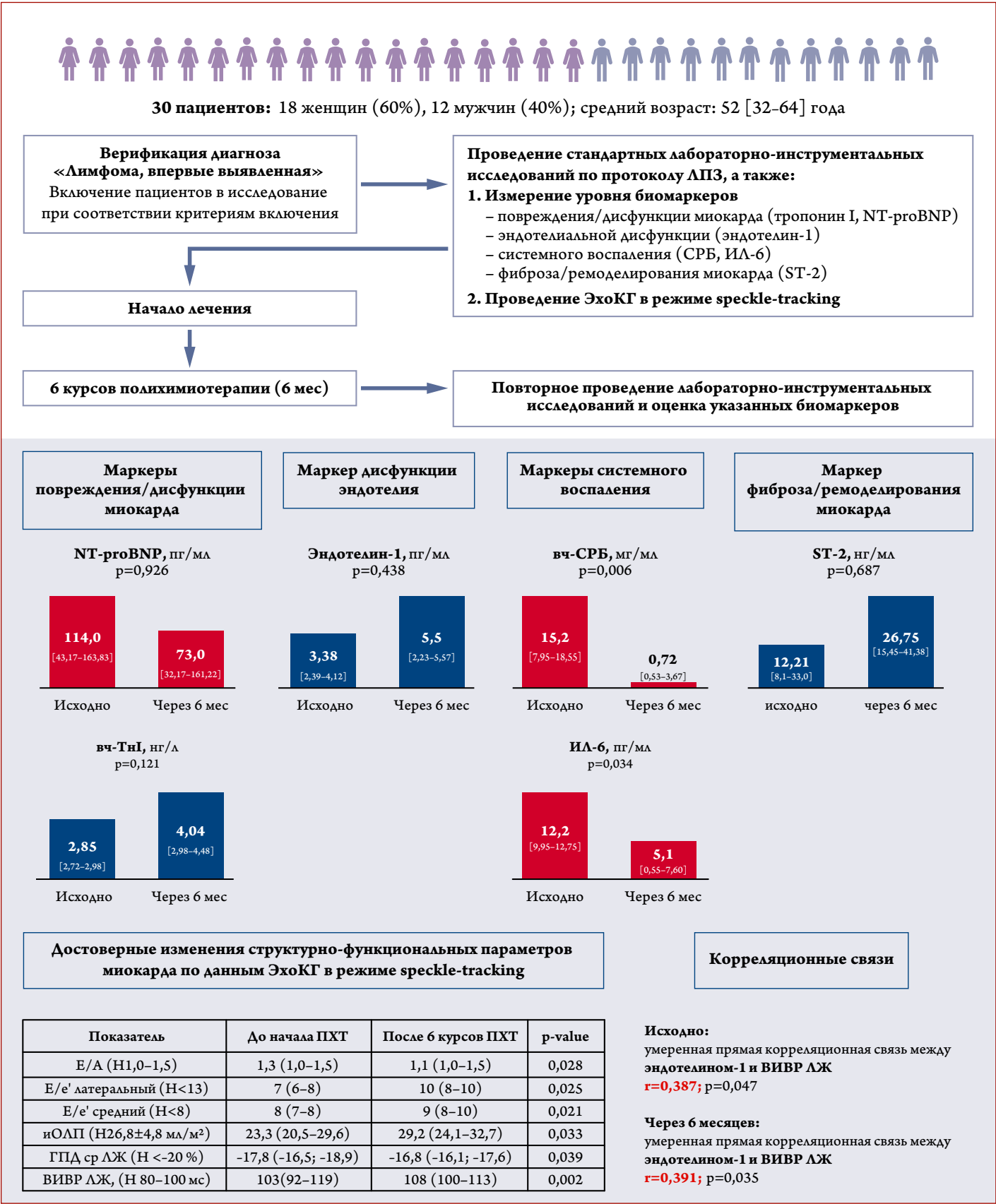
Традиционно используемые и доступные методы определения КВТ противоопухолевой терапии не позволяют выявлять ранние изменения миокарда, эндотелия. Так, применяемый в настоящее время в клинической практике метод оценки морфофункционального состояния миокарда 2D-эхокардиография (ЭхоКГ) позволяет определять гемодинамически значимое нарушение систолической и/или диастолической функций ЛЖ, однако имеет широкую вариабельность показателей (до 10%) [10]. Рекомендованные маркеры КВТ – МНУП, его N-концевой предшественник (NT-proBNP) и высокочувствительный тропонин (вч-Тн I/T) – не всегда имеют достаточную информативность при ранней оценке поражения сердца и сосудов, что критически важно при мониторинге ССО противоопухолевых препаратов [11].

Тенденция к широкому применению ЭхоКГ с оценкой деформации миокарда с помощью отслеживания движения пятен серой шкалы (speckle-tracking) дала возможность выявлять ранние изменения миокарда, в частности, функциональные нарушения субэндокардиальных продольно ориентированных волокон, наиболее подверженных ишемии. Это позволяет верифицировать субклиническую дисфункцию кардиомиоцитов посредством измерения параметра ГПД ЛЖ [12, 13].

Одними из основополагающих условий для развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) рассматривают хроническое системное малоинтенсивное воспаление, дисфункцию эндотелия (ДЭ) [14]. В исследовании SANTOS доказано статистически значимое снижение частоты развития ССО на фоне активного подавления провоспалительных реакций [15]. В связи с этим проводится все больше клинических исследований для поиска специфических и чувствительных биомаркеров указанных процессов. В качестве потенциально эффективных прогностических маркеров рассматривается множество субстратов. Например, параметры воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок – вч-СРБ, интерлейкин-6 – ИЛ-6) продемонстрировали высокую прогностическую значимость в отношении развития/прогрессирования ССЗ [16–20]. Известно также, что в качестве потенциальных маркеров тяжести ССЗ, как первичных, так и возникших на фоне противоопухолевой терапии, рассматриваются маркеры ДЭ (эндотелин-1 – ЭТ-1) и ремоделирования/фиброза миокарда (растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном-2, – ST-2) [21–24].

Таким образом, актуальным представляется исследование динамики маркеров системного воспаления, ДЭ и фиброза миокарда, а также морфофункциональных изменений миокарда, по данным ЭхоКГ в режиме speckle-tracking, для ранней оценки ССО у пациентов с ЛПЗ на фоне 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ). Полученные результаты могут быть использованы для оптимизации

Центральная иллюстрация. Изучение профиля специфических биомаркеров и структурно-функциональных параметров левого желудочка у пациентов с лимфомами на фоне противоопухолевой терапии



ВИВР – время изоволюмического расслабления; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; вч-Тн I – высокочувствительный тропонин I; ГПД – глобальная продольная деформация; ИЛ-6 – интерлейкин-6; иОЛП – индексированный объем левого предсердия; ЛПЗ – лимфопролиферативное заболевание; ЛЖ – левый желудочек; ПХТ – полихимиотерапия; ЭхоКГ – эхокардиография; NT-proBNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (N-концевой пропептид натрийуретического гормона); ST-2 – suppression of tumorigenicity 2 (растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2).

ции стратификации исходного кардиоонкологического риска, выбора кардиопротективных стратегий, верификации ранних (субклинических) форм КВТ у пациентов с ЛПЗ на фоне противоопухолевого лечения.

Цель

Оценить динамику рекомендованных маркеров кардиотоксичности (NT-proBNP, вч-Тн I), маркеров ДЭ (ЭТ-1), фиброза (ST-2), системного воспалительного ответа (вч-СРБ, ИЛ-6) и морфофункциональных изменений миокарда ЛЖ у пациентов с впервые диагностированными лимфомами на фоне 6 курсов программной ПХТ.

Материал и методы

В проспективное одноцентровое нерандомизированное дескриптивное исследование включены 30 пациентов – мужчины и женщины старше 18 лет с впервые установленным диагнозом ЛПЗ (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы) на основании диагностических критериев, регламентированных актуальными российскими клиническими рекомендациями [7].

Основные критерии не включения: наличие другого онкологического заболевания, противоопухолевого лечения в анамнезе; ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность (СН); эпизоды острого нарушения мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атаки в течение 3 мес до начала исследования; другие хронические неинфекционные заболевания в стадии декомпенсации.

Набор пациентов проведен на базе гематологического отделения Университетской клинической больницы № 1 Сеченовского Университета в период с сентября 2020 г. по февраль 2022 г. Исследование проводилось в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета. Всеми пациентами до момента включения в исследование подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Согласно дизайну исследования пациенты были обследованы по протоколу на момент верификации онкогематологического диагноза (1-я контрольная точка) и через 6 мес, что соответствовало 6 курсам программной ПХТ (2-я контрольная точка). Выбор срока последней обусловлен общепринятым протоколом оценки эффективности большинства индукционных режимов противоопухолевой терапии у пациентов с ЛПЗ, во время которого не предполагается коррекция лечения; рекомендованным сроком мониторинга КВТ большинства режимов противоопухолевой терапии согласно Клиническим рекомендациям по кардиоонкологии ЕОК 2022 г. [4]. При проведении исследования исключенных из протокола пациентов не зарегистрировано.

Всем пациентам проведены стандартное лабораторно-инструментальное обследование по протоколу ведения пациентов с ЛПЗ [7], а также специальные лабораторные исследования. В качестве последних с помощью иммуноферментного анализа определены рекомендованные маркеры кардиотоксичности (NT-proBNP, вч-Тн I, «Вектор-Бест», Нижний Новгород, Россия), маркер фиброза миокарда (ST-2, «Critical Diagnostics», США), маркеры ДЭ (ЭТ-1, «Human Endothelin-1 ELISA Kit», США) и системного воспалительного ответа (вч-СРБ, «Human hsCRP ELISA Kit», Китай; ИЛ-6, «Human IL-6 ELISA Kit», Китай). В качестве специфического инструментального метода проведена трансторакальная ЭхоКГ с оценкой ГПД ЛЖ методом speckle-tracking: аппарат экспертного класса VIVID E95 («GE Company», США) с мультиматричным датчиком M5Sc-D 1,4–4,6 МГц с одновременной регистрацией одного отведения электрокардиограммы на мониторе ультразвукового сканера; частота кадров серошальных 2D-изображений не менее 40 кадров/мин; оценку деформации миокарда проводили с помощью программы Automated Function Imaging (AFI) с возможностью ручной корректировки.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы SPSS Statistics для операционной системы MacOS. Количественные показатели представлены в виде средних величин и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и интерквартильного размаха (Me [25-й процентиль; 75-й процентиль]) в зависимости от вида распределения данных. Определение вида распределения данных проведено с помощью метода Гаусса – «колокольной кривой». При сравнении средних величин показателей с нормальным распределением использован парный критерий Стьюдента для связанных выборок. При сравнении медиан показателей с распределением, отличным от нормального, использовали критерий Вилкоксона. Полученные результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей), с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении, отличном от нормального).

Результаты

Медиана возраста пациентов составила 52 [36; 64] года; в выборке преобладали женщины – 60% ($n=18$) от числа включенных в исследование. На основании морфологического и иммуногистохимического исследования у 26,7% ($n=8$) пациентов установлен диагноз лимфомы Ходжкина, у 73,3% ($n=22$) – один из вариантов неходжкинских лимфом.

Таблица 1. Распределение основных факторов риска развития ССЗ у пациентов с ЛПЗ на момент верификации онкогематологического диагноза

Фактор риска	До начала ПХТ
Возраст, годы Ме [25%; 75%]	52 [36; 64]
Пол, n (%)	
М	12 (40,0)
Ж	18 (60,0)
ИМТ, кг/м ² Ме [25%; 75%] (норма 18,5–25,0)	24,7 [22,1; 28,2]
ППТ, м ² (М±SD)	1,94±0,21
Ожирение, n (%)	5 (16,7)
Курение, n (%)	9 (30,0)
СД 2-го типа, n (%)	4 (13,3)
Дислипидемия, n (%)	5 (16,7)
Артериальная гипертензия, n (%)	11 (36,7)
1-я степень	6 (20)
2-я степень	3 (10)
3-я степень	2 (6,67)
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	7 (23,3)
Шкала SCORE, %	1,9

В зависимости от распространенности по системе стадирования Ann-Arbor у 6,7% (n=2) больных заболевание было выявлено на I стадии, у 26,6% (n=8) – на II стадии, у 23,3% (n=7) – на III стадии и у 43,3% (n=13) ЛПЗ было диагностировано на IV, распространенной стадии заболевания.

Основные факторы риска развития ССЗ у пациентов на момент верификации ЛПЗ представлены в таблице 1.

Пациентам с ЛПЗ проводилось специфическое лечение стандартными курсами ПХТ. Преимущественно проводились антрациклинсодержащие курсы (26 пациентов – 86,7%): R-СНОР у 18 (60%) пациентов по поводу неходжкинских лимфом, АВВД у 4 (13,3%) и ВЕАСОРР-14 у 4 (13%) больных для лечения лимфомы Ходжкина. Неантрациклиновые курсы проводились больным с неходжкинскими лимфомами: R-CVP у 3 (10%) и RB у 1 (3,3%). Средняя кумулятивная доза антрациклиновых антибиотиков после 3 курсов составила 300 [285; 360] мг, после 6 курсов – 570 [555; 585] мг, что соответствует критериям кардиотоксической дозы [4].

До начала ПХТ всем пациентам был определен исходный кардиоонкологический риск согласно первым Клиническим рекомендациям по кардиоонкологии ЕОК 2022 г. [4]: у 50% (n=15) пациентов кардиоонкологический риск определялся как низкий, у 43,3% (n=13) – как промежуточный и только у 6,7% (n=2) – как высокий. У большинства больных по результатам оценки исходного сердечно-сосудистого статуса и кардиоонкологического риска не было абсолютных показаний к инициации и/или коррекции исходной кардиальной, гиполипидемической терапии.

Таблица 2. Изменения используемой кардиальной терапии у исследуемых пациентов в динамике

Класс препаратов	Число пациентов, принимающих препараты указанных групп, n (%)		p
	до начала ПХТ	после 6 курсов ПХТ	
Ингибиторы АПФ/БРА	8 (26,7)	22 (73,3)	<0,001
Бета-адреноблокаторы	3 (10)	18 (60)	0,005
Статины	2 (6,7)	13 (43,3)	0,003
Сахароснижающие препараты	4 (13,3)	10 (33,3)	0,043
БМКК	4 (13,3)	12 (40)	0,014
Тиазидные диуретики	6 (20)	17 (56,7)	0,003

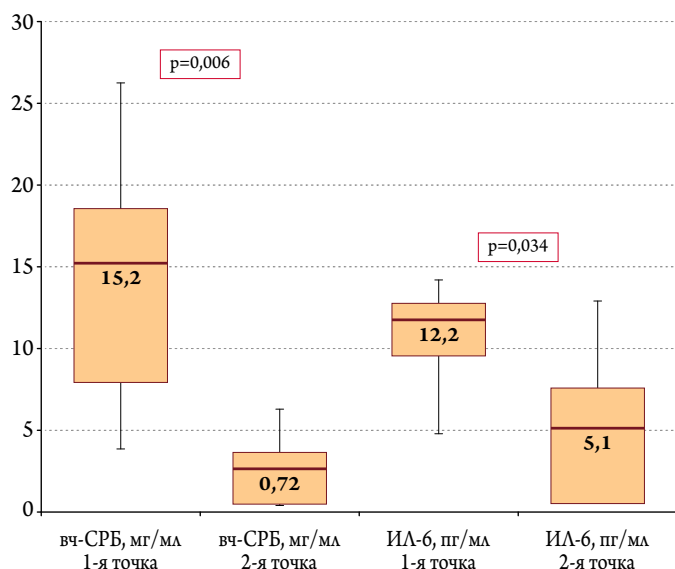
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов.

После 6 курсов ПХТ при оценке динамики основных факторов риска развития ССЗ было отмечено увеличение среднего уровня артериального давления (АД) у пациентов как с исходной артериальной гипертензией (АГ), так и без нее. Так, исходно АГ была диагностирована у 36,7% (n=11) пациентов. Однако после 6 курсов ПХТ, несмотря на постоянную коррекцию антигипертензивной терапии, повышение АД определялось у 83,3% (n=25) пациентов (p=0,001), что потребовало коррекции терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/блокаторами рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторами, блокаторами медленных кальциевых каналов, тиазидными диуретиками. Кроме того, на фоне ПХТ отмечалось развитие дислипидемии и/или нарушения толерантности к глюкозе у пациентов без исходных метаболических нарушений, что потребовало инициации терапии статинами и/или сахароснижающими препаратами. В таблице 2 представлены данные об исходной кардиальной терапии пациентов и ее изменения на фоне 6 курсов ПХТ.

После 6 курсов ПХТ не отмечено иных форм клинических проявлений КВТ (симптомная СН, ишемические осложнения, нарушения ритма и проводимости и др.).

Результаты оценки специальных показателей белков острой фазы воспаления вч-СРБ и ИЛ-6 на фоне специфического лечения статистически значимо снизились на 95,3 и 58,2% соответственно (рис. 1). Медиана концентрации вч-СРБ составила 15,2 [7,95; 18,55] мг/мл на момент 1-й контрольной точки и 0,72 [0,53; 3,67] мг/мл после 6 курсов ПХТ (p=0,006) (норма 0,5–10 мг/мл). Медиана концентрации ИЛ-6 составила 12,20 [9,95; 12,75] пг/мл при манифестации ЛПЗ и 5,10 [0,55; 7,60] пг/мл после 6 курсов ПХТ (p=0,034) (норма <5 пг/мл).

При оценке динамики рекомендованных маркеров КВТ определено, что уровень показателя дисфункции миокарда NT-proBNP снизился, составив 114,0 [43,17; 163,83] и 73,00 [32,17; 161,22] пг/мл (p=0,926) (норма

Рисунок 1. Динамика показателей специальных биомаркеров острой фазы воспаления на фоне полихимиотерапии

На рисунке представлены данные вч-СРБ и ИЛ-6 в 1-й точке (исходно) и во 2-й точке (после 6 курсов ПХТ). вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин-6.

< 125 пг/мл) до и после ПХТ соответственно. Обратную тенденцию продемонстрировал уровень вч-Тн I, составив 2,85 [2,72; 2,98] и 4,04 [2,98; 4,48] нг/л исходно и после 6 курсов ПХТ соответственно (p=0,121) (норма <1 нг/л).

Таблица 3. Динамика морфофункциональных изменений миокарда по результатам трансторакальной ЭхоКГ на фоне полихимиотерапии

Показатель	До начала ПХТ	После 6 курсов ПХТ	p
КДР ЛЖ, см (норма 4,3–5,1)	4,7 [4,3; 5,0]	4,7 [4,5; 5,2]	0,270
КСР ЛЖ, см (норма 2,8–3,8)	3,1 [2,9; 3,2]	3,1 [2,9; 3,4]	0,718
тЗС ЛЖ, см (норма ≤1,0) М±SD	0,9±0,1	1,0±0,1	0,470
тМЖП ЛЖ, см (норма ≤1,0) М±SD	0,98±0,1	1,0±0,1	0,087
иКДО, мл/м² (норма 35–75)	46 [38; 45]	49 [41; 56]	0,407
иКСО, мм/м² (норма 12–30)	17 [14; 18]	17 [16; 20]	0,497
ФВ ЛЖ, % (норма ≥55)	61 [59; 63]	60 [58; 65]	0,777
Е/А (норма 1,0–1,5)	1,3 [1,0; 1,5]	1,1 [1,0; 1,5]	0,028
Е/е' септальный (норма <15)	9 [8; 10]	10 [9; 11]	0,075
Е/е' латеральный (норма <13)	7 [6; 8]	10 [8; 10]	0,025
Е/е' средний (норма <8)	8 [7; 8]	9 [8; 10]	0,021
иОЛП, мл/м² (норма 26,8±4,8)	23,3 [20,5; 29,6]	29,2 [24,1; 32,7]	0,033
ГПД ЛЖ, % (норма <–20)	–17,8 [–16,5; –18,9]	–16,8 [–16,1; –17,6]	0,039
Циркулярная деформация, % (норма –20,9 – –27,8)	–14,1 [–11,3; –16,5]	–12,4 [–11,4; –16,3]	0,542
Продольная деформация, % (норма –35,1 – –59,0), М±SD	–45,66±16,91	–47,09±17,21	0,417
ВИВР ЛЖ, мс (норма 80–100)	103 [92; 119]	108 [100; 113]	0,002

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, если не указано иное – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]. ЭхоКГ – эхокардиография; ПХТ – полихимиотерапия; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ЛЖ – левый желудочек; тЗС – толщина задней стенки; тМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; Е/А – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока; Е/е' – отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана; иОЛП – индексированный объем левого предсердия; ГПД ЛЖ – глобальная продольная деформация левого желудочка; ВИВР – время изоволюмического расслабления.

Исходно медиана концентрации ST-2 составила 12,21 [8,1; 33,0] нг/мл и повысилась после 6 курсов ПХТ до 26,75 [15,45; 41,38] нг/мл (p=0,687) (норма <35 нг/мл). Повышение было также продемонстрировано и у маркера ДЭ – ЭТ-1, составив 3,38 [2,39; 4,12] и 5,5 [2,23; 5,57] пг/мл до и после ПХТ соответственно (p=0,438) (норма 0,7–5,0 пг/мл).

При анализе параметров ЭхоКГ на фоне 6 курсов ПХТ статистически значимого снижения ФВ ЛЖ в исследуемой группе не выявлено. Однако продемонстрировано наличие достоверных изменений показателей диастолической дисфункции (ДД) миокарда (Е/А, Е/е' латеральный, Е/е' средний, индексированный объем левого предсердия). Результаты трансторакальной ЭхоКГ с оценкой ГПД ЛЖ с использованием метода speckle-tracking представлены в таблице 3.

При оценке ключевого инструментального показателя кардиотоксичности проведенной противоопухолевой терапии – ГПД ЛЖ – выявлено статистически значимое снижение его медианы на 5,5% от исходного значения, что, согласно актуальным Клиническим рекомендациям по кардиоонкологии ЕОК 2022 г., не соответствует критериям бессимптомной кардиотоксичности. Клинических проявлений симптомной кардиотоксичности также не отмечено.

Кроме того, в процессе исследования выявлено достоверное увеличение медианы времени изоволюмического

расслабления (ВИВР) ЛЖ, характеризующее развитие признаков диастолической дисфункции (ДД) на фоне ПХТ у пациентов исследуемой группы ($p=0,002$). Более того, в ходе корреляционного анализа концентрации маркера ЭТ-1 в обеих контрольных точках продемонстрированы статистически значимые прямые взаимосвязи умеренной силы с параметром ВИВР: $r_1 = 0,387$ ($p=0,047$) и $r_2 = 0,391$ ($p=0,035$) для 1-й и 2-й контрольных точек соответственно. Иных достоверных корреляций между изучаемыми лабораторными маркерами и параметрами ЭхоКГ в настоящем исследовании не выявлено.

Обсуждение

Мировой опыт ведения пациентов с ЛПЗ демонстрирует, что главными причинами низкой выживаемости, не связанными с прогнозом и характером течения лимфом, являются ССО. У таких пациентов могут иметься ССЗ в «нативном» состоянии до начала терапии ЛПЗ с дальнейшей тенденцией к усугублению на фоне специфического лечения. Напротив, часто регистрируются случаи первичной манифестации ССЗ на фоне кардиоваскулотоксичной противоопухолевой терапии [25]. Результаты крупного метаанализа D.J. Воупе и соавт. [26] продемонстрировали, что пациенты как с лимфомой Ходжкина, так и с неходжкинскими лимфомами в отдаленном периоде наблюдения имели более высокий риск смерти от ССЗ по сравнению с общей популяцией: в 7,3 и 5,35 раза соответственно.

Роль хронического малоинтенсивного системного воспаления доказана как в патогенезе ССЗ, так и онкогенезе [27, 28]. Однако остается малоизученным влияние данного процесса на развитие КВТ у пациентов после ПХТ. Продолжается активное изучение предикторной роли различных воспалительных маркеров в отношении развития ССО на фоне онкологических заболеваний [29].

При оценке динамики специфических для настоящего исследования провоспалительных параметров (вч-СРБ, ИЛ-6) определено статистически значимое снижение их концентрации, что, наиболее вероятно, ассоциировано с проведением ПХТ: уменьшение опухолевой нагрузки, использование высоких доз глюкокортикостероидов в протоколах большинства курсов ПХТ. Вероятно, исходно высокие уровни маркеров острой фазы воспаления связаны с непосредственными патогенетическими особенностями ЛПЗ и, как следствие, не могут быть рассмотрены в качестве предикторов развития КВТ на фоне ПХТ [30, 31]. Данные литературы подтверждают снижение уровня циркулирующих белков острой фазы на фоне специфической ПХТ при других онкологических заболеваниях [18, 32].

В ходе оценки рекомендованных маркеров повреждения (вч-Тн I) и дисфункции (NT-proBNP) миокарда достоверных изменений, соответствующих критериям бес-

симптомной кардиотоксичности, не получено [4]. Такие результаты, наиболее вероятно, связаны с отсутствием исходно значимых ССЗ, наличием рациональной кардиопротективной терапии у исследуемых пациентов. Несмотря на проводимую антигипертензивную терапию, в ходе исследования увеличилось число эпизодов манифестации нестабильности АД или усугубления исходно имеющейся АГ, что можно рассматривать в качестве проявления васкулотоксичности ПХТ [4]. Наиболее вероятной причиной развития указанных изменений следует рассматривать используемые в большинстве режимов ПХТ препараты глюкокортикостероидов. Однако нельзя исключать влияние и других специфических агентов (винкристина/винбластин, этопозид, циклофосфамид, доксорубин), у которых описаны потенциальные механизмы васкулотоксичности [4].

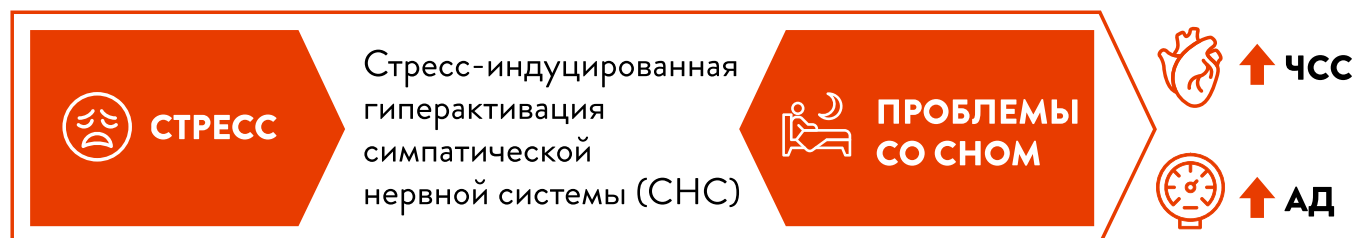
Согласно первым Клиническим рекомендациям по кардиоонкологии ЕОК 2022 г., ключевым критерием определения ДС-СПОТ служит снижение ФВ ЛЖ на 10% и/или ГПД ЛЖ $>15\%$ от их исходных значений [4]. По результатам исследования показано отсутствие статистически значимой динамики ФВ ЛЖ на фоне ПХТ, тогда как разница медиан ГПД ЛЖ в 1-й и 2-й контрольных точках соответствовала 5,5%, что свидетельствует об отсутствии истинной бессимптомной ДС-СПОТ на фоне 6 курсов ПХТ.

Известно, что многие действия потенциально кардиоваскулотоксичных химиопрепаратов (например, антрациклинов) ассоциированы с повреждением эндотелия посредством инициации окислительного стресса, воспаления и прямого токсического действия на эндотелиоциты [33]. Повышение уровня ЭТ-1 в представленном исследовании может свидетельствовать о развитии ДЭ на фоне ПХТ в данной группе больных. Это подтверждается в ряде других исследований, изучавших развитие ДЭ на фоне лечения онкологического заболевания [34, 35]. В экспериментальной работе С. Galán-Arriola и соавт. [36] продемонстрировано, что лечение препаратами группы антрациклинов может привести к значительному и необратимому повреждению эндотелия, в частности, коронарного микроциркуляторного русла, задолго до развития клинически выраженной КВТ.

Известно, что фактор ST-2 выделяется экстрацеллюлярной тканью миокарда в ответ на провоспалительные, профиброзные стимулы [37]. Выявленное в данном исследовании повышение уровня ST-2 после 6 курсов ПХТ может указывать на возможную активацию профибротических процессов миокарда в ответ на потенциально кардиоваскулотоксичную противоопухолевую терапию как результат прямого цитотоксического действия. В мировой литературе представлены данные о повышении уровня ST-2 и его умеренной положительной корреляции с уровнем тропонина Т ($r=0,48$; $p<0,001$) по-

57% ЖИТЕЛЕЙ СТРАНЫ ИСПЫТАЛИ СТРЕСС ЗА ПОСЛЕДНИЕ ПОЛГОДА, ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОПРОСА ВЦИОМ¹

ПРИ ЭТОМ 53% РОССИЯН ИСПЫТЫВАЮТ ПРОБЛЕМЫ СО СНОМ И НЕДОСЫПАЮТ²



НАЧАЛО АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ (ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ) ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗНАЧЕНИЯХ АД, ИЗМЕРЕННОГО В МЕДИЦИНСКОМ УЧРЕЖДЕНИИ³



ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ АД ДЛЯ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ^{3,4}:

* при хорошей переносимости



АД <130/80 мм рт. ст. — у пациентов 18–65 лет без ХБП*;



АД ~130–139/70–79 мм рт. ст. >65 лет или с ХБП в любом возрасте;



Каждый шаг терапии 2–4 недели, необходимо обеспечить **достижение целевого АД в течение 3 месяцев.**

АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ПОМ — поражение органов-мишеней, опосредованное артериальной гипертензией. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/687>.

1. Электронный источник данных: <https://lenta.ru/news/2022/07/25/stress/?ysclid=ldvlulcc9k413234358> (дата обращения 05.12.2023). 2. Электронный источник данных: <https://lenta.ru/news/2019/11/>. 3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/62_2. Дата доступа 05.12.2023. 4. 2018 ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension European Heart Journal (2018) 00, 1–98. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз»

Информация предоставлена исключительно для медицинских и фармацевтических работников

сле лечения антрациклинсодержащими курсами ПХТ больных раком молочной железы [38]. В исследовании G. Huang и соавт. [39] установлены статистически значимые корреляции среднего уровня ST-2 и ФВ ЛЖ ($r = -0,51$; $p = 0,008$), и E/e' ($r = 0,37$; $p = 0,035$) после 6 мес ПХТ по поводу рака молочной железы ($n = 175$). Исследователи также сообщали о возможном использовании ST-2 в качестве независимого предиктора изменений ФВ ЛЖ с чувствительностью 73% и специфичностью 79% [39]. До сих пор отсутствуют достоверные сообщения по оценке динамики ST-2 у пациентов с ЛПЗ на фоне противоопухолевого лечения.

В ходе оценки результатов исследования отмечено статистически значимое ухудшение показателей диастолической функции ЛЖ: E/A , ВИВР ЛЖ, E/e' латеральный, E/e' средний, индексированный объем левого предсердия. В совокупности полученные изменения параметров ЭхоКГ свидетельствуют о развитии ДД миокарда ЛЖ на фоне 6 курсов ПХТ у пациентов с ЛПЗ. Исследование V. Calabrese и соавт. [40] по оценке диастолической функции у онкологических пациентов ($n = 80$, из них с неходжкинскими лимфомами $n = 17$, антрациклинсодержащий курс R-CHOP) через 1 нед после окончания ПХТ показало развитие ДД 1-го типа у 17,5% при сохраненной ФВ ЛЖ (вне зависимости от динамики уровней NT-proBNP, TnI). J. M. Serrano и соавт. показали развитие ДД ЛЖ у 57,6% больных раком молочной железы ($n = 100$) в течение 1 года на фоне антрациклинсодержащей ПХТ [41]. H. Rashid и соавт. [42] также выявили у онкологических пациентов ($n = 80$), получавших потенциально кардиотоксичную ПХТ, развитие клинически значимой ДД (1-й тип – у 27,5%, 2-й тип – у 3,8%) через 6 мес после начала лечения. Однако метаанализ, опубликованный в 2021 г., с участием около 900 больных раком молочной железы без исходных ССЗ, получавших антрациклинсодержащие курсы ПХТ, демонстрирует, что при оценке диастолической функции имеются лишь умеренные ранние изменения E/A в отсутствие статистически значимых изменений других, более чувствительных параметров [43]. Разнородность представленных данных объясняет необходимость дальнейшего изучения ДД как проявления КВТ противоопухолевой терапии.

Наблюдаемые в настоящем исследовании повышение уровней ЭТ-1 и ST-2, а также ремоделирование миокарда по диастолическому варианту позволяют рассматривать ДД как проявление КВТ противоопухолевой терапии у пациентов с ЛПЗ, основными механизмами которой являются ДЭ и процессы фиброобразования. Выявленная статистически значимая положительная корреляция между уровнем ЭТ-1 и ВИВР ЛЖ может отражать роль ДЭ в развитии высокого диастолическо-

го напряжения ЛЖ в фазе изоволюмии [44]. Известно, что ST-2 подавляет кардиопротекторные эффекты ИЛ-33, действуя как рецептор-приманка, приводя к усугублению процессов воспаления, фиброобразования [38]. L. Seliger и соавт. [45] в своей работе ($n = 3350$) подтвердили, что более высокие уровни ST-2 ассоциированы с развитием субклинической ДД (отношение шансов 2,16; 95% доверительный интервал 1,49–3,14). В основе указанных изменений может лежать как прямое цитотоксическое действие противоопухолевых агентов, так и васкулотоксическое их действие ввиду значительного увеличения числа пациентов с нестабильностью АД в процессе лечения.

Ограничения исследования

Отсутствие иных достоверных корреляций при анализе исследуемых лабораторных и инструментальных параметров, вероятно, связано с ограниченным числом пациентов, включенных в исследование. Внутригрупповое сравнение пациентов по исходному риску кардиоваскулотоксичности также представляет особый интерес, однако небольшое число пациентов не позволяет провести достоверное сравнение. Требуется проведение дальнейших исследований по данной теме с участием большего числа больных.

Заключение

Понимание патофизиологических механизмов кардио- и васкулотоксичности противоопухолевой терапии имеет важное значение для выбора корректной стратегии ведения онкологических пациентов до, во время и после лечения. Настоящее исследование впервые описывает и подчеркивает взаимосвязанность дисфункции эндотелия, профибротического статуса и диастолической дисфункции левого желудочка как проявлений кардиоваскулотоксичности у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Использование специфических молекул (эндотелин-1, ST-2) в качестве биомаркеров кардиоваскулотоксичности представляется перспективным для дальнейшего изучения. Целесообразно интегрированные стратегии профилактики и мониторинга кардиоваскулотоксичности противоопухолевой терапии дополнить тщательной оценкой инструментальных параметров диастолической дисфункции для своевременной инициации/коррекции кардиопротективной терапии.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 04.08.2024

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459–544. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1
2. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3
3. Wang L, Wang F, Chen L, Geng Y, Yu S, Chen Z. Long-term cardiovascular disease mortality among 160 834 5-year survivors of adolescent and young adult cancer: an American population-based cohort study. *European Heart Journal*. 2021;42(1):101–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa779
4. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2022;43(41):4229–361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244
5. Belenkov Yu.N., Ilgisonis I.S., Kirichenko Yu.Yu., Murtuzaliev Sh.M. Cardio-oncology today: digest of the first European clinical guidelines (2022). *Kardiologiya*. 2023;63(7):3–15. [Russian: Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С., Кириченко Ю.Ю., Муртузалиев Ш.М. Кардионкология сегодня: анализ первых европейских клинических рекомендаций 2022 года. *Кардиология*. 2023;63(7):3-15]. DOI: 10.18087/cardio.2023.7.n2445
6. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). - М.: P.A. Herzen MS-RI branch of the FSBI 'NMIC of Radiology' MH RF; 2021. - 252p. [Russian: Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2021. - 252с.]. ISBN 978-5-85502-268-1
7. Poddubnaya I.V., Savchenko V.G., Abdurakhmanov D.T., Abuzarova G.R., Ageeva T.A., Alekseev S.M. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphatic proliferative diseases. Av. at: <https://rusoncohem.ru/klinrec/klin-rekomendatsii-limfoproliferativnykh-zabolevaniy>. 2018. [Russian: Поддубная И.В., Савченко В.Г., Абдурахманов Д.Т., Абузарова Г.Р., Агеева Т.А., Алексеев С.М. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. 2018. Доступно на: <https://rusoncohem.ru/wp-content/uploads/2019/02/Rossii-skie-klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-limfoproliferativnykh-zabolevaniy-2018.pdf>]
8. Cronin KA, Ries LAG, Edwards BK. The surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program of the National Cancer Institute. *Cancer*. 2014;120(Suppl 23):3755–7. DOI: 10.1002/cncr.29049
9. Bryne A, Lambert J, Yellon D, Walker M, Sivabalasingham S, Ghosh AK. Cardio-oncology Issues in Lymphoma Patients. *Israel Medical Association journal*. 2022;24(3):159–64. PMID: 35347928
10. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(1):77–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.035
11. Fomina E.V., Kardovskaya S.A., Budanova D.A., Markin P.A., Appolonova S.A., Lishuta A.S. et al. Changes of myocardial dysfunction and injury biomarkers over chemotherapy for multiple myeloma: difficulties in laboratory data interpretation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(5):425–34. [Russian: Фомина Е.В., Кардовская С.А., Буданова Д.А., Маркин П.А., Апполонова С.А., Лешута А.С. и др. Динамика биомаркеров дисфункции и повреждения миокарда на фоне химиотерапии множественной миеломы: трудности интерпретации лабораторных данных. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(5):425-34]. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-2955
12. Lee W-H, Liu Y-W, Yang L-T, Tsai W-C. Prognostic value of longitudinal strain of subepicardial myocardium in patients with hypertension. *Journal of Hypertension*. 2016;34(6):1195–200. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000903
13. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25 Pt A):2751–68. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.073
14. Tocchetti CG, Ameri P, De Boer RA, D'Alessandra Y, Russo M, Sorriento D et al. Cardiac dysfunction in cancer patients: beyond direct cardiomyocyte damage of anticancer drugs: novel cardio-oncology insights from the joint 2019 meeting of the ESC Working Groups of Myocardial Function and Cellular Biology of the Heart. *Cardiovascular Research*. 2020;116(11):1820–34. DOI: 10.1093/cvr/cvaa222
15. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
16. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *The Lancet*. 2010;375(9709):132–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61717-7
17. DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ, McEvoy JW, Budoff MJ, Blumenthal RS et al. An Analysis of Calibration and Discrimination Among Multiple Cardiovascular Risk Scores in a Modern Multiethnic Cohort. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(4):266–75. DOI: 10.7326/M14-1281
18. Fomina E.V., Kardanova S.A., Bochkarnikova O.V., Murtuzaliev Sh.M., Appolonova S.A., Markin P.A. et al. Assessment of systemic inflammation activity, myocardial structure and functional features, their relationship in patients with multiple myeloma, receiving bortezomib therapy. *Kardiologiya*. 2023;63(10):29–38. [Russian: Фомина Е.В., Карданова С.А., Бочкарникова О.В., Муртузалиев Ш.М., Апполонова С.А., Маркин П.А. и др. Изучение активности системного воспаления и структурно-функционального состояния миокарда, их взаимосвязь у пациентов с множественной миеломой на фоне бортезомибсодержащей противоопухолевой терапии. *Кардиология*. 2023;63(10):29-38]. DOI: 10.18087/cardio.2023.10.n2489
19. Su J-H, Luo M-Y, Liang N-, Gong S-X, Chen W, Huang W-Q et al. Interleukin-6: A Novel Target for Cardio-Cerebrovascular Diseases. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:745061. DOI: 10.3389/fphar.2021.745061
20. Guthrie GJK, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC. Does interleukin-6 link explain the link between tumour necrosis, local and systemic inflammatory responses and outcome in patients with colorectal cancer? *Cancer Treatment Reviews*. 2013;39(1):89–96. DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.07.003
21. Daka B, Olsson J, Larsson CA, Hellgren MI, Råstam L, Jansson P-A et al. Circulating concentrations of endothelin-1 predict coronary heart disease in women but not in men: a longitudinal observational study in the Vara-Skövde Cohort. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015;15(1):146. DOI: 10.1186/s12872-015-0141-y
22. Jankowich M, Choudhary G. Endothelin-1 levels and cardiovascular events. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2020;30(1):1–8. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.01.007
23. Zhang J, Chen Z, Ma M, He Y. Soluble ST2 in coronary artery disease: Clinical biomarkers and treatment guidance. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:924461. DOI: 10.3389/fcvm.2022.924461

24. Zhang T, Xu C, Zhao R, Cao Z. Diagnostic Value of sST2 in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:697837. DOI: 10.3389/fcvm.2021.697837
25. McCaw L, Shi Y, Wang G, Li Y-J, Spaner DE. Low Density Lipoproteins Amplify Cytokine-signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia Cells. *EBioMedicine*. 2017;15:24–35. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.11.033
26. Boyne DJ, Mickle AT, Brenner DR, Friedenreich CM, Cheung WY, Tang KL et al. Long-term risk of cardiovascular mortality in lymphoma survivors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Medicine*. 2018;7(9):4801–13. DOI: 10.1002/cam4.1572
27. Steven S, Frenis K, Oelze M, Kalinovic S, Kuntic M, Bayo Jimenez MT et al. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:7092151. DOI: 10.1155/2019/7092151
28. Ballerini P, Contursi A, Bruno A, Mucci M, Tacconelli S, Patrignani P. Inflammation and Cancer: From the Development of Personalized Indicators to Novel Therapeutic Strategies. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:838079. DOI: 10.3389/fphar.2022.838079
29. Joolharzadeh P, Rodriguez M, Zaghlool R, Pedersen LN, Jimenez J, Bergom C et al. Recent Advances in Serum Biomarkers for Risk Stratification and Patient Management in Cardio-Oncology. *Current Cardiology Reports*. 2023;25(3):133–46. DOI: 10.1007/s11886-022-01834-x
30. Gholiha AR, Hollander P, Glimelius I, Hedstrom G, Molin D, Hjalgrim H et al. Revisiting IL-6 expression in the tumor microenvironment of classical Hodgkin lymphoma. *Blood Advances*. 2021;5(6):1671–81. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003664
31. Zhu M, Ma Z, Zhang X, Hang D, Yin R, Feng J et al. C-reactive protein and cancer risk: a pan-cancer study of prospective cohort and Mendelian randomization analysis. *BMC Medicine*. 2022;20(1):301. DOI: 10.1186/s12916-022-02506-x
32. Lust JA, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Witzig TE, Moon-Tasson LL, Dinarello CA et al. Reduction in C-reactive protein indicates successful targeting of the IL-1/IL-6 axis resulting in improved survival in early stage multiple myeloma. *American Journal of Hematology*. 2016;91(6):571–4. DOI: 10.1002/ajh.24352
33. Han X, Zhou Y, Liu W. Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy. *npj Precision Oncology*. 2017;1(1):31. DOI: 10.1038/s41698-017-0034-x
34. Terwoord JD, Beyer AM, Gutterman DD. Endothelial dysfunction as a complication of anti-cancer therapy. *Pharmacology & Therapeutics*. 2022;237:108116. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108116
35. Kirichenko Yu.Yu., Ilgisonis I.S., Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Naymann Yu.I., Lyamin A.M. et al. The effect of chemotherapy on endothelial function and microcirculation in patients with gastric cancer. *Kardiologiya*. 2020;60(2):89–95. [Russian: Кириченко Ю.Ю., Ильгисонис И.С., Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Найманн Ю.И., Лямин А.М. и др. Влияние полихимиотерапии на функцию эндотелия и микроциркуляцию у больных раком желудка. *Кардиология*. 2020;60(2):89–95]. DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n908
36. Galán-Arriola C, Vilchez-Tschischke JP, Lobo M, López GJ, De Molina-Iracheta A, Pérez-Martínez C et al. Coronary microcirculation damage in anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovascular Research*. 2022;118(2):531–41. DOI: 10.1093/cvr/cvab053
37. Pascual-Figal DA, Pérez-Martínez MT, Asensio-Lopez MC, Sanchez-Más J, García-García ME, Martínez CM et al. Pulmonary Production of Soluble ST2 in Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(12):e005488. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005488
38. Frères P, Bouznad N, Servais L, Josse C, Wenric S, Poncin A et al. Variations of circulating cardiac biomarkers during and after anthracycline-containing chemotherapy in breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2018;18(1):102. DOI: 10.1186/s12885-018-4015-4
39. Huang G, Zhai J, Huang X, Zheng D. Predictive value of soluble ST-2 for changes of cardiac function and structure in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Medicine*. 2018;97(38):e12447. DOI: 10.1097/MD.00000000000012447
40. Calabrese V, Menna P, Annibali O, Armento G, Carpino A, Cerchiaro E et al. Early Diastolic Dysfunction after Cancer Chemotherapy: Primary Endpoint Results of a Multicenter Cardio-Oncology Study. *Chemotherapy*. 2018;63(2):55–63. DOI: 10.1159/000486761
41. Serrano JM, Gonzalez I, Del Castillo S, Muniz J, Morales LJ, Moreno F et al. Diastolic Dysfunction Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Incidence and Predictors. *The Oncologist*. 2015;20(8):864–72. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0500
42. Rashid H, Rashid A, Mattoo A, Guru FR, Mehvish S, Kakroo SA et al. Left ventricular diastolic function and cardiotoxic chemotherapy. *The Egyptian Heart Journal*. 2024;76(1):45. DOI: 10.1186/s43044-024-00476-4
43. Mincu RI, Lampe LF, Mahabadi AA, Kimmig R, Rassaf T, Totzeck M. Left Ventricular Diastolic Function Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Patients with Breast Cancer without Previous Cardiac Disease—A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(17):3890. DOI: 10.3390/jcm10173890
44. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschöpe C et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC: Heart failure*. 2016;4(4):312–24. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.007
45. Seliger SL, Ginsberg E, Gottdiener J, Christenson R, DeFilippi C. Soluble ST2 and galectin-3 are associated with subclinical diastolic dysfunction in older adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(12):A769. DOI: 10.1016/S0735-1097(14)60769-5