

© Коллектив авторов, 2022
УДК 616-006.441
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17091>
ISSN – 2073-8137

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА, ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМАМИ

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

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

IMPACT OF ANTICANCER THERAPY ON THE DYNAMICS OF MYOCARDIAL DAMAGE MARKERS, INDICATORS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH LYMPHOMAS

Antyufeeva O. N., Budanova D. A., Ilgisonis I. S., Belenkov Yu. N.,
Ershov V. I., Gadaev I. Yu., Bochkarnikova O. V., Sokolova I. Ya.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Federation

Проведена оценка динамики TnI, hs-cTnI, H-FABP, NT-proBNP, SOD, MPO, VCAM у 105 пациентов с впервые выявленными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии. Данные показатели были определены исходно (Т1), через 6 часов после введения антрациклинов (Т2) и по завершении курса лечения (Т3). Структурно-функциональное состояние мелких сосудов оценено методом пальцевой фотоплетизмографии (ФПГ). В процессе ПХТ выявлено достоверное повышение уровня NT-proBNP; достоверное снижение уровня VCAM; тенденция к снижению уровня H-FABP; повышение уровней MPO и SOD исходно с тенденцией к их снижению в процессе лечения, оставаясь при этом выше референтных значений; улучшение состояния сосудистой стенки микроциркуляторного русла по результатам проводимой ФПГ. Полученные данные свидетельствуют о прогрессировании дисфункции миокарда на фоне противоопухолевой терапии и об активации ОС при относительном улучшении функции эндотелия. Выявлена наибольшая чувствительность NT-proBNP для оценки кардиотоксического действия ПХТ с первых этапов лечения. Результаты динамики уровней H-FABP, VCAM, MPO, SOD могут свидетельствовать также о вероятном участии и самого ЛПЗ в развитии ЭД и ОС у данных пациентов.

Ключевые слова: лимфома, противоопухолевая терапия, кардиотоксичность, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, биомаркеры

The study was carried out to assess the dynamics of TnI, hs-cTnI, H-FABP, NT-proBNP, SOD, MPO, VCAM in 105 patients with newly diagnosed lymphomas during of anticancer therapy. These indicators were evaluated initially (T1), 6 hours after the administration of anthracyclines (T2), after treatment course conclusion (T3). The structural and functional state of small vessels were determined by digital photoplethysmography (PPG). During PCT specific changes were observed: a significant increase in the level of NT-proBNP; significant decrease in the VCAM level; a downward tendency for H-FABP; an increase in MPO and SOD levels initially with a downward tendency during treatment, remaining above the reference values; improvement of microvasculature wall state due to PPG results. The obtained data has indicated the progression of myocardial dysfunction during antitumor therapy, activation of OS, and relative improvement in endothelial function. The study revealed the highest sensitivity for NT-proBNP in assessing the cardiotoxic effect of PCT from the first stages of treatment. The results of the dynamics of H-FABP, VCAM, MPO, SOD levels may also indicate the probable participation of LPD itself in the development of ED and OS in these patients.

Keywords: lymphoma, antitumor therapy, cardiotoxicity, endothelial dysfunction, oxidative stress, biomarkers

Для цитирования: Антюфеева О. Н., Буданова Д. А., Ильгисонис И. С., Беленков Ю. Н., Ершов В. И., Гадаев И. Ю., Бочкарникова О. В., Соколова И. Я. ВЛИЯНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА, ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМАМИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(4):379-384.
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17091>

For citation: Antyufeeva O. N., Budanova D. A., Ilgisonis I. S., Belenkov Yu. N., Ershov V. I., Gadaev I. Yu., Bochkarnikova O. V., Sokolova I. Ya. IMPACT OF ANTICANCER THERAPY ON THE DYNAMICS OF MYOCARDIAL DAMAGE MARKERS, INDICATORS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH LYMPHOMAS. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(4):379-384. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17091> (In Russ.)

ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИЛ-1, ИЛ-6 – интерлейкин-1, интерлейкин-6
 ИО – индекс окклюзии
 ЛДГ – лактатдегидрогеназа
 ЛПЗ – лимфопролиферативные заболевания
 ОС – окислительный стресс
 ПХТ – полихимиотерапия
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 СРБ – С-реактивный белок
 Т1, Т2, Т3 – диагностические точки 1, 2, 3
 ФНО-2 – фактор некроза опухоли-2
 ФПГ – фотоплетизмография
 ЭД – эндотелиальная дисфункция
 АСС – Американский колледж кардиологов
 АНА – Американская кардиологическая ассоциация

ESC – Европейское общество кардиологов
 H-FABP – белок, связывающий жирные кислоты, сердечного типа
 hs-cTnI – высокочувствительный тропонин I
 MPO – миелопероксидаза
 NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида
 RI – индекс отражения
 sICAM-1 – растворимая молекула клеточной адгезии 1-го типа
 sE-selectin – селектин
 SOD – супероксиддисмутаза
 TnI – тропонин I
 VCAM – сосудистая молекула клеточной адгезии

Новые возможности лечения лимфопролиферативных заболеваний позволяют полноценно оценивать прогноз данной группы пациентов. Включение в программы терапии современных противоопухолевых препаратов привело к увеличению продолжительности жизни больных с лимфомами [1]. Однако при дальнейшем наблюдении отмечен рост сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших химиотерапевтическое или лучевое лечение [2]. Важную роль в этом играет кардиотоксическое действие, свойственное в различной степени всем классам используемых химиопрепаратов [3]. Изучение механизмов реализации кардиоваскулотоксичности, возможностей ранней диагностики, профилактики и своевременной терапии является задачей нового клинического и научного направления – кардиоонкологии [4]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) и окислительный стресс (ОС) – доказанные патогенетические факторы развития кардиальной патологии, в том числе у кардиоонкологического пациента [5, 6]. В связи с этим можно предполагать, что их реализация в процессе химиотерапии у пациентов с лимфомами способствует повышению риска развития сердечно-сосудистых событий в дальнейшем. Все вышеизложенное явилось основанием для продолжения детального исследования кардиотоксического действия полихимиотерапии (ПХТ) у больных лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ).

Целью работы было изучение динамики показателей маркеров повреждения миокарда, отражающих развитие кардиотоксичности на начальных этапах проводимой противоопухолевой терапии, а также показателей окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции как наиболее известных патогенетических механизмов развития миокарда и сосудистой стенки.

Материал и методы. Данное исследование было проведено на базе гематологического отделения университетской клинической больницы № 1. Работа является продолжением исследований, проводимых на кафедре, и содержит большую выборку пациентов с лимфомами как индолентного, так и агрессивного типа течения болезни [7, 8]. В исследование включались больные с впервые верифицированным диагнозом лимфопролиферативного заболевания в возрасте от 18 до 75 лет и отсутствием в анамнезе данных о проведении химио- и/или лучевой терапии по поводу злокачественного новообразования другой локализации или другой онкогематологической патологии. Критериями не включения являлись острая сердечно-сосудистая патология (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром); нарушения ритма и проводимости, требующие выполнения кардиоверсии или имплантации искусственного водителя ритма; любой гемодинами-

ческий фенотип хронической сердечной недостаточности; острая почечная недостаточность; значимое нарушение функции печени; обострение хронических obstructивных заболеваний легких тяжелой или крайне тяжелой степени; тромбоэмболия легочной артерии; острое нарушение мозгового кровообращения; острые инфекционные заболевания, развившиеся менее чем за 3 месяца до включения в работу.

В исследовании приняли участие 105 пациентов с впервые выявленными различными типами лимфом. Средний возраст больных составил $58,4 \pm 2,59$ года. Диагноз лимфопролиферативного заболевания устанавливался в соответствии с критериями классификации ВОЗ «Опухоли гемопозитической и лимфоидной тканей, 2017 года» (клиническая картина, данные компьютерной томографии и/или позитронно-эмиссионной компьютерной томографии, гистологическое и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга и/или лимфатического узла). Всем пациентам проводились курсы ПХТ согласно «Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению лимфопролиферативных заболеваний 2018 года».

В процессе исследования изучались уровни следующих специфических лабораторных показателей: тропонин I (TnI), высокочувствительный тропонин I (hs-cTnI), белок, связывающий жирные кислоты, сердечного типа (H-FABP), N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), сосудистая молекула клеточной адгезии (VCAM), супероксиддисмутаза (SOD), миелопероксидаза (MPO).

Согласно дизайну исследования проводилась оценка вышеуказанных параметров до начала ПХТ (Т1). Изучалась их динамика: через 6 часов после введения антрациклиновых антибиотиков (если они входили в программу лечения) оценивались показатели повреждения миокарда, ОС (Т2); после завершения курса ПХТ (Т3) проводилась оценка всех вышеуказанных маркеров. Среднее время наблюдения – 10 дней.

Для определения уровня лабораторных показателей использовались иммуноферментный и иммунохемилюминисцентный методы. Лабораторный анализ проводился в условиях Межклинической биохимической лаборатории централизованной лабораторно-диагностической службы лабораторно-гемотрансфузиологического комплекса клинического центра Сеченовского Университета.

Для оценки состояния структурно-функциональных изменений сосудистого русла, включая микроциркуляцию, проводилась неинвазивная пальцевая фотоплетизмография с использованием аппарата «Ангиоскан-01» (Ангиоскан, Россия) до и после проведенного курса ПХТ. Исследовались следующие параметры: индекс окклюзии (ИО), характеризующий функциональное состояние артериол, индекс отражения (RI), свидетельствующий о структурных изменениях сосудов микроциркуляторного русла.

При статистической обработке результатов исследования использовались параметрические и непараметрические методы. Нормальность распределения признаков оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении для оценки межгрупповых различий количественных показателей для связанных выборок применяли парный критерий Стьюдента, при ненормальном – критерий Вилкоксона, для определения взаимосвязи между исследуемыми показателями – корреляционный анализ с применением критериев Пирсона и Спирмена. Дисперсионный анализ использовался для оценки значимости влияния различных факторов на динамику исследуемых маркеров при помощи критериев Хи-квадрат и Краскела – Уоллиса. Статистически значимыми считали различия сравниваемых показателей при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета Statistica 10 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение. Результаты первичных измерений и динамика исследуемых лабораторных показателей на фоне ПХТ представлены в таблице 1. Исходные значения маркеров прямого повреждения миокарда находились в пределах нормальных значений. В процессе одного курса ПХТ статистически значимой динамики этих параметров выявлено не было ни в точке T2, ни после окончания курса ПХТ (T3) у всей группы исследуемых.

Таблица 1

**Динамика исследуемых биомаркеров (M±m)
на фоне проведения курса ПХТ**

Показатель (единицы измерения, норма)	T1 n=105	T2 n=93	T3 n=105	p
Тропонин I (T1, нг/мл, 0,03–50)	0,889± 0,049	0,826± 0,031	0,853± 0,035	p^{T2-T1} 0,461 p^{T3-T2} 0,584 p^{T3-T1} 0,484
Высокочувствительный тропонин I (hs-cTnI, нг/мл, 0,006–50)	0,023± 0,006	0,016± 0,002	0,017± 0,003	p^{T2-T1} 0,550 p^{T3-T2} 0,480 p^{T3-T1} 1,0
Белок, связывающий жирные кислоты, сердечного типа (H-FABP, нг/мл, до 0–15)	1,823± 0,117	1,657± 0,153	1,598± 0,137	p^{T2-T1} 0,073 p^{T3-T2} 0,968 p^{T3-T1} 0,117
Мозговой натрий-уретический пептид сердечного типа (NT-proBNP, пмоль/л, 0–14,29)	28,875± 8,534	18,875± 7,311	42,555± 13,978	p^{T2-T1} 0,087 p^{T3-T2} 0,950 p^{T3-T1} 0,048
Сосудистая молекула клеточной адгезии (VCAM, нг/мл, 400,6–1340,8)	2421± 408	–	1887± 369	p^{T3-T1} 0,006
Миелопероксидаза (MPO, нг/мл, 0,4–100)	363,88± 33,65	431,10± 69,92	326,39± 36,26	p^{T2-T1} 0,200 p^{T3-T2} 0,200 p^{T3-T1} 0,050
Супероксиддисмутаза (SOD, ед/мл, 0,005–0,05)	1,46± 0,08	1,62± 0,18	1,55± 0,11	p^{T2-T1} 0,010 p^{T3-T2} 0,050 p^{T3-T1} 0,050

Наибольшая чувствительность в процессе исследования определена для NT-proBNP. Так, среднее значение маркера еще до начала введения цитостатиков превышало референтную норму и составляло 28,875±8,534 пмоль/л (норма 0–14,29 пмоль/л). На фоне проведения ПХТ выявлено достоверное его повышение до 42,555±13,978 пмоль/л ($p=0,048$).

Базовое измерение VCAM выявило наличие значимой эндотелиальной дисфункции у пациентов исследуемой группы еще до введения цитостатиков: среднее значение маркера составляло 2421±408 нг/мл (норма 400,6–1340,8 нг/мл). После завершения курса ПХТ отмечено статистически значимое снижение среднего значения VCAM до 1887±369 нг/мл ($p=0,006$). Корреляционный анализ выявил наличие положительной связи средней силы между исходным уровнем VCAM и возрастом пациентов ($r=0,311$, $p=0,049$), стадией лимфомы ($r=0,393$, $p=0,040$), уровнем глюкозы ($r=0,338$, $p=0,037$). При анализе структурного состояния артериол посредством пальцевой фотоплетизмографии выявлены исходные нарушения микроциркуляторного русла, что подтверждалось превышением значения RI более 30 % у 61 исследуемого (58 %). Среднее значение показателя достоверно снижалось в процессе лечения: 36,4±3,92 % и 30,03±2,84 % ($p=0,016$) соответственно. При оценке функционального состояния артериол также выявлялись признаки эндотелиальной дисфункции еще до проведения ПХТ: значение IO<1,8 было зафиксировано у 42 пациентов (39,6 %). После завершения ПХТ также произошло некоторое улучшение функционального состояния артериол, хотя эта динамика была статистически незначимой: среднее увеличение IO составило 0,18±0,12 ($p=0,21$).

При оценке показателей окислительного стресса исходные уровни MPO были также повышены: среднее значение составило 363,88±33,65 нг/мл (норма 0,4–100 нг/мл). Через 6 часов от начала лечения (T2) отмечена тенденция к повышению уровня MPO до 431,1±69,92 нг/мл ($p<0,2$) с последующим снижением (T3) после завершения курса ПХТ ниже исходных показателей – до 326,39±36,26 нг/мл ($p<0,05$).

Исходное среднее значение SOD превышало референтные и составляло 1,46±0,08 ед/мл (норма 0,005–0,05 ед/мл). Через 6 часов (T2) от начала ПХТ отмечалось достоверное повышение уровня до 1,62±0,18 ед/мл ($p<0,01$) и последующее (T3) достоверное снижение после завершения терапии до 1,55±0,11 ед/мл ($p<0,05$).

В процессе анализа было выявлено, что, помимо улучшения показателей функции эндотелия и динамического изменений маркеров окислительного стресса, снижалась активность других лабораторных тестов. Для уровня неспецифических маркеров воспаления (СОЭ, СРБ, ЛДГ) это снижение было статистически значимым (табл. 2). Была зафиксирована тенденция к снижению абсолютного числа нейтрофилов с 4,15±0,32×10³ до 3,85±0,44×10³. Отсутствие статистической значимости в динамике показателей уровня нейтрофилов можно объяснить применением гранулоцитарных колониестимулирующих факторов у 46 (43,8 %) пациентов с лимфомой Ходжкина и диффузной В-крупноклеточной лимфомой.

Естественное течение лимфопролиферативных заболеваний подразумевает как возможное самостоятельное поражение миокарда (специфическая лимфопролиферация), так и различной степени выраженности воспалительный ответ (ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-6, СРБ, фибриноген), что способствует реализации эндотелиальной дисфункции – доказанного фактора

развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Специфическая противоопухолевая терапия может усугублять эти изменения.

Таблица 2
Динамика островоспалительных показателей (М±m)
на фоне проведения курса ПХТ

Показатель (единицы измерения, норма)	T1 n=105	T3 n=105	p
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч, 0–20)	18,78±2,12	13,14±2,08	p ^{T3-T1} 0,018
СРБ (мг/дл, 0–0,8)	2,6± 0,84	2,0±0,59	p ^{T3-T1} 0,007
Альфа-2- глобулины (%, 7,11–11,8)	10,92± 0,30	10,75±0,36	p ^{T3-T1} 0,098
ЛДГ (ед/л, 240–480)	462,12±32,38	376,30±19,47	p ^{T3-T1} 0,007

Подводя итог следует отметить, что один курс ПХТ не приводит к достоверной динамике классических маркеров прямого повреждения миокарда (TnI и hs-TnI). Отсутствие повышения их уровней на фоне курса противоопухолевой терапии отчасти можно объяснить низкой кумулятивной дозой вводимых антрациклиновых антибиотиков.

Уровень H-FABP (белок – маркер некроза кардиомиоцитов), напротив, на фоне ПХТ снижался [10]. Принимая во внимание более высокий уровень белка до начала специфического лечения и снижение после ПХТ, можно предположить самостоятельное влияние ЛПЗ на значение H-FABP, что требует дальнейшего изучения.

Большая чувствительность среди исследуемых маркеров определена для NT-proBNP, статистически значимое повышение уровня которого выявлялось у большинства пациентов как до начала терапии (даже при отсутствии значимой кардиальной патологии), так и после одного курса ПХТ. Необходимо отметить, что натрийуретические гормоны (натрийуретический пептид В-типа (BNP), NT-proBNP) являются биомаркерами, рекомендованными для пациентов с подозрением на сердечную недостаточность (рекомендация класса IA ESC, ACC и AHA) [11]. Согласно рекомендациям ESC 2020 г. параметры TnI и NT-proBNP предлагаются в качестве маркеров кардиотоксичности у пациентов, получающих противоопухолевое лечение [12]. Однако все еще не определены сроки отбора проб и пороговые значения, при которых начинаются клинически значимые изменения; не определены алгоритмы врачебной тактики при выявлении кардиотоксичности на основании повышения вышеуказанных показателей при каждой программе ПХТ.

Необходимо принимать во внимание, что многие заболевания и физиологические состояния оказывают влияние на изменение уровня NT-proBNP. Известно, что нарастание концентрации NT-proBNP зависит от возраста [13], наличия почечной недостаточности, сахарного диабета, тромбоэмболии легочной артерии, первичной легочной гипертензии [14].

В ходе настоящего исследования была выявлена слабая положительная корреляционная связь исходных уровней NT-proBNP и МРО ($r=0,32$, $p=0,05$). При дисперсионном анализе оценивали взаимосвязь дельты уровня NT-proBNP (динамика уровня маркера на фоне курса ПХТ, разность между точками измерения маркера T3–T1) и основных факторов риска кар-

диотоксичности. Установлено, что на степень подъема уровня NT-proBNP на фоне ПХТ влияют такие факторы, как исходное превышение уровня NT-proBNP более 50 пмоль/л ($r=0,36$, $p=0,04$), возраст старше 65 лет ($r=0,41$, $p=0,009$), ИМТ более 30 мг/м² ($r=0,31$, $p=0,033$), наличие артериальной гипертензии ($r=0,43$, $p=0,002$).

Учитывая результаты проведенного исследования и данные литературы, нарастание уровня NT-proBNP следует рассматривать как ранний неблагоприятный фактор кардиотоксического действия ПХТ. Его повышение как до начала противоопухолевой терапии, так и после первого курса лечения позволяет выделить группу пациентов с высоким риском развития кардиотоксичности, которая требует пристального наблюдения.

Изучение лабораторных и инструментальных параметров эндотелиальной дисфункции у пациентов с лимфомами выявило их наличие еще до начала специфической терапии, а затем улучшение после ПХТ. Это отражено в работах по изучению артериальной гипертензии, ИБС и сердечной недостаточности [15]. Результаты оценки эндотелиальной дисфункции у пациентов с лимфомами неоднозначны. Ряд исследований демонстрируют ухудшение функции эндотелия на фоне противоопухолевой терапии. Другие свидетельствуют о противоположной динамике, что согласуется с результатами проведенного исследования, включая данные фотоплетизмографии. В работе K. N. Syrgrios с соавт. было выявлено значительное исходное повышение уровней растворимой молекулы клеточной адгезии 1-го типа (sICAM-1), VCAM и селектина (sE-Selectin) у пациентов с впервые выявленной лимфомой Ходжкина, которые значительно снизились на фоне ПХТ [16].

Результаты представленного исследования также свидетельствуют об активации окислительного стресса на фоне ПХТ, что проявлялось нарастанием уровней МРО и SOD в процессе лечения и снижением их концентраций по его завершении. Известно, что наибольшее количество МРО продуцируется нейтрофилами, тканевыми макрофагами, эндотелиальными клетками, моноцитами и является основной составляющей активности фагоцитов, которые обеспечивают защиту организма в ответ на повреждение через активацию окислительного стресса. В связи с этим роль МРО широко изучается при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [17]. Имеются данные о повреждающем действии МРО на миокард, увеличивающем риск развития и прогрессирования сердечной недостаточности [18]. Например, в исследовании A. Sultan с соавт. была выявлена достоверная прямая корреляция между уровнями МРО и NT-proBNP [19]. Другие результаты исследований подтверждают наличие важной роли МРО в развитии эндотелиальной дисфункции, проявляющейся экспрессией провоспалительных цитокинов и в прогнозировании риска кардиоваскулярных осложнений [20].

В ответ на развитие окислительного стресса происходит компенсаторная активация антиоксидантной защиты организма, сохраняющая баланс между про- и антиоксидантными системами в нейтрофилах и макрофагах. Это подтверждается повышением в процессе противоопухолевого лечения уровня SOD, регулирующей активность ОС при многих патологических состояниях [21].

Объяснить улучшение функции эндотелия и уменьшение, в конечном итоге, активности окислительного стресса у исследуемых пациентов сложно. Учитывая выявление их активности еще до начала противоопухолевого лечения, можно предположить роль лимфомы в основе их развития, особенно при

отсутствии клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний. Проведение химиотерапии способствует снижению активности опухолевого процесса, являющегося самостоятельным повреждающим фактором, что подтверждается динамикой остро-воспалительных показателей и улучшением функции эндотелия. В дальнейшей научной оценке нуждается факт развития лейко/нейтропении, сопровождающей ПХТ, ввиду наличия значимой роли окислительно-метаболической функции нейтрофилов и макрофагов в функциональном состоянии эндотелия [22].

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о необходимости продолжения изучения влияния

противоопухолевого лечения на сердечно-сосудистую систему у пациентов с лимфомами. Представленные результаты позволяют по-новому интерпретировать роль некоторых биомаркеров в развитии кардиоваскулотоксичности и высказать предположение о механизмах ее реализации. Результаты исследования указывают на необходимость раннего выявления случаев высокого риска развития неблагоприятного кардиоваскулярного действия ПХТ, что позволит осуществлять полноценную профилактику сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Bowzyk Al-Naeeb A., Ajithkumar T., Behan S., Hodson D. J. Non-Hodgkin lymphoma. *BMJ*. 2018;362:k3204. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3204>
- Snipelisky D., Park J. Y., Lerman A., Mulvagh S., Lin G. [et al.]. How to Develop a Cardio-Oncology Clinic. *Heart Fail. Clin.* 2017;13(2):347-359. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2016.12.011>
- Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., Ganatra S., Barac A. [et al.]. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann. Oncol.* 2020;31(2):171-190. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>
- Abe J.-I., Sood A. K., Martin J. F. Editorial: Cardio-Oncology: From Bench to Bedside. *Front. Cardiovasc. Med.* 2019;6:37. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00037>
- Grakova E. V., Shilov S. N., Kopeva K. V., Berezikova E. N., Popova A. A. [et al.]. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: The Role of Endothelial Dysfunction. *Cardiology*. 2021;146(3):315-323. <https://doi.org/10.1159/000512771>
- Ndrepepa G. Myeloperoxidase – A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. *Clin. Chim. Acta*. 2019;493:36-51. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.02.022>
- Антофеева О. Н., Буданова Д. А., Ильгисонис И. С., Гадаев И. Ю., Бочкарникова О. В. [и др.]. Оценка динамики показателей окислительного стресса, ранних маркеров повреждения и дисфункции миокарда у больных лимфо-пролиферативными заболеваниями агрессивного типа на фоне противоопухолевой терапии. *Кардиология*. 2020;60(12):76-82. [Antyufeeva O. N., Budanova D. A., Ilgisonis I. S., Gadaev I. Yu., Bochkarnikova O. V. [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. *Kardiologiya. – Cardiology*. 2020;60(12):76-82. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.12.n1394>
- Буданова Д. А., Антофеева О. Н., Ильгисонис И. С., Соколова И. Я., Беленков Ю. Н. [и др.]. Оценка динамики маркеров прямого повреждения и дисфункции миокарда, показателей дисфункции эндотелия у пациентов с индолентными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии. *Кардиология*. 2020;60(11):49-56. [Budanova D. A., Antyufeeva O. N., Ilgisonis I. S., Sokolova I. Ya., Belenkov Yu. N. [et al.]. Assessment of the dynamics of direct damage and myocardial dysfunction, indicators of endothelial dysfunction in patients with indolent lymphomas before and after anticancer therapy. *Kardiologiya. – Cardiology*. 2020;60(11):49-56. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.11.n1390>
- Yvonne Alexander, Elena Osto, Arno Schmidt-Trucksäss, Michael Shechter, Danijela Trifunovic [et al.]. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. *Cardiovascular Research*. 2021;117(1):29-42. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa085>
- Goel H., Melot J., Krinock M. D., Kumar A., Nadar S. K. [et al.]. Heart-type fatty acid-binding protein: an overlooked cardiac biomarker. *Ann. Med.* 2020;52(8):444-461. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1800075>
- Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., Bueno H., Cleland J. G. [et al.]. Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart. Fail.* 2016;18(8):891-975. <https://doi.org/10.1002/ehf.592>
- Pudil R., Mueller C., Celutkienė J., Henriksen P. A., Lenihan D. [et al.]. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart. Fail.* 2020;22(11):1966-1983. <https://doi.org/10.1002/ehf.2017>
- Fringu F. I., Sitar-Taut A. V., Caloian B., Zdrenghea D., Comsa D. [et al.]. The role of NTproBNP in the evaluation of diabetic patients with heart failure. *Acta Endocrinol. (Buchar)*. 2020;16(2):183-191. <https://doi.org/10.4183/aeb.2020.183>
- Robert A. Lewis, Charlotte Durrington, Robin Condliffe, David G. Kiely. BNP/NT-proBNP in pulmonary arterial hypertension: time for point-of-care testing. *Eur. Resp. Rev.* 2020;29(156):200009. <https://doi.org/10.1183/16000617.0009-2020>
- Blix E. S., Husebekk A. Raiders of the lost mark – endothelial cells and their role in transplantation for hematologic malignancies. *Leukemia & Lymphoma*. 2016;57(12):275-2762. <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1201566>
- Syrgios K. N., Salgami E., Karayiannakis A. J., Katritzoglou N., Sekara E. [et al.]. Prognostic significance of soluble adhesion molecules in Hodgkin's disease. *Anticancer Res.* 2004;24(2C):1243-1247.
- Schahab N., Mansuroglu S., Schaefer C., Fimmers R., Nickenig G. [et al.]. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with peripheral artery disease. *Vascular*. 2021;29(3):363-371. <https://doi.org/10.1177/1708538120957491>
- Demissei B. G., Hubbard R. A., Zhang L., Smith A. M., Sheline K. [et al.]. Changes in Cardiovascular Biomarkers With Breast Cancer Therapy and Associations With Cardiac Dysfunction. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9(2):e014708. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014708>
- Sultan A., Wörmann J., Lüker J., Bruck J.-H. V. D., Plenge T. [et al.]. Significance of myeloperoxidase plasma levels as a predictor for cardiac resynchronization therapy response. *Clin. Res. Cardiol.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01690-1>
- Hage C., Michaëlsson E., Kull B., Miliotis T., Svedlund S. [et al.]. Myeloperoxidase and related biomarkers are suggestive footprints of endothelial microvascular inflammation in HFpEF patients. *ESC Heart Fail.* 2020;7(4):1534-1546. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12700>
- Younus H. Therapeutic potentials of superoxide dismutase. *Int. J. Health Sci. (Qassim)*. 2018;12(3):88-93.
- Aj Kumar A., Long M. B., Heath P. R., Wharton S. B., Ince P. G. [et al.]. Neutrophil-Derived Microvesicle Induced Dysfunction of Brain Microvascular Endothelial Cells In Vitro. *Int. J. Molec. Sci.* 2019;20(20):5227. <https://doi.org/10.3390/ijms202052274>

Поступила 07.07.2021

Сведения об авторах:

Антофеева Ольга Николаевна, ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины, врач-гематолог; тел.: 89031212091; e-mail: olgaantyufeeva86@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4268-3076>

Буданова Дарья Александровна, врач-гематолог; тел.: 89165202050; e-mail: dbudanova@yandex.ru

Ильгисонис Ирина Сергеевна, кандидат медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины; тел.: 8926995172; e-mail: ichekneva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6817-6270>

Беленков Юрий Никитич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой; тел.: 898521103-3; e-mail: ynbelenkov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>

Ершов Владимир Игоревич, доктор медицинских наук, профессор кафедры; тел.: 89161345503; e-mail: ershov-1943@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8641-1489>

Гадаев Игорь Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры; тел.: 89160382833; e-mail: doctor-gai@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6324-2371>

Бочкарникова Ольга Валентиновна, заведующая гематологическим отделением; тел.: 891635359-54; e-mail: ovbochkarnikova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9316-6920>

Соколова Ирина Яковлевна, врач-гематолог; тел.: 89037624112; e-mail: irinasokol64@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8884-1087>

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616.717.1-001-07

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17092>

ISSN – 2073-8137

ДИАГНОСТИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ШЕЙНО-ПЛЕЧЕВОМ СИНДРОМЕ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ТРАВМ ОБЛАСТИ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА

Е. Б. Калинин, Л. Ю. Слияков, Ю. Р. Гончарук, Д. В. Ромадин, А. В. Лычагин

**Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Российская Федерация**

THE DIAGNOSTICS OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES AT THE NECK-SHOULDER SYNDROME IN PATIENTS WITH SHOULDER INJURIES CONSEQUENCES

Kalinsky E. B., Slinyakov L. Yu., Goncharuk Yu. R., Romadin D. V., Lychagin A. V.

**I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Russian Federation**

Разработан оптимальный способ рентгенологической визуализации нарушений баланса позвоночного столба. В исследование включен 201 пациент в возрасте от 18 до 37 лет с доминирующей правой рукой, клиническими проявлениями шейно-плечевого синдрома после перенесенной травмы области плечевого сустава. Пациенты были распределены на четыре группы: контрольную и три основных в соответствии с локализацией повреждения. Всем больным проведено постуральное рентгенологическое исследование во фронтальной и сагиттальной проекциях. При помощи авторской программы «Spine X-ray Analyze» выполнена обработка рентгенологических исследований контрольной группы пациентов, выделены 4 степени отклонений от нормы, которые подвергались статистической обработке у каждого конкретного пациента.

Наиболее выраженные изменения выявлены в третьей группе больных с повреждениями надплечья. Установлена корреляционная связь между клиническими проявлениями шейно-плечевого синдрома и параметрами отклонений показателей сагиттального баланса позвоночного столба. Программа «Spine X-ray Analyze» может быть рекомендована для диагностики различных структурно-функциональных изменений при шейно-плечевом синдроме.

Ключевые слова: шейно-плечевой синдром, плечевой сустав, сагиттальный баланс, шейный отдел позвоночника, постуральная рентгенография позвоночника

In this study was to create and statistically analyze the most accurate method for radiography imaging of the spinal balance disorders. The study included 201 patients aged 18 to 37 years with a dominant right hand and clinical manifestations of the cervicobrachial syndrome after the shoulder injury. The patients were divided into four groups: a control group and three groups according to the location of the injury. All participants underwent postural A-P and sagittal radiography. All data was processed by original program «Spine X-ray Analyze». Four types of deviations from the norm were identified, which were subjected to statistical processing for each individual patient.