

# Прогностичне значення циркулюючого N-термінального фрагмента промозкового натрійуретичного пептиду в пацієнтів після лікування лімфоми Ходжкіна (за результатами трирічного спостереження)

Б. Б. Самура

Запорізький державний медичний університет, Україна

**Мета роботи** – вивчення прогностичного значення циркулюючого NT-pro-MHUP у виникненні кардіоваскулярних подій пацієнтів після лікування лімфоми Ходжкіна.

**Матеріали та методи.** Вибірка становила 36 пацієнтів після лікування лімфоми Ходжкіна. Плазму крові набирали для визначення рівня циркулюючого NT-pro-MHUP за допомогою імуносорбентного методу. Клінічні візити здійснювали кожен місяць протягом 3 років після включення в дослідження, під час котрих фіксували кардіоваскулярні події.

**Результати.** За період спостереження у 8 (22,2 %) пацієнтів виявили прогресію лімфоми Ходжкіна, 4 (11,1 %) пацієнти загинули внаслідок причин, що не пов'язані з патологією серцево-судинної системи, 4 (11,1 %) пацієнти вибули з дослідження внаслідок відсутності на черговому візиті. В 11 (30,6 %) хворих зафіксували 34 кардіоваскулярні події: 2 смерті з кардіоваскулярної причини, 16 кардіальних аритмій, 6 кардіальних ішемічних подій, 1 інсульт, 4 випадки виникнення хронічної серцевої недостатності, 5 госпіталізацій, що пов'язані з кардіоваскулярними причинами. Медіана циркулюючого NT-pro-MHUP у пацієнтів без кардіоваскулярних подій становила 5,68 (2,34–7,97) пг/мл, у пацієнтів з кардіоваскулярними подіями – 13,60 (4,83–17,67) (p = 0,072). Суттєва різниця виявлена при аналізі рівня NT-pro-MHUP залежно від виникнення серцевої недостатності протягом 3 років. Так, у пацієнтів без серцевої недостатності та з виникненням серцевої недостатності медіана рівня циркулюючого NT-pro-MHUP становила 5,68 (3,21–9,65) і 27,09 (21,7–29,59) пг/мл відповідно (p < 0,001). Результати вказують на прямий зв'язок NT-pro-MHUP із фракцією викиду лівого шлуночка (r = -0,503, p = 0,024). Мультиваріантний логістичний регресійний аналіз виявив незалежну значущість циркулюючого NT-pro-MHUP для прогнозу кардіоваскулярних подій (відношення шансів = 1,179; 95 % ДІ 1,043–1,334; p = 0,008) протягом 3 років, тоді як цукровий діабет 2 типу, гіпертензія, ожиріння не мали прогностичних властивостей.

**Висновки.** Встановлено, що протягом 3 років після лікування лімфоми Ходжкіна у 55 % пацієнтів виникли кардіоваскулярні події. В пацієнтів із виникненням серцевої недостатності порівняно з пацієнтами без виникнення серцевої недостатності протягом 3 років виявили вищі значення циркулюючого NT-pro-MHUP. Серед пацієнтів після лікування лімфоми Ходжкіна підвищення циркулюючого NT-pro-MHUP може бути пов'язаним із виникненням кардіоваскулярних подій протягом 3 років.

## Ключові слова:

NT-pro-MHUP, кардіоваскулярні події, лімфома Ходжкіна, прогноз.

**Патологія.** – 2017. – Т. 14, № 3(41). – С. 293–297

**DOI:**  
10.14739/2310-1237.2017.3.118732

**E-mail:**  
samura@ukr.net

# Прогностическое значение циркулирующего N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида у пациентов после лечения лимфомы Ходжкина (по результатам трехлетнего наблюдения)

Б. Б. Самура

**Цель работы** – изучение прогностической значимости циркулирующего NT-pro-MHUP в возникновении кардиоваскулярных событий пациентов после лечения лимфомы Ходжкина.

**Материалы и методы.** Выборка состояла из 36 пациентов после лечения лимфомы Ходжкина. Забор плазмы крови производился для определения уровня циркулирующего NT-pro-MHUP с помощью иммуносорбентного метода. Клинические визиты осуществляли каждый месяц на протяжении 3 лет после включения в исследование, во время которых фиксировали кардиоваскулярные события.

**Результаты.** За период наблюдения у 8 (22,2 %) пациентов выявили прогрессию лимфомы Ходжкина, 4 пациента (11,1 %) погибли вследствие причин, не связанных с сердечно-сосудистой системой, 4 (11,1 %) человека выбыли из исследования в связи с отсутствием на очередном визите. У 11 (30,6 %) человек зафиксировано 34 кардиоваскулярных события: 2 смерти вследствие кардиоваскулярной причины, 16 кардиальных аритмий, 6 кардиальных ишемических событий, 1 инсульт, 4 случая возникновения хронической сердечной недостаточности, 5 госпитализаций, связанных с кардиоваскулярными причинами. Медиана циркулирующего NT-pro-MHUP у пациентов без кардиоваскулярных событий составила 5,68 (2,34–7,97) пг/мл, у пациентов с кардиоваскулярными событиями – 13,60 (4,83–17,67) пг/мл (p = 0,072). Существенная разница выявлена при анализе уровня NT-pro-MHUP в зависимости от возникновения сердечной недостаточности на протяжении 3 лет. Так, у пациентов без сердечной недостаточности и с возникшей сердечной недостаточностью медиана уровня циркулирующего NT-pro-MHUP составила 5,68 (3,21–9,65) пг/мл и 27,09 (21,7–29,59) соответственно (p < 0,001). Полученные данные указывают на прямую связь NT-pro-MHUP с фракцией выброса левого желудочка (r = -0,503, p = 0,024). Мультивариантный логистический регрессионный анализ показал, что циркулирующий NT-pro-MHUP является независимым прогностическим фактором возникновения кардиоваскулярных событий (отношение шансов = 1,179; 95 % ДИ 1,043–1,334; p = 0,008) на протяжении 3 лет. В то же время наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, ожирения не показало прогностической значимости.

## Ключевые слова:

NT-pro-MHUP, кардиоваскулярные события, лимфома Ходжкина, прогноз.

**Патология.** – 2017. – Т. 14, № 3(41). – С. 293–297

**Выводы.** Установлено, что на протяжении 3 лет после лечения лимфомы Ходжкина у 55 % пациентов возникли кардиоваскулярные события. У пациентов с возникшей сердечной недостаточностью в течение 3 лет выявили более высокие значения циркулирующего NT-pro-MHUP. Среди пациентов после лечения лимфомы Ходжкина повышение циркулирующего NT-pro-MHUP может быть связано с возникновением кардиоваскулярных событий на протяжении 3 лет.

**Key words:**

NT-proBNP, cardiovascular events, Hodgkin lymphoma, prognosis..

**Pathologia**

2017; 14 (3), 293–297

## Predictive value of circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients after treatment of Hodgkin lymphoma (a 3-year prospective study)

B. B. Samura

We aimed to evaluate the prognostic value of circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in appearance of cardiovascular events in patients after treatment of Hodgkin lymphoma.

**Methods:** Blood samples for biomarkers measurements were collected. ELISA method for measurements of circulating level of NT-proBNP was used.

**Results:** During observation period progression of Hodgkin lymphoma was proved in 8 (22.2 %) patients, 4 (11.1 %) persons were excluded for poor follow-up. Thirty four cumulative clinical events occurred in 11 patients (30.6 %) within the follow-up, with their distribution being as follows: 2 cardiovascular deaths, 16 cardiac arrhythmias, 6 cardiac ischemic events, 1 stroke, 4 chronic heart failures and 5 hospital admissions for cardiovascular reasons. 4 deaths were not related with cardiovascular pathology or cardiovascular reasons. Medians of circulating NT-proBNP levels in free-events subject cohort and subject cohort with cardiovascular events were 5.68 (2.34–7.97) pg/ml and 13.60 (4.83–17.67) pg/ml ( $P = 0.072$ ). The differences in circulating NT-proBNP levels depending on appearance of heart failure during 3 years were significant. Medians of circulating NT-proBNP levels in patients without heart failure and patients with heart failure were 5.68 (3.21–9.65) pg/ml and 27.09 (21.7–29.59) pg/ml ( $P < 0.001$ ). NT-proBNP positively correlated with ejection fraction of left ventricle ( $r = -0.503$ ,  $P = 0.024$ ). In multivariate logistic regression circulating NT-proBNP independently predicted cumulative cardiovascular events (odds ratio = 1,179; 95 % CI = 1,043–1,334;  $P = 0.008$ ) within 3 years of observation period.

**Conclusion:** During 3 years after treatment of Hodgkin lymphoma 55 % of patients experienced cardiovascular events. Much higher levels of circulating NT-proBNP were found in patients with heart failure in comparing with patients without heart failure. Among patients after treatment of Hodgkin lymphoma increased circulating NT-proBNP may associate with increased cumulative cardiovascular events during 3 years.

З моменту впровадження сучасної комбінованої хіміотерапії та радіотерапії лімфома Ходжкіна стала висококурабельною неоплазією з 5-річним виживанням понад 80 % [2,5,10]. На жаль, тривалість та якість життя пацієнтів після лікування лімфоми Ходжкіна знижені внаслідок виникнення пізніх побічних ефектів лікування [7]. До частих пізніх негативних подій після лікування лімфоми Ходжкіна належать вторинні неоплазії, кардіоваскулярні захворювання [11], дисфункція цитоподібної залози, порушення фертильності, рання менопауза, хронічна втома [1]. Кардіоваскулярні захворювання є найпоширенішою причиною смерті після вторинних пухлин у пацієнтів після лікування лімфоми Ходжкіна [6].

Як хіміотерапія, так і променева терапія можуть бути причиною виникнення кардіоваскулярної токсичності. Хіміотерапія, особливо антрацикліни, збільшують ризик виникнення серцевої недостатності та вад серця. Променева терапія підвищує ризик ішемічної хвороби серця, вад серця, серцевої недостатності та перикардиту [9]. Комбінація негативних ефектів хіміотерапії, променевої терапії та загальноновизначених кардіоваскулярних факторів ризику (гіпертензія, тютюнопаління, гіподинамія тощо) є причиною виникнення кардіоваскулярних подій протягом 25 років після лікування лімфом. Тому пацієнти після лікування лімфоми Ходжкіна тривалий час потребують спостереження для виявлення кардіоваскулярних подій.

Важливим питанням є прогнозування виникнення кардіоваскулярних подій із застосуванням прогностичних маркерів [3], одними з них є мозковий натрійуретичний пептид (МНУП) і N-термінальний фрагмент його попередника (NT-pro-MHUP) [6,8]. Вони застосо-

вуються для оцінювання дисфункції шлуночків і мають предикторні властивості щодо до кардіоваскулярних подій і смерті [5,9,11].

### Мета роботи

З'ясування прогностичного значення циркулюючого NT-pro-MHUP у виникненні кардіоваскулярних подій у пацієнтів після лікування лімфоми Ходжкіна.

### Матеріали і методи дослідження

Вибірка включала 36 пацієнтів після лікування лімфоми Ходжкіна, які перебували під спостереженням у гематологічному відділенні КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР у 2009–2016 роках.

Діагноз лімфоми Ходжкіна встановлювався згідно з клінічними протоколами [4]. Пацієнти отримували курси хіміотерапії першої лінії по програмах ABVD (доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин, дакарбазин), BEACOPP-II (блеоміцин, етопозид, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисдин, прокарбазин, преднізолон), BEACOPP-II (escalated) (блеоміцин, етопозид, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисдин, прокарбазин, преднізолон), а також променеву терапію в дозі 20–40 Gy. При резистентних формах або рецидивах застосовували курси хіміотерапії другої лінії по програмах ESHAP (етопозид, метилпреднізолон, цитарабін, цисплатин), DHAP (дексаметазон, цисплатин, цитарабін), GDP (гемцитабін, дексаметазон, цисплатин), ICE (етопозид, іфосфамід, карбоплатин), MINE (мітоксантрон, іфосфамід, етопозид).

Після лікування в усіх пацієнтів досягнута щонайменше часткова ремісія лімфоми Ходжкіна згідно з критеріями В. D. Cheson (2014). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Після підписання інформованої згоди всім пацієнтам здійснили загальноклінічне дослідження, ехокардіографію, доплерографію трансмітрального кровотоку, а також взяли зразки крові. Дослідники суворо дотримувались усіх вимог щодо клінічних досліджень.

Оцінювання кардіогемодинаміки здійснювалось за допомогою трансторакальної ехокардіографії на сканері «MyLab 50» (Італія). Зразки крові для визначення рівня NT-pro-MHUP набирали вранці (7:00–8:00) в охолоджені пробірки та центрифугували зі швидкістю 6000 обертів за хвилину протягом 15 хвилин. Після цього плазму заморожували та зберігали при температурі не нижче ніж  $-35^{\circ}\text{C}$ . Вміст NT-pro-MHUP вимірювали за допомогою техніки ELISA з застосуванням наборів Quantikine ELISA Kit (R&G, United Kingdom).

У плазмі крові концентрацію глюкози, глікованого гемоглобіну (HbA1c), загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцериди, креатинін, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) визначали згідно зі стандартними методиками.

Клінічні візити здійснювали кожен місяць протягом 3 років після включення в дослідження, під час яких фіксували кардіоваскулярні події: інсульт, транзиторну ішемічну атаку, кардіоваскулярну смерть, коронарні ішемічні події (інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію), госпіталізації, які пов'язані з кардіоваскулярними причинами, вперше встановлену хронічну серцеву недостатність. Кардіоваскулярні події оцінювали згідно з загальними термінологічними критеріями небажаних подій Національного інституту раку (National Cancer Institute's (NCI's) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03), що розроблені для підрахунку гострих і хронічних станів у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, в тому числі після лікування.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми SPSS для Windows v. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Для кожної з безперервних величин залежно від їхнього типу розподілу визначали або середнє (M) і стандартне відхилення ( $\sigma$ ), або медіану та квартилі розподілу. Порівнюючи групи пацієнтів за основними показниками (залежно від типу розподілу показників) застосовували непарний t-критерій Стьюдента або U-критерій Манна–Уїтні, двосторонній точний

критерій Фішера та критерій  $\chi^2$ . Потенційні фактори (вік, стать, куріння, систолічний артеріальний тиск (САТ), діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), NT-pro-MHUP, глюкоза, холестерин, тригліцериди, ЛПНЩ, креатинін, HbA1c, які можуть бути пов'язані з кардіоваскулярними подіями, ідентифікували спочатку за допомогою уніваріантного аналізу, потім – за допомогою мультиваріантного регресійного аналізу. При  $p < 0,05$  різницю значень вважали статистично значущою.

## Результати та їх обговорення

За період спостереження у 8 (22,2 %) пацієнтів виявили прогресію лімфоми Ходжкіна, 4 (11,1 %) пацієнти загинули внаслідок причин, що не пов'язані з патологією серцево-судинної системи, 4 (11,1 %) пацієнти вибули з дослідження внаслідок відсутності на черговому візиті. У 11 (30,6 %) пацієнтів зафіксовано 34 кардіоваскулярні події: 2 смерті внаслідок кардіоваскулярної причини, 16 кардіальних аритмій, 6 кардіальних ішемічних подій, 1 інсульт, 4 випадки виникнення хронічної серцевої недостатності, 5 госпіталізацій, котрі пов'язані з кардіоваскулярними причинами. Залежно від виникнення кардіоваскулярних подій пацієнтів поділили на групи.

Не виявлено статистично значущих відмінностей за демографічними показниками (вік), факторами ризику (тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, маса тіла, ожиріння), біохімічними показниками (креатинін, ЗХ, ЛПНЩ, глюкоза) між обома когортами пацієнтів. Також статистично не відрізнялись САТ, ДАТ, частота серцевих скорочень (ЧСС), фракція викиду лівого шлуночка (ФВ), відношення кровотоку діастолічного наповнення лівого шлуночка до кровотоку під час систоли передсердь (E/A), відношення кровотоку діастолічного наповнення лівого шлуночка до ранньої діастолічної міокардіальної швидкості (E/E'm). Групи статистично відрізнялись за статтю ( $p = 0,02$ ), рівнем ЛПВЩ ( $p = 0,045$ ).

Пацієнти з артеріальною гіпертензією отримували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II), ацетилсаліцилову кислоту або інші антиагреганти, статини, у зв'язку з тим, що ознаки серцевої недостатності спостерігали у групі з кардіоваскулярними подіями, де частіше застосовували ІАПФ, АРА II, антагоністи мінералкортикоїдних рецепторів, діуретики (табл. 1).

У пацієнтів без кардіоваскулярних і з кардіоваскулярними подіями медіана рівня циркулюючого

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів

Показник, одиниці вимірювання	Група 1 (n = 9)	Група 2 (n = 11)	p
Вік, роки	31,33 ± 5,48	33,36 ± 13,65	0,68
Чоловіки, n (%)	2 (22,2)	8 (72,7)	0,03
Артеріальна гіпертензія, n (%)	0 (0)	1 (9,1)	0,86
Дисліпідемія, n (%)	0 (0)	5 (45,5)	0,02
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,05 ± 3,19	25,36 ± 5,88	0,06
Ожиріння, n (%)	0 (0)	1 (9,1)	0,86
Надлишкова маса тіла, n (%)	0 (0)	2 (18,2)	0,17
Прихильність до куріння, n (%)	0 (0)	1 (9,1)	0,86
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	104,2 ± 12,94	112,5 ± 18,01	0,26
HbA1c, %	4,93 ± 0,90	5,12 ± 0,70	0,61
Глюкоза, ммоль/л	4,30 ± 0,69	4,27 ± 0,40	0,91

Продовження табл. 1.

Показник, одиниці вимірювання	Група 1 (n = 9)	Група 2 (n = 11)	p
Креатинін, мкмоль/л	69,11 ± 15,41	82,55 ± 23,75	0,16
ЗХ, ммоль/л	4,33 ± 0,24	4,66 ± 0,54	0,11
ЛПНП, ммоль/л	3,09 ± 0,15	3,25 ± 0,50	0,38
ЛПВП, ммоль/л	1,18 ± 0,09	1,06 ± 0,15	0,045
САТ, мм рт. ст.	124,0 ± 6,12	124,1 ± 4,16	0,97
ЧСС, ударів за 1 хв	79,33 ± 13,88	72,0 ± 7,11	0,14
ФВ, %	58,01 ± 3,24	57,61 ± 5,14	0,84
Е/А, од.	0,97 (0,90–1,13)	1,0 (0,94–1,15)	0,70
Е/Е', од.	6,73 (5,47–8,11)	7,18 (5,0–8,0)	0,99
ІАПФ або АРАІІ, n (%)	0 (0)	5 (45,5)	0,02
Статини, n (%)	0 (0)	4 (36,4)	0,04
Діуретики, n (%)	0 (0)	2 (18,4)	0,18
Антагоністи мінералкортикоїдних рецепторів, n (%)	0 (0)	1 (9,1)	0,86
<b>Стадія лімфому Ходжкіна (класифікація Ann Arbor)</b>			
I	1	2	
II	4	2	
III	3	5	
IV	1	2	
Лікування лімфому Ходжкіна. Хіміотерапія без променевої терапії, n (%)	2 (22,2)	2 (18,4)	0,82
Хіміотерапія з променевою терапією без опромінення середостіння, n (%)	5 (55,6)	1 (9,1)	0,02
Хіміотерапія з променевою терапією з опроміненням середостіння, n (%)	3 (33,3)	8 (72,7)	0,08
<b>Доза опромінення середостіння</b>			
≤29 Gy, n (%)	2 (22,2)	1 (9,1)	0,41
30–35 Gy, n (%)	1 (11,1)	2 (18,1)	0,66
≥36 Gy, n (%)	0 (0)	5 (45,5)	0,02
<b>Кумулятивна доза антрациклінів</b>			
≤200 мг/м <sup>2</sup>	3 (33,3)	3 (27,3)	0,77
201–325 мг/м <sup>2</sup>	4 (44,4)	5 (45,5)	0,96
≥326 мг/м <sup>2</sup>	2 (22,2)	3 (27,3)	0,80

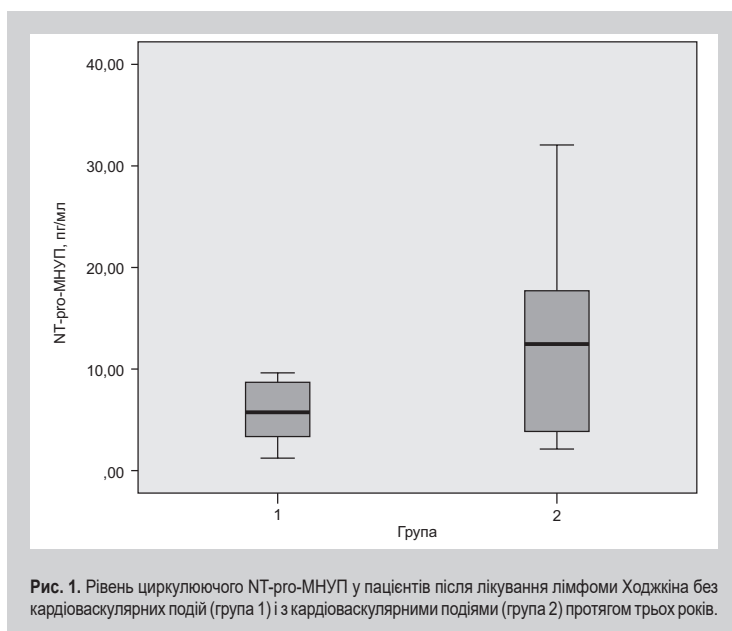


Рис. 1. Рівень циркулюючого NT-про-МНУП у пацієнтів після лікування лімфому Ходжкіна без кардіоваскулярних подій (група 1) і з кардіоваскулярними подіями (група 2) протягом трьох років.

NT-про-МНУП становила 5,68 (2,34–7,97) пг/мл і 13,60 (4,83–17,67) пг/мл відповідно ( $p = 0,072$ ) (рис. 1).

Відзначимо, що статистично суттєва різниця виявлена під час аналізу цієї самої когорти пацієнтів, але залежно від виникнення серцевої недостатності протягом трьох років. Так, у пацієнтів без серцевої недостатності та з виникненням серцевої недостатності медіана рівня циркулюючого NT-про-МНУП становила

5,68 (3,21–9,65) пг/мл і 27,09 (21,7–29,59) пг/мл відповідно ( $p < 0,001$ ) (рис. 2).

Результати вказують на прямий зв'язок NT-про-МНУП із ФВ ( $r = -0,503$ ,  $p = 0,024$ ). Для розділення двох когорт пацієнтів за допомогою рівня NT-про-МНУП застосовували уніваріантний і мультиваріантний регресійний аналіз. При уніваріантному регресійному аналізі основними факторами, які незалежно пов'язані з кардіоваскулярними подіями, були NT-про-BNP, Е/Е', ФВ.

Мультиваріантний логістичний регресійний аналіз виявив незалежну значущість циркулюючого NT-про-МНУП для прогнозу кардіоваскулярних подій (відношення шансів [ВШ] = 1,179; 95 % ДІ 1,043–1,334;  $p = 0,008$ ) протягом 3 років тоді, як цукровий діабет 2 типу, гіпертензія, ожиріння не мали прогностичних властивостей.

Незважаючи на міжнародні протоколи лікування лімфому Ходжкіна, є розбіжності в результатах лікування пацієнтів у межах великих досліджень [2]. Це може бути пов'язано з високим кардіоваскулярним ризиком у пацієнтів після лікування лімфому Ходжкіна [11].

Підвищення рівня NT-про-МНУП пов'язане з підвищенням ризику кардіоваскулярних подій у хворих на лімфому Ходжкіна. До того ж прогностична потужність NT-про-МНУП була вищою при комбінації з ФВ. Необхідно відзначити, що використання результатів аналізу рівня NT-про-МНУП як прогностичного маркера кардіоваскулярних подій ускладнене у зв'язку з тим, що натрійуретичні пептиди є прогностичними індикаторами серцевої недостатності. Необхідно надалі здійснювати пошук маркерів прогнозу кардіоваскулярних подій у хворих на лімфому Ходжкіна.



## Висновки

1. Протягом трьох років після лікування лімфоми Ходжкіна у 30,6 % пацієнтів виявили кардіоваскулярні події.

2. У пацієнтів із виникненням серцевої недостатності порівняно з пацієнтами без виникнення серцевої недостатності протягом трьох років виявили вищі значення циркулюючого NT-pro-MHUP.

3. Встановлено, що серед пацієнтів після лікування лімфоми Ходжкіна підвищення циркулюючого NT-pro-MHUP може бути пов'язане з виникненням кардіоваскулярних подій протягом трьох років, хоча прогностичне значення ізольованого застосування цього біомаркера недостатнє.

4. Перспективним є вивчення значення комбінації NT-pro-MHUP з іншими біологічними маркерами у прогнозі кардіоваскулярних подій у пацієнтів після лікування лімфоми Ходжкіна.

## Список літератури

- [1] Socio-medical situation for long-term survivors of Hodgkin's disease: a survey of 459 patients treated at one institution / A.F. Abrahamsen, J.H. Longe, E. Hannisdal, et al. // *Eur. J. Cancer.* – 1998. – Vol. 34(12). – P. 1865–1870.
- [2] What are the Key Statistics about Hodgkin Disease? / American Cancer Society. – 2015. – Retrieved from <http://www.cancer.org/cancer/hodgkindisease/detailedguide/hodgkin-disease-key-statistics>.
- [3] Utility of high-sensitivity cardiac troponin T in patients receiving anthracycline chemotherapy / A.H. Blaes, A. Rehman, D.M. Vock, et al. // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2015. – Vol. 24(11). – P. 591–594.
- [4] Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification / B.D. Cheson, R.I. Fisher, S.F. Barrington, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32(27). – P. 3059–3068.
- [5] European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lymphoma Group and the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA) Survival after Hodgkin lymphoma: causes of death and excess mortality in patients treated in 8 consecutive trials / O. Favier, N. Heutte, A. Stamatoullas-Bastard, et al. // *Cancer.* – 2009. – Vol. 115(8). – P. 1680–1691.
- [6] Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma / P. Johnson, M. Federico, A. Kirkwood, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 374(25). – P. 2419–2429.
- [7] Mortality is persistently increased in Hodgkin's lymphoma survivors / C.E. Kiserud, J.H. Loge, A. Fosså, et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 46(9). – P. 1632–1639.
- [8] Cardiac function in survivors of acute lymphoblastic leukaemia and Hodgkin's lymphoma / M. Krawczuk-Rybak, L. Dakowicz, A. Hryniewicz, et al. // *Paediatr. Child. Health.* – 2011. – Vol. 47(7). – P. 455–459.
- [9] Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma / J. Radford, T. Illidge, N. Counsell, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372(17). – P. 1598–1607.
- [10] Sivkovich S.O. Diagnostics, prognosis factors, and treatment of malignant lymphoproliferative disease Hodgkin Disease / S.O. Sivkovich, O.A. Kysel'ova // *Lik. Sprava.* – 2012. – Vol. 1–2. – P. 56–63.
- [11] Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk / F.A. van Nimwegen, M. Schaapveld, C.P. Janus, et al. // *JAMA Intern. Med.* – 2015. – Vol. 175(6). – P. 1007–1017.

## References

- [1] Abrahamsen, A. F., Loge, J. H., Hannisdal, E., Holte, H., & Kvaloy, S. (1998) Socio-medical situation for long-term survivors of Hodgkin's disease: a survey of 459 patients treated at one institution. *Eur. J. Cancer.*, 34(12), 1865–1870. doi: [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(98\)00269-X](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(98)00269-X).
- [2] (2015) American Cancer Society. What are the Key Statistics about Hodgkin Disease? Retrieved from <http://www.cancer.org/cancer/hodgkindisease/detailedguide/hodgkin-disease-key-statistics>.
- [3] Blaes, A. H., Rehman, A., Vock, D. M., Luo, X., Menge, M., Yee, D., et al. (2015) Utility of high-sensitivity cardiac troponin T in patients receiving anthracycline chemotherapy. *Vasc. Health Risk Manag.*, 24(11), 591–594. doi: 10.2147/VHRM.S89842.
- [4] Cheson, B. D., Fisher, R. I., Barrington, S. F., Cavalli, F., Schwartz, L. H., Zucca, E., & Lister, T. A. (2014) Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J. Clin. Oncol.*, 32(27), 3059–3068. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.

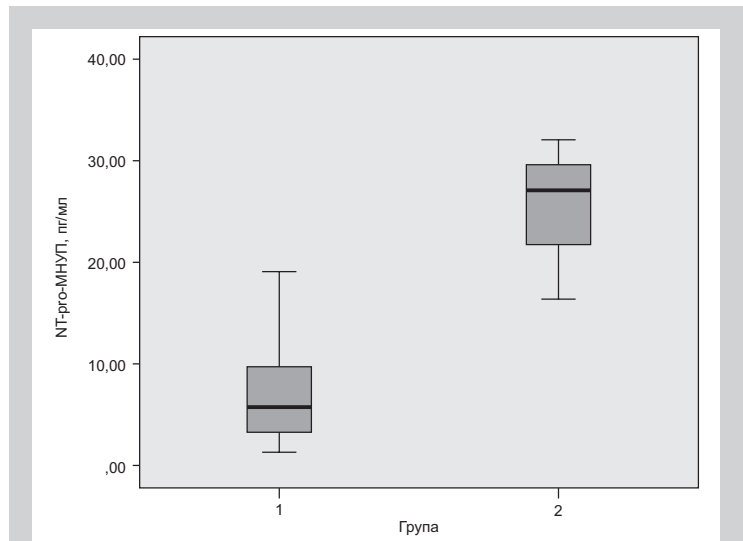


Рис. 2. Рівень циркулюючого NT-pro-MHUP у пацієнтів після лікування лімфоми Ходжкіна без серцевої недостатності (група 1) і з виникненням серцевої недостатності (група 2) протягом трьох років.

- [5] Favier, O., Heutte, N., Stamatoullas-Bastard, A., Carde, P., Van't Veer, M. B., Aleman, B. M., et al. (2009) European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lymphoma Group and the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA) Survival after Hodgkin lymphoma: causes of death and excess mortality in patients treated in 8 consecutive trials. *Cancer*, 115(8), 1680–1691. doi: 10.1002/cncr.24178.
- [6] Johnson, P., Federico, M., Kirkwood, A., Fosså, A., Berkahn, L., Carella, A., et al. (2016) Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 374(25), 2419–2429. doi: 10.1056/NEJMoa1510093.
- [7] Kiserud, C. E., Loge, J. H., Fosså, A., Holte, H., Cvancarova, M., & Fosså, S. D. (2010) Mortality is persistently increased in Hodgkin's lymphoma survivors. *Eur. J. Cancer*, 46(9), 1632–1639. doi: 10.1016/j.ejca.2010.02.010.
- [8] Krawczuk-Rybak, M., Dakowicz, L., Hryniewicz, A., Maksymiuk, A., Zelazowska-Rutkowska, B., & Wysocka, J. (2011) Cardiac function in survivors of acute lymphoblastic leukaemia and Hodgkin's lymphoma. *Paediatr. Child. Health*, 47(7), 455–459. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01991.x.
- [9] Radford, J., Illidge, T., Counsell, N., Hancock, B., Pettengell, R., Johnson, P., et al. (2015) Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 372(17), 1598–1607. doi: 10.1056/NEJMoa1408648.
- [10] Sivkovich, S. O., & Kysel'ova, O. A. (2012) Diagnostics, prognosis factors, and treatment of malignant lymphoproliferative disease, Hodgkin Disease. *Lik. Sprava*, 1–2, 56–63.
- [11] van Nimwegen, F. A., Schaapveld, M., Janus, C. P., Krol, A. D., Petersen, E. J., Raemaekers, J. M., et al. (2015) Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern. Med.*, 175(6), 1007–1017. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1180.

## Відомості про автора:

Самура Б. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб З, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторе:

Самура Б. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней З, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Information about author:

Samura B. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases № 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 31.08.2017

Після доопрацювання / Revised: 18.09.2017

Прийнято до друку / Accepted: 11.10.2017