

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ НА СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Е.В. Родина¹, А.Г. Булгак²

¹Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека;

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

Множественная миелома (ММ) (миеломная болезнь, болезнь Рустицкого–Калера, миеломатоз) — клональное злокачественное заболевание системы крови, для которого характерны пролиферации и накопления плазматических клеток и В-лимфоцитов, способных продуцировать большое количество структурно гомогенных иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgD либо IgE) или их частей. Гиперпродукция иммуноглобулинов и/или их частей часто приводит к отложению белковых молекул в виде амилоида, депозитов легких цепей, легких и тяжелых цепей в организме и тканях, что вызывает нарушение их функций [1].

В настоящее время наряду с традиционно значимыми в развитии множественной миеломы нарушениями кроветворной и иммунной системы важная роль отводится патологии сердечно-сосудистой системы, которая обычно развивается на фоне прогрессирования болезни, оказывает существенное влияние на клиническую картину заболевания и нередко приводит к летальному исходу [2].

Известно, что функции эндотелия в организме сводятся к поддержанию гомеостаза путем регуляции равновесного состояния противоположных процессов: тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция), анатомического строения сосудов (ремоделирование/ингибирование факторов пролиферации), гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов), местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов), определяет коагуляционные и антикоагуляционные свойства крови. Являясь активным эндокринным органом, обладающим исключительно высокой метаболической и секреторной активностью, эндотелий непрерывно вырабатывает большое количество важнейших биологически активных веществ, среди которых центральное место принадлежит эндотелийрелаксирующему фактору (оксид азота — NO) [4]. Снижение синтеза NO эндотелиальными клетками сосудов является одним из патофизиологических базисов развития СН [5]. Так же известно, что важным фактором возникновения миокардиальной дисфункции является нарушение функции эндотелия коронарных сосудов. По мнению ряда авторов, исход от сердечно-сосудистой патологии при ММ развивается в результате неуклонно прогрессирующей СН рефрактерной к традиционной терапии.

В свою очередь, ряд авторов связывает изменения предшествующие развитию СН с инфильтрацией сердечной мышцы плазматическими клетками и/или воздействием продуктов распада на стенку периферических сосудов и миокарда [2]. Особое внимание уделяется кардиоваскулярным повреждениям, сопровождаемым эндотелиальной дисфункцией (ЭД), индуцированной антрациклиновыми антибиотиками, в виду необратимости процесса.

Данное нежелательное влияние длительное время протекает субклинически и спустя 7–10 лет после окончания противоопухолевого лечения манифестирует СН, которая рефрактерна к терапии [6]. Доказанным фактом считается, что ЭД плечевой артерии является маркером будущих сердечно-сосудистых событий [7], что подчеркивает важность клинической оценки эндотелиальной функции и влияния различных схем лечения на ЭД у пациентов с ММ. К числу наиболее доступных в клинике методов исследования ЭД относится методика оценки функционального состояния эндотелия по вазомоторному ответу плечевой артерии на реактивную гиперемию и после сублингвального приема нитроглицерина.

Цель работы — оценка состояния функции эндотелия у пациентов с впервые выявленной ММ и пациентов с ММ, получающих различные схемы лечения.

Материал и методы. В исследование вошли 113 пациентов в возрасте от 40 до 75 лет, проживающих в г. Гомеле и Гомельской области, с верифицированным диагнозом множественная миелома Па, Пв, Ша. Шв стадии по классификации В. Durie и S. Salmon 1975 [2]. Пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу (n=49) вошли пациенты с впервые выявленной ММ (длительностью заболевания ≤6 мес.), у пациентов 2-й группы (n=47) использовались схемы химиотерапии: VBAR (винкристин + кармустин + алкеран + преднизолон) либо VNCP (винкристин + мелфолан + циклофосфан+преднизолон). У пациентов 3-й группы (n=17) использовали схемы VAD (винкристин + адрибластин + дексаметазон) в качестве индукционной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Всем проводилось исследование эндотелиальной функции с использованием ультразвука высокого разрешения с датчиком 7,5 МГц с помощью ультразвукового аппарата «VIVID 3» (General Electric). Изучали диаметр и скорость потока крови в плечевой артерии (ПА) в покое, при реактивной гиперемии — эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) и после сублингвального приема нитроглицерина — эндотелийнезависимая вазодилатация (ЭНЗВД) (по методу D. Celermajer) [8].

Постишемическую реактивную гиперемию (РГ) вызывали 3-минн сжатием плеча манжеткой тонометра при давлении, на 50 мм рт. ст. превышающего САД. Регистрировали поток крови через плечевую артерию в течение 90 с после снятия манжетки, а также после сублингвального нитроглицерина, анализировали изменения диаметра после обоих воздействий. Нарушение ЭЗВД проявлялось отсутствием прироста диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемию >10% либо появлением парадоксальной вазоконстрикции. Нарушение ЭНЗВД проявлялось отсутствием прироста диаметра плечевой артерии в ответ на сублингвальный прием нитроглицерина >20%. Также рассчитывали коэффициент чувствительности (К) плечевой артерии к напряжению сдвига [9]: $K = (D0 / K = (\Delta\tau / \tau_0))$, где D0 — исходный диаметр плечевой артерии, ΔD — изменение диаметра плечевой артерии, τ_0 — исходное напряжение сдвига, $\Delta\tau$ — изменение напряжения сдвига. Напряжение сдвига на эндотелий (τ) вычислялось по формуле: $\tau = 4 \eta V/D$, где η — вязкость крови (в среднем 0,05 Пз), V — максимальная скорость кровотока, D — диаметр артерии.

Результаты и их обсуждение. В ходе оценки эндотелиальной функции при проведении пробы потокзависимой вазодилатации в ответ на РГ плечевой артерии у пациентов с ММ было установлено, что для 63% пациентов с ММ реакция плечевой артерии на РГ была патологической. По группам выявление патологической реакции плечевой артерии на РГ составило: у пациентов 1-й группы с впервые выявленной ММ в 65% случаев, у пациентов 2-й группы с ММ, длительно получающих курсы химиотерапии, — в 64% случаев, у пациентов 3-й группы с ММ после двойной ауто-ТГСК — в 59% случаев. Рассчитывали коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига (К) — интегральный показатель, отражающий степень выражен-

ности эндотелиальной дисфункции, поскольку при его расчете учитывается как изменение диаметра плечевой артерии, так и скоростные характеристики кровотока в ответ на пробу с РГ [10]. В ходе исследования не было выявлено статистически значимых различий коэффициента чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий, в среднем он составил 0,034 (0,016;0,068), но при этом медиана данного показателя по группам была снижена. Результаты основных параметров, полученных в ходе оценки ЭЗВД при проведении пробы с РГ, у пациентов с ММ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Параметры ЭЗВД в обследованных группах пациентов с ММ

| Показатели | 1-я группа (n = 49) | 2-я группа (n = 47) | 3-я группа (n = 17) | H | P |
|------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|-----|-------|
| | Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅) | Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅) | Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅) | | |
| Исходный диаметр, мм | 4,5 (4,3;4,9) | 4,7 (4,4;5,0) | 4,6 (4,3;4,9) | 2,7 | 0,255 |
| Диаметр на РГ, мм | 4,9 (4,6;5,2) | 5,1 (4,8;5,3) | 5,0 (4,7;5,2) | 3,3 | 0,188 |
| % изменения диаметра | 7,0 (4,1;11,0) | 7,0 (4,0;13,0) | 8,0 (4,0;12,0) | 0,0 | 0,998 |
| Коэффициент чувствительности | 0,029 (0,011;0,061) | 0,029 (0,021;0,060) | 0,045 (0,017;0,084) | 1,3 | 0,535 |

В ходе оценки ЭЗВД после сублингвального приема нитроглицерина [11], с целью исключения влияния на дилататорную реакцию сосудистой стенки структурных изменений гладкомышечных клеток медики [12], установлено, что у пациентов 1-й группы с впервые ММ медиана величины прироста диаметра плечевой артерии статистически значимо была выше ($p=0,049$) по сравнению с пациентами 2-й группы с ММ, длительно получающих курсы химиотерапии. В свою очередь медиана данного показателя у пациентов 1-й группы с впервые выявленной ММ соответствовала нормальным значениям, тогда как у пациентов 2-й группы с ММ длительно получающих курсы химиотерапии и у пациентов 3-й группы с ММ после двойной ауто-ТГСК была снижена. При этом у пациентов 2-й группы с ММ, длительно принимающих курс химиотерапии, статистически значимо чаще определялась патологическая реакция на прием нитроглицерина по сравнению с пациентами с впервые выявленной ММ ($\chi^2=7,0$, $p<0,007$) и с пациентами 3-й группы с ММ после двойной ауто-ТГСК ($\chi^2=4,5$, $p<0,034$). Распределение частоты патологической реакции плечевой артерии на прием нитроглицерина по группам составила: у пациентов 1-й группы с впервые выявленной ММ в 43% случаев, у пациентов 2-й группы с ММ, длительно получающих курсы химиотерапии, — в 70% случаев, у пациентов 3-й группы с ММ после двойной ауто-ТГСК — в 59% случаев. В ходе оценки коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига было выявлено, что у пациентов 2-й группы с ММ, длительно получающих курсы химиотерапии, данный показатель был статистически значимо ниже по сравнению с пациентами 1-й группы с впервые выявленной ММ и с пациентами 3-й группы с ММ после двойной ауто-ТГСК ($p=0,003$). При этом медиана данного показателя по группам была снижена. Основные параметры, полученные в ходе оценки ЭЗВД, при проведении пробы потокнезависимой вазодилатации представлены в таблице 2.

Таблица 2

Параметры ЭЗВД в обследованных группах пациентов с ММ

| Показатели | 1-я группа (n = 49) | 2-я группа (n = 47) | 3-я группа (n = 17) | H | P |
|------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|------|-------|
| | Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅) | Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅) | Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅) | | |
| Исходный диаметр, мм | 4,5 (4,2;4,9) | 4,7 (4,4;5,1) | 4,5 (4,2;4,9) | 2,8 | 0,241 |
| Диаметр на РГ, мм | 5,3 (5,0;5,6) | 5,3 (5,1;5,5) | 5,1 (5,0;5,4) | 0,9 | 0,633 |
| % изменения диаметра | 20,0* (10,0;22,0) | 12,0 (8,3;20,0) | 12,0 (8,6;21,0) | 6,0 | 0,049 |
| Коэффициент чувствительности | 0,053* (0,036;0,085) | 0,032# (0,021;0,060) | 0,042 (0,033;0,067) | 11,4 | 0,003 |

Примечание — Статистически значимые различия: *р — при сравнении 1 и 2-й групп, #р — при сравнении 2 и 3-й групп.

Учитывая полученные в ходе исследования данные, можно сделать вывод, что у пациентов с ММ в зависимости от стажа заболевания и схем лечения имеется нарушение вазорегулирующей функции эндотелия. При этом цитостатическая терапия усугубляет процессы нарушения эндотелиальной функции, причем выраженность нарушения эндотелиальной функции вероятнее всего зависит от кумулятивной дозы цитостатиков. При этом можно предположить, что терапия ММ с помощью аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток улучшает качество жизни пациентов с ММ по сравнению со стандартными подходами длительной цитотоксической терапии, которая усугубляет перестройку эндотелия и приводит к ремоделированию сосудистой стенки.

ASSESSMENT OF CHEMOTHERAPY IN PATIENT WITH MULTIPLE MYELOMA ENDOTHELIAL FUNCTIONS

E.V. Rodzina, A.G. Bulgak

Study vasoregulating function of the vascular wall in patients with newly diagnosed multiple myeloma verified and multiple myeloma patients receiving different treatment regimens. It is shown that in patients with multiple myeloma in determining endothelial function during reactive hyperemia and nitroglycerin, an infringement vasoregulating vascular wall activity. In this cytostatic therapy exacerbates processes in endothelial dysfunction.

Keywords: multiple myeloma, endothelial dysfunction.

Литература

1. Андреева, Н.Е. Паропротейнемические гемаблостозы: Множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезни тяжелых цепей / Н.Е. Андреева, Т.В. Балакирева. — Тверь: Триада, 2003. — 88 с.
2. Бесмельцев, С.С. Множественная миелома / С.С. Бесмельцев. — СПб.: Диалект, 2004. — 446 с.
3. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for and cardio-oncological prevention / A. Aibini [et al.] // J. Nat. Cancer Instit. — 2010. — Vol. 102. — P. 14–25.
4. Губарь, Е.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечно-сосудистые заболевания / Е.Н. Губарь, А.Г. Мрочек // Леч. дело. — 2008. — № 1. — С. 23–34.
5. Dekeulenaе, G.W. Pathogenesis of heart failure. Changing conceptual paradigms / G.W. Dekeulenaе, D.L. Brutsaert // Acta Card. — 1998. — Vol. 53, № 3. — P. 131–141.
6. Мурзина, Г.Р. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных множественной миеломой: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.29; 14.00.06 / Г.Р. Мурзина; Башкир. гос. мед. ун-т. — Уфа, 2006. — 22 с.
7. Thuillez, C. Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects / C. Thuillez, V. Richard // J. Hum. Hyperten. — 2005. — Vol. 19. — P. 21–25.
8. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in Children and adults at risk of atherosclerosis / D.E. Celermajer [et al.] // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 111–115.
9. Иванова, О.В. Состояние эндотелийзависимой вазорегуляции и некоторые показатели гемостаза больных с факторами риска и клиническими проявлениями атеросклероза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Иванова. — М., 1997. — 25 с.
10. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией / О. В. Иванова [и др.] // Кардиология. — 1998. — № 3. — С. 37–41.
11. Celermajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer // J. Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111–1115.
12. Лелюк, В.Г. Ультразвуковая ангиология / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. — М.: Реальное Время, 2003. — 336 с.