

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

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

ОЦЕНКА РОЛИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В РАЗВИТИИ КАРДИОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИТОСТАТИКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Ключевые слова: дисфункция эндотелия; лимфома; эндотелин-1; E-селектин.

Ссылка для цитирования: Буданова Д. А., Беленков Ю. Н., Соколова И. Я., Антюфеева О. Н., Ершов В. И., Ильгисонис И. С., Гадаев И. Ю. Оценка роли дисфункции эндотелия в развитии кардиотоксического действия цитостатиков у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. *Кардиология*. 2019;59(4):64–66.

РЕЗЮМЕ

Важной проблемой в изучении кардиотоксичности химиотерапии является отсутствие четкого понимания механизма ее возникновения. Одним из возможных путей реализации данных побочных эффектов рассматривается развитие дисфункции эндотелия. Проведен анализ уровней эндотелина-1 и E-селектина у 26 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями до и после завершения программного лечения. Результаты исследования показали нормальные значения уровня E-селектина и повышение уровня эндотелина-1 у всей группы исследуемых пациентов до начала лечения. После завершения программной химиотерапии в целом по всей группе отмечено снижение этих двух показателей. Однако уровень эндотелина-1, оказывающего вазоконстрикторное действие, сохранялся высоким и после окончания терапии. Важно, что при детальном анализе динамики маркеров у пациентов старшей возрастной группы (медиана возраста 64 года) отмечалось повышение показателей дисфункции эндотелия в процессе проводимого лечения.

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

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOTOXIC ACTION OF CYTOSTATICS IN PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES

Keywords: endothelial dysfunction; malignant lymphoma; endothelin-1; E-selectin.

For citation: Budanova D. A., Belenkov Yu. N., Sokolova I. Ya. Antyufeeva O. N., Ershov V. I., Ilgisonis I. S., Gadaev I. Yu. *The Role of Endothelial Dysfunction in the Development of Cardiotoxic Action of Cytostatics in Patients with Lymphoproliferative Diseases. Kardiologiia*. 2019;59(4):64–66.

SUMMARY

Understanding mechanisms of chemotherapy cardiotoxicity is an important problem due to the lack of clear understanding of its occurrence. Development of endothelial dysfunction is considered to be one of possible ways in implementation of these side effects. The analysis of endothelin-1 and e-selectin levels in 26 patients with lymphoproliferative diseases before and after the completion of the treatment program was performed. The results of the study showed normal values of E-selectin level and increased level of endothelin-1 in the whole group of patients before treatment. After completion of chemotherapy program, in the whole group, there was a decrease of these two markers. However, values of level of endothelin-1 with vasoconstrictor effect remained high even after the end of therapy. It is important that at detailed analysis the dynamics of investigated markers in patients of older age group (median age 64 years) was associated with worsening of endothelial dysfunction.

Современная комплексная химиотерапия гемобластов значительно изменила продолжительность жизни этой группы онкологических больных [1]. Тем не менее клинический эффект от лечения не всегда сопоставим с безопасностью применяемых препаратов. Несомненным является полиорганное их воздействие, и одним из самых актуальных вопросов является влияние цитостатических препаратов на сердечно-сосудистую систему. Это послужило поводом для выделения самостоятельного раздела

кардиологии – онкокардиологии [2]. Клинические проявления кардиотоксичности включают бессимптомные нарушения электрокардиограммы, изменение артериального давления, аритмии, миокардиты, перикардиты, ишемию и острый инфаркт миокарда, дилатационное поражение миокарда и сердечную недостаточность. Ввиду гетерогенности клинических проявлений истинную частоту кардиотоксического эффекта цитостатиков оценить сложно. Однако по опубликованным данным, примерно у 30%

пациентов, излечившихся от онкологического заболевания, именно индуцированная цитостатической терапией кардиальная патология является причиной смерти. Отсутствие ранних критериев прогноза последствий цитостатического лечения может приводить к недостаточной оценке риска осложнений от химиотерапии со стороны сердечно-сосудистой системы. В настоящее время для этой оценки перед началом лечения используется анализ базовых критериев: сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания; характер предшествующей терапии гемобластоза; возраст, пол, наследственность и образ жизни больного.

Теоретически ранним и наиболее достоверным способом диагностики повреждающего действия цитостатиков является выполнение эндокардиальной биопсии [3]. Однако данная методика крайне редко применяется в повседневной практике из-за технической сложности выполнения и вероятного развития тяжелых осложнений от манипуляции. Поэтому для мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы в основном используются методы электро- и эхокардиографии (ЭхоКГ), равновесной изотопной вентрикулографии, магнитно-резонансной томографии. Необходимо отметить, что данные исследования определяют сформировавшиеся изменения миокарда, которые отражают необратимые процессы в сердце вследствие химиотерапии и не позволяют своевременно проводить профилактические мероприятия. Поэтому различными исследовательскими группами проводятся поиски методов выявления ранней кардиотоксичности, которые можно использовать для выбора программы химиотерапии, определять показания к назначению кардиопротективного лечения или акцентировать внимание на динамическом наблюдении за пациентом.

Другой важной проблемой в изучении кардиотоксичности химиотерапии является отсутствие четкого понимания механизма ее возникновения. Долгое время термин «кардиотоксичность» был практически синонимом антрациклиндуцированной кардиомиопатии. Поэтому наиболее часто подразумевалось прямое повреждающее действие на кардиомиоциты (кардиотоксичность I типа) за счет активации перекисного окисления липидов клеточных мембран, образования свободных радикалов, нарушения внутриклеточной концентрации кальция [4]. Однако в современные протоколы лечения гемобластозов включаются препараты с различными противоопухолевыми механизмами действия. В связи с этим более перспективным путем осуществления профилактики кардиотоксичности будет воздействие на универсальные пути ее развития. Одним из возможных механизмов может быть возникновение эндотелиальной дисфункции (ЭД). Поэтому на базе гематологического отделения Первого МГМУ им. И. М. Сеченова начата работа по данному направлению. Результаты первого этапа исследования описаны ниже.

Материалы и методы

Мы провели анализ маркеров ЭД – эндотелин-1 и E-селектин у 26 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями до и после завершения программного лечения (в среднем 6 антрациклинсодержащих курсов терапии, у всей группы исследуемых достигнута ремиссия основного заболевания). Диагноз гемобластоза устанавливался на основании данных гистологического исследования и иммуногистохимического анализа биоптата лимфатического узла и/или трепанобиоптата костного мозга. Группу составили 30,8% пациентов с лимфомой Ходжкина, 7,7% пациентов имели T-клеточную клональность лимфопротерации, у остальных диагностированы варианты B-клеточной неходжкинской лимфомы. Было исследовано 13 женщин и 13 мужчин. Возраст пациентов колебался от 31 года до 77 лет.

Оценку уровня эндотелина-1 проводили с использованием иммуноферментного набора для количественного определения эндотелина-1 в биологических жидкостях. Медиана нормального уровня составила 0,26 фмоль/л. Содержание E-селектина также определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы e-Bioscience Bender Med Systems. Нормальные значения для сыворотки 21,0–186,0 нг/мл. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Для статистической обработки результатов использовали параметрические и непараметрические методы (критерий Вилкоксона). Корреляционный анализ данных проводили по Спирмену. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали нормальные значения уровня E-селектина (медиана 53,49 нг/мл) и повышение уровня эндотелина-1 (среднее значение 2,7 фмоль/л) у всей группы исследуемых пациентов до начала лечения. После завершения программной химиотерапии в целом по всей группе отмечено снижение этих двух показателей, хотя достоверной оказалась только динамика уровня эндотелина-1 ($p = 0,05$), для E-селектина $p = 0,47$. Необходимо отметить, что уровень эндотелина-1, оказывающего вазоконстрикторное действие, сохранялся по-прежнему высоким и после окончания терапии и превышал норму практически в 8 раз. По нашему мнению, крайне важно, что при детальном анализе динамики маркеров у пациентов старшей возрастной группы (медиана возраста 64 года) отмечалось повышение показателей ЭД в процессе лечения – уровни E-селектина и эндотелина-1 увеличились в среднем на 20,7 нг/мл и 0,29 фмоль/л соответственно. Эти результаты, возможно, связаны с наличием у данной когорты исследуемых факторов риска развития кардиотоксического действия цитостатиков.

Полученные данные отражают изменение маркеров ЭД на фоне лечения цитостатиками. При этом необходимо отметить неоднородность этих изменений в разных возрастных группах. Эти изменения наиболее выражены в старшей возрастной группе пациентов, вероятно, имеющей сопутствующую кардиальную патологию.

По данным литературы, динамика показателей ЭД у пациентов с гемобластомами на фоне химиотерапии также неоднозначна.

Так, в 2010 г. группой российских ученых оценивалась динамика ЭД у пациентов с лимфомами разного типа. Согласно полученным данным, до начала лечения имелся значительный рост содержания эндотелина-1 и фактора Виллебранда, которые обладают четко выраженными вазоконстрикторными свойствами. Однако после химиотерапевтического лечения (от 2 до 6 курсов) в сыворотке крови больных содержание фактора Виллебранда, достоверно снижалось, эндотелина-1 по-прежнему сохранялось на высоком уровне, а NO достоверно увеличивалось. По мнению авторов, улучшение ряда показателей ЭД могло бы объясняться ослаблением синдрома эндогенной интоксикации и снижением продукции провоспалительных цитокинов [5].

Согласно результатам другого исследования, проведенного в Норвегии в 2016 г., у пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, требующую предварительной массивной цитостатической подготовки (абляции), также определялась ЭД. Ее активацию связывали с выбросом цитокинов (интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли), что, в свою очередь, запускало синтез молекул межклеточной адгезии (VCAM-1, ICAM-1) и E-селектина и увеличение

концентрации коагуляционных факторов – тромбомодулина и фактора Виллебранда. В ходе данного исследования, по мнению авторов, доказывалась роль ЭД в патогенезе ранних осложнений – вено-окклюзионная болезнь и тромботическая микроангиопатия [6] – после трансплантации стволовых гемопоэтических клеток.

В 2016 г. опубликованы данные итальянской группы ученых по оценке ЭД у детей, излечившихся от острого лимфобластного лейкоза. В исследовании оценивалось изменение концентрации адипонектина, эндотелина-1, фактора Виллебранда и фибриногена, а также проводилась ультразвуковая оценка изменения скорости потока крови в плечевой артерии до и после завершения терапии. Согласно полученным результатам, вся группа изученных пациентов подвержена высокому риску развития сосудистых осложнений, независимо от длительности и типа протокола проводимой терапии. По мнению авторов, выявленные метаболические изменения и ЭД входят в комплекс причин, обуславливающих кардиотоксическое действие цитостатиков [7].

Таким образом, анализ имеющихся данных подтверждает неоднозначную динамику показателей ЭД у пациентов с гемобластомами до и после химиотерапии. В связи с этим ее динамика и роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений нуждаются в дальнейшем изучении. Поэтому нами продолжена работа по оценке динамики маркеров ЭД с детальной оценкой сопутствующей патологии изучаемой группы и выявлению их связи с маркерами раннего повреждения миокарда в период химиотерапии лимфом.

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

Information about the author:

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Budanova Daria A. – MD.

E-mail: dbudanova@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*. 2013;49(6):1374–403. DOI:10.1016/j.ejca.2012.12.027
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(36):2768–801. DOI:10.1093/eurheartj/ehw211
3. Ganz WI, Sridhar KS, Ganz SS, Gonzalez R, Chakko S, Serafini A. Review of Tests for Monitoring Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *Oncology*. 1996;53(6):461–70. DOI:10.1159/000227621
4. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F et al. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
5. Koptev V.D., Pospelova T.I., Tsirendorzhiyev D.D. Functional state of vascular endothelium in patients with hematological malignancies before and after polychemotherapy. *Siberian journal of Oncology*. 2010;4:20–4. [Russian: Коптев В.Д., Поспелова Т.И., Цырендоржиев Д.Д. Функциональное состояние эндотелия сосудов у больных гемобластомами до и после полихимиотерапии. *Сибирский Онкологический Журнал*. 2010;4:20-4.]
6. Blix ES, Husebekk A. Raiders of the lost mark – endothelial cells and their role in transplantation for hematologic malignancies. *Leukemia & Lymphoma*. 2016;57(12):2752–62. DOI: 10.1080/10428194.2016.1201566
7. Giordano P, Muggeo P, Delvecchio M, Carbonara S, Romano A, Altomare M et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *International Journal of Cardiology*. 2017;228:621–7. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.11.025

Поступила 10.10.18 (Received 10.10.18)