

Эндотелиальная дисфункция у пациентов с системным AL-амилоидозом

В.А. Хышова[✉], И.Г. Рехтина, Н.И. Зозуля, В.Н. Двирнык, Л.П. Менделеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Исследования, касающиеся состояния сосудов при системном AL-амилоидозе (AL-A), в основном выполнены на экспериментальных моделях. У пациентов с AL-A патогенетическое и клиническое значение сосудистой дисфункции мало изучено.

Цель. Изучить содержание маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) у пациентов с AL-A в дебюте заболевания и после противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. В группу исследования вошли 30 пациентов с AL-A. Группу сравнения составили 10 пациентов с множественной миеломой (ММ), группу контроля – 10 здоровых лиц. Пациенты с AL-A разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 20 пациентов, которым проведен полный объем запланированной индукционной терапии. Во 2-ю группу включены 10 больных, у которых в процессе лечения наблюдали значительное повышение содержания мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP), что послужило причиной для прекращения терапии. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке определяли содержание асимметричного диметиларгинина (АДМА), большого эндотелина (бЭТ) и Е-селектина до начала противоопухолевого лечения и после его окончания (или досрочного прекращения).

Результаты. У больных AL-A содержание в сыворотке Е-селектина и АДМА оказалось статистически значимо выше, чем у больных с ММ и здоровых лиц. Повышение хотя бы одного маркера ЭД (Е-селектина и АДМА) в дебюте заболевания наблюдали у 27 (90%) пациентов с AL-A. Различий в содержании бЭТ не получено. У всех больных 1-й группы при достижении гематологической ремиссии отмечали снижение содержания как Е-селектина, так и АДМА по сравнению с исходными значениями ($p < 0,001$). У 5 (55%) из 9 больных с гематологическим и органным ответом концентрация АДМА снизилась до нормальных значений. У всех пациентов из 2-й группы нарастание NTproBNP сопровождалось значимым повышением содержания АДМА ($p = 0,005$) и Е-селектина ($p = 0,007$) по сравнению с исходными значениями. У 80% пациентов с повышением NTproBNP наблюдали неблагоприятные сердечно-сосудистые события. Увеличение кардиомаркеров в процессе противоопухолевой терапии чаще наблюдали при более продвинутых стадиях поражения сердца. В 1-й группе IIIA-стадия AL-A встречалась у 23% больных, во 2-й группе – у 70% пациентов ($p = 0,003$). После отмены терапии содержание кардиомаркеров снижалось до исходных значений, что исключало прогрессию AL-A.

Заключение. У 90% пациентов с AL-A выявлена выраженная ЭД. При достижении гематологического и органным ответа наблюдали снижение содержания маркеров ЭД. Противоопухолевая терапия у пациентов с амилоидной кардиомиопатией может вызывать дополнительное повреждение эндотелия, что сопряжено с нарастанием NTproBNP и сердечно-сосудистыми осложнениями.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, эндотелиальная дисфункция, кардиотоксичность, ангиотоксичность

Для цитирования: Хышова В.А., Рехтина И.Г., Зозуля Н.И., Двирнык В.Н., Менделеева Л.П. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с системным AL-амилоидозом. Терапевтический архив. 2024;96(12):1144–1150. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203005

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Системный AL-амилоидоз (AL-A) характеризуется вовлечением в патологический процесс самых различных органов и систем. Наиболее часто (в 66–75% случаев) поражаются сердце и почки, реже – печень (6–15%), нервная система (10–14%), желудочно-кишечный тракт (5–18%) [1–4]. Наряду с этим у 65–80% пациентов выявляют амилоид в стенках сосудов. Таким образом, сосуды вовлечены в системный процесс так же часто, как сердце и почки [5–7]. Однако непонятно, имеет ли поражение сосудов при AL-A клиническое и патофизиологическое значение.

В патологии сосудов большое значение придают эндотелию – внутреннему слою артерий, вен и капилляров, непосредственно контактирующему с кровью. В организ-

ме насчитывают $1-6 \times 10^{13}$ эндотелиальных клеток, а общая площадь эндотелия составляет 3–6 м² [8]. Эндотелиальные клетки обладают эндокринными свойствами, синтезируя и экспрессируя на своей поверхности вещества, обеспечивающие тромборезистентность (простациклин, ингибитор активатора фибриногена). Эндотелий также участвует в регуляции сосудистого тонуса (посредством оксида азота – NO, эндотелина – ЭТ, асимметричного диметиларгинина – АДМА), в проницаемости стенки сосудов (молекулы клеточной адгезии – ICAM, VCAM, Е-селектин), ангиогенезе (фактор роста эндотелия сосудов) [9]. При повреждении эндотелия гемореологический баланс нарушается.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) наблюдается при различных заболеваниях внутренних органов. Наиболее

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Хышова Виктория Александровна – врач-гематолог отделения химиотерапии плазмноклеточных дискразий.
E-mail: viktor2102@icloud.com

Рехтина Ирина Германовна – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии плазмноклеточных дискразий

Зозуля Надежда Ивановна – д-р мед. наук, зав. отд. коагулопатий

Двирнык Валентина Николаевна – канд. мед. наук, зав. централизованной клинико-диагностической лаб.

Менделеева Лариса Павловна – д-р мед. наук, проф., рук. управления по научной и образовательной работе, зав. отд. химиотерапии парапротеинемических гемобластозов

[✉]Viktor2102 A. Khyshova. E-mail: viktor2102@icloud.com;
ORCID: 0000-0002-1008-5007

Irina G. Rekhtina. ORCID: 0000-0001-5440-4340

Nadezhda I. Zozulya. ORCID: 0000-0001-7074-0926

Valentina N. Dvirnyk. ORCID: 0000-0002-9877-0796

Larisa P. Mendeleeva. ORCID: 0000-0002-4966-8146

Endothelial dysfunction in patients with systemic AL amyloidosis

Viktoriya A. Khyshova[✉], Irina G. Rekhtina, Nadezhda I. Zozulya, Valentina N. Dvirnyk, Larisa P. Mendeleeva

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Research related to the state of blood vessels in systemic AL amyloidosis (AL-A) is mostly done on experimental models. The pathogenetic and clinical significance of vascular dysfunction in patients with AL-A is poorly understood.

Aim. To study the levels of endothelial dysfunction markers in patients with AL-A at the onset of the disease and after anti-tumor therapy.

Materials and methods. The study group included 30 patients with AL-A. The comparison group consisted of 10 patients with multiple myeloma (MM), and the control group included 10 healthy individuals. Patients with AL-A were divided into 2 groups: the first group included 20 patients who underwent the full planned induction therapy, and the second group included 10 patients whose treatment was stopped due to a significant increase in N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP) levels. The levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA), big endothelin (bET), and E-selectin were measured by enzyme-linked immunosorbent assay in serum before and after completion (or premature cessation) of anti-tumor therapy.

Results. Patients with AL-A had significantly higher levels of E-selectin and ADMA in serum compared to patients with MM and healthy individuals. An increase in at least one marker of endothelial dysfunction (E-selectin and ADMA) was observed in 27 (90%) patients with AL-A at disease onset. There were no differences in bET levels. In all patients in the first group, reaching hematologic remission was associated with a decrease in E-selectin and ADMA levels compared to baseline values ($p < 0.001$). In 5 (55%) out of 9 patients with hematologic and organ response, ADMA levels decreased to normal values. In all patients of the second group, the increase in NTproBNP was accompanied by a significant increase in ADMA ($p = 0.005$) and E-selectin ($p = 0.007$) levels compared to baseline values. Adverse cardiovascular events were observed in 80% of patients with elevated NTproBNP levels. The increase in cardiac markers during anti-tumor therapy was more common in advanced stages of heart involvement. Stage IIIA AL-A was present in 23% of patients in the first group and 70% in the second group ($p = 0.003$). After discontinuation of therapy, the levels of cardiac markers decreased to baseline values, which ruled out disease progression.

Conclusion. A pronounced endothelial dysfunction was observed in 90% of patients with AL-A. Reduction in endothelial dysfunction markers was observed upon achieving hematologic and organ response. Anti-tumor therapy in patients with amyloid cardiomyopathy can cause additional endothelial damage, resulting in increased NTproBNP levels and cardiovascular complications.

Keywords: AL amyloidosis, endothelial dysfunction, cardiotoxicity, angiotoxicity

For citation: Khyshova VA, Rekhtina IG, Zozulya NI, Dvirnyk VN, Mendeleeva LP. Endothelial dysfunction in patients with systemic AL amyloidosis. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1144–1150. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203005

изучены медиаторы, контролирующие вазоконстрикцию и вазодилатацию. Основной физиологической сосудорасширяющей молекулой считают NO, образующийся из L-аргинина при участии NO-синтазы. Помимо вазодилатации NO препятствует развитию гипертрофии стенок сосудов, интерстициального фиброза миокарда [10]. АДМА – продукт деградации метилированных белков, конкурентный ингибитор NO-синтазы. При накоплении АДМА снижается синтез NO, что приводит к вазоконстрикции, повышению давления в сосуде, нарушению напряжения сдвига, агрегации тромбоцитов [11]. К другим мощным вазоконстрикторам относится ЭТ. Эндотелиальные клетки вырабатывают препроэндотелин, который сначала преобразуется в большой ЭТ (бЭТ), а затем в ЭТ-1. В настоящее время открыто три изоформы ЭТ: ЭТ-1, ЭТ-2 и ЭТ-3. ЭТ-1 является самым распространенным и самым изученным из семейства ЭТ, его активность в 100 раз выше, чем у норадреналина. Помимо вазоконстрикции ЭТ-1 оказывает паракринное действие на гладкие мышцы сосудистой стенки, активируя их пролиферацию, что приводит к гипертрофии и фиброзу интимы сосудов. ЭТ-1 в высокой концентрации повышает агрегацию тромбоцитов. В настоящее время убедительно доказано неблагоприятное значение повышения ЭТ и АДМА при различной патологии [12–23].

Повреждение эндотелия сопровождается активным синтезом и повышенной экспрессией адгезивных и прокоагулянтных белков. Одна из молекул клеточной адгезии – E-селектин, физиологическая роль которого заключается в привлечении лейкоцитов к очагу воспаления [24]. При увеличении экспрессии E-селектина нейтрофилы и моноциты проникают в сосудистую стенку, нарушая барьерную функцию и проницаемость [25]. Участие E-селектина доказано в патогенезе изменений сосудов при атеросклерозе, хронических васкулитах, при метастазировании солидных

опухолей [25–29]. Таким образом, хроническое повреждение эндотелия приводит к вазоконстрикции, тромбированию, ремодуляции стенки сосудов и, как следствие, нарушению перфузии и ишемии внутренних органов [11, 12].

Изучение состояния эндотелия при AL-A началось в 2000-х годах. Посредством ультразвукового теста поток-опосредованной вазодилатации доказано изменение сосудистого тонуса [6, 30]. В дальнейшем в экспериментах *in vitro* установили, что амилоидогенные свободные легкие цепи (СЛЦ) иммуноглобулинов нарушают вазодилатацию даже здоровых сосудов [31, 32]. Таким образом, доказано повреждающее действие моноклональных СЛЦ на эндотелий при AL-A. Появление в настоящее время чувствительных биохимических маркеров открыло возможность для дальнейших исследований ЭД при AL-A.

Цель исследования – изучение маркеров дисфункции эндотелия у пациентов с AL-A в дебюте заболевания и после противоопухолевой терапии.

Материалы и методы

В проспективное одноцентровое исследование включены 30 пациентов с впервые диагностированным AL-A. Стадию заболевания устанавливали, используя Европейскую модификацию Mayo Cardiac Staging System [33]. Вовлечение внутренних органов, клинический и гематологический ответ на проводимую терапию определяли по общепринятым критериям [34–37].

В исследуемую группу вошли 15 мужчин и 15 женщин, медиана возраста составила 59 лет (34–73 года). У 12 пациентов диагностирован AL/к-амилоидоз, у 18 пациентов – AL/λ. Основные характеристики поражений внутренних органов представлены в **табл. 1**.

Индукционную терапию по протоколу бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон (BorCyDex) начали 27 паци-

Таблица 1. Характеристика поражений внутренних органов у пациентов с AL-A
Table 1. Characteristics of visceral lesions in patients with AL amyloidosis (AL-A)

Поражение сердца, абс. (%)	23 (77)
Стадия поражения сердца, абс. (%)	
I	1 (3)
II	12 (40)
IIIА	10 (34)
Тропонин I, Ме (диапазон), нг/мл	0,05 (0–1,01)
NTproBNP, Ме (диапазон), нг/л	2180 (58–9982)
Поражение почек, абс. (%)	23 (77)
Стадия поражения почек, абс. (%)	
I	10 (33)
II	7 (24)
III	6 (20)
Нефротический синдром, абс. (%)	7 (30)
Поражение печени, абс. (%)	8 (27)
Поражение нервной системы, абс. (%)	3 (10)

Примечание. Ме – медиана.

ентам. Схема лечения BorCyDex включала в себя бортезомиб 1,3 мг/м² подкожно в 1, 4, 8, 11-й дни; циклофосфамид 300 мг/м² в 1, 8, 15-й дни; дексаметазон 20–40 мг в 1, 4, 8, 11-й дни. Трём больным назначена терапия по программе леналидомид, дексаметазон (LenDex): леналидомид 5–15 мг в 1–21-й дни, дексаметазон 40 мг в 1, 8, 15, 22-й дни. Дозу леналидомида определяли с учетом скорости клубочковой фильтрации, но она не превышала 15 мг. В качестве индукционного этапа планировали 6 курсов по программе BorCyDex или 12 курсов LenDex.

После каждого курса терапии больным определяли содержание мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP), а также СЛЦ иммуноглобулинов. В случае увеличения концентрации NTproBNP в 1,5 раза и более циторедуктивную терапию прекращали. В полном объеме индукционная терапия проведена 20 (67%) пациентам (1-я группа). Десяти (33%) пациентам индукционная терапия прекращена после 1–3 курсов терапии ввиду резкого повышения содержания NTproBNP (2-я группа).

Для диагностики ЭД в сыворотке крови определяли АДМА, бЭТ и Е-селектин. Исследование выполняли посредством гетерогенного твердофазного иммунного анализа (ELISA) на автоматическом анализаторе Personal Lab

(Италия), программное обеспечение PersonaLab Workbench. Оценку результатов проводили после проверки достоверности дублирующихся значений. По рекомендации производителя используемых реактивов за нормальные значения маркеров ЭД приняты показатели здоровых лиц. Патологическими считали значения, превышающие максимальные в группе волонтеров (здоровых лиц).

Пациентам с AL-A исследование маркеров ЭД проводили до начала противоопухолевого лечения и после окончания (или досрочного прекращения) терапии.

Группа сравнения включала в себя 10 пациентов в возрасте от 45 до 60 лет с впервые диагностированной симптоматической множественной миеломой (ММ) без AL-A с секрецией моноклональных СЛЦ иммуноглобулинов. Пациентам из этой группы исследование маркеров ЭД проводили однократно до начала противоопухолевой терапии.

В группу контроля вошли 10 волонтеров в возрасте от 45 до 60 лет, не курящих и не страдающих хроническими заболеваниями. Волонтерам исследование маркеров ЭД выполняли однократно.

Результаты

В группе здоровых лиц максимальное значение Е-селектина составило 42,8 нг/мл, бЭТ – 0,825 пмоль/л, АДМА – 0,59 мкмоль/л. Эти значения приняты в качестве верхней границы нормальных показателей.

В группе AL-A повышение Е-селектина выявлено у 26 (87%), бЭТ – у 2 (7%) и АДМА – у 18 (60%) пациентов. Повышение хотя бы одного маркера ЭД в дебюте заболевания наблюдалось у 27 (90%) больных. Лишь в 3 (10%) случаях показатели всех маркеров ЭД оставались в пределах нормы.

У пациентов с ММ повышения содержания Е-селектина и бЭТ не выявлено, увеличение АДМА отмечено лишь у 3 пациентов.

Значения маркеров ЭД у пациентов с AL-A, ММ в дебюте заболевания и у здоровых добровольцев представлены в **табл. 2**.

Содержание в сыворотке Е-селектина у пациентов с AL-A оказалось почти в 2 раза выше, чем у пациентов с ММ и у здоровых лиц. Концентрация АДМА у больных с AL-A – в 1,6 раза больше, чем в группе сравнения и контроля. Различий в содержании бЭТ не обнаружено.

Учитывая разную переносимость индукционной терапии, проведена оценка основных параметров между группами пациентов, которым индукционная терапия проведена в полном объеме (1-я группа) и группой пациентов с резким повышением NTproBNP на фоне проводимого лечения (2-я группа). Группы существенно различались по тяжести поражения сердца. Вовлечение сердца наблюдалось у 13 (65%) пациентов из 1-й группы и у всех пациентов 2-й группы ($p=0,04$). Во 2-й группе существенно чаще, чем

Таблица 2. Показатели маркеров ЭД у пациентов с AL-A, ММ и здоровых лиц
Table 2. Endothelial dysfunction (ED) markers in patients with AL-A, multiple myeloma, and healthy subjects

Маркер ЭД, Ме (диапазон)	AL-A (n=30)	ММ (n=10)	Здоровые лица (n=10)	p
Е-селектин, нг/мл	60 (19,9–132,1)	33,5 (29,9–41)	31,7 (17,25–42,8)	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$
бЭТ, пмоль/л	0 (0–1,09)	0,42 (0–0,59)	0,07 (0–0,825)	$p_1=0,31$ $p_2=0,34$
АДМА, мкмоль/л	0,63 (0,37–3,27)	0,51 (0,34–0,77)	0,39 (0,33–0,59)	$p_1=0,036$ $p_2<0,001$

Примечание. p_1 – достоверность различий между группой AL-A и ММ, p_2 – достоверность различий между группой AL-A и здоровыми лицами.

Таблица 3. Исходные параметры поражения сердца и маркеры ЭД у пациентов в зависимости от динамики NTproBNP на индукционном этапе

Table 3. Baseline cardiac parameters and ED markers in patients depending on the NTproBNP level change during the induction stage

Параметр	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=10)	p
Поражение сердца, абс. (%)	13 (65)	10 (100)	0,04
Стадия поражения сердца, абс. (%)			
I	1 (7)		0,003
II	9 (70)	3 (30)	
IIIА	3 (23)	7 (70)	
Тропонин I, Ме (диапазон), нг/мл	0,02 (0–0,14)	0,1 (0,02–1,01)	<0,001
NTproBNP, Ме (диапазон), нг/л	739 (58–8076)	5714 (635–9982)	<0,001
Е-селектин, нг/мл, Ме (диапазон)	16,6 (3,9–26,4)	11,2 (5,5–16,4)	0,04
бЭТ, пмоль/л, Ме (диапазон)	0 (0–1,09)	0 (0–0,8)	0,9
АДМА, мкмоль/л, Ме (диапазон)	0,68 (0,4–3,3)	0,53 (0,4–1,01)	0,2

Примечание. Здесь и далее в табл. 4: 1-я группа – пациенты, у которых в процессе терапии содержание NTproBNP не изменялось или снижалось; 2-я группа – пациенты с резким повышением содержания NTproBNP в процессе терапии.

Таблица 4. Динамика содержания маркеров ЭД у пациентов с AL-A в процессе терапии

Table 4. Change in ED markers in patients with AL-A during therapy

Группы больных	Показатели маркеров ЭД, Ме (диапазон)	Значения маркеров ЭД до лечения	Значения маркеров ЭД после лечения	p
1-я группа (n=20)	Е-селектин, нг/мл	16,6 (3,9–26,4)	11,8 (5,7–20,8)	0,006
	бЭТ, пмоль/л	0 (0–1,09)	0 (0–1,5)	0,3
	АДМА, мкмоль/л	0,68 (0,4–3,3)	0,58 (0,37–0,82)	0,02
2-я группа (n=10)	Е-селектин, нг/мл	11,2 (5,5–16,4)	13,5 (6,4–20,5)	0,007
	бЭТ, пмоль/л	0 (0–0,8)	0,41 (0–1,26)	0,008
	АДМА, мкмоль/л	0,53 (0,4–1,01)	0,8 (0,49–1,8)	0,005

в 1-й (в 70 и 23% случаев соответственно; $p=0,003$), диагностирована более продвинутая стадия AL-A (IIIА). Закономерно, что и показатели NTproBNP и тропонина I у пациентов из 2-й группы оказались статистически значимо выше, чем в 1-й группе. Таким образом, сердечно-сосудистые осложнения во время индукционной терапии развивались преимущественно (в 70% случаях) в IIIА-стадии, реже (у 30% пациентов) – во II стадии AL-A. Содержание бЭТ и АДМА между сравниваемыми группами не различалось. Однако у пациентов 1-й группы концентрация Е-селектина оказалась выше (табл. 3).

После окончания терапии у 16 (80%) больных из 1-й группы достигнут гематологический ответ, в том числе полный ответ (ПО) – у 8 пациентов, очень хороший частичный ответ (ОХЧО) – у 5 пациентов, частичный ответ – у 3 больных. Не достигли гематологического ответа 4 пациента (у 2 пациентов отмечалась стабилизация, у 2 пациентов – прогрессия). Улучшение функции хотя бы одного из вовлеченных органов (клинический ответ) наблюдали только у пациентов с ПО и ОХЧО. Клинический ответ констатирован у 9 (56%) из 16 пациентов, в том числе у 6 из 8 пациентов с ПО, у 3 из 5 пациентов с ОХЧО.

В этой группе пациентов отмечено статистически значимое снижение содержания Е-селектина и АДМА (табл. 4). При более тщательном анализе оказалось, что статистически значимое снижение Е-селектина наблюдалось только у пациентов с гематологическим ответом на

терапию (Ме до терапии – 16,8 нг/мл; 9–26,4 нг/мл, после лечения – 10,7; 5,7–20,7 нг/мл, $p=0,001$). Снижение содержания АДМА наблюдалось только у пациентов с гематологическим и органным ответом на терапию (до лечения – Ме 0,67 мкмоль/л; 0,56–1,2 мкмоль/л, после лечения – Ме 0,51; 0,37–0,82 мкмоль/л; $p=0,008$). Важно отметить, что у 5 (55%) из 9 пациентов с улучшением функции поврежденных органов содержание АДМА после окончания терапии снизилось до нормальных значений.

Во 2-й группе, несмотря на преждевременное прекращение терапии, у 9 из 10 больных наблюдали уменьшение опухолевого клона, в том числе у 3 констатирован ПО, у 4 пациентов – ОХЧО. Таким образом, отмечалась дискордантность между нарастанием содержания NTproBNP и снижением секреции моноклональных СЛЦ иммуноглобулинов. Нарастание содержания NTproBNP сопровождалось статистически значимым увеличением содержания Е-селектина, ЭТ и АДМА. Важно отметить, что прекращение противоопухолевой терапии приводило в течение 2–4 мес к снижению содержания NTproBNP до исходных значений, что исключает ухудшение функции сердца вследствие прогрессирования AL-A.

Обсуждение

У 90% больных с AL-A выявлено повышенное содержание маркеров ЭД. Особенно высоким (в 1,6–2 раза выше, чем у здоровых лиц) оказалось содержание в сыворотке

Е-селектина и АДМА, отражающих нарушение адгезивной и вазомоторной функции эндотелия. Снижение параметров ЭД наблюдали только при достижении гематологического ответа на терапию, что подтверждает патогенетическое значение СЛЦ иммуноглобулинов в повреждении клеток эндотелия.

У 10 (43%) из 23 пациентов с поражением сердца после первых 1–3 курсов терапии наблюдали резкое повышение содержания NTproBNP. Из них у 30% AL-A соответствовал II стадии, у 70% пациентов – IIIA-стадии. У 8 из 10 пациентов развились тяжелые сердечно-сосудистые осложнения, в 2 случаях приведшие к летальному исходу. По нашим данным, резкое нарастание показателей NTproBNP в процессе терапии явилось лабораторным признаком высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений и показанием к прерыванию лечения.

По данным литературы, увеличение содержания NTproBNP у пациентов с AL-A на фоне лечения бортезомибом отмечено в 10–18% случаев, а на терапии леналидомидом – в 12–70% случаев [38–41]. Исследователи расценивали повышение содержания NTproBNP как переходящее или связывали с прогрессией AL-A. В нашем исследовании многократное повышение показателей NTproBNP наблюдали при значимом уменьшении секреции СЛЦ иммуноглобулинов, что свидетельствовало о достижении глубокого противоопухолевого ответа. Помимо этого снижение содержания NTproBNP после прекращения лечения до исходных значений также позволило исключить прогрессию AL-A и подтвердить токсичность, ассоциированную с действием лекарственных препаратов.

Нарастание NTproBNP на фоне противоопухолевого лечения (у пациентов 2-й группы) сопровождалось повышением маркеров ЭД, что также указывает на повреждение эндотелия и ангиотоксичность противоопухолевой терапии. Можно предположить, что в ряде случаев у больных с AL-A под действием противоопухолевых препаратов развиваются отек и спазм сосудистой стенки, что приводит к ухудшению микроциркуляции, ишемии миокарда, дилатации полостей и повышению показателей NTproBNP.

В исследованиях *in vitro* показано, что каждый из препаратов (бортезомиб, леналидомид и дексаметазон) может повреждать эндотелиальные клетки. В частности, бортезомиб способен подавлять G2/M клеточного цикла и ингибировать рост эндотелиальных клеток [42, 43]. У пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом под действием леналидомида установлено повышение содержания фактора адгезии ICAM-1, тромбомодулина и фактора некроза опухоли α . Считают, что тромботические осложнения на фоне терапии леналидомидом связаны именно с ЭД [44]. Длительное применение глюкокортикостероидных гормонов также может вызывать ЭД и нарушение вазодилатации [45]. Однако, несмотря на экспериментальные данные, случаи клинически значимой ангиотоксичности редки, учитывая большой опыт применения этих препаратов и их комбинаций у пациентов с ММ. Возможно, что проблема сердечно-сосудистой токсичности в основном затрагивает

именно пациентов с AL-A, так как химиопрепараты воздействуют на уже поврежденный эндотелий и миокард. Остается также непонятным, что именно имеет наибольшее значение в повреждении эндотелия: определенный препарат, их комбинация или интенсивность лечения.

По данным литературы, при глубоком гематологическом ответе у 38–55% пациентов с AL-A наблюдают улучшение функции пораженных органов, несмотря на отсутствие резорбции амилоида в тканях [46–50]. Патогенез органного ответа при AL-A остается невыясненным. Нами показано, что клинический ответ во всех случаях сопровождался существенным снижением АДМА, в том числе у 55% пациентов содержание АДМА снизилось до нормы. Вполне возможно, что восстановление функции эндотелия и улучшение перфузии органов является одним из механизмов органного ответа при AL-A.

Заключение

У 90% пациентов с AL-A в дебюте заболевания выявлена выраженная ЭД, которая может усиливаться под влиянием химиотерапевтического воздействия. Нарастание маркеров ЭД сопряжено с повышением содержания NTproBNP и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Частота развития сердечно-сосудистой токсичности зависит от степени поражения сердца и составляет 30% при II стадии, 70% – при IIIA-стадии AL-A.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АДМА – асимметричный диметиларгинин
БЭТ – большой эндотелин
ММ – множественная миелома
ОХЧО – очень хороший частичный ответ
ПО – полный ответ
СЛЦ – свободные легкие цепи

ЭД – эндотелиальная дисфункция
ЭТ – эндотелин
AL-A – AL-амилоидоз
BorCyDex – бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон
NO – оксид азота
NTproBNP – мозговой натрийуретический пептид

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Гудкова А.Я., Лапекин С.В., Бежанишвили Т.Г., и др. AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца. Алгоритм неинвазивной диагностики амилоидной кардиомиопатии. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):487-96 [Gudkova AY, Lapkin SV, Bezhanishvili TG, et al. AL-amyloidosis with cardiac involvement. Diagnostic capabilities of non-invasive methods. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(4):487-96 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.04.200689
- Palladini G, Schönland S, Merlini G, et al. The management of light chain (AL) amyloidosis in Europe: clinical characteristics, treatment patterns, and efficacy outcomes between 2004 and 2018. *Blood Cancer J*. 2023;13(1):19. DOI:10.1038/s41408-023-00789-8
- Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, et al. Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: cracking the glass ceiling of early death. *Blood J Am Soc Hematol*. 2017;129(15):2111-9. DOI:10.1182/blood-2016-11-751628
- Хышова В.А., Рехтина И.Г., Фирсова М.В., Менделеева Л.П. Трудности в диагностике первичного AL-амилоидоза. *Онкогематология*. 2021;16(3):74-82 [Khyshova VA, Rekhtina IG, Firsova MV, Mendeleeva LP. Difficulties in diagnosis of primary AL-amyloidosis. *Oncohematology*. 2021;16(3):74-82 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2021-16-3-74-82
- Niall S, Skinner M, O'Hara CJ. Bone marrow core biopsy specimens in AL (primary) amyloidosis: a morphologic and immunohistochemical study of 100 cases. *Am J Clin Pathol*. 2003;120(4):610-6. DOI:10.1309/PFUG-HBX0-TY20-E08U
- Modesto KM, Dispenzieri A, Gertz M, et al. Vascular abnormalities in primary amyloidosis. *Eur Heart J*. 2007;28(8):1019-24. DOI:10.1093/eurheartj/ehm066
- Eirin A, Irazabal MV, Gertz MA, et al. Clinical features of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) with vascular-limited deposition in the kidney. *Nephrol Dialysis Transplant*. 2012;27(3):1097-101. DOI:10.1093/ndt/gfr381
- Gimbrone JR, Michael A. Vascular Endothelium: Nature's Blood-Compatible Container a. *Ann N Y Acad Sci*. 1987;516:5-11. DOI:10.1111/j.1749-6632.1987.tb33025.x
- Струкова С.М. Основы физиологии гемостаза. М.: МГУ, 2013 [Strukova SM. Osnovy fiziologii gemostaza. Moscow: MGU, 2013 (in Russian)].
- Scherrer-Crosbie M, Ullrich R, Bloch KD, et al. Endothelial nitric oxide synthase limits left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation*. 2001;104(11):1286-91. DOI:10.1161/hc3601.094298
- Liu X, Hou L, Xu D, et al. Effect of asymmetric dimethylarginine (ADMA) on heart failure development. *Nitric Oxide*. 2017;54:73-81. DOI:10.1016/j.niox.2016.02.006
- Стахова Т.Ю., Щербак А.В., Козловская Л.В., и др. Клиническое значение определения маркеров дисфункции эндотелия (эндотелин-1, микроальбуминурия) и поражения тубулоинтерстициальной ткани (2-микроглобулин, моноцитарный хемотаксический белок-1) у пациентов с артериальной гипертензией и нарушением обмена мочевой кислоты. *Терапевтический архив*. 2014;86(6):45-51 [Stakhova TI, Shcherbak AV, Kozlovskaya LV, et al. Clinical value of the determination of markers for endothelial dysfunction (endothelin-1, microalbuminuria) and tubulointerstitial tissue lesion (2-microglobulin, monocyte chemotactic protein-1) in hypertensive patients with uric acid metabolic disorders. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(6):45-51 (in Russian)].
- Галлямов М.Г., Сагинова Е.А., Северова М.М., и др. Значение факторов гипоксии и дисфункции эндотелия в поражении почек при ожирении. *Терапевтический архив*. 2013;85(6):31-7 [Galliamov MG, Saginova EA, Severova MM, et al. Significance of the factors of hypoxia and endothelial dysfunction in kidney injury in the presence of obesity. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2013;85(6):31-7 (in Russian)].
- Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998;98(18):1842-7. DOI:10.1161/01.cir.98.18.1842
- Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2001;88(10):1201-3. DOI:10.1016/s0002-9149(01)02063-x
- Stühlinger MC, Abbasi F, Chu JW, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA*. 2002;287(11):1420-6. DOI:10.1001/jama.287.11.1420
- Lundman P, Eriksson MJ, Stühlinger M, et al. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):111-6. DOI:10.1016/s0735-1097(01)01318-3
- Zoccali C, Bode-Böger SM, Mallamaci F, et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet*. 2001;358(9299):2113-7. DOI:10.1016/s0140-6736(01)07217-8
- Fleck C, Schweitzer F, Karge E, et al. Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2003;336(1-2):1-12. DOI:10.1016/s0009-8981(03)00338-3
- Подзолков В.И., Сафронова Т.А., Наткина Д.У. Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2019;91(9):108-14 [Podzolkov VI, Safronova TA, Natkina DU. Endothelial dysfunction in patients with controlled and uncontrolled arterial hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(9):108-14 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.09.000344
- Пизов Н.А., Пизов А.В., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии. *Медицинский совет*. 2019;6:154-9 [Pizov NA, Pizov AV, Skachkova OA, Pizova NV. Endothelial function in normal and pathological conditions. *Meditsinsky Sovet*. 2019;6:154-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-6-154-159
- Tomoda H. Plasma endothelin-1 in acute myocardial infarction with heart failure. *Am Heart J*. 1993;125(3):667-72. DOI:10.1016/0002-8703(93)90155-3
- Haug C, Koenig W, Hoehner M, et al. Direct enzyme immunometric measurement of plasma big endothelin-1 concentrations and correlation with indicators of left ventricular function. *Clinical Chem*. 1998;44(2):239-43.
- Goggins MG, Goh J, O'Connell MA, et al. Soluble adhesion molecules in inflammatory bowel disease. *Irish J Med Sci*. 2001;170:107-11. DOI:10.1007/BF03168821
- Zhang D, Liu L, Yuan Y, et al. Oxidative Phosphorylation-Mediated E-Selectin Upregulation Is Associated With Endothelial-Monocyte Adhesion in Human Coronary Artery Endothelial Cells Treated With Sera From Patients With Kawasaki Disease. *Front Pediatr*. 2021;9:618267. DOI:10.3389/fped.2021.618267
- Zhong L, Simoneau B, Tremblay PL, et al. E-selectin-mediated adhesion and extravasation in cancer. *Encycl Cancer*. 2014;1618-24. DOI:10.1007/978-3-642-27841-9_1781-2
- Kang SA, Blache CA, Bajana S, et al. The effect of soluble E-selectin on tumor progression and metastasis. *BMC Cancer*. 2016;16:1-13. DOI:10.1186/s12885-016-2366-2
- Silva M, Videira PA, Sackstein R. E-selectin ligands in the human mononuclear phagocyte system: implications for infection, inflammation, and immunotherapy. *Front Immunol*. 2018;8:1878. DOI:10.3389/fimmu.2017.01878
- Tsoref O, Tyomkin D, Amit U, et al. E-selectin-targeted copolymer reduces atherosclerotic lesions, adverse cardiac remodeling, and dysfunction. *J Control Release*. 2018;288:136-47. DOI:10.1016/j.jconrel.2018.08.029
- Berghoff M, Kathpal M, Khan F, et al. Endothelial dysfunction precedes C-fiber abnormalities in primary (AL) amyloidosis. *Ann Neurol*. 2003;53(6):725-30. DOI:10.1002/ana.10552
- Migrino RQ, Truran S, Gutterman DD, et al. Human microvascular dysfunction and apoptotic injury induced by AL amyloidosis light chain proteins. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(6):H2305-12. DOI:10.1152/ajpheart.00503.2011
- Migrino RQ, Hari P, Gutterman DD, et al. Systemic and microvascular oxidative stress induced by light chain amyloidosis. *Int J Cardiol*. 2010;145(1):67-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2009.04.044
- Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for

- primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3751-7. DOI:10.1200/JCO.2004.03.029
34. Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood.* 2015;126(5):612-5. DOI:10.1182/blood-2015-01-620302
35. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am J Hematol.* 2005;79(4):319-28. DOI:10.1002/ajh.20381
36. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):989. DOI:10.1200/JCO.2011.38.5724
37. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia.* 2012;26(11):2317-25. DOI:10.1038/leu.2012.100
38. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood.* 2014;124(15):2325-32. DOI:10.1182/blood-2014-04-570010.
39. Dubrey SW, Reece DE, Sanchorawala V, et al. Bortezomib in a phase I trial for patients with relapsed AL amyloidosis: cardiac responses and overall effects. *QJM: Int J Med.* 2011;104(11):957-70. DOI:10.1093/qjmed/hcr105
40. Hussain AS, Hari P, Brazauskas R, et al. Changes in cardiac biomarkers with bortezomib treatment in patients with advanced cardiac amyloidosis. *Am J Hematol.* 2015;90(11):E212. DOI:10.1002/ajh.24176
41. Dispenzieri A, Dingli D, Kumar SK, et al. Discordance between serum cardiac biomarker and immunoglobulin-free light-chain response in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis treated with immune modulatory drugs. *Am J Hematol.* 2010;85(10):757-9. DOI:10.1002/ajh.21822
42. Dinner S, Witteles W, Afghahi A, et al. Lenalidomide, melphalan and dexamethasone in a population of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis with high rates of advanced cardiac involvement. *Haematologica.* 2013;98(10):1593. DOI:10.3324/haematol.2013.084574
43. Tamura D, Arao T, Tanaka K, et al. Bortezomib potentially inhibits cellular growth of vascular endothelial cells through suppression of G2/M transition. *Cancer Sci.* 2010;101(6):1403-8. DOI:10.1111/j.1349-7006.2010.01544.x
44. Sahni A, Thomasson ED, Shah R, Sahni SK. Bortezomib effects on human microvascular endothelium in vitro. *Pharmacology.* 2016;98(5-6):272-8. DOI:10.1159/000448757
45. Aue G, Nelson Lozier J, Tian X, et al. Inflammation, TNF α and endothelial dysfunction link lenalidomide to venous thrombosis in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2011;86(10):835-40. DOI:10.1002/ajh.22114
46. Çaldır MV, Çelik GK, Çiftçi Ö, Müderrisoğlu İ H. The effect of high-dose steroid treatment used for the treatment of acute demyelinating diseases on endothelial and cardiac functions. *Anatol J Cardiol.* 2017;17(5):392. DOI:10.14744/AnatolJCardiol.2016.7425
47. Sidana S, Milani P, Binder M, et al. A validated composite organ and hematologic response model for early assessment of treatment outcomes in light chain amyloidosis. *Blood Cancer J.* 2020;10(4):41. DOI:10.1038/s41408-020-0306-5
48. Chung A, Kaufman GP, Sidana S, et al. Organ responses with daratumumab therapy in previously treated AL amyloidosis. *Blood Advances.* 2020;4(3):458-66. DOI:10.1182/bloodadvances.2019000776
49. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood.* 2020;136(23):2620-7. DOI:10.1182/blood.2020006913
50. Palladini G, Paiva B, Wechalekar A, et al. Minimal residual disease negativity by next-generation flow cytometry is associated with improved organ response in AL amyloidosis. *Blood Cancer J.* 2021;11(2):34. DOI:10.1038/s41408-021-00428-0

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.02.2024



OMNIDOCTOR.RU