

ХЫШОВА ВИКТОРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У
ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ AL-АМИЛОИДОЗОМ**

3.1.28. Гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук Рехтина Ирина Германовна

Официальные оппоненты:

Семочкин Сергей Вячеславович – доктор медицинских наук, заведующий группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Митина Татьяна Алексеевна – доктор медицинских наук, заведующий отделением клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», заведующий кафедрой гематологии и клинической трансфузиологии факультета усовершенствования врачей МОНИКИ имени М. Ф. Владимирского, г. Москва.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Защита состоится « ____ » 2026 года в ____ часов ____ минут
на заседании диссертационного совета 21.1.023.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России по адресу: 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России и на сайте www.blood.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Сысоева Е.П.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования и степень ее разработанности

Основной причиной низкой общей выживаемости пациентов с системным AL-амилоидозом (AL-A) является прогрессирующая дисфункция жизненно важных органов [Manwani R, 2019; Palladini G, 2018]. Несмотря на практически облигатное вовлечение сосудов в патологический процесс при AL-A, патогенез сосудистых поражений и их клиническое значение остаются недостаточно изученными и зачастую недооцененными.

Основные механизмы повреждения сосудов включают отложение амилоида в сосудистой стенке, приводящее к сужению просвета вплоть до полной обтурации, а также прямое токсическое действие амилоидогенных свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов на эндотелиальные клетки [Modesto K.M, 2007; Sucker C, 2006]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) у пациентов с AL-A была подтверждена инструментальными и лабораторными методами. Повышение таких маркеров ЭД, как антиген фактора фон Виллебранда, растворимый супрессор туморогенеза-2, фактор дифференцировки роста-15 ассоциировано с негативным влиянием на общую выживаемость [Kastritis E, 2016; Dispenzieri A, 2015; Modesto K, 2007; Kempf T, 2006; Xu J, 2006; Berghoff M, 2003]. Однако патогенетическое и клиническое значение ЭД, в том числе в развитии органной недостаточности, требует дальнейшего уточнения. Особенно актуальным остается вопрос о возможности обратимости ЭД на фоне проводимой терапии. Современные методы диагностики, включающие высокочувствительные биохимические маркеры, расширяют возможности для углубленного изучения функции эндотелия.

Серьезной проблемой при AL-A остается высокая токсичность циторедуктивной терапии, рассматриваемая как одна из основных причин ранней летальности [Chakraborty R, 2024; Manwani R, 2019]. Существует гипотеза, что токсичность противоопухолевых препаратов может быть связана с их повреждающим действием на эндотелий, которая приводит к нарушению вазодилатации, утрате тромборезистентности, микротромбообразованию и усугублению микроциркуляторных расстройств [Migrino R.Q, 2011]. В этой связи, изучение динамики содержания маркеров ЭД (до начала и в процессе терапии) и их сопоставление с клинико-лабораторными данными позволит выявить новые механизмы органной токсичности и, возможно, разработать подходы к её снижению.

Установлено, что при AL-A повышен риск как тромботических, так и геморрагических осложнений, которые сами по себе ухудшают прогноз [Fotiou D, 2024; Bever K.M, 2016; Halligan C.S, 2006]. В патогенезе тромботических осложнений доказано значение многих факторов: органной дисфункции, амилоидной ангиопатии, воздействия амилоидогенных СЛЦ иммуноглобулинов на стенку сосудов [Park H, 2018; Sucker C, 2006]. Эндотелиальная дисфункция также рассматривается как потенциально значимый фактор риска тромбозов при данном заболевании. Однако, остаются ключевые вопросы: факторы риска развития тромботических осложнений, обоснованные показания к антитромботической терапии и безопасность ее применения.

Проведение исследования, включающего комплексную оценку содержания маркеров ЭД в процессе лечения, их корреляцию с клиническими проявлениями, параметрами системы гемостаза, а также с гематологическим и органным ответом на терапию, позволит углубить понимание ключевых патогенетических механизмов системного AL-A и выявить новые мишени для терапевтического воздействия.

Цель исследования

Исследование содержания маркеров дисфункции эндотелия сосудов, частоты тромботических осложнений и факторов риска их развития у пациентов с системным AL-амилоидозом.

Задачи исследования

1. Определить исходное содержание маркеров дисфункции эндотелия (Е-селектин, ассиметричный диметиларгинин, большой эндотелин) у пациентов с впервые диагностированным системным AL-амилоидозом.
2. Оценить динамику содержания маркеров эндотелиальной дисфункции (Е-селектин, ассиметричный диметиларгинин, большой эндотелин) в зависимости от достижения гематологического и органныго ответа на циторедуктивную терапию.
3. Исследовать изменение концентрации маркеров дисфункции эндотелия (Е-селектин, ассиметричный диметиларгинин, большой эндотелин) при повышении кардиомаркеров и сердечно-сосудистых осложнениях во время циторедуктивной терапии.
4. Проанализировать частоту тромботических осложнений, лабораторные параметры системы гемостаза и сопоставить полученные данные с клиническими синдромами и маркерами эндотелиальной дисфункции.
5. Выявить основные клиничко-лабораторные факторы риска развития тромботических осложнений у пациентов с системным AL-амилоидозом.

Научная новизна

Впервые у пациентов с AL-A исследовано содержание и установлено повышение ключевых биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции: Е-селектина, ассиметричного диметиларгинина (АДМА) и большого эндотелина (БЭТ), что подтвердило нарушение адгезивной и вазомоторной функции эндотелия сосудов. Впервые продемонстрирована положительная динамика содержания маркеров эндотелиальной дисфункции при достижении гематологического и органныго ответа на терапию. Впервые получены убедительные доказательства эндотелиального повреждения в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений и ранней летальности у пациентов с системным AL-A.

Впервые доказано преобладание гиперкоагуляционных нарушений системы гемостаза и тромботических осложнений над геморрагическими у пациентов с системным AL-A, что обосновывает показания к назначению антитромботических препаратов с профилактической целью.

Впервые выявлено, что проявления амилоидной ангиопатии (кожно-слизистый геморрагический синдром, отложение амилоида в сосудистой стенке «легкодоступных» локусов) являются независимыми факторами риска тромботических осложнений. На основании этих данных разработаны критерии для назначения профилактической антитромботической терапии.

Теоритическая и практическая значимость работы

1. Пациентам с амилоидной кардиомиопатией необходим мониторинг кардиомаркеров: N-терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и тропонина I/T в течение первых четырех курсов противоопухолевой терапии. При повышении содержания NT-proBNP более чем в 2 раза и более 5000 пг/мл и/или при нарастании концентрации тропонина на 0,1 нг/мл от исходных значений повышается риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

2. Всем пациентам с системным AL-A рекомендовано исследование системы гемостаза, включающее определение фибриногена и D-димера. При лабораторных признаках гиперкоагуляции, а также при наличии других факторов риска развития тромбозов (кожно-слизистый геморрагический синдром, депозиты амилоида в сосудах при гистологическом исследовании биоптатов доступных локализаций, нефротический синдром с гипоальбуминемией менее 27 г/л) следует рассмотреть назначение антитромботических препаратов с профилактической целью.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. В исследование включено 104 пациента с системным AL-A. Была создана база данных, где проводилась динамическая регистрация клинических и лабораторных показателей больных. Полученные результаты подвергали статистическому анализу с использованием классических методов описательного, частотного анализа (таблицы сопряженности), анализа вероятностных распределений и ROC-анализа.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертации представлены в материалах и стендовых докладах XVIII Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» (Москва, 2021 г.); VI конгрессе гематологов и III конгрессе трансфузиологов России (Москва, 2022 г.); 27 Конгрессе Европейской гематологической ассоциации (Австрия, Вена, 2022 г.); XX Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» (Москва, 2023 г.); Научно-практической конференции «Лейкозы и лимфомы. Терапия и фундаментальные исследования» (Москва, 2023 г.)

Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии» ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России от 24.03.2025 года (протокол №4).

Публикации

По теме научной работы опубликовано 14 работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 8 тезисных сообщений.

Основные положения выносимые на защиту

1. У 90% пациентов с AL-амилоидозом было выявлено нарушение адгезивной и/или вазомоторной функции эндотелия сосудов. Изменение содержания маркеров эндотелиальной дисфункции в процессе терапии отражает динамику состояния сердечно-сосудистой системы.
2. Нормализация показателей маркеров эндотелиальной дисфункции достигается лишь при глубоком гематологическом ответе и ассоциирована с органным ответом на противоопухолевую терапию.
3. Повышение содержания кардиомаркеров на фоне противоопухолевой терапии обусловлено прогрессированием эндотелиальной дисфункции и коррелирует с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.
4. Гиперкоагуляционные изменения в лабораторных параметрах системы гемостаза выявлены у 73% пациентов. При этом у 16% пациентов с AL-амилоидозом в дебюте заболевания диагностированы тромботические осложнения.
5. Нарушения гемостаза у пациентов с AL-амилоидозом обусловлены амилоидной ангиопатией и органной дисфункцией. Высокий риск тромбозов (особенно при наличии кожно-слизистого геморрагического синдрома, отложении амилоида в стенке сосудов «легкодоступных» локусов, а также при нефротическом синдроме с гипоальбуминемией менее 27 г/л) является показанием для профилактического назначения антикоагулянтов.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику научно-клинического отдела гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 125 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, клинической характеристики больных, результатов исследования, обсуждения, заключения, выводов, списка литературы и приложений. Текст содержит 18 таблиц, 4 рисунка и 8 приложений. Список литературы включает 7 отечественных и 196 зарубежных источников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное исследование включено 104 пациента с впервые диагностированным AL-А, находившихся на лечении в отделении гематологии и химиотерапии плазмоклеточных дискразий ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (зав. отделением, д.м.н. Рехтина И.Г., зав. отделом, профессор, д.м.н. Менделеева Л.П.) в период с марта 2020 года по сентябрь 2024 года.

Диагноз во всех случаях был подтвержден результатами гистологического исследования биоптатов органов и/или тканей. Отложения амилоида идентифицировали на основании окрашивания Конго-красным и зеленого свечения в поляризованном свете. Определение типа амилоида проводилось иммунофлюоресцентным методом после обработки парафиновых срезов проназой с использованием флуоресцеин-изотиоцианат-меченых антител к каппа и лямбда легким цепям иммуноглобулинов. Результат считали положительным при подтверждении экспрессии одной легкой цепи иммуноглобулина и отсутствии экспрессии другой.

Стадию AL-А устанавливали на основании поражения сердца по критериям Mayo 2004/Europan [Dispenzieri A, 2004]. Вовлечение внутренних органов в патологический процесс устанавливали на основании клинических данных согласно общепринятым критериям [Gertz M.A, 2005].

Индукционную терапию по программе VorCyDex (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) проводили 86 (82%) пациентам, DaraVorCyDex (даратумумаб, бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) – 10 (10%) больным. Лечение по программе RCd (леналидомид, циклофосфамид, дексаметазон) получали 8 (8%) пациентов. Для пациентов без поражения сердца терапию по программе VorCyDex проводили в стандартных дозах. При вовлечении сердца (I и II стадии) на первом курсе терапии снижали дозы препаратов на 1 ступень (бортезомиб 1,0 мг/м² в 1, 4, 8, 11 дни, циклофосфамид 300 мг/м² в 1, 8, 15 дни, дексаметазон 20 мг в 1, 4, 8, 11 дни). При отсутствии осложнений разовые дозы препаратов эскалировали (бортезомиб до 1,3 мг/м², дексаметазона до 40 мг). При III стадии поражения сердца проводили терапию в режиме введения препаратов 1 раз в неделю (бортезомиб 1,3 мг/м² в 1, 8, 15, 22 дни, циклофосфамид 300 мг/м² в 1, 8, 15, 22 дни, дексаметазон 40 мг в 1, 8, 15, 22 дни). Во всех протоколах химиотерапии дозу дексаметазона снижали до 20 мг в неделю при выраженном отёчном синдроме.

Контроль содержания кардиомаркеров (тропонина I и NT-proBNP) в процессе лечения проводили после каждого курса терапии у пациентов с поражением сердца. Индукционную терапию временно останавливали:

- при повышении содержания NT-proBNP более чем в 2 раза и более 5000 пг/мл и/или
- при повышении концентрации тропонина I $\geq 0,1$ нг/мл;

После снижения содержания кардиомаркеров до исходных значений лечение возобновляли со снижением дозы бортезомиба и дексаметазона на 1 ступень или с переходом на режим введения препаратов 1 раз в неделю.

Эффективность лечения оценивали по критериям гематологического и клинического (органного) ответов [Palladini G, 2014; Comenzo R.L, 2012]. При оценке гематологического выделяли: строгую полную ремиссию (сПР), полную ремиссию (ПР), очень хорошую частичную ремиссию (ОХЧР) и частичную ремиссию (ЧР).

Медиана (Ме) срока наблюдения за пациентами составила 25 месяцев (от 6 месяцев до 4 лет).

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Примечание: AL-A – AL-амилоидоз; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПТИ – протромбиновый индекс по Квику; ТВ – тромбиновое время; СЛЦ – свободные легкие цепи; АДМА – асимметричный диметиларгинин; бЭТ – большой эндотелин; АТ III – антитромбин III; FVIII - фактор VIII; FX – фактор X; vWF – фактор фон Виллебранда;

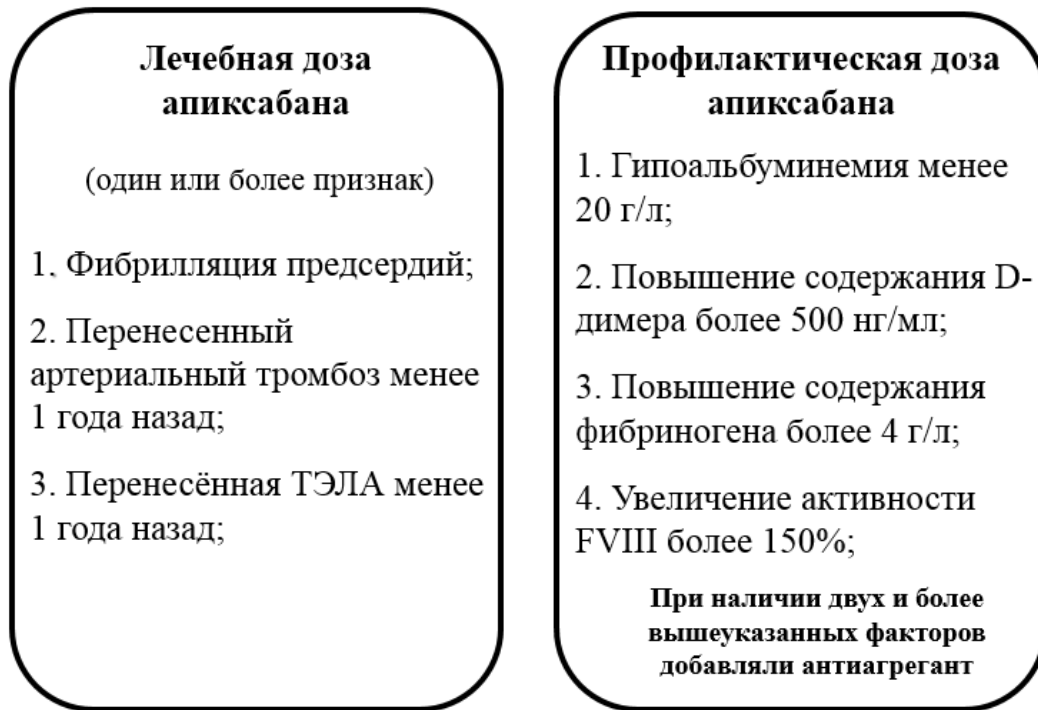
Рисунок 1. Дизайн исследования.

Определение концентрации маркеров ЭД проводили 30 пациентам с AL-A. В исследуемую группу вошли 15 мужчин и 15 женщин, Me возраста составила 59 лет (34 – 73 года). Больным AL-A определение содержания маркеров ЭД проводили до начала и после окончания терапии или в момент временного прекращения лечения. Группа сравнения включала в себя 10 пациентов с впервые диагностированной симптоматической множественной миеломой (ММ) без AL-A с секрецией моноклональных СЛЦ иммуноглобулинов в возрасте от 45 до 60 лет. Пациентам из этой группы исследование маркеров ЭД проводили однократно до начала противоопухолевой терапии. В группу контроля вошли 10 здоровых лиц в возрасте от 45 до 60 лет, не курящих и не страдающих хроническими заболеваниями. Волонтерам исследование маркеров ЭД выполняли однократно.

Определение маркеров дисфункции эндотелия выполняли посредством иммуноферментного анализа на базе централизованной клиничко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (зав. лабораторией, к.м.н. Двирнык В.Н.). Исследование проводили на автоматическом анализаторе «Personal Lab» (Италия), программное обеспечение PersonaLab Workbench. Учитывая, что период полувыведения эндотелина-1 из плазмы составляет менее одной минуты, для определения концентрации использовали его более стабильный предшественник – бЭТ. Все исследования были выполнены в соответствии с протоколом набора используемых реактивов. Оптическую плотность всех образцов рассчитывали автоматически с использованием длины волны 450 нм. Оценка результатов проводилась после проверки достоверности дублирующихся значений. По рекомендации производителя референсные значения нормы были приняты на основании контрольных исследований образцов здоровых лиц. В группе здоровых лиц максимальное значение E-селектина составило 42,8 нг/мл, АДМА – 0,59 мкмоль/л, бЭТ – 0,825 пмоль/л. Эти значения были приняты в качестве верхней границы нормы.

Показатели системы плазменного гемостаза и количества тромбоцитов исследовали на базе централизованной клиничко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (зав. лабораторий, к.м.н. Двирнык В.Н.). Все пробы выполнялись в соответствии с инструкцией по использованию систем, определенных фирмой производителем. Анализ результатов осуществляли при помощи программного обеспечения, поставляемого совместно с прибором.

С целью **профилактики тромботических осложнений** назначали ингибитор фактора свертывания крови Ха – аписабан в лечебной (10 мг/сут) или в профилактической (5 мг/сут) дозе. В качестве антиагрегантной терапии использовали кишечнорастворимую форму ацетилсалициловой кислоты в дозировке 1 мг/кг/сут. Показания к назначению включали как клинические, так и лабораторные параметры (рисунок 2).



Примечание: У всех пациентов получающих лечение с применением леналидомида имелись факторы для назначения профилактической дозы аписабана. Дополнительную антитромботическую терапию этим больным не назначали. ТЭЛА – тромбоз легочной артерии, FVIII – фактор 8.

Рисунок 2. Тактика антикоагулянтной и антиагрегантной терапии у пациентов с AL-амилоидозом.

Для **статистической обработки данных** использованы классические методы описательного, частотного анализа (таблицы сопряженности), анализ вероятностных распределений и ROC-анализ. Описательная статистика представлена в виде значений Me и диапазона. Все данные приведены с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Однофакторный анализ проводился с использованием критерия Фишера. Оценка прогностического потенциала осуществлялась с помощью ROC-анализа. Анализ выполнялся в информационно-аналитическом отделе ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (начальник отдела к.т.н. Куликов С.М.). Расчеты проводились в статистических пакетах GraphPadPrism9 и SAS 9.4. Критический уровень значимости p принят равным 0,05.

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Для гистологического подтверждения диагноза у 72 (69%) пациентов была выполнена биопсия пораженного органа. Наиболее часто исследовали биоптат почки (63 случая), в 3-х случаях выполняли биопсию сердца, у 4-х пациентов – биопсию печени и у 2-х пациентов – биопсию легких. У 32 (31%) больных диагноз был подтвержден на основании гистологического исследования биоптата «легкодоступного» локуса. Данные о частоте обнаружения амилоида в «легкодоступных» для биопсии локусах представлены в таблице 1.

Таблица 1. Частота выявления амилоида в «легкодоступных» для биопсии локусах.

	Число исследований, n	Верифицированы отложения амилоида, n (%)
Трепанобиоптат костного мозга	104	69 (66)
Биоптат подслизистого слоя двенадцатиперстной кишки	65	46 (71)
Биоптат подкожно-жировой клетчатки	20	9 (45)
Биоптат малой слюнной железы	19	5 (26)

Наиболее информативным для выявления амилоида оказался биоптат подслизистого слоя двенадцатиперстной кишки, в котором отложения амилоида были выявлены в 71% случаев. При проведении гистологического исследования биоптатов из 4-х «легкодоступных» локусов хотя бы в одном из них амилоид был обнаружен в 99% случаев.

По нашим данным, у пациентов, которым AL-А диагностировали на основании гистологического исследования биоптата почки, заболевание выявляли на более ранних стадиях (таблица 2).

Таблица 2. Стадия AL-амилоидоза в зависимости от выполнения биопсии почки на раннем этапе обследования.

Пациенты с поражением почек (n=89)	Стадия AL-амилоидоза			p
	I стадия, n (%)	II стадия, n (%)	III стадия, n (%)	
Выполнена биопсия почки (n=63)	18 (28)	32 (51)	13 (21)	p<0,01
Без выполнения биопсии почки (n=26)	7 (27)	7 (27)	12 (46)	

Среди пациентов, которым была выполнена биопсия почки на первом этапе диагностики, позднюю III стадию AL-А устанавливали реже (в 21% случаев), в то время как, у пациентов которым не выполняли биопсию почки – в 46% случаев (p<0,01).

Наиболее часто в системный процесс были вовлечены почки (86%) и сердце (76%). Из 89 пациентов с поражением почек у 44 (49%) был диагностирован нефротический синдром (НС). У пациентов с поражением сердца преимущественно (в 63% случаев) выявляли II стадию AL-А, III стадия заболевания была диагностирована у 32% пациентов. Поражение печени, мягких тканей, легких или нервной системы не встречалось изолированно, а всегда сочеталось с поражением сердца и/или почек (таблица 3).

Таблица 3. Инициальная характеристика пациентов с AL-амилоидозом (n=104)

Показатель	Значение
Женщины:мужчины, n (%)	56:48
Возраст пациентов, Me (размах), лет	59 (34 – 74)
Вовлеченная СЛЦ- λ, n (%); Me (диапазон), мг/л	78 (75); 122 (16,9 – 4930)
Вовлеченная СЛЦ- κ, n (%); Me (диапазон), мг/л	26 (25); 64,5 (9,45 – 1120)

Продолжение таблицы 3

Пациенты с «малоизмеряемым» заболеванием, n (%)	26 (25)
Стадия поражения сердца	
I стадия, n (%)	4 (5)
II стадия, n (%)	50 (63)
IIIa стадия, n (%)	18 (23)
IIIb стадия, n (%)	7 (9)
NT-proBNP, пг/мл; Ме (диапазон)	2035 (58 – 56610)
Тропонин I, нг/мл; Ме (диапазон)	0,04 (0 – 1,01)
Стадии поражения почек	
I стадия, n (%)	27 (30)
II стадия, n (%)	42 (47)
III стадия, n (%)	20 (23)
Протеинурия, г/л; Ме (диапазон)	3 (0 – 11,4)
Протеинурия, г/сут; Ме (диапазон)	4,45 (0 – 26)
Нефротический синдром, n (%)	44 (49)
Поражение мягких тканей, n (%)	10 (10)
Поражение печени, n (%)	24 (25)
Поражение нервной системы, n (%)	15 (15)
Поражение легких, n (%)	8 (8)
Количество вовлеченных органов	
Один орган, n (%)	23 (22)
Два органа, n (%)	46 (44)
Три и более органов, n (%)	35 (34)

Летальность во время индукционной терапии (6 месяцев) составила 7% (2 больных умерли на фоне COVID-19, у 5 пациентов констатирована внезапная сердечная смерть). Умершие пациенты исключены из дальнейшего анализа. Результаты терапии первой линии представлены в таблице 4.

Таблица 4. Частота достижения гематологического ответа на терапии первой линии у пациентов с AL-амилоидозом.

Гематологический ответ	Частота ГО на терапии BorCyDex, n (%) (n= 79)	Частота ГО на терапии DaraBorCyDex, n (%) (n=10)	Частота ГО на терапии RCd, n (%) (n=8)
сПР	6 (8)	1 (10)	1 (13)
ПР	18 (23)	5 (50)	
ОхЧР	15 (19)	3 (30)	5 (62)
ПР + ОхЧР	39 (50)	9 (90)	6 (75)
ЧР	12 (15)	1 (10)	
< ЧР	19 (24)		2 (25)
Невозможно оценить ответ	9 (11)		
Примечание: в колонке «невозможно оценить ответ» учтены больные, которым не выполняли исследование СЛЦ иммуноглобулинов, а также пациенты с «неизмеряемым» или «малоизмеряемым» заболеванием.			

На терапии BorCyDex полная ремиссия (ПР) и очень хорошая частичная ремиссия (ОхЧР) были достигнуты у 39 (50%) больных. При сочетании программы BorCyDex с даратумумабом глубокого

гематологического ответа (ГО) достигли 90% пациентов. Во время лечения с применением леналидомида глубокого ГО удалось достичь в 75% случаев, однако стоит отметить малое число включенных больных для окончательного вывода (таблица 4).

После первой линии терапии почечный ответ достигнут у 20 (22%) из 89 пациентов, сердечный – у 16 (20%) из 79 больных, печеночный – у 9 (37%) из 24 пациентов. Улучшение функции хотя бы одного органа наблюдалось у 32 (33%) больных.

Из 89 пациентов, которым в первую линию проводили терапию по программам BorCyDex или DaraBorCyDex у 20 (22%) больных после 1-4 курсов терапии было выявлено резкое нарастание содержания NT-proBNP (в 1,5 – 5 раз). Медиана содержания NT-proBNP до лечения составила 3521 пг/мл (537 – 10000 пг/мл), а момент повышения – 8450 пг/мл (3000 – 20913 пг/мл). Важно, что к этому моменту у 19 из 20 пациентов был достигнут ГО (у 5 пациентов – ПР заболевания, у 9 больных – ОХЧР и у 5 пациентов – ЧР заболевания). У 12 из 20 больных повышение концентрации NT-proBNP сопровождалось развитием сердечно-сосудистых осложнений (таблица 5).

Таблица 5. Динамика повышения содержания NT-proBNP и сердечно-сосудистые события на терапии BorCyDex/DaraBorCyDex.

№ пациента	Число курсов	ГО на момент отмены терапии	NT-proBNP до начала терапии, пг/мл	NT-proBNP на момент отмены терапии, пг/мл	Развившиеся сердечно-сосудистые события
1	2	ПР	7256	14700	Смерть
2	2	ЧР	7582	14236	Смерть
3	2	ПР	1790	4118	Без симптомов
4	2	ПР	7704	12120	Без симптомов
5	1	ОХЧР	9669	14200	Без симптомов
6	1	ПР	635	3540	Инфарктоподобные изменения
7	1	Не установлено	2882	6286	Декомпенсация ХСН
8	2	ОХЧР	1225	3000	Нарушения ритма сердца
9	1	ОХЧР	1552	3343	Декомпенсация ХСН
10	1	ПР	7158	12000	Декомпенсация ХСН
11	1	ОХЧР	8532	20913	Без симптомов
12	1	ЧР	9300	11100	Без симптомов
13	1	ЧР	10000	17232	Декомпенсация ХСН
14	1	ОХЧР	4160	9140	Без симптомов
15	3	ЧР	2180	7760	Нарушения ритма сердца
16	3	ЧР	741	3098	Декомпенсация ХСН
17	4	ОХЧР	1225	3127	Нарушения ритма сердца
18	4	ОХЧР	537	3130	Без симптомов
19	1	ОХЧР	4700	9350	Без симптомов
20	1	ОХЧР	1552	3343	Декомпенсация ХСН

Терапию с применением леналидомида получали 32 (33%) пациента. Из них 10 пациентам проводили терапию RCd в первую линию и 22 пациентам в качестве второй линии терапии. Исследование содержания NT-proBNP в процессе терапии было проведено у 12 больных, из которых

у 9 (75%) зарегистрировано резкое повышение концентрации кардиомаркера (в 2,6 – 7 раз). У 7 пациентов повышение NT-proBNP отмечено во время 1-го курса терапии, у одного - во время 2-го курса и ещё у одного больного только во время 4-го курса. Лишь у 3-х пациентов повышение концентрации кардиомаркера не сопровождалось клиническими проявлениями. У 4 больных в момент повышения содержания NT-proBNP развились гемодинамически значимые нарушения ритма, у 1 больного – признаки декомпенсации ХСН, а еще 1 пациент умер (таблица 6).

Таблица 6. Динамика повышения содержания NT-proBNP и сердечно-сосудистые события на терапии с применением леналидомида.

№ пациента	Число курсов	ГО на момент отмены терапии	NT-proBNP до начала терапии, пг/мл	NT-proBNP на момент отмены терапии, пг/мл	Развившиеся сердечно-сосудистые события
1	1	ЧР	9982	27214	Декомпенсация ХСН
2	1	ЧР	4431	16000	Нарушения ритма сердца
3	4	Не определяли	771	3117	Без симптомов
4	1	ЧР	4392	27000	Смерть
5	1	ЧР	1230	3300	Нарушения ритма сердца
6	2	ЧР	1140	4000	Нарушения ритма сердца, отек легких
7	1	ЧР	5140	8618	Без симптомов
8	1	ЧР	1951	3933	Нарушения ритма сердца
9	1	ЧР	58	3140	Без симптомов

Феномен резкого увеличения содержания NT-proBNP у пациентов с достигнутым ГО, безусловно, требует особого внимания. Клинические проявления варьировали от бессимптомного течения до отека легких и даже в 3-х случаях – сердечной смерти. Важно отметить, что повышение концентрации NT-proBNP констатировано только у пациентов с поражением сердца. Из 79 пациентов с поражением сердца повышение содержания NT-proBNP на фоне лечения наблюдали у 29 (37%) больных, из них у 18 (62%) пациентов отмечено ухудшение функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

У пациентов с развившейся токсичностью на бортезомибсодержащих программах при достижении ПР (5 пациентов) лечение временно останавливали и проводили динамическое наблюдение. Остальным больным продолжали терапию VorCyDex, однако изменяли режим введения препаратов (снижение дозы бортезомиба и дексаметазона на 1 ступень или переход на режим введения препаратов 1 раз в неделю). Больным, которые получали леналидомид, проводили смену терапии: 6 пациентов переведены на терапию мелфалан + дексаметазон, и 3 больных переведены на терапию с применением даратумумаба в монорежиме. Повторных эпизодов резкого повышения NT-proBNP у пациентов не наблюдали.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Эндотелиальная дисфункция

1.1 Содержание маркеров дисфункции эндотелия

Определение концентрации маркеров ЭД было выполнено в дебюте и после лечения у 30 пациентов с AL-A. Повышение содержания Е-селектина было выявлено у 26 (87%) пациентов, увеличение концентрации АДМА – у 18 (60%) больных, бЭТ – у 2 (7%) пациентов. Таким образом, у 27 (90%) больных AL-A была диагностирована повышенная концентрация одного или более маркеров ЭД в дебюте заболевания. Значения исследуемых маркеров ЭД оставались в пределах нормы лишь в 3-х (10%) случаях. В группе пациентов с MM увеличение содержания Е-селектина и бЭТ выявлено не было, а повышение АДМА отмечено только у 3-х пациентов. Значения маркеров ЭД у пациентов с AL-A, MM в дебюте заболевания и у здоровых добровольцев представлены в таблице 7.

Таблица 7. Значения маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с AL-амилоидозом, множественной миеломой и в группе контроля.

Маркер ЭД	Пациенты с AL-A (n=30)	Пациенты с MM (n=10)	Здоровые лица (n=10)	p
Е-селектин, нг/мл, Me (диапазон)	60 (19,9 – 132,1)	33,5 (29,9 – 41)	31,7 (17,25 – 42,8)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
АДМА, мкмоль/л, Me (диапазон)	0,63 (0,37 – 3,27)	0,51 (0,34 – 0,77)	0,39 (0,33 – 0,59)	$p_1 = 0,036$ $p_2 < 0,001$
бЭТ, пмоль/л, Me (диапазон)	0 (0 – 1,09)	0,42 (0 – 0,59)	0,07 (0 – 0,825)	$p_1 = 0,31$ $p_2 = 0,34$
Примечание: p_1 – достоверность различий между пациентами с AL-A и MM, p_2 – достоверность различий между пациентами с AL-A и здоровыми лицами.				

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

1.2 Динамика показателей маркеров дисфункции эндотелия в процессе противоопухолевой терапии.

Пациенты без повышения концентрации кардиомаркеров (группа 1).

Полный объем запланированной терапии был проведен 20 (67%) пациентам с AL-A (группа 1). Повышения содержания кардиомаркеров в этой группе пациентов выявлено не было. После окончания лечения у 16 (80%) из 20 больных был достигнут ГО, в том числе ПР – у 8 пациентов, ОХЧР – у 5 пациентов, ЧР – у 3 больных. Не достигли ГО 4 пациента (у 2-х пациентов отмечалась стабилизация, у 2-х пациентов – прогрессия). Улучшение функции хотя бы одного из вовлеченных органов (клинический ответ) наблюдали только у пациентов с гематологической ПР и ОХЧР. Клинический ответ констатирован у 9 (56%) из 16 пациентов, в том числе у 6 из 8 пациентов с ПР, у 3 из 5 пациентов с ОХЧР.

После лечения в этой группе пациентов отмечено статистически значимое снижение содержания Е-селектина (Ме до и после лечения: 83 [19,5 – 132] нг/мл и 59 [28,5 – 104] нг/мл, $p=0,006$) и АДМА (Ме до и после лечения: 0,68 [0,4 – 3,27] мкмоль/л и 0,58 [0,37 – 0,82] мкмоль/л, $p=0,01$). При этом содержание Е-селектина после лечения оставалось выше, чем у здоровых лиц. Статистически значимой разницы между содержанием АДМА у больных с АЛ-А после лечения и здоровыми лицами выявлено не было (таблица 8). Тем не менее, концентрация АДМА сохранялась выше референсных значений у 13 из 20 больных.

Таблица 8. Содержание маркеров эндотелиальной дисфункции до и после лечения (группа 1, $n=20$).

Маркер ЭД	До лечения	После лечения	Группа контроля	р
Е-селектин, нг/мл, Ме (диапазон)	83 (19,5 – 132)	59 (28,5 – 104)	31,7 (17,25 – 42,8)	$p_1=0,006$ $p_2=0,04$
АДМА, мкмоль/л, Ме (диапазон)	0,68 (0,4 – 3,27)	0,58 (0,37 – 0,82)	0,39 (0,33–0,59)	$p_1=0,01$ $p_2=0,05$
бЭТ, пмоль/л, Ме (диапазон)	0 (0 – 1,09)	0 (0 – 1,5)	0,07 (0 – 0,825)	$p_1=0,3$ $p_2=0,1$
Примечание: p_1 – достоверность различий до и после лечения; p_2 – достоверность различий между значениями после лечения и здоровыми лицами				

При более детальном анализе выявлено, что нормализация содержания Е-селектина и АДМА наблюдалась преимущественно при достижении гематологического и органного ответа на терапию (в 44% и 67% случаев соответственно). При достижении только гематологического ответа (без органного) содержание Е-селектина снизилось до нормальных значений у 2 (28%) пациентов, а концентрация АДМА – лишь у одного. В случаях отсутствия ГО на терапию (у 4 больных) снижения содержания маркеров ЭД не зарегистрировано ни в одном случае (таблица 9).

Таблица 9. Число пациентов с нормальным содержанием маркеров эндотелиальной дисфункции в зависимости от ответа на терапию (группа 1, $n=20$).

Маркер ЭД	Число пациентов с ГО и органным ответом ($n=9$)	Число пациентов с ГО без органного ответа ($n=7$)	Пациенты без ГО ($n=4$)	р
Е-селектин ($< 42,8$ нг/мл)	4 (44%)	2 (28%)	0	0,06
АДМА ($< 0,59$ мкмоль/л)	6 (67%)	1 (14%)	0	0,007
бЭТ ($< 0,825$ пмоль/л)	1 (11%)	1 (14%)	0	0,1

Пациенты с повышением концентрации NT-proBNP и развитием сердечно-сосудистых осложнений (группа 2).

У 10 (30%) больных (группа 2), в течение первых 1 – 4 курсов терапии, было выявлено повышение концентрации NT-proBNP (в 1,6 – 5 раз). Ме содержания NT-proBNP до лечения составила 5714 (635 – 9982) пг/мл, после лечения 8950 (3343 – 20913) пг/мл ($p<0,01$).

Несмотря на повышение содержания NT-proBNP у 9 из 10 больных к моменту временного прекращения терапии наблюдали снижение содержания СЛЦ иммуноглобулинов, в том числе у 3-х констатирована ПР, у 4-х пациентов – ОХЧР. Таким образом, была отмечена дискордантность между нарастанием содержания кардиомаркеров и снижением секреции моноклональных СЛЦ иммуноглобулинов. Нарастание содержания NT-proBNP или тропонина I сопровождалось статистически значимым увеличением содержания Е-селектина, АДМА и бЭТ (таблица 10). Увеличение концентрации кардиомаркеров было бессимптомным лишь у 2-х пациентов. В этой группе пациентов было зарегистрировано 2 случая внезапной смерти, у двоих развились гемодинамически значимые нарушения ритма (трепетание и фибрилляция предсердий); у 4-х пациентов появились инфаркто-подобные изменения на ЭКГ, в одном случае с развитием отека легких.

Таблица 10. Динамика содержания маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с повышением кардиомаркеров в процессе терапии (n=10).

Маркер ЭД	До лечения	После лечения	p
Е-селектин, нг/мл, Ме (диапазон)	56 (27,5 – 82)	67,5 (32 – 102,5)	p ₁ =0,007
АДМА, мкмоль/л, Ме (диапазон)	0,53 (0,4 – 1,01)	0,8 (0,49 – 1,8)	p ₁ =0,005
бЭТ, пмоль/л, Ме (диапазон)	0 (0 – 0,8)	0,41 (0 – 1,26)	p ₁ =0,008
Примечание: p ₁ – достоверность различий между показателем в дебюте заболевания и в момент повышения содержания NT-proBNP			

Важно отметить, что временное прекращение противоопухолевой терапии приводило к снижению содержания NT-proBNP до исходных значений, что исключало ухудшение функции сердца вследствие прогрессирования AL-A. Медиана времени до восстановления показателей составила 28 дней (8–52 дня). Трём пациентам у которых была достигнута гематологическая ПР в дальнейшем терапию не возобновляли (проводили динамическое наблюдение). Трём пациентам с ОХЧР после снижения содержания кардиомаркеров лечение было возобновлено со снижением дозы бортезомиба и дексаметазона на 1 ступень. Повторных эпизодов транзиторного повышения содержания NT-proBNP не наблюдалось, и всем пациентам был проведен запланированный объем индукционной терапии. После окончания лечения у 4 пациентов была достигнута ПР заболевания, у 3-х – ОХЧР, у 1-го – ЧР. Органное улучшение наблюдали у 1 пациента с ПР заболевания.

1.3 Сравнительный анализ групп пациентов

Повышение содержания NT-proBNP на фоне терапии наблюдали только у пациентов с амилоидной кардиомиопатией. Чаще, у 7 из 10 пациентов, была диагностирована III стадия AL-A. У пациентов с нарастанием концентрации кардиомаркера в процессе терапии содержание NT-proBNP и

тропонина I в дебюте заболевания было выше, чем у пациентов, которые перенесли индукционную терапию без осложнений.

Сравнение исходного содержания маркеров ЭД между группами показало, что у пациентов без последующего повышения кардиомаркеров (группа 1) показатель E-селектина был выше. Достоверных различий в исходном содержании АДМА и бЭТ между группами выявлено не было (таблица 11).

Таблица 11. Исходные параметры поражения сердца и маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов в зависимости от динамики кардиомаркеров на индукционном этапе (n=30).

Параметр	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=10)	p
Поражение сердца, n (%)	13 (65)	10 (100)	0,04
Стадия поражения сердца:			
I стадия, n (%)	1 (7)		0,003
II стадия, n (%)	9 (70)	3 (30)	
III стадия, n (%)	3 (23)	7 (70)	
Тропонин I, Ме (диапазон), нг/мл	0,02 (0 – 0,14)	0,1 (0,02 – 1,01)	<0,001
NT-проBNP, Ме (диапазон), пг/л	739 (58 – 8076)	5714 (635 – 9982)	<0,001
E-селектин, нг/мл, Ме (диапазон)	83 (19,5 – 132)	56 (27,5 – 82)	0,04
АДМА, мкмоль/л, Ме (диапазон)	0,68 (0,4 – 3,27)	0,53 (0,4 – 1,01)	0,2
бЭТ, пмоль/л, Ме (диапазон)	0 (0 – 1,09)	0 (0 – 0,8)	0,9
Примечание: группа 1 – пациенты без увеличения концентрации кардиомаркеров; группа 2 – пациенты с повышением содержания кардиомаркеров в процессе терапии.			

Таким образом, развитию сердечно-сосудистых осложнений на индукционном этапе лечения подвержены только пациенты с поражением сердца (преимущественно III стадии).

2. Тромботические осложнения у пациентов с AL-A

2.1 Клинические симптомы и факторы риска развития тромботических осложнений

При первичном осмотре геморрагии были выявлены у 35 (34%) пациентов: у 30 пациентов – в виде сосудистой пурпуры на коже, у 5 больных – в виде буллезных кровоизлияний на слизистой полости рта. У пациентов с геморрагическим синдромом, в отличие от пациентов без него, диагностирована бóльшая суточная протеинурия (Ме 6 [0,18 – 26] г/сут против Ме 2,9 [0 – 12] г/сут, $p=0,01$) и меньшие значения сывороточного альбумина (Ме 22 [12 – 36] г/л против Ме 30 [14 – 46] г/л, $p<0,001$). Соответственно, НС достоверно чаще встречался у пациентов с геморрагическим синдромом: 25 (71%) против 19 (27%) больных ($p<0,001$).

Тромботические осложнения в дебюте заболевания диагностированы у 17 (16%) пациентов. В 16 случаях были диагностированы тромбозы вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной

артерии – у 1 пациента. Посредством анализа вероятностных распределений были выявлены основные факторы риска развития тромбозов (таблица 12):

- Наличие кожно-слизистого геморрагического синдрома увеличивает риск развития тромбозов в 5 раз (относительный риск 83%, ДИ 95%, $p=0,01$);
- Обнаружение депозитов амилоида в стенке сосудов (по данным биопсии «легкодоступных» локусов) ассоциировано с 70% вероятностью развития тромбозов (ДИ 95%, $p<0,01$);
- Гипоальбуминемия. Посредством ROC-анализа установлено, что содержание альбумина менее 27 г/л является значимым предиктором, с отношением шансов развития тромбозов 80% (ДИ 95%, чувствительность 65%, специфичность 67%, $p=0,01$).

Таблица 12. Сопоставление частоты тромботических осложнений с основными клиническими и лабораторными данными

		Тромбозы до лечения		
		Да (n=17)	Нет (n=87)	
Кожно-слизистый геморрагический синдром	Да (n=35)	14	21	$p=0,01$
	Нет (n=69)	3	66	
Отложения амилоида в стенке сосудов ¹	Да (n=83)	17	66	$p=0,01$
	Нет (n=21)	0	21	
Вовлечение в системный процесс сердца	Да (n=79)	16	63	$p=0,07$
	Нет (n=25)	1	24	
NT-proBNP, пг/мл, Ме (диапазон) ²		2092 (100 – 56610)	1951 (58 – 45600)	$p=0,3$
Тропонин I, нг/мл, Ме (диапазон) ²		0,03 (0 – 1,01)	0,07 (0 – 0,4)	$p=0,09$
Вовлечение в системный процесс почек	Да (n=89)	16	73	$p=0,4$
	Нет (n=15)	1	14	
Нефротический синдром ³	Да (n=44)	10	34	$p=0,5$
	Нет (n=45)	7	38	
Креатинин, мкмоль/л, Ме (диапазон) ³		99 (48 – 344)	115 (46 – 825)	$p=0,5$
Суточная протеинурия, г/сут, Ме (диапазон) ³		4 (0,33 – 21)	4,5 (0 – 26)	$p=0,6$
Альбумин, г/л, Ме (диапазон) ³		20 (12 – 30)	28 (14 – 46)	$p=0,01$
Поражение печени	Да (n=26)	3	23	$p=0,7$
	Нет (n=78)	14	64	
Поражение мягких тканей	Да (n=10)	2	8	$p=0,2$
	Нет (n=94)	15	79	
Количество вовлеченных систем	≤ 2 систем, (n=69)	12	57	$p=0,2$
	>2 систем, (n=35)	5	30	
Примечания: 1 – в одном из «легкодоступных» локусов, 2 – из числа пациентов с поражением сердца, 3 – из числа пациентов с поражением почек.				

У всех 17 пациентов с тромбозами присутствовало как минимум два из трех ключевых факторов риска. Сочетание всех трех факторов зарегистрировано у 8 (47%) пациентов. Парный частотный анализа показал, что в случае сочетания одновременно двух из выделенных нами факторов (наличие

кожно-слизистого геморрагического синдрома, отложения амилоида в сосудистой стенке и гипоальбуминемия менее 27 г/л) риск развития тромбоза составляет 100%.

2.2 Лабораторные параметры системы гемостаза

Тромбоцитоз (тромбоциты более $450 \times 10^9/\text{л}$) выявлен у 17 (16%) пациентов. Максимальные показатели тромбоцитов крови составили $800 \times 10^9/\text{л}$ (у одного пациента). По нашим данным, тромбоцитоз не сопровождался повышением частоты тромботических осложнений или кожно-слизистого геморрагического синдрома. Статистически значимой взаимосвязи между тромбоцитозом и клиническими синдромами или поражением отдельных органов амилоидозом не обнаружено.

Изменение одного или нескольких параметров плазменного звена гемостаза были выявлены у 80 (77%) больных. Наиболее часто наблюдались: повышение содержания D-димера – у 83% больных, увеличение активности фактора свертывания VIII (FVIII) – у 76% пациентов, повышение концентрации фибриногена – у 73% пациентов. По совокупности показателей у 76 (73%) больных был диагностирован гиперкоагуляционный синдром, у 24 (23%) пациентов – нормокоагуляция, у 4 (4%) пациентов – гипокоагуляция.

Было установлено, что у пациентов с гиперкоагуляцией по лабораторным тестам геморрагии на коже наблюдались в 3 раза чаще, чем при нормокоагуляции: соответственно у 32 (42%) и 3 (12%) больных, $p < 0,05$ (таблица 13). Гиперкоагуляционный синдром протекал без клинических проявлений в 37 (48%) случаев, в остальных случаях он был ассоциирован с тромботическими осложнениями (у 17 больных) и/или наличием кожно-слизистого геморрагического синдрома (у 32 больных).

Наиболее значимые изменения гемостаза были выявлены у пациентов с НС. При наличии НС гиперкоагуляционный синдром развивался в 93% случаев, при отсутствии НС – лишь у 60% больных. У пациентов с НС были выше значения фибриногена: Me 5,27 (2,97 – 11,1) г/л против Me 4,52 (1,8 – 8,8) г/л, $p = 0,02$; и D-димера – Me 506 (179 – 5778) нг/мл против Me 377 (48 – 1085) нг/мл, $p = 0,003$.

У 24 (23%) больных лабораторные параметры соответствовали нормокоагуляции. Из этих пациентов у одного больного была диагностирована бессимптомная субдуральная гематома, и еще в одном случае наблюдались рецидивирующие носовые кровотечения.

Таблица 13. Сравнение клинических параметров у пациентов с гипер- и нормокоагуляцией.

		Состояние системы гемостаза		p
		Гиперкоагуляция (n=76)	Нормокоагуляция (n=24)	
Тромботические осложнения в дебюте заболевания	Да (n=17)	17	0	$p < 0,05$
	Нет (n=83)	59	24	
Кровотечения в дебюте заболевания	Да (n=4)	0	2	$p = 0,5$
	Нет (n=100)	76	22	
Кожно-слизистый геморрагический синдром	Да (n=35)	32	3	$p < 0,05$
	Нет (n=69)	44	21	
Отложения амилоида в стенке сосудов ¹	Да (n=83)	59	20	$p = 0,2$
	Нет (n=21)	17	4	

Продолжение таблицы 13

Вовлечение в системный процесс сердца	Да (n=79)	59	17	p=0,5
	Нет (n=25)	17	7	
Вовлечение в системный процесс почек	Да (n=89)	68	19	p=0,06
	Нет (n=15)	8	5	
Нефротический синдром ²	Да (n=44)	41	3	p<0,05
	Нет (n=45)	27	16	
Поражение печени	Да (n=26)	16	6	p=0,05
	Нет (n=78)	60	18	
Количество вовлеченных систем	≤2 систем, (n=69)	49	18	p=0,9
	> 2 систем, (n=35)	27	6	
Примечания: 1 – при исследовании одновременно 3-х локусов, 2 – из числа пациентов с поражением почек, p – достоверность различия группами пациентов с гипер- и нормокоагуляцией				

2.3 Тактика антикоагулянтной терапии и ее эффективность

Всем пациентам с тромбозами (n=17) до начала циторедуктивной терапии назначали нефракционированный гепарин в лечебной дозе до полного разрешения тромбоза или реканализации более чем 50% просвета сосуда. Медиана продолжительности терапии – 18 дней (10–21 день).

Из 104 больных, включенных в исследование, 100 (96%) больным с профилактической целью проводили антитромботическую терапию. Апиксабан в лечебной дозе (10 мг/сут) назначали при фибрилляции предсердий (2 пациента), после тромбоэмболии легочной артерии менее 1 года назад (1 пациент). Показаниями для назначения апиксабана в профилактической дозе (5 мг/сут) считали: снижение содержания альбумина менее 20 г/л, увеличение концентрации D-димера более 500 нг/мл, повышение фибриногена более 4 г/л и увеличение активности FVIII более 150%. Профилактическую дозу апиксабана применяли у 97 (93%) больных. У 38 (39%) из них были выявлены одновременно 2 и более определенных нами показаний, в связи с чем дополнительно к апиксабану им была назначена кишечнорастворимая форма ацетилсалициловой кислоты в дозировке 1 мг/кг/сут.

Эффективность и безопасность терапии.

На фоне профилактической терапии тромбоз развился у 1 (1%) больного. На фоне приема профилактической дозы апиксабана, назначенной вследствие повышения активности FVIII, у одного пациента развился ишемический инсульт. Важно отметить, что у больных с перенесенным ранее тромбозом повторные эпизоды на фоне проводимой антитромботической терапии не отмечались.

У пациентов с кожно-слизистым геморрагическим синдромом наблюдался полный регресс петехий и экхимозов на фоне проводимой антикоагулянтной терапии.

У 2 (2%) пациентов, получавших профилактическую дозу апиксабана, назначенную вследствие повышения активности FVIII, лечение осложнилось развитием желудочно-кишечных кровотечений легкой степени тяжести, не требовавших заместительной трансфузионной терапии. В обоих случаях кровотечение появилось в течение первых 3-х месяцев терапии, что явилось причиной отмены препарата.

У остальных пациентов в течение периода наблюдения тромбозов и кровотечений не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У большинства (90%) пациентов в дебюте AL-A выявлены лабораторные признаки ЭД в виде значительного повышения содержания в сыворотке E-селектина, АДМА и БЭТ. Статистически значимое увеличение концентрации этих маркеров по сравнению с группой пациентов с MM и здоровыми донорами подтверждает прямую токсичность именно амилоидогенных СЛЦ иммуноглобулинов на эндотелий. Содержание маркеров ЭД коррелировало с эффективностью терапии: их концентрация достоверно снижалась при достижении ГО. При этом нормализация содержания АДМА наблюдалась исключительно у пациентов, достигших не только гематологического, но и органного ответа. Эти данные подтверждают обратимость ЭД у пациентов с AL-A при условии эффективности противоопухолевой терапии. Учитывая факт нормализации АДМА параллельно с улучшением функции органов, мы предполагаем, что уменьшение выраженности ЭД является одним из ключевых патогенетических механизмов восстановления функции пораженных органов при AL-A.

Значимым результатом работы стало доказательство острого повреждения эндотелия при парадоксальном нарастании NT-proBNP у пациентов с тяжелым поражением сердца на 1-4 курсе терапии. Нарастание NT-proBNP и частое развитие сердечно-сосудистых осложнений на фоне циторедуктивной терапии может быть объяснено токсичностью противоопухолевых препаратов по отношению к уже поврежденному эндотелию сосудов. Развивающаяся ангиотоксичность может объяснить столь высокую раннюю летальность пациентов с AL-A. Таким образом мониторинг маркеров ЭД, наряду с кардиомаркерами, может быть полезен для персонализированного подхода к терапии AL-A.

Проблема нарушений в системе гемостаза при AL-A требует дальнейшего изучения. В международных клинических рекомендациях по AL-A исследование системы гемостаза не рассматривается как обязательная опция, а показания к профилактике тромбозов определяются только органной дисфункцией. Мы выявили 3 основных фактора, увеличивающих риск развития тромботических осложнений: наличие кожно-слизистого геморрагического синдрома, обнаружение депозитов амилоида в сосудистой стенке при гистологическом исследовании биоптатов непоражённых органов и содержание альбумина сыворотки менее 27 г/л. Наличие одного из вышеперечисленных факторов увеличивает риск развития тромботического осложнения на 70-83% ($p < 0,05$), а при одновременном сочетании 2-х факторов риск тромбоза увеличивается до 100% ($p = 0,01$). При комплексной оценке показателей гемостаза у 76 (73%) пациентов были выявлены лабораторные признаки гиперкоагуляционного синдрома. Таким образом, поражение сосудов вследствие отложения амилоида и ЭД в сочетании с гиперкоагуляционным синдромом – основные патогенетические механизмы развития тромбозов при системном AL-A.

Важным результатом исследования явилось более глубокое понимание патогенеза сосудистой пурпуры. Патогенез геморрагий на коже представляется нам как тромбирование мелких сосудов, что

приводит к их разрыву и геморрагическому пропитыванию кожи. Примечательно, что антикоагулянтная терапия не усугубляла кожно-слизистый геморрагический синдром, а, напротив способствовала регрессу экхимозов, вероятно, за счет улучшения реологических свойств крови и микроциркуляции.

Разработанная нами стратегия профилактики тромботических осложнений, основанная на оценке клинико-лабораторных факторов риска, показала высокую эффективность. Назначение профилактических доз антикоагулянтов (апиксабана) у 93% пациентов позволило снизить частоту тромботических осложнений на фоне циторедуктивной терапии до 1%.

Выводы

1. Повреждение эндотелия сосудов при AL-амилоидозе выявлено у 90% пациентов, при этом повышение содержания E-селектина отмечено у 87% пациентов, асимметричного диметиларгинина – у 60% больных, большого эндотелина лишь у 7% пациентов.
2. Доказано, что достижение гематологического ответа на терапию сопровождалось достоверным снижением содержания E-селектина (Ме до и после лечения: 83 против 59 нг/мл, $p=0,006$) и асимметричного диметиларгинина (Ме до и после лечения: 0,68 против 0,58 мкмоль/л, $p=0,01$). Нормализацию содержания E-селектина и асимметричного диметиларгинина наблюдали у 44% и 67% пациентов (соответственно) при достижении органного ответа на терапию.
3. Установлено, что у 37% больных AL-амилоидозом с поражением сердца в период индукционной терапии отмечается многократное повышение содержания N-терминального мозгового натрийуретического пептида, которое сопровождается нарастанием концентрации маркеров повреждения эндотелия. Повышение N-терминального мозгового натрийуретического пептида во время терапии у 62% пациентов сопровождалось развитием тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Одновременное повышение концентрации кардиомаркеров и маркеров эндотелиальной дисфункции может указывать на ангиотоксичность противоопухолевой терапии.
4. Установлено, что в дебюте AL-амилоидоза у 16% пациентов диагностируют тромботические осложнения, гиперкоагуляционные изменения в системе гемостаза – у 73% больных. У 52% пациентов гиперкоагуляционный синдром был ассоциирован с тромботическими осложнениями и/или наличием кожно-слизистого геморрагического синдрома. Статистически значимой взаимосвязи между содержанием маркеров эндотелиальной дисфункции и нарушениями в системе гемостаза не установлено.
5. Определены факторы, повышающие риск развития венозных тромбозов: кожно-слизистый геморрагический синдром, отложение амилоида в стенке сосудов (в гистологических препаратах), нефротический синдром с гипоальбуминемией менее 27 г/л. Риск тромботических осложнений возрастает до 70-83% при наличии одного из этих факторов и до 100% – при двух факторах.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Хышова В.А. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с системным AL-амилоидозом / Хышова В.А., Рехтина И.Г., Зозуля Н.И., Двирнык В.Н., Менделеева Л.П. // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96. – № 12 – С. 1144-1150.
2. Рехтина И.Г. Саркоидоподобное поражение легких у больной множественной миеломой и системным AL-амилоидозом, получавшей даратумумаб (клиническое наблюдение со спонтанной регрессией изменений в легочной ткани после отмены препарата) /Рехтина И.Г., Хышова В.А., Ковригина А.М., Силаев М.А., Менделеева Л.П. // Клиническая онкогематология.– 2024. – Т. 17. – № 4 – С. 370-375.
3. Хышова В.А.Профилактика тромботических осложнений у пациентов с AL-амилоидозом / Хышова В.А., Рехтина И.Г., Зозуля Н.И., Грибкова И.В., Менделеева Л.П. // Онкогематология. – 2023. – Т. 18. – № 4 – С. 225-232.
4. Рехтина И.Г.Нарушения гемостаза у пациентов с системным AL-амилоидозом / Рехтина И.Г., Хышова В.А., Зозуля Н.И., Двирнык В.Н., Менделеева Л.П. // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95 – № 9 – С. 746-750.
5. Рехтина И.Г. Эффективность и токсичность индукционной терапии у пациентов с впервые диагностированным системным AL-амилоидозом: результаты проспективноодногоцентрового клинического исследования / Рехтина И.Г., Хышова В.А., Соловьев М.В., Менделеева Л.П. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16. – № 2 – С. 166-173.
6. Хышова В.А. Трудности в диагностике первичного AL-амилоидоза / Хышова В.А., Рехтина И.Г., Фирсова М.В., Менделеева Л.П. // Онкогематология. – 2021. – Т. 16. – № 3 – С. 74-82.

Список используемых сокращений

АДМА – асимметричный диметиларгинин	<i>Оценка ответа</i>
бЭТ – большой эндотелин	сПР – строгая полная ремиссия
ГО – гематологический ответ	ПР – полная ремиссия
ДИ – доверительный интервал	ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия
Ме – медиана	ЧР – частичная ремиссия
ММ – множественная миелома	<i>Схемы терапии</i>
НС – нефротический синдром	VorCyDex (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон)
СЛЦ – свободные легкие цепи	DaraVorCyDex (даратумумаб, бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон)
ХСН – хроническая сердечная недостаточность	Rd (леналидомид, дексаметазон)
ЭД – эндотелиальная дисфункция	RCd (леналидомид, циклофосфамид, дексаметазон)
FVIII – фактор свертывания VIII	
NT-proBNP - N-терминальный мозговой натрийуретический пептид	