

## ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

## COMPLICATIONS OF ANTITUMOR TREATMENT

### Биохимические маркеры кардиотоксичности высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях

*В.О. Саржевский, Д.С. Колесникова, В.Я. Мельниченко*

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203

### Biochemical Markers of Cardiotoxicity of High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Malignant Lymphoproliferative Disorders

*VO Sarzhevskii, DS Kolesnikova, VYa Mel'nichenko*

NI Pirogov National Medical and Surgical Center, 70 Nizhnaya Pervomaiskaya str., Moscow, Russian Federation, 105203

#### РЕФЕРАТ

**Введение.** Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является эффективным методом лечения пациентов с лимфомой Ходжкина и агрессивными неходжкинскими лимфомами в тех случаях, когда стандартная химиотерапия в сочетании с лучевой не приводит к выздоровлению. ВДХТ и аутоТГСК также служат одним из основных методов лечения множественной миеломы. Между тем токсические эффекты трансплантации, в т. ч. и кардиотоксичность, могут значительно ухудшать прогноз больных, получивших этот метод лечения.

**Цель.** Оценить динамику изменений биохимических маркеров кардиотоксичности (тропонина и N-терминального мозгового натрийуретического пропептида [NT-proBNP]) у пациентов со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями на фоне проведения ВДХТ и аутоТГСК.

**Материалы и методы.** В исследование включено 157 пациентов. Порог чувствительности методики при определении тропонина Т составлял 0,1 нг/мл, тропонина I — 0,001 нг/мл (высокочувствительный тропонин). Тропонин Т был определен у 56 больных, тропонин I — у 101. Концентрацию тропонинов исследовали до начала кондиционирования, в Д0, Д+7 и Д+12. Уровень NT-proBNP определяли до начала кондиционирования, в Д0 и Д+12.

**Результаты.** Повышение тропонина Т было зафиксировано у 2 (3,6 %) из 56 больных, тропонина I — у 27 (26,7 %) из 101 ( $p < 0,01$ ). У всех пациентов при поступлении в стационар уровень тропонинов был в пределах нормы. Тропонин Т повышался только в Д+7. Тропонин I повысился у 4 (4 %) больных в Д0, у 17 (16,8 %) — в Д+7 и у 11 (10,9 %) — в Д+12. Медиана концентрации тропонина I составила 0,215 нг/мл после окончания ВДХТ, 0,74 нг/мл в Д+7 и 0,21 нг/мл в Д+12. Ни у кого из пациентов не было данных за острый инфаркт миокарда. Значение NT-proBNP у большинства больных

#### ABSTRACT

**Background.** High-dose chemotherapy (HDCT) with autologous hematopoietic stem cells transplantation (auto-HSCT) is an effective therapeutic option for patients with Hodgkin's lymphoma and aggressive non-Hodgkin's lymphomas in those cases, when the standard chemotherapy combined with the radiation therapy proves to be ineffective. The HDCT and auto-HSCT are also basic treatment options for multiple myeloma. However, toxic effects of the transplantation, including cardiotoxicity, may significantly worsen the prognosis of patients who receive this treatment.

**Aim.** To evaluate changes in biochemical markers of cardiotoxicity (troponin and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP)) in patients with malignant lymphomas (receiving HDCT and auto-HSCT).

**Materials & Methods.** 157 patients were enrolled in the study. The sensitivity threshold of the troponin T test was 0.1 ng/mL and troponin I 0.001 ng/mL (highly sensitive troponin). Troponin T (conventional troponin) was measured in 56 patients, troponin I was assessed in 101 patients. Serum troponin levels were evaluated before the conditioning, on D0, D+7, and D+12. The level of NT-proBNP was assessed before the conditioning, on D0 and D+12.

**Results.** Increased troponin T level was observed in 2 of 56 patients (3.6 %), increased troponin I level — in 27 of 101 patients (26.7 %) ( $p < 0.01$ ). Troponin levels were within normal limits in all patients at admission. Troponin T levels increased only on D+7. Troponin I level increased in 4 patients (4 %) on D0, in 17 patients (16.8 %) on D+7 and in 11 patients (10.9 %) on D+12. The median concentration of troponin I was 0.215 ng/mL after HDCT completion, 0.74 ng/mL on D+7 and 0.21 ng/mL on D+12. No cases of myocardial infarction were observed. NT-proBNP levels in most patients were within normal limits at admission (median level 79.2 pg/mL). The situation changed significantly after conditioning: in most patients the

при поступлении в стационар было нормальным (медиана 97,2 пг/мл). Ситуация значительно менялась после окончания кондиционирования: показатель у большинства пациентов уже почти в 2 раза превышал нормальные значения (медиана 240,6 пг/мл). Дальнейший рост показателя регистрировался в Д+12 (медиана 272,6 пг/мл). Значимые отличия ( $p < 0,05$ ) по уровню пептида были получены при сравнении значений в точках «до кондиционирования» и Д0, «до кондиционирования» и Д+12.

**Заключение.** Полученные в исследовании данные подтверждают значимое влияние ВДХТ и аутоТГСК на сердечно-сосудистую систему пациентов со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями. Необходимы дальнейшие исследования с целью уточнить прогностическую значимость выявленных нарушений в отношении поздней кардиотоксичности, в частности хронической застойной недостаточности.

**Ключевые слова:** высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, кардиотоксичность, тропонин, NT-proBNP.

**Получено:** 13 июня 2016 г.

**Принято в печать:** 14 июня 2016 г.

*Для переписки:* Владислав Олегович Саржевский, канд. мед. наук, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203; тел.: +7(495)603-72-18; e-mail: vladsar@pochta.ru

*Для цитирования:* Саржевский В.О., Колесникова Д.С., Мельниченко В.Я. Биохимические маркеры кардиотоксичности высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях. Клиническая онкогематология. 2016;9(4):465–73.

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-465-473

level was almost twice as high as the upper normal limit (median 240.6 pg/mL). Significant differences in levels of NT-proBNP ( $p < 0.05$ ) were observed at comparison of data before conditioning and D0, and before conditioning and D+12.

**Conclusion.** The data obtained confirm a significant impact of HDCT and auto-HSCT on the cardiovascular system of patients with malignant lymphomas. Further studies and observation of the patients are needed to clarify the prognostic significance of the findings related to cardiotoxicity (in particular, congestive heart failure).

**Keywords:** high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cells transplantation, cardiotoxicity, troponin, NT-proBNP.

**Received:** June 13, 2016

**Accepted:** June 14, 2016

*For correspondence:* Vladislav Olegovich Sarzhevskii, PhD, 70 Nizhnaya Pervomaiskaya str., Moscow, Russian Federation, 105203; Tel: +7(495)603-72-18; e-mail: vladsar@pochta.ru

*For citation:* Sarzhevskii VO, Kolesnikova DS, Mel'nichenko VYa. Biochemical Markers of Cardiotoxicity of High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Malignant Lymphoproliferative Disorders. Clinical oncohematology. 2016;9(4):465–73 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-465-473

## ВВЕДЕНИЕ

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) на протяжении последних двух десятилетий остается стандартом лечения пациентов с лимфомой Ходжкина и агрессивными злокачественными лимфомами в тех случаях, когда стандартная химиотерапия в сочетании с лучевой не приводит к выздоровлению [1–3]. ВДХТ и аутоТГСК также являются одним из основных методов лечения множественной миеломы [4].

Между тем трансплантация — самый токсичный метод лечения в онкогематологии и неизбежно приводит к нарушениям, порой фатальным, различных систем организма. Наиболее часто страдают кроветворная, пищеварительная, дыхательная, сердечно-сосудистая и мочевыделительная системы.

Благодаря развитию и совершенствованию методов трансплантации кроветворных клеток летальность в ранний срок после ее выполнения снизилась в несколько раз. Так, в 80-е годы XX в. летальность вследствие ранней кардиотоксичности составляла 9 % [5], а в начале XXI в. этот показатель уже не превышал 1 % [6]. Особый интерес представляют поздние осложнения трансплантации ввиду того, что риск поздних сердечно-сосудистых, легочных и других осложнений у больных, перенесших трансплантацию, значительно выше, чем в общей популяции [7–9].

В настоящее время отсутствуют четкие данные о том, как современные протоколы кондиционирования и профиль ранней токсичности могут в последующем определять спектр поздних осложнений.

Для оценки кардиотоксичности ВДХТ и аутоТГСК используются как лабораторные, так и инструментальные методы. *Лабораторные методы* включают исследование концентрации тропонинов и мозгового натрийуретического пептида (BNP) или N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в сыворотке. *К инструментальным методам* оценки кардиотоксичности относятся ЭКГ, ЭхоЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, синхронизированная с ЭКГ однофотонная эмиссионная КТ миокарда левого желудочка и МРТ миокарда. В рутинной практике трансплантационных центров для оценки кардиотоксичности применяют ЭКГ и ЭхоЭКГ. Все остальные из перечисленных методов используются главным образом при проведении научных исследований.

Одна из первых работ по изучению изменений уровня тропонина при высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга была опубликована в 2000 г. [10]. Уже тогда было известно, что режим кондиционирования и трансплантация связаны с повышением уровня тропонина у 32 % больных. В других работах, выполненных в течение последующих 5 лет, также фиксировался довольно высокий уровень повышения маркера — 15–34 % [11–

16]. Тропонин повышался в разные сроки после трансплантации, даже через 1 мес. после нее. У пациентов, поступавших для проведения лечения, был низкий риск развития кардиальной патологии, отсутствовали данные об изменениях коронарного русла, в большинстве случаев регистрировались нормальные показатели ЭКГ и ЭхоКГ. Тем не менее после ВДХТ и трансплантации почти у  $1/3$  больных регистрировали повышение уровня тропонина, свидетельствующее о повреждении кардиомиоцитов. Было высказано предположение об отсутствии ишемического фактора гипертропонинемии [14]. Ишемическую теорию повреждения кардиомиоцитов при химиотерапии опровергал и тот факт, что повышение уровня маркера могло определяться через 1 мес. и более после окончания лечения [13, 17], тогда как классическим для острого коронарогенного повреждения является нормализация уровня тропонина спустя 10 дней после регистрации острой фазы инфаркта миокарда.

Дальнейшее наблюдение за пациентами после трансплантации и обобщение материала позволили сделать несколько важных выводов. Во-первых, повышение тропонина является предиктором ближайшего (в течение 3 мес.) клинически значимого нарушения функции левого желудочка [11, 16]. Во-вторых, повышение тропонина в ранний срок после трансплантации определяет степень и тяжесть более поздних нарушений функции левого желудочка [11, 16]. В-третьих, если повышенный уровень тропонина выявлен спустя 1 мес. после окончания химиотерапии, то риск развития клинически значимой кардиальной патологии составляет 85 % в течение первого года наблюдения. В-четвертых, пациенты, у которых не было зарегистрировано повышение уровня тропонина после лечения, имеют самый низкий риск как ранних, так и поздних осложнений. Однако не было четко определено, как долго и в какие дни нужно исследовать тропонин после трансплантации, какой из тропонинов (Т или I) наиболее чувствителен и специфичен, какой уровень повышенного маркера имеет наибольшую прогностическую значимость. На эти вопросы нет ответа до настоящего времени.

Мозговой натрийуретический пептид (BNP, brain natriuretic peptide) является наиболее чувствительным маркером желудочковой дисфункции (термин «мозговой» этот вид пептида получил из-за того, что впервые был выделен из мозга свиньи). В лабораторной диагностике используется также NT-proBNP (N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид, N-terminal pro brain natriuretic peptide), который образуется после отщепления от предшественника мозгового натрийуретического пептида (proBNP) активного BNP. Основным стимулом секреции натрийуретических пептидов является увеличение давления в камерах сердца (в т. ч. и при патологических состояниях, когда имеет место дисфункция левого желудочка). BNP и NT-proBNP используются в кардиологической практике для диагностики и мониторинга хронической сердечной недостаточности.

Первые попытки применить BNP и NT-proBNP для оценки кардиотоксичности в онкологической практике появились в конце 90-х годов прошлого столетия [18, 19]. Исследователи выявили повышение уровня натрийуретических пептидов у пациентов, получавших антрациклины. В 2000 г. была опубликована первая работа, в которой анализировалась роль BNP как маркера кардиотоксич-

ности при гемопозитической трансплантации [20]. Авторы выявили значимое повышение BNP после трансплантации у 7 из 15 больных, включенных в исследование. У некоторых больных повышенный уровень маркера сохранялся более 1 нед. наблюдения. Кроме того, сообщалось, что повышение уровня BNP значимо коррелирует с использованием циклофосфида в режиме кондиционирования. В последующих работах [21–24] исследователи также отмечали повышение уровня BNP (или NT-proBNP) после трансплантации в сравнении с исходным показателем. Повышенный уровень маркера мог сохраняться в течение длительного времени после завершения лечения, что важно в плане мониторинга кардиотоксичности [22, 23]. Существует мнение, что BNP и NT-proBNP могут служить прогностическими маркерами кардиотоксичности после трансплантации, причем более чувствительными, чем уровень тропонина и данные ЭхоКГ [22, 24]. Другие авторы не разделяют эту точку зрения [21]. В настоящее время нет четких данных о том, когда и как долго нужно исследовать BNP и NT-proBNP после трансплантации, а также неизвестно, какой уровень маркеров можно считать весомым в плане оценки и прогноза кардиотоксичности ВДХТ и аутоТГСК.

**Цель исследования** — оценить динамику изменений уровня тропонина и NT-proBNP у пациентов со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями на фоне проведения ВДХТ и аутоТГСК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 157 пациентов, получивших ВДХТ и аутоТГСК в отделении гематологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России в период с февраля 2012 г. по июнь 2015 г.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Иммуноморфологические варианты неходжкинских лимфом больных, включенных в исследование, в соответствии с классификацией ВОЗ 2008 г. были следующие: диффузная В-крупноклеточная ( $n = 21$ ), первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная ( $n = 7$ ), мантийноклеточная ( $n = 6$ ), фолликулярная ( $n = 1$ ), периферическая Т-клеточная ( $n = 1$ ), комбинированная ( $n = 1$ ) лимфомы. Гистологические варианты классической лимфомы Ходжкина у обследованных пациентов: нодулярный склероз ( $n = 66$ ), смешанно-клеточный вариант ( $n = 16$ ), лимфоидное истощение ( $n = 1$ ).

В качестве курса ВДХТ перед реинфузией аутологичных периферических стволовых клеток использовались протоколы BEAM, CBV и высокие дозы мелфалана. Протокол BEAM проводился по следующей схеме:

- кармустин 300 мг/м<sup>2</sup> в Д–6;
- этопозид по 200 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч в Д–5, Д–4, Д–3, Д–2;
- цитарабин по 100 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки в Д–5, Д–4, Д–3, Д–2;
- мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup> в Д–1.

Протокол CBV проводился по схеме:

- кармустин 300 мг/м<sup>2</sup> в Д–6 или ломустин 200 мг/м<sup>2</sup> в Д–6;
- циклофосфамид 1500 мг/м<sup>2</sup> в Д–5, Д–4, Д–3, Д–2;
- этопозид по 125 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч в Д–5, Д–4, Д–3.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Лимфома Ходжкина	Неходжкинские лимфомы	Множественная миелома
Число больных	83	37	37
Медиана (диапазон) возраста, лет	30 (19–51)	41 (21–57)	55 (31–68)
Пол			
Мужчины	31 (37,3 %)	17 (45,9 %)	13 (35,1 %)
Женщины	52 (62,7 %)	20 (54,1)	24 (64,9 %)

Протокол HD-M (высокие дозы мелфалана) включал мелфалан в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>, вводимый за 2 дня. При повторной трансплантации у больных множественной миеломой мелфалан вводился в дозе 140 мг/м<sup>2</sup> за 2 дня.

Оценивали концентрацию тропонина Т и тропонина I в сыворотке. Для оценки уровня тропонина I применяли высокочувствительные тесты, позволяющие определять очень низкую концентрацию тропонинов — от 1 нг/л (0,001 нг/мл) — высокочувствительный тропонин I (вчТнI).

Исследование тропонина Т проводилось с помощью иммуноферментного анализатора на приборе Roche Cardiac Reader (Швейцария). Уровень тропонина Т считался повышенным при его значении 0,1 нг/мл и более.

Исследование тропонина I выполнялось с помощью хемилюминесцентного иммуноферментного анализатора Pathfast (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Япония). Уровень тропонина I считался повышенным при его значении больше 0,05 нг/мл.

Уровни тропонинов исследовались при поступлении пациентов в стационар, после окончания кондиционирования (непосредственно перед трансплантацией), на 7-й и 12-й дни после трансплантации (Д+7 и Д+12) — всего 4 измерения. При регистрации повышенного уровня тропонинов в один из указанных дней исследование повторяли на следующий день, а при сохраняющемся повышении — ежедневно до нормализации показателя.

Исследование уровня тропонина Т было проведено 56 больным (в период с 22.02.2012 до 28.03.2013). В последующем, после появления технической возможности использования методики высокочувствительного определения уровня тропонинов, у всех пациентов определяли тропонин I. ВчТнI был исследован у 101 больного.

Уровень NT-проBNP измерялся в образцах крови, взятой утром натощак. Полученную после центрифугирования плазму исследовали на NT-проBNP с помощью хемилюминесцентного иммуноферментного анализатора Pathfast производства Mitsubishi Chemical Medience Corporation (Япония). Нормальное содержание NT-проBNP в плазме составляло 0–125 пг/мл.

Исследование уровня NT-проBNP проводилось при поступлении пациентов в стационар, после окончания кондиционирования (непосредственно перед трансплантацией) и на 12-й день после трансплантации (Д+12) — всего 3 измерения. Маркер был исследован у 155 больных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Изменения уровня тропонинов

#### Изменения уровня тропонина Т

Результаты исследований концентрации тропонина Т в сыворотке 56 больных представлены в табл. 2.

**Таблица 2.** Изменения концентрации тропонина Т у больных злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями на фоне проведения ВДХТ и аутоТГСК

Показатель	День исследования			
	День поступления в стационар	День окончания ВДХТ	Д+7	Д+12
Повышение уровня тропонина Т, л	0	0	2	0
Нормальный уровень тропонина Т, л	56	56	54	56

В 2 наблюдениях тропонин Т повышался только в Д+7. Абсолютные значения составили 0,14 и 2 нг/мл. После получения результатов повышенного уровня тропонина Т проводился детальный опрос и осмотр пациента. Ни у кого из обследованных больных не было клинических и инструментальных данных за острый инфаркт миокарда.

#### Изменения уровня тропонина I

Повышение уровня вчТнI было зафиксировано у 27 (26,7 %) больных. У части из них повышение регистрировалось только при одном измерении, у других — в двух или нескольких анализах. Как правило, после регистрации повышения уровня тропонина анализ повторяли на следующий день, а в случае повторного повышения анализа выполнялись ежедневно до нормализации показателя.

Время регистрации повышенного уровня вчТнI и его концентрация у каждого из 27 пациентов представлены в табл. 3.

Ни у кого из обследованных 27 больных не было клинических и инструментальных данных за острый инфаркт миокарда.

В табл. 4 показана динамика изменения уровня вчТнI на фоне ВДХТ и аутоТГСК.

Из данных табл. 3 и 4 видно, что у всех пациентов при поступлении в стационар уровень вчТнI был в пределах нормы. После окончания ВДХТ уровень повысился у 4 % больных. В последующем показатель повышенного уровня тропонина достиг максимума на Д+7 (16,8 %), далее снизился до 10,9 % на Д+12.

Медиана концентрации вчТнI составила 0,215 нг/мл после окончания ВДХТ, 0,74 нг/мл в Д+7 и 0,21 нг/мл в Д+12.

При анализе данных табл. 3 было очевидным преобладание женщин среди пациентов, у которых повышался уровень вчТнI. Данный факт послужил поводом для более углубленного исследования зависимости эскалации уровня вчТнI от пола пациентов.

Среди больных, у которых исследовалась концентрация вчТнI, 67 (66,3 %) были женщины, 34 (33,7 %) — мужчины. Повышение уровня вчТнI было зарегистрировано у 23 (34,3 %) из 67 женщин и у 4 (11,7 %) из 34 мужчин. Отличия между группами были статистически значимыми ( $p = 0,015$ ) (табл. 5).

Полученные отличия по полу пациентов побудили исследовать влияние возраста на изменение уровня вчТнI на фоне проведения ВДХТ и аутоТГСК. Значимой связи между возрастом больных и повышением уровня вчТнI не выявлено ( $p > 0,05$ ) (табл. 6).

#### Сравнительный анализ изменений уровня тропонина Т и тропонина I

С целью определить чувствительность различных методов оценки уровня тропонинов в популяции паци-

**Таблица 3.** Дни регистрации повышенного уровня высокочувствительного тропонина I и его концентрация (нг/мл) у пациентов на фоне проведения ВДХТ и аутоТГСК\*

Пациент №, пол	День исследования							Д+13 и позже
	День поступления в стационар	День окончания ВДХТ	Д+1	Д+7	Д+8	Д+9–Д+11	Д+12	
1, Ж			3,28			2,82**		
2, Ж							1,15	
3, Ж			0,08					
4, Ж			0,97					
5, М			1,8					
6, М			0,64					
7, М			2,61					
8, Ж			0,8					
9, Ж			0,74					
10, М			1,07					
11, Ж			0,79					
12, Ж		0,27						
13, Ж			0,75					
14, Ж							0,09	
15, Ж		2,36	0,02				0,07	
16, Ж		0,07						
17, Ж							0,5	0,023***
18, Ж							0,07	
19, Ж							0,08	
20, Ж		0,16	0,51				0,25	
21, Ж			0,63	0,06	0,06****	0,06		
22, Ж							0,21	
23, Ж							0,55	
24, Ж			0,06					
25, Ж			0,06					
26, Ж			0,49					
27, Ж			0,14				0,97	

\* Пустые ячейки означают нормальный показатель уровня вчТнI.  
 \*\* Показатель на Д+11.  
 \*\*\* Показатель на Д+15.  
 \*\*\*\* Показатель сохранялся повышенным (0,06 нг/мл) с Д+9 по Д+11.

ентов, получающих ВДХТ и аутоТГСК, был проведен сравнительный анализ изменений уровня стандартного тропонина Т и вчТнI.

Как уже отмечалось, концентрация тропонина Т сыворотки была исследована у 56 больных. Повышение показателя было зарегистрировано только у 2 пациентов (на Д+7). Концентрацию вчТнI сыворотки исследовали у 101 больного. Повышение уровня вчТнI было зафиксировано у 27 пациентов.

Сравнительный анализ повышения показателей тропонина Т и вчТнI у больных на фоне проведения ВДХТ и аутоТГСК представлен в табл. 7.

Были выявлены значимые отличия в показателях повышения уровня тропонинов: вчТнI повышался статистически значимо чаще ( $p = 0,0003$ ).

Ввиду доказанной большей чувствительности вчТнI для регистрации изменений уровня тропонина на фоне проведения ВДХТ и аутоТГСК в последующем анализировались и сопоставлялись данные когорты больных, у которой исследовался вчТнI.

**Таблица 4.** Изменения концентрации высокочувствительного тропонина I у больных на фоне проведения ВДХТ и аутоТГСК

Показатель	День исследования			
	День поступления в стационар	День окончания ВДХТ	Д+7	Д+12
Повышенный уровень вчТнI, $n$ (% от общего числа [ $n = 101$ ])	0 (0 %)	4 (4 %)	17 (16,8 %)	11 (10,9 %)
Нормальный уровень вчТнI, $n$	99*	92**	76***	77****

\* У 2 больных тропонин не исследован.  
 \*\* У 5 больных тропонин не исследован.  
 \*\*\* У 8 больных тропонин не исследован.  
 \*\*\*\* У 13 больных тропонин не исследован.

**Таблица 5.** Повышение концентрации высокочувствительного тропонина I у пациентов разного пола

	Число	Частота повышения вчТнI, %	Стандартное отклонение	Критерий $t$	
				$t$	$p$
Мужчины	34	11,7	0,327	2,47	0,015
Женщины	67	34,3	0,478		

**Таблица 6.** Взаимосвязь возраста больных и повышения уровня высокочувствительного тропонина I, оцененная методом ранговой корреляции Спирмена

Пара переменных	Число наблюдений	Кoeffициент $R$ Спирмена	Критерий $t$ ( $n = 2$ )	$p$
Возраст и повышение уровня вчТнI	101	-0,15	-1,54	0,12

Отмеченные корреляции значимы при уровне  $p < 0,05$ .

**Таблица 7.** Сравнительный анализ повышения уровня тропонина Т и высокочувствительного тропонина I у больных на фоне ВДХТ и аутоТГСК

	Число пациентов	Частота выявления, %	Стандартное отклонение	Критерий $t$	$p$
Тропонин Т	56	3,6	0,187	3,71	0,0003
Тропонин I	101	26,7	0,445		

**Изменения уровня вчТнI в группах с различными режимами кондиционирования**

Был исследован вопрос, имеются ли значимые отличия в динамике концентрации вчТнI у больных, получающих различные режимы кондиционирования.

Из 101 пациента, у которого исследовался вчТнI, высокие дозы мелфалана получало 13 больных, ВЕАМ — 15, а СВВ — 73. Повышение уровня вчТнI в группе мелфалана было зафиксировано у 3 (23,1 %) больных, в группе ВЕАМ — у 4 (26,7 %), в группе СВВ — у 20 (27,4 %). Значимых отличий в повышении уровня вчТнI в анализируемых группах пациентов не выявлено ( $p > 0,05$ ).

**Изменения уровня вчТнI в зависимости от дозы антрациклинов, введенных на этапе предтрансплантационного лечения**

Анализ был проведен у больных, у которых исследовался вчТнI ( $n = 101$ ).

Для выявления взаимосвязи дозы антрациклинов, введенных на этапе предтрансплантационного лечения,

с изменениями уровня вЧТнI было проведено сравнение суммарной дозы антрациклинов в двух группах. Это больные, у которых отмечалось повышение уровня вЧТнI хотя бы в одной из точек исследования ( $n = 23$ ), и группа пациентов, у которых вЧТнI не повышался ( $n = 63$ ). У остальных 15 больных, у которых также исследовался вЧТнI, антрациклины либо не вводились, либо не было точных данных о суммарной дозе.

Сравнительный анализ суммарных доз антрациклинов в группах повышенного и нормального вЧТнI представлен в табл. 8.

Медиана суммарной дозы антрациклинов в группе с повышенным вЧТнI составила  $300 \text{ мг/м}^2$ , а в группе с нормальным уровнем вЧТнI —  $200 \text{ мг/м}^2$ . Средние значения соответственно были  $265$  и  $223 \text{ мг/м}^2$ . Хотя и определялась тенденция выявления более высокой общей дозы антрациклинов в группе повышенного вЧТнI, отличия оказались все же статистически незначимыми ( $p = 0,10$ ) (см. табл. 8).

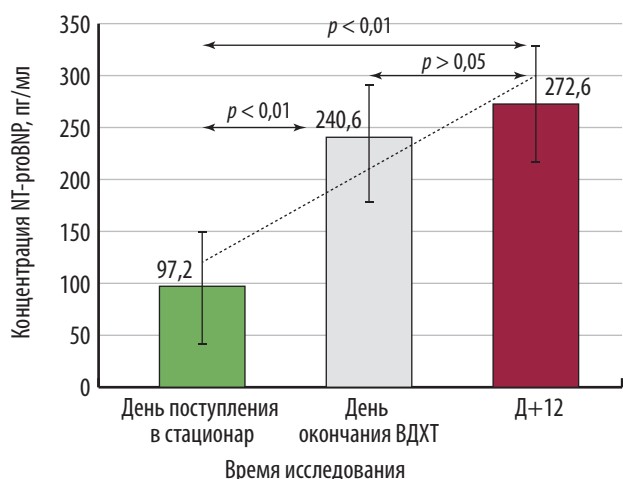
### Изменения уровня NT-proBNP

При поступлении в стационар у большинства больных значение пептида было нормальным (медиана  $97,2 \text{ пг/мл}$ ).

**Таблица 8.** Сравнительный анализ суммарных доз антрациклинов в группах с повышенным и нормальным уровнями высокочувствительного тропонина I

Показатель	Число пациентов	Сумма рангов	U	Z	p
Нормальный уровень вЧТнI	63	2572,5	556,5	1,63	0,10
Повышенный уровень вЧТнI	23	1168,5			

Отмеченные критерии значимы при уровне  $p < 0,05$ .



**Рис. 1.** Сравнительный анализ изменений концентрации NT-proBNP (медиана) в различные дни исследования ВДХТ — высокодозная химиотерапия.

**Fig. 1.** A comparative analysis of changes in the NT-proBNP concentration (median) on different study days ВДХТ — high-dose chemotherapy.

Ситуация менялась после окончания кондиционирования: показатель у большинства пациентов уже почти в 2 раза превышал нормальные значения (медиана  $240,6 \text{ пг/мл}$ ). Дальнейший рост показателя регистрировался в Д+12 (медиана  $272,6 \text{ пг/мл}$ ) (рис. 1).

Известно, что уровень NT-proBNP может повышаться при увеличении уровня креатинина. Это может вносить погрешность в расчеты уровня NT-proBNP, по этой причине в исследовании был проведен корреляционный анализ уровня NT-proBNP и уровня креатинина, исследуемого синхронно в те же моменты, что и NT-proBNP. Не было выявлено значимых связей между уровнем NT-proBNP и уровнем креатинина ни в одной из точек исследований. Таким образом, уровень креатинина в когорте включенных в исследование больных не оказывал влияния на уровень NT-proBNP и, соответственно, не требовалось вносить поправку по креатинину в расчеты с NT-proBNP.

### Изменения уровня NT-proBNP у больных разного возраста

Концентрация пептида не зависела от возраста больных в точке обследования «день поступления в стационар». Метод непараметрических корреляций Спирмена не выявил значимой связи между возрастом пациентов и показателем NT-proBNP в этой точке обследования ( $r = -0,01$ ;  $p = 0,89$ ). Однако после окончания кондиционирования NT-proBNP был значительно выше у более пожилых пациентов ( $r = 0,2$ ;  $p = 0,04$ ). На Д+12 эта корреляция уже не прослеживалась ( $r = -0,1$ ;  $p = 0,2$ ).

### Изменения уровня NT-proBNP у больных разного пола

Сравнение показателя NT-proBNP у мужчин и женщин проводили в трех точках исследования (день поступления в стационар, день окончания ВДХТ и Д+12).

Результаты сравнения представлены в табл. 9.

Значимые отличия уровней NT-proBNP у мужчин и женщин получены во всех трех точках измерения.

Таким образом, у женщин, поступающих в отделение для проведения ВДХТ и аутоТГСК, уже изначально значимо по сравнению с мужчинами был повышен уровень NT-proBNP. После завершения кондиционирования (ВДХТ) и в Д+12 уровень маркера у женщин также существенно превышал таковой у мужчин.

### Изменения уровня NT-proBNP в группах с различным режимом кондиционирования

В анализируемой группе пациентов СВВ получал 71 пациент, ВЕАМ — 60, высокие дозы мелфалана — 24.

Анализ изменений NT-proBNP при различных режимах кондиционирования выявил статистически значимо более высокие показатели пептида у пациентов, получивших режим СВВ, в сравнении с ВЕАМ и высокими дозами мелфалана. Перед началом кондиционирования группы СВВ и высоких доз мелфалана не отличались по

**Таблица 9.** Сравнение уровня NT-proBNP у больных разного пола

Показатель	Число		Сумма рангов		U	Z	p
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины			
Поступление в стационар	58	93	3295,5	8180,5	1584,5	-4,25	0,0002
Окончание ВДХТ	56	92	3442,5	7583,5	1846,5	-2,88	0,0039
Д+12	55	83	3298,5	6292,5	1758,5	-2,28	0,023

Отмеченные критерии значимы при уровне  $p < 0,05$

**Таблица 10.** Взаимосвязь суммарной дозы антрациклинов на этапе предтрансплантационного лечения и уровня NT-проBNP при поступлении в стационар

Пара переменных	Число наблюдений	Кoeffициент R Спирмена	Критерий $t(n-2)$	$p$
Доза антрациклинов и уровень NT-проBNP при поступлении в стационар	81	0,02	0,19	0,85

Отмеченные корреляции значимы при уровне  $p < 0,05$ .

показателю NT-проBNP. После окончания кондиционирования было отмечено значимое повышение маркера в группе СВВ. Медиана NT-проBNP в этой точке в группе СВВ составила 526 пг/мл, а в группе мелфалана — 245 пг/мл. На Д+12 различия нивелировались.

Аналогичную ситуацию наблюдали и при сравнении групп СВВ и ВЕАМ. До начала лечения показатели в группах значимо не отличались, после окончания кондиционирования были получены существенные отличия ( $p < 0,00001$ ): медиана NT-проBNP в этой точке обследования для режима СВВ составила 526 пг/мл, а для ВЕАМ — 156,2 пг/мл. На Д+12 показатели уже не отличались. При сравнении данных по NT-проBNP в группах ВЕАМ и высоких доз мелфалана статистически значимых отличий ни в одной из точек обследования не получено ( $p > 0,05$ ).

*Изменения уровня NT-проBNP в зависимости от суммарной дозы антрациклинов, введенных на этапе предтрансплантационного лечения*

Суммарная доза антрациклинов, введенных на этапе лечения до трансплантации, не коррелировала с уровнем NT-проBNP ( $r = 0,02$ ;  $p = 0,85$ ) (табл. 10).

Значимых связей между суммарной дозой антрациклинов и уровнем NT-проBNP в точках исследования «окончание ВДХТ» и «Д+12» также не получено.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

О статистически значимом воздействии ВДХТ и аутоТГСК на миокард свидетельствовали случаи повышения уровня тропонина после проведения кондиционирования. Ни у одного из пациентов, включенных в настоящее исследование, тропонин не был повышен до ВДХТ и аутоТГСК. Случаи повышения тропонина регистрировались только после окончания ВДХТ. В данной работе была возможность сравнить чувствительность различных методов определения уровня тропонина — традиционного (этим методом исследовался тропонин Т) и высокочувствительного (исследовался тропонин I).

Тропонин Т повышался только у 2 (3,6 %) из 56 больных, а тропонин I — у 27 из (26,7 %) 101. Ввиду статистически значимо более частого повышения вчТнI в последующем анализировались и сопоставлялись данные тех больных, у которых исследовался именно этот тропонин.

ВчТнI повышался в различный срок после окончания кондиционирования. Пик повышения регистрировался в Д+7 (16,8 %). Меньше всего случаев увеличения тропонина выявляли непосредственно после окончания ВДХТ (4 %). В Д+12 уровень тропонина повысился у 10,9 % больных. Эти данные подтверждают гипотезу

некоронарогенного повреждения миокарда во время химиотерапии. Для коронарогенного повреждения классическим является повышение уровня тропонина через несколько часов после инфаркта и нормализация маркера спустя 10 дней после регистрации острой фазы инфаркта миокарда. По нашим данным, некроз кардиомиоцитов происходит еще относительно длительное время после окончания химиотерапии, причем максимум повреждения определяется не сразу после окончания ВДХТ, а только через 1 нед. Важно, что ни у кого из обследованных больных не было клинических и инструментальных данных за острый инфаркт миокарда, о чем может свидетельствовать отсутствие ближайших клинических последствий тропонинемии. Существует еще одно подтверждение некоронарогенного механизма повреждения миокарда во время химиотерапии. В случаях повышения уровня тропонина при остром коронарном синдроме или уже развившемся остром инфаркте миокарда происходит быстрая гибель кардиомиоцитов в зоне артерии с нарушенным кровотоком. Высокая скорость наступающих изменений и конкретная локализация процесса определяют конкретную клиническую симптоматику и соответствующие изменения на ЭКГ. Судя по полученным данным, процесс гибели кардиомиоцитов вследствие химиотерапии растянут по времени и не затрагивает какую-то определенную зону миокарда. В связи с этим и отсутствуют характерные для острого инфаркта миокарда клинические симптомы. Не исключено, что последствия гибели кардиомиоцитов после ВДХТ и аутоТГСК могут проявиться в отдаленный срок после трансплантации.

Частота повышения уровня тропонина в нашем исследовании была сопоставима с литературными данными [10–12, 14–16]. Таким образом, были подтверждены закономерности, полученные в предыдущих исследованиях.

Наши данные свидетельствуют о том, что тропонин статистически значимо чаще повышался у женщин, чем у мужчин. Не исключено, что женский пол является фактором риска кардиотоксичности ВДХТ и аутоТГСК.

Важно отметить, что вероятность повышения тропонина не увеличивалась с возрастом. Режим кондиционирования также не оказался фактором, предполагавшим различия в частоте повышения уровня вчТнI. В то же время общая доза антрациклинов, введенных на этапе предтрансплантационного лечения, вероятно, имеет значение. Медиана общей дозы антрациклинов в группе повышенного вчТнI составила 300 мг/м<sup>2</sup>, а в группе нормального вчТнI — 200 мг/м<sup>2</sup>; средние значения составляли 265 и 223 мг/м<sup>2</sup> соответственно ( $p = 0,10$ , при использовании метода непараметрической статистики). Таким образом, «груз» введенной суммарной дозы антрациклинов, возможно, сказывается на этапе проведения трансплантации.

NT-проBNP широко используется в кардиологической практике как маркер различных патологических состояний, прежде всего хронической сердечной недостаточности. Полученные в нашем исследовании данные могут служить основанием для рассмотрения NT-проBNP как маркера кардиотоксичности ВДХТ и аутоТГСК. При поступлении в стационар у большинства больных уровень пептида был нормальным. Ситуация значимо менялась после окончания кондиционирования. Этот показатель у большинства пациентов уже почти в 2 раза превышал нормальные значения. Дальнейший рост показателя ре-

гистрировался в D+12. Была исключена возможность погрешности, связанной с повышением уровня креатинина, т. к. известно, что NT-проBNP элиминируется почками и повышается при снижении клиренса. Не было выявлено значимых связей между уровнем NT-проBNP и уровнем креатинина ни в одной из точек исследований.

Полученные в нашем исследовании данные соответствуют литературным, в которых также констатировалось повышение уровня BNP и NT-проBNP после ВДХТ и аутоТГСК при гематологических заболеваниях [21–24].

Уровень пептида не зависел от возраста больных в точке обследования «день поступления в стационар». Однако после окончания кондиционирования NT-проBNP был значимо выше у более пожилых пациентов. На D+12 эта корреляция уже не прослеживалась. Не исключено, что корреляция после окончания ВДХТ была связана не только с кардиотоксическим эффектом кондиционирования, но и с транзиторной дисфункцией миокарда у пожилых на фоне водной нагрузки, в период химиотерапии.

Как и в случае с вТнI, NT-проBNP был значимо выше у женщин. Эти корреляции прослеживались во всех трех точках исследования маркера, в т. ч. и в исходной точке при поступлении в стационар. Но NT-проBNP в норме немного выше у женщин, что и соответствует более высоким показателям пептида в женской когорте еще до начала кондиционирования. Последующее сохранение указанной тенденции (после окончания ВДХТ и в D+12), возможно, имеет ту же причину (более высокий уровень пептида у женщин).

Анализ уровня NT-проBNP при различных режимах кондиционирования выявил значимо более высокие показатели пептида у пациентов, получивших режим СВВ, в сравнении с ВЕАМ и высокими дозами мелфалана. Различие было значимым в точке «день окончания ВДХТ» при равных показателях NT-проBNP перед началом кондиционирования. Однако различие уже нивелировалось в D+12. Не исключено, что данные факты свидетельствуют о большем кардиотоксическом потенциале режима СВВ в сравнении с другими исследованными режимами кондиционирования. Возможно, именно ввиду того, что в режим СВВ включены высокие дозы циклофосфида. Литературные данные также подтверждают факт корреляции более высокого уровня NT-проBNP с использованием циклофосфида в режиме кондиционирования [20].

Суммарная доза антрациклинов, введенных на этапе лечения до трансплантации, не коррелировала с уровнем NT-проBNP. Хотя в других работах такая связь прослеживалась [18, 19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в исследовании данные подтверждают значимое влияние ВДХТ и аутоТГСК на сердечно-сосудистую систему пациентов со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями. Признаки повреждения миокарда определяются почти у  $1/3$  больных. Важно и то, что механизмы повреждения миокарда при ВДХТ и аутоТГСК отличаются от коронарогенного повреждения, характерного для ишемической болезни сердца. Динамика изменений концентрации тропонина и NT-проBNP на фоне проведения трансплантации позволяет сделать вывод о том, что они могут служить маркерами кардиотоксичности ВДХТ и аутоТГСК.

Необходимы дальнейшие исследования с целью уточнить прогностическую значимость выявленных нарушений в отношении поздней кардиотоксичности, в частности хронической застойной недостаточности. Установление значимых связей, возможно, позволит разработать четкие практические рекомендации по дням и продолжительности исследований биохимических маркеров кардиотоксичности ВДХТ и аутоТГСК.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** все авторы.

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** все авторы.

**Подготовка рукописи:** все авторы.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Blay J, Gomez F, Sebban C, et al. The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. *Parma Group. Blood.* 1998;92(10):3562–8.
- Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9323):2065–71. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08938-9.
- NCCN Guidelines Version 3.2016, Non-Hodgkin's lymphomas. pp. 56, 65. [Internet] Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nhl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf) (accessed 14.06.2016).
- NCCN Guidelines Version 2.2016, Hodgkin lymphoma. pp. 20 [Internet]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf) (accessed 14.06.2016).
- Cazin B, Gorin NC, Laporte JP, et al. Cardiac complications after bone marrow transplantation. A report on a series of 63 consecutive transplantations. *Cancer.* 1986;57(10):2061–9. doi: 10.1002/1097-0142(19860515)57:10<2061::aid-cnrcr2820571031>3.0.co;2-h.
- Murdoch T, Weisdorf DJ. Serious cardiac complications during bone marrow transplantation at the University of Minnesota, 1977–1997. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28(3):283–7. doi: 10.1038/sj.bmt.1703133.
- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(3):337–41. doi: 10.1038/bmt.2012.5.
- Chi AK, Soubani AO, White AC, et al. An update on pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Chest.* 2013;144(6):1913–22. doi: 10.1378/chest.12-1708.
- Chow EJ, Wong K, Lee SJ, et al. Late cardiovascular complications after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(6):794–800. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.02.012.
- Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(2):517–22. doi: 10.1016/S1062-1458(00)00186-0.
- Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol.* 2002;13(5):710–5. doi: 10.1093/annonc/mdf170.
- Sandri MT, Cardinale D, Zorzino L, et al. Minor increases in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy. *Clin Chem.* 2003;49(2):248–52. doi: 10.1373/49.2.248.
- Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, et al. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann Hematol.* 2003;82(4):218–22.
- Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004;109(22):2749–54. doi: 10.1161/01.cir.0000130926.51766.cc.
- Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2004;351(2):145–53. doi: 10.1056/nejmoa035153.



- 16.** Kilickap S, Barista I, Akgul E, et al. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol.* 2005;16(5):798–804. doi: 10.1093/annonc/mdi152.
- 17.** Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation.* 1997;96(8):2641–8. doi: 10.1161/01.cir.96.8.2641.
- 18.** Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am Heart J.* 1998;136(2):362–3. doi: 10.1053/hj.1998.v136.89908.
- 19.** Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, et al. Acute neurohumoral and cardiovascular effects of idarubicin in leukemia patients. *Eur J Haematol.* 1998; 61(5):347–53. doi: 10.1111/j.1600-0609.1998.tb01099.x.
- 20.** Snowden JA, Hill GR, Hunt P, et al. Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26(3):309–13. doi: 10.1038/sj.bmt.1702507.
- 21.** Chung T, Lim W-C, Sy R, et al. Subacute cardiac toxicity following autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with normal cardiac function. *Heart.* 2008;94(7):911–8. doi: 10.1136/hrt.2007.123299.
- 22.** Horacek JM, Pudil R, Tichy M, et al. Biochemical markers and assessment of cardiotoxicity during preparative regimen and hematopoietic cell transplantation in acute leukemia. *Exp Oncol.* 2007;29(3):243–7.
- 23.** Masuko M, Ito M, Kurasaki T, et al. Plasma brain natriuretic peptide during myeloablative stem cell transplantation. *Intern Med.* 2007;46(9):551–5. doi: 10.2169/internalmedicine.46.6188.
- 24.** Zver S, Zadnik V, Bunc M, et al. Cardiac toxicity of high-dose cyclophosphamide in patients with multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2007;85(5):408–14. doi: 10.1532/ijh97.e0620.

