

САМОЙЛОВА ЕЛИЗАВЕТА ВЛАДИМИРОВНА

**НАРУШЕНИЕ ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И
ВОЗМОЖНОСТЬ ЕЁ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ У
БОЛЬНЫХ
МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ НА СТАДИИ В СОЧЕТАНИИ С
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 1 СТЕПЕНИ**

3.1.18. Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Самара 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Давыдкин Игорь Леонидович

Официальные оппоненты:

Кароли Нина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета.

Боровкова Наталья Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Защита диссертации состоится «__» _____ 202_ г. в 1_00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.05 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 202_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент

Губарева Ирина Валерьевна

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Множественная миелома - это злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга патологическими плазматическими клетками, секрецией моноклонального иммуноглобулина и поражением органов-мишеней. Заболеваемость множественной миеломой составляет порядка 1 % среди всех злокачественных новообразований и до 10–15 % опухолей кроветворной и лимфоидной тканей [Шабров А.В. с соавт., 2021]. Средний возраст заболевших составляет 70 лет [Yin X. et al., 2022, Padala S.A. et al., 2021]. В настоящее время пятилетняя выживаемость пациентов с множественной миеломой возросла до 48,5 % вследствие таргетной терапии. Однако в структуре смертности данной когорты пациентов 15-20 % летальных исходов обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями [Torpila I. Et al., 2022, McQuilten Z., 2022]. Следует отметить, что в процессе противоопухолевой терапии кардио-васкулярная патология выявляется у 60 % больных [Kistler K. D. Et al., 2017, Wang J. Et al., 2021], которая коррелирует с эндотелиальной дисфункцией [Ateya A.M. Et al., 2022, Poredos P. Et al., 2021]. У рассматриваемых пациентов нарушению функции эндотелия способствует не только сосудистое старение и токсичное воздействие специфической терапии, но и факторы, обусловленные множественной миеломой: повышенная вязкость крови вследствие увеличения содержания белка, анемия, гиперкальциемия и повреждение почек. Главным подходом к минимизации риска развития и/или прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии является раннее выявление дисфункции эндотелия и своевременное назначение медикаментозной терапии.

Степень разработанности темы

Учитывая увеличение в настоящее время продолжительности жизни больных множественной миеломой и их коморбидность, следует особое внимание обратить на то, что сердечно-сосудистая токсичность противоопухолевой терапии становится существенной проблемой.

Развитие эндотелиотоксичности противомиеломной терапии, включающей ингибиторы протеасом, вероятно, связано с тем, что они действуют на протеасомы как патологических плазмочитов, так и здоровых клеток, в том числе эндотелиоцитов. В качестве возможных механизмов рассматривается воздействие на митохондрии и эндоплазматический ретикулум сосудистого эндотелия, что в совокупности может приводить к развитию эндотелиальной дисфункции как одного из основных факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время в литературе описано небольшое количество исследований (в информационной базе PubMed имеется 100 публикаций за период с 1994 по 2023 гг), которые подтверждают связь ряда маркеров эндотелиальной дисфункции с течением множественной миеломы, в том числе при терапии ингибиторами протеасом [Желобов В.Г., с соавт., 2011, Давыдкин И.Л., с соавт., 2021]. Но не обнаружено данных о комплексном исследовании функции эндотелия, а также о клинико-диагностической и прогностической роли эндотелиальной дисфункции в течении множественной миеломы. Также не изучено влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (эналаприла) на функцию эндотелия сосудов у пациентов с множественной миеломой.

Работа в данном направлении вносит определенный вклад в реализацию Указа Президента от 7 мая 2018 г. N 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» по борьбе с онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Цель исследования

Оптимизировать раннюю диагностику нарушения вазорегулирующей функции эндотелия у больных множественной миеломой в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска в процессе противоопухолевой терапии и оценить возможность её коррекции эналаприлом.

Задачи исследования:

1. Оценить функцию сосудистого эндотелия у больных множественной миеломой II A стадии в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска на основании оценки биохимических маркеров (эндотелин-1, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, гомоцистеин) и показателей лазерной доплеровской флоуметрии.
2. Выявить взаимосвязь генетических полиморфизмов с лабораторными показателями, характеризующими функцию эндотелия (эндотелин-1, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, гомоцистеин).
3. Определить прогностическую значимость результатов комплексной оценки эндотелиальной функции с помощью биохимических маркеров повреждения эндотелия, их генетических полиморфизмов и метода лазерной доплеровской флоуметрии у больных множественной миеломой II A стадии в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска.

Изучить влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (на примере эналаприла) на функцию эндотелия сосудов у пациентов с множественной миеломой II A стадии в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска, получающих терапию по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон).

Научная новизна

1. Впервые изучена функция эндотелия у больных множественной миеломой II A стадии в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска с использованием лазерной доплеровской флоуметрии и биохимических показателей в процессе терапии по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон)
2. Выявлена взаимосвязь функционального состояния микроциркуляции, определяемой лазерной доплеровской флоуметрией с лабораторными показателями, характеризующими функцию эндотелия (эндотелин-1, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, гомоцистеин) и их генетическими полиморфизмами.
3. Доказана эндотелиопротективная функция эналаприла у больных множественной миеломой II A стадии в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска.

Теоретическая и практическая значимость. На основании комплексного анализа показателей функции эндотелия сосудов и микроциркуляции, определяемых методом лазерной доплеровской флоуметрии, усовершенствованы подходы к диагностике и определению прогностических критериев развития сердечно-сосудистых осложнений при лечении множественной миеломы и зарегистрирована программа для ЭВМ «Программа оценки вероятности прогрессирования эндотелиальной дисфункции с использованием показателей микроциркуляции, биохимических маркеров функционирования эндотелия и их генетических полиморфизмов у больных множественной миеломой» (№ 2023669309 от 13.09.2023). Согласно разработанному патенту «Электрофоретический чип для определения белковых фракций крови» (RU199624 U1, 10.09.2020) усовершенствован

диагностический подход к определению ответа на противоопухолевую терапию у пациентов с множественной миеломой.

Методология и методы диссертационного исследования. Методология диссертационного исследования основана на изучении, анализе и обобщении данных имеющейся литературы, касающихся коморбидности при множественной миеломе, осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, обусловленных как самим заболеванием, так и его лечением, методах оценки эндотелиальной дисфункции и состояния микроциркуляции, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами исследования был разработан план этапов диссертационной работы; определены объекты исследования и комплекс современных методов исследования: клинических, лабораторных, инструментальных, в том числе метод лазерной доплеровской флоуметрии, и статистических. В основе методологии проведенного исследования лежат принципы научно-обоснованной медицинской практики.

Для достижения поставленной в работе цели было обследовано 89 пациентов, 43 из которых сформировали группу А с медианой возраста 60 лет (множественная миелома IIА стадии в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска) и 46 - группу В с медианой возраста 60 лет (гипертоническая болезнь I стадии 1 степени низкого риска).

На первом этапе сравнивали пациентов группы А до начала противоопухолевого лечения с группой В с целью оценки влияния множественной миеломы на эндотелий сосудов. Затем пациенты группы А были повторно обследованы после 3-х курсов противоопухолевой терапии для оценки её влияния на функциональную активность эндотелия. Пациенты были рандомизированы на группы в зависимости от значений артериального давления:

-группа А1 – 22 пациента с множественной миеломой IIА стадии по Durie- Salmon, R-ISS в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска, у которых значения САД были 140-159 мм рт.ст. и/или ДАД 90-99 мм рт.ст., и к лечению которых после 3-го курса противоопухолевого лечения была добавлена терапия эналаприлом по 5 мг 2 раза в сутки, в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по артериальной гипертензии [Кобалава Ж.Д. с соавт., 2020].

- группа А2– 21 пациент с множественной миеломой IIА стадии по Durie- Salmon, R-ISS в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска, к лечению которых после 3-го курса противоопухолевого лечения не добавляли антигипертензивную терапию, а продолжали контролировать артериальное давление, так как оно находилось в пределах нормальных значений.

После 6 курса противоопухолевого лечения пациенты группы А1 и А2 были обследованы аналогично предыдущим контрольным точкам. Нами оценивалось влияние эналаприла на функциональную активность эндотелия больных множественной миеломой.

Диагноз множественная миелома (код по МКБ-10 С90.0), IIА стадии устанавливался в соответствии с классификацией Durie-Salmon и R-ISS [20].

Положения, выносимые на защиту:

1. Выявлено нарушение процессов микроциркуляции и эндотелиальная дисфункция у пациентов с множественной миеломой IIА стадии по Durie- Salmon, R-ISS в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска до начала противоопухолевой

терапии.

2. Определены диагностическое и прогностическое значение лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции у больных множественной миеломой IIА стадии по Durie-Salmon, R-ISS и в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска после 3 и 6 курсов противоопухолевой терапии по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон).

3. Доказана эффективность коррекции эндотелиальной дисфункции ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента у больных множественной миеломой IIА стадии по Durie-Salmon, R-ISS в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска в процессе противоопухолевой терапии по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты проведенного исследования внедрены в работу отделений гематологии и химиотерапии № 1 и № 2 Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Данные, полученные в ходе исследования, используются в учебной работе кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора. Автору принадлежит основная роль в моделировании и проведении исследования: сформулирована тема диссертации, разработан дизайн исследования, сформированы группы пациентов, проведены клинические наблюдения и статистическая обработка результатов, подготовлены к публикации статьи и представлена диссертационная работа к защите. Печатные научные работы по теме исследования опубликованы в соавторстве с долей личного участия диссертанта 90 % в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и входящих в международную базу цитирования Scopus. Автор лично принимала участие во внедрении полученных результатов в учебную работу кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. По результатам проведенных исследований в соавторстве получен патент на полезную модель «Электрофоретический чип для определения белковых фракций крови» и зарегистрирована программа для ЭВМ «Программа оценки вероятности прогрессирования эндотелиальной дисфункции с использованием показателей микроциркуляции, биохимических маркеров функционирования эндотелия и их генетических полиморфизмов у больных множественной миеломой».

Степень достоверности полученных результатов и апробация работы. Достоверность полученных результатов подтверждена достаточным по количеству клиническим материалом, оптимально подобранными группами сравнения, современными методами исследования и статистической обработкой данных. При выполнении диссертационного исследования применены современные высокоинформативные методы обследования пациентов. Диссертационная работа прошла экспертную оценку корректности статистической обработки и доказательности результатов медицинских исследований в центре доказательной медицины биостатистики ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что материалы диссертации достоверны и получены лично автором. Текст диссертации написан аспирантом лично.

Материалы диссертации представлены на XVIII Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» (Москва, 2022), XIV

Национальный конгрессе терапевтов (Москва, 2019), Всероссийской научно- практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения» (Самара, 2020, 2021, 2022), Межрегиональной научно-практической конференция «Междисциплинарные вопросы гематологии и терапии» (Самара, 2021, 2022).

Опубликовано 8 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях перечня ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций и 3 статьи в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus. Получен 1 патент на полезную модель и зарегистрирована 1 программа для ЭВМ.

Связь темы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства. Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Работа выполнена по плану научно- исследовательских работ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Тема диссертационной работы является фрагментом межкафедральной комплексной темы: «Оптимизация диагностики, профилактики и лечения заболеваний системы крови и внутренних органов на основе комплексного системного подхода» (номер государственной регистрации АААА-А17-117062110023-2 от 21.06.2017).

Структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, заключения с обсуждением результатов исследования, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 146 страницах текста, иллюстрирована 18 рисунками и 24 таблицами, 2 клиническими примерами. Работа имеет список литературы, включающий в себя 280 источников, в том числе: отечественных работ – 42, зарубежных – 238.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа состоит из двух этапов: первый представляет собой проспективное когортное исследование, а второй- открытое простое проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах. Практическая часть диссертации выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом учреждения. От всех пациентов было получено письменное информированное добровольное согласие на участие.

Длительность наблюдения составила 138 (7) дней и включила в себя два этапа (рисунок 1).

Критерии включения:

- пациенты с множественной миеломой II A стадии в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска в возрасте от 54 до 70 лет, получающие противоопухолевое лечение по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон); - низкий сердечно-сосудистый риск; - наличие письменного информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- множественная миелома IA стадии, множественная миелома II B стадии, множественная миелома III A стадии, множественная миелома III B стадии; - вторичная артериальная гипертензия; - гипертоническая болезнь II и III стадии; - артериальная гипертензия 2, 3 степени; - рецидивы множественной миеломы;- острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; - перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе; - наличие

сахарного диабета I и II типа;- наличие атеросклероза;- наличие хронической болезни почек С1-С5 стадий;- наличие стабильной стенокардии напряжения;- наличие нестабильной стенокардии напряжения;- наличие фибрилляции и трепетания предсердий;- наличие других онкологических заболеваний;- воспалительные заболевания в стадии обострения;- заболевания щитовидной железы; - положительная проба на наличие ВИЧ и гепатиты В и С; - алкоголизм, наркотическая зависимость; -наличие противопоказаний к приему эналаприла.

На первом этапе из 149 человек, потенциально подходящих для исследования, был отобран 101 пациент. Затем пациенты были оценены по критериям включения и невключения, в результате чего в исследование было включено 89 человек. Из них были образованы 2 группы. Группа А состояла из 43 пациентов с впервые выявленной множественной миеломой (ММ) IА стадии по Durie- Salmon и R-ISS в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска. Группа В - из 46 пациентов с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска. У всех пациентов оценивали факторы сердечно-сосудистого риска (пол, возраст, ИМТ, курение в анамнезе, гиподинамия, семейный анамнез развития сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте, эпизоды ночного апноэ, сопутствующие заболевания). В результате, были выявлены такие факторы риска, как возраст и сопутствующее заболевание (множественная миелома).

На этом этапе были намечены две контрольные точки, на которых выполнялась клинично-лабораторная и инструментальная диагностика участников: визит 1- до начала противоопухолевой терапии, на нём сравнивали группу А с группой В, таким образом изучали влияние ММ на функционирование эндотелия и микроциркуляторного русла; и визит 2 - оценка параметров группы А после 3 курса противоопухолевой терапии по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) с целью определения влияния противомиеломной терапии на функциональную активность эндотелия.

По результатам визита 2 пациенты были рандомизированы на две группы в зависимости от значений артериального давления (АД). В группу А1 вошли 22 пациента (10 мужчин и 12 женщин), у которых были зафиксированы значения САД 140-159 мм рт.ст. и/или ДАД 90-99 мм рт.ст., и к лечению которых была добавлена эндотелиопротективная терапия – эналаприл по 5 мг 2 раза в сутки. Группу А2 составили 21 человек (10 мужчин и 11 женщин), которым не назначили антигипертензивную терапию, но продолжили контролировать АД в связи с тем, что оно находилось в пределах нормальных значений. Это было сделано с целью объективной оценки влияния эналаприла на функцию эндотелия. Эналаприл является наиболее изученным препаратом из группы иАПФ, который обладает доказанным эндотелио- и кардиопротективным действием при многих заболеваниях. Однако не опубликованы работы, изучающие его влияние на пациентов с ММ. Поэтому именно данный препарат был выбран для медикаментозной коррекции АД.

На втором этапе установлена одна контрольная точка - визит 3, на котором после 6 курсов противоопухолевой терапии пациентам выполнили исследования, полностью соответствующие предыдущим визитам, чтобы оценить влияние эналаприла на эндотелиальную функцию.

На визитах 2 и 3 был проведен анализ взаимосвязи показателей микроциркуляции, определяемых методом ЛДФ, с результатами лабораторных методов оценки функции эндотелия (ЭТ-1, VEGF, гомоцистеин) у пациентов с ММ, получающих

противоопухолевую терапию по схеме VCD.

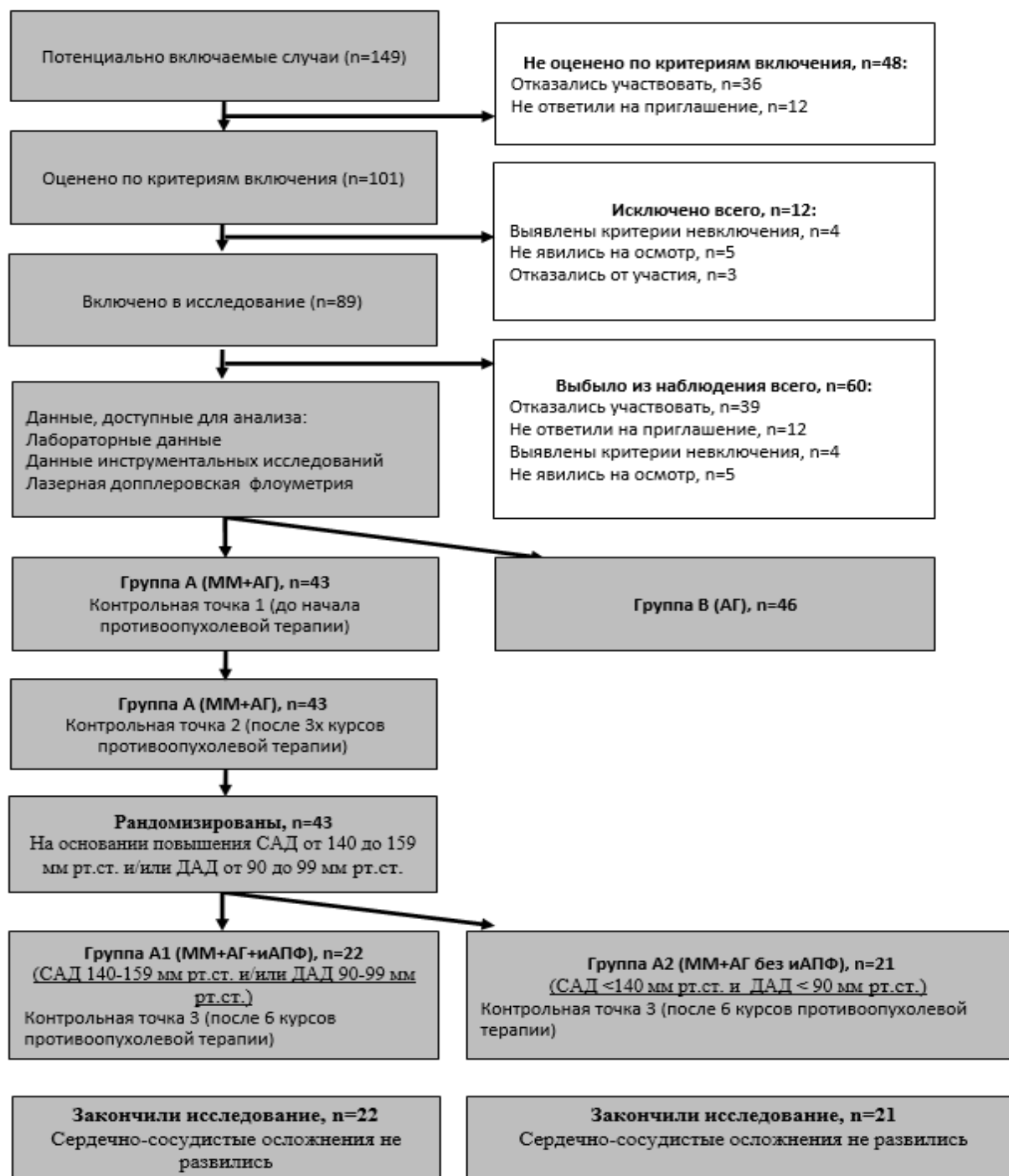


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Также был выполнен анализ взаимосвязи однонуклеотидных полиморфизмов генов ЭТ-1, VEGF и гомоцистеина с их концентрацией у пациентов с ММ, получающих противоопухолевую терапию по схеме VCD. Исходные характеристики группы А и группы В обобщены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика группы А и группы В

Показатель	Группа А, n=43	Группа В, n=46	p-значение
------------	----------------	----------------	------------

Продолжение таблицы 1

Возраст, годы Me (Q1; Q3)	60 (54;70)	60 (56;64)	0,777
Мужчины, n (%)	20 (46,5)	23 (50)	0,742
Женщины, n (%)	23 (53,5)	23 (50)	
ИМТ, кг/м ² Me (Q1; Q3)	23 (22;26)	22 (20;25)	0,273
САД, мм рт.ст. Me (Q1; Q3)	120 (118 ;124)	122 (120;124)	0,091
ДАД, мм рт.ст. Me (Q1; Q3)	80 (77;83)	78 (76;80)	0,069
Факторы сердечно-сосудистого риска			
Табакокурение (в настоящем или прошлом), n (%)	14 (32,6)	12 (26,1)	0,502
ЛПИ Me (Q1; Q3)	0,97 (0,93; 1,02)	0,99 (0,93; 1,02)	0,325
Степень сердечно-сосудистого риска			
Низкий, n (%)	43 (100)	46 (100)	1

Примечание. Количественные признаки представлены в виде медианы (Me), интерквартильного интервала (Q1; Q3) и n/%, p – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах. *Сокращения:* ИМТ- индекс массы тела, ЛПИ- лодыжечно-плечевой индекс, ППТ- площадь поверхности тела, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

В таблице 2 представлена характеристика групп, образовавшихся вследствие рандомизации пациентов из группы А.

Таблица 2. Характеристика группы А1 и группы А2

Показатель	Группа А1, n=22	Группа А2, n=21	p-значение
Возраст, годы Me (Q1; Q3)	54 (48;58)	54 (50;57)	0,715
Мужчины, n (%)	10 (45,5)	10 (47,6)	0,886
Женщины, n (%)	12 (54,5)	11 (52,4)	
ИМТ, кг/м ² M (SD)	24,46 (2,64)	22,70 (1,90)	0,016*
ППТ, м ² Me (Q1; Q3)	1,81 (1,74;1,91)	1,77 (1,68;1,83)	0,064
САД, мм рт.ст. Me (Q1; Q3)	143 (142;146)	128 (124;138)	0,001*
ДАД, мм рт.ст. Me (Q1; Q3)	94 (92;96)	80 (76;86)	0,001*
Факторы сердечно-сосудистого риска			

Продолжение таблицы 2

Табачокурение (в настоящем или прошлом), n (%)	5 (22,7)	9 (42,9)	0,202
ЛПИ Me (Q1; Q3)	0,96 (0,92; 1,00)	0,97 (0,93; 1,05)	0,609
Степень сердечно-сосудистого риска			
Низкий, n (%)	22 (100)	21 (100)	1
Терапия сердечно-сосудистых заболеваний			
иАПФ, n (%)	22 (100)	0 (0)	<0,001*

Примечание. Количественные признаки представлены в виде медианы (Me), интерквартильного интервала (Q1; Q3) и n/%, p – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах. *Сокращения:* АГ — артериальная гипертензия, ИМТ- индекс массы тела, ЛПИ- лодыжечно-плечевой индекс, ППТ- площадь поверхности тела, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

Диагноз ММ (код по МКБ-10 С90.0) был верифицирован согласно критериям ВОЗ (2017). Стадии заболевания были установлены в соответствие с классификацией Durig-Salmon и R-ISS. Артериальную гипертензию оценивали по классификации Национальных клинических рекомендаций по артериальной гипертензии [Кобалава Ж.Д. с соавт., 2020].

Лабораторные и инструментальные исследования проводили в ФГБОУВО СамГМУ Минздрава России и Научно-образовательном профессиональном центре генетических и лабораторных технологий. Также выполняли клиническое обследование пациентов, которое состояло из сбора жалоб, уточнения анамнеза, физикального, инструментального и лабораторного обследования.

Общие лабораторные исследования включали клинический анализ крови на геманализаторе Sysmex KX-21N. Проводили определение ряда биохимических показателей по общепризнанным методикам: лактатдегидрогеназа, общий холестерин (ОХ), липопротеиды низкой плотности (ХС-ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ХС-ЛПВП), липопротеиды очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), триглицериды (ТГ) на биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus. Количественный уровень большого ЭТ-1₍₁₋₃₈₎ (пг/мл) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора «SEA482Hu, Cloud-Clone Corp.» (США). Определение полиморфизма Lys198Asn в гене ЭТ-1 выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью набора реагентов «SNP-ЭКСПРЕСС- КАРДИОГЕНЕТИКА». Концентрация VEGF (пг/мл) определялась методом ИФА с помощью набора «SEA143Hu, Cloud-Clone Corp.» (США). Определение полиморфизма С634G в гене VEGF-А выполняли методом ПЦР с использованием реагентов для АС-ПЦР. Концентрация гомоцистеина (нг/мл) определялась методом ИФА с помощью набора «CED984Ge, Cloud-Clone Corp.» (США). Полиморфизм Ala222Val в гене MTHFR и Ile22Met в гене MTRR определяли методом ПЦР с использованием реагентов «SNP- ЭКСПРЕСС- КАРДИОГЕНЕТИКА».

С целью выявления поражения органов мишеней при АГ нами выполнялась

электрокардиография (ЭКГ) в 12-ти стандартных отведениях на аппарате CardiovitAT 2 «Schiller» (Швейцария, 2001) и эхокардиография (ЭхоКГ) в двухмерном режиме (2D СТЭ) на аппарате Philips EPIQ 5 (Philips Ultrasound, Inc., США). Фракцию выброса левого желудочка рассчитывали с помощью 3D- ЭхоКГ на аппарате Philips iE33. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выполняли аппаратом Accuvix A30 (Medison Co., Корея). Для исключения наличия атеросклероза внутренней сонной артерии исходно выполняли цветное доплеровское сканирование брахиоцефальных артерий по NASCET на аппарате Philips EPIQ 5 (Philips Ultrasound, Inc., США) линейным датчиком 58 МГц. Нарушения микроциркуляции оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью анализатора лазерного микроциркуляции крови портативного «ЛАЗМА- ПФ» (ООО Научно-производственное предприятие «Лазма», Москва, 2010). С помощью данного метода в протоколе исследований определяли: среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции (М); среднее значение нутритивного кровотока (М Nutr.); среднее значение шунтового кровотока (М шунт.); среднее квадратичное отклонение колебаний кровотока от среднего значения М (σ); коэффициент вариации (Kv); нормированные значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляциями микрососудов, соответственно (Аэ, Ан, Ам); амплитуды дыхательных и сердечных колебаний кровотока (Ад и Ас).

Статистический анализ данных выполняли с применением статистического пакета SPSS Statistics 21.0 (лицензия № 20130626-3). Обработку результатов осуществляли с использованием методов параметрической и непараметрической статистики [Marek-Trzonkowska N. et al., 2015]. Статистическая обработка данных включала в себя оценку соответствия вида распределения показателей закону нормального распределения с помощью W-теста Шапиро-Уилка; количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD); в случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3); категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей (%); сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполняли с помощью t-критерия Стьюдента; сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни; сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 5); сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности проводили с помощью критерия Спирмена (при значениях ожидаемого явления менее 5); сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности проводили с помощью критерия хи-квадрат Пирсона; сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводили с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях); сравнение двух и более относительных показателей, характеризующих частоту признака, имеющего два значения, выполняли с помощью точного критерия Фишера; сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью

критерия Фридмана; направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей); направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена (при отличном от нормального распределении сопоставляемых показателей); построение прогностических моделей осуществляли с помощью метода парной линейной регрессии.

Результаты исследования

У пациентов с ММ уже до начала противоопухолевой терапии наблюдалось выраженное превышение референсных значений биохимических маркеров повреждения эндотелия в крови (таблица 3).

Таблица 3. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции в группе А и группе В

Показатель	Группа А, n=43	Группа В, n=46	р-значение	Референсные значения
ЭТ-1, пг/мл				
<i>M (SD)</i>	307,89 (90,31)	228,21 (88,88)	< 0,001*	8,5-45,1
VEGF-A, пг/мл				
<i>M (SD)</i>	656,69 (99,07)	104,55 (25,42)	< 0,001*	40,2-460,8
Нсу, нг/мл				
<i>Me (Q₁; Q₃)</i>	815,70 (767,08; 903,99)	174,73 (142,76; 231,87)	< 0,001*	104,6-1297,5

Примечание. р-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: * – $p < 0,01$. *Сокращения:* ЭТ-1 – эндотелин-1, VEGF-A – фактор роста эндотелия сосудов, Нсу-гомоцистеин.

Концентрация ЭТ- 1 была повышена вне зависимости от наличия ММ. А содержание Нсу в обеих группах находилось в пределах нормы, но в группе А Нсу на 366,83 % был больше, чем в группе В, а ЭТ-1 на 34,9 %. При этом концентрация VEGF-A превышала референсные значения только в группе А. Такие изменения до начала противоопухолевой терапии могут быть обусловлены влиянием онкологического процесса на эндотелиоциты.

Затем мы проанализировали данные показатели в процессе терапии по схеме VCD с использованием критерия Фишера с повторными измерениями, результаты которого представлены в таблице 4.

Таблица 4. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции в группе А до начала противоопухолевой терапии и после 3 курса

Показатель	Визит 1	Визит 2	р-значение	Референсные значения
ЭТ-1, пг/мл <i>M (SD)</i>	307,89 (90,31)	251,59 (91,39)	< 0,001*	8,5-45,1
Нсу, нг/мл <i>M (SD)</i>	830,14 (110,96)	807,86 (103,38)	< 0,001*	40,2-460,8
VEGF-A, пг/мл <i>M (SD)</i>	656,69 (99,07)	583,59 (104,26)	< 0,001*	104,6-1297,5

Примечание. р-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в

исследуемых группах: * – $p < 0,001$. Сокращения: ЭТ-1 – эндотелин-1, VEGF-A – фактор роста эндотелия сосудов, Нсу– гомоцистеин.

При изучении влияния противоопухолевой терапии на функцию сосудистого эндотелия мы наблюдали статистически значимое снижение концентраций биохимических маркеров функционирования эндотелия ($p < 0,001$). Так, содержание ЭТ-1 уменьшилось на 18,29 %, Нсу- на 2,68 % и VEGF-A-на 11,13 %. Однако референсных значений достигнуто не было. Данные изменения можно объяснить либо эффективностью противоопухолевой терапии и редукцией опухолевой массы, которая влияет на эндотелиоциты, либо подавлением синтетической и/или секреторной функции эндотелия.

После назначения эндотелио-протективной терапии на визите 3 в группе А1 было выявлено снижение концентрации ЭТ-1 на 37,62 % ($p < 0,001$) относительно визита 2, тогда как в группе А2 - только на 6,2 % ($p < 0,001$). Данные изменения более наглядно продемонстрированы на рисунке 1.

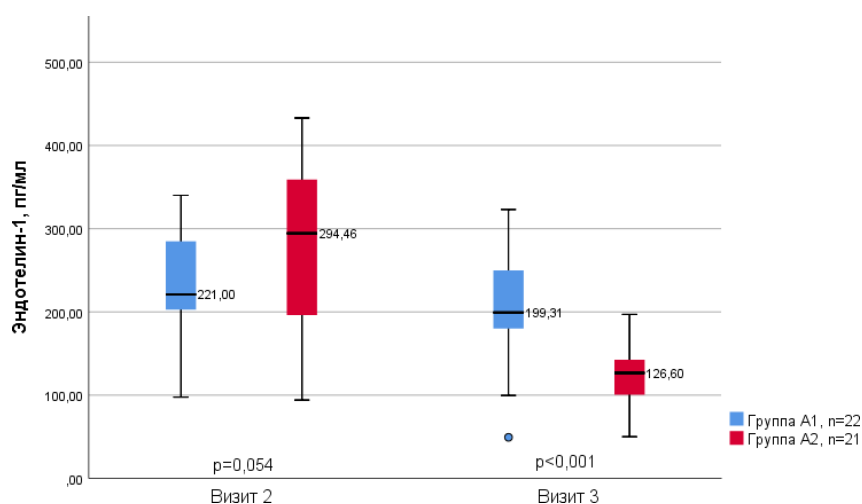


Рисунок 1. Диаграмма размаха содержания эндотелина-1 в крови навизитах 2 и 3 в группе А1 и группе А2.

Проанализировав динамические изменения концентрации Нсу и VEGF-A, мы не выявили значимых различий между группами ни на одном из визитов.

Однако при рассмотрении данных параметров внутри групп было обнаружено статистически значимое их снижение ($p < 0,001$). Концентрация VEGF-A в группе А1 к визиту 3 снизилась на 7,17% относительно визита 2, тогда как в группе А2 - на 2,53 %. При оценке содержания Нсу в крови в исследуемой группе к 3 визиту наблюдалось его снижение на 0,6 %, а в группе сравнения - на 0,73 %. Полученные данные наглядно представлены на рисунках 2, 3.

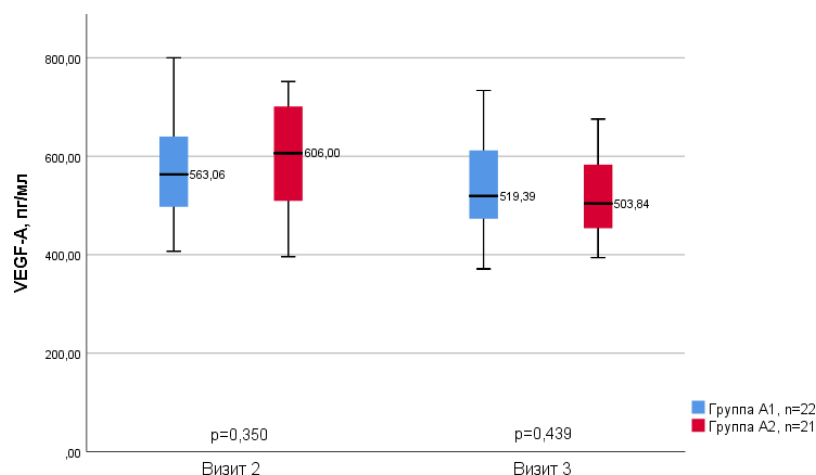


Рисунок 2. Диаграмма размаха содержания VEGF-A в крови на визитах 2 и 3 в группе А1 и группе А2.

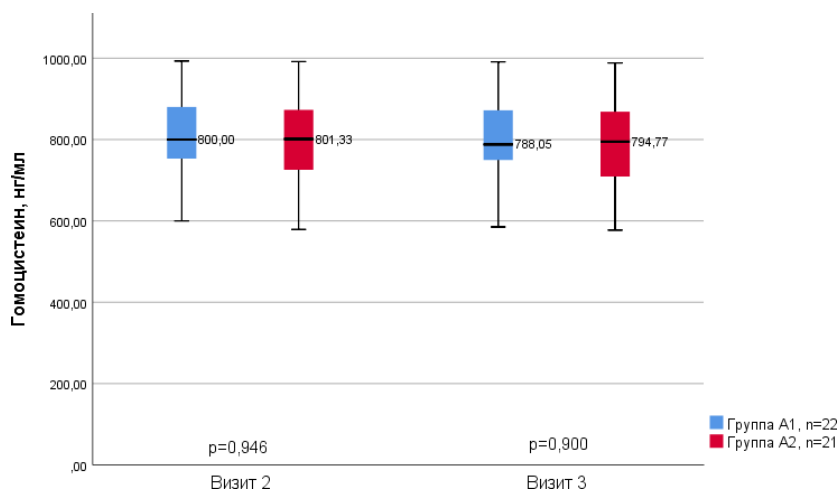


Рисунок 3. Диаграмма размаха содержания гомоцистеина в крови на визитах 2 и 3 в группе А1 и группе А2.

Лабораторные изменения, описанные выше, сопровождалось снижением САД и ДАД у пациентов, которым был назначен эналаприл, на 10,5 % и 10,6 %, соответственно ($p < 0,001$) к визиту 3 относительно визита 2. В то время как без назначения препарата САД и ДАД увеличились на 3,13 % и 4,76 % ($p < 0,001$), соответственно.

В настоящее время существует предположение о том, что изменение концентрации ЭТ-1, VEGF-A и Hсу зависит от полиморфизмов их генов [Nepal G. et al., 2019]. В связи с чем мы проанализировали Lys198Asn EDN1 rs5370 в исследуемых группах с использованием метода Хи-квадрата Пирсона и выявили статистически значимые различия распределения генотипов ($p = 0,041$), которые представлены на рисунке 4.

Далее мы рассмотрели частоту распространения каждого аллеля в группе А и В. В результате анализа выявили значимое преобладание аллеля Asn в группе А по сравнению с группой В ($p = 0,025$).

В связи с тем, что наблюдали достоверно более высокую концентрацию ЭТ-1 в группе А, мы предположили, что это может быть связано с преобладанием аллеля Asn.

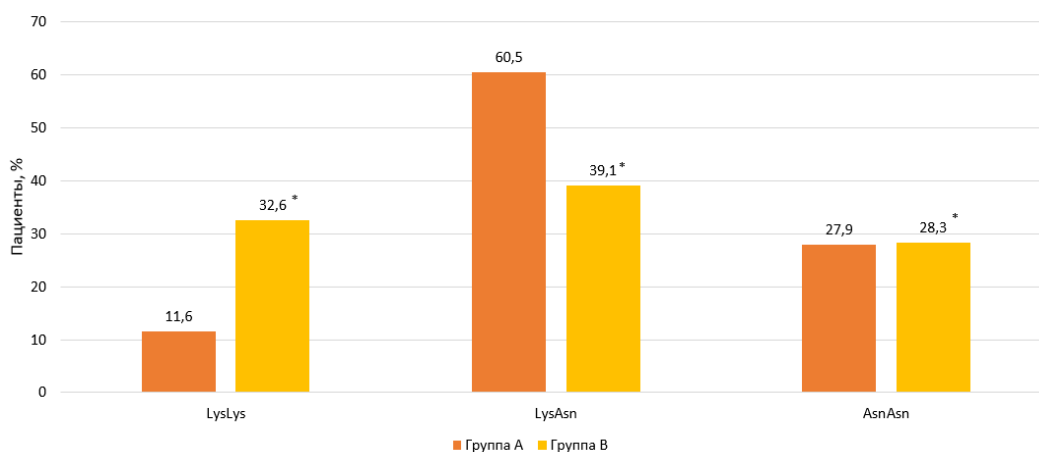


Рисунок 4. Распределение вариантов «Lys198Asn EDN1 rs5370» в группе А и группе В. **Примечание:** р-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: * – $p < 0,05$.

В результате линейного регрессионного анализа была построена прогностическая модель, характеризующая зависимость концентрации ЭТ-1 у больных ММ на визите 2 от варианта AsnAsn полиморфизма Lys198Asn, данные которой представлены в таблице 5.

Таблица 5. Анализ концентрации ЭТ-1 на визите 2 в зависимости от минорного варианта «Lys198Asn ЭТ-1 rs5370» у больных ММ

Показатель	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	t- статистика	р-значение
Intercept	232,893	15,667	14,866	< 0,001**
AsnAsn	67,010	29,656	2,260	0,029*

Примечание. р-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.

Данная зависимость ЭТ-1 на визите 2 от AsnAsn описывается следующим уравнением:

$$Y = 232,893 + 67,010X,$$

где Y – концентрация ЭТ-1 на визите 2, X – вариант полиморфизма «Lys198Asn ЭТ-1 rs5370» (0 – отличный от AsnAsn вариант, 1 – вариант AsnAsn).

При приобретении переменной X значения «AsnAsn» следует ожидать увеличение концентрации ЭТ-1 на визите 2 на 67,010 пг/мл.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,333$ и соответствует умеренной тесноте связи ($p = 0,029$). Полученная модель объясняет 11,1% наблюдаемой дисперсии ЭТ-1 на визите 2.

Также мы изучили функциональную активность эндотелия микроциркуляторного русла при помощи ЛДФ. По итогам исследования были выявлены статистически значимые отличия между группами, представленные в таблице 6.

Таблица 6. Показатели микроциркуляции, полученные методом лазерной доплеровской флоуметрии в группе А и В

Показатель	Группа А, n=43	Группа В, n=46	р-значение	Норма
М				
<i>Me</i>	7,22	14,73	< 0,001*	16,8-25,2

Продолжение таблицы 6

$Q_1; Q_3$	5,81;8,07	13,72;15,07		
Кv				
$M (SD)$	2,55 (0,54)	3,15(0,10)	< 0,001*	3,3-7,6
Ан				
$M (SD)$	0,22(0,04)	0,25(0,02)	< 0,001*	0,28-0,42
Аэ				
Me	0,17	0,23	< 0,001*	0,23-0,35
$Q_1; Q_3$	0,15;0,20	0,22;0,25		
Ам				
Me	0,16	0,20	< 0,001*	0,2-0,3
$Q_1; Q_3$	0,14;0,18	0,19;0,21		

Примечание. значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: *– $p < 0,001$.

Мы наблюдали снижение изучаемых показателей в обеих группах относительно референсных значений, но более выраженное в группе, представленной пациентами с ММ. Так, величина среднего арифметического значения показателя микроциркуляции была на 50,98 % меньше в группе А, чем в группе В, величина коэффициента вариации колебаний кровотока, амплитуды колебания кровотока, обусловленные нейрогенным, эндотелиальным и миогенным механизмами регуляции сосудистого тонуса были меньше на 19,05 %, 12 %, 26,09 % и 20 % соответственно.

Такие изменения свидетельствуют о гипоперфузии тканей, обусловленной высокой концентрацией провоспалительных цитокинов и VEGF-А при ММ, которые снижают тонус сосудов микроциркуляторного русла и повышают их проницаемость [Henry T. D. et al., 2003].

Также мы изучили и проанализировали с использованием t -критерия Стьюдента вышеописанные параметры в процессе противоопухолевой терапии по схеме VCD, что имеет отражение в таблице 7. В результате чего выявили статистически значимое снижение всех показателей микроциркуляции за исключением амплитуды колебания кровотока, обусловленной миогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса (Ам), который, напротив, увеличился. Так, среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции (М) на визите 2 было на 10,8 % ниже, чем на визите 1, а коэффициент колебания кровотока (Кv), амплитуда колебания кровотока, обусловленная нейрогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса (Ан), и амплитуда колебания кровотока, обусловленная эндотелиальным механизмом регуляции сосудистого тонуса (Аэ), - на 5 %, 9 % и 11 % соответственно.

Таблица 7. Показатели микроциркуляции, полученные методом лазерной доплеровской флоуметрии, в группе А до начала противоопухолевой терапии и после 3 курса

Показатель	Визит 1	Визит 2	p-значение
М M (SD)	6,94 (1,45)	6,19 (1,45)	< 0,001*
Кv M (SD)	2,55 (0,54)	2,42 (0,52)	< 0,001*
Ан M (SD)	0,22 (0,04)	0,20 (0,03)	< 0,001*

Продолжение таблицы 7

Аэ М (SD)	0,18 (0,03)	0,16 (0,03)	< 0,001*
Ам Ме (Q1;Q3)	0,16 (0,14;0,18)	1,14 (0,94;1,52)	< 0,001*

Примечание. значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: *– $p < 0,001$.

Итак, у больных ММ противоопухолевая терапия по схеме VCD приводит к статистически значимому снижению всех параметров ЛДФ за исключением миогенного тонуса. Вероятнее всего, такие изменения связаны с повреждением митохондрий и/или эндоплазматического ретикулума и формированием окислительного стресса, который активирует ММП и приводит к ремоделированию сосудов. Это сопровождается выраженным повышением мышечного сопротивления прекапилляров, снижением нутритивного кровотока и снижением тонуса артериол, что обуславливает прогрессивное снижение перфузии тканей [Власов Т.Д. с соавт., 2019, Ogura M. et al., 2011].

После добавления к лечению эналаприла на визите 3 наблюдалось повышение среднего арифметического значения показателя микроциркуляции на 30,15 % относительно визита 2 ($p < 0,001$), в то время как в группе А2 он продолжил снижаться, что продемонстрировано на рисунке 5.

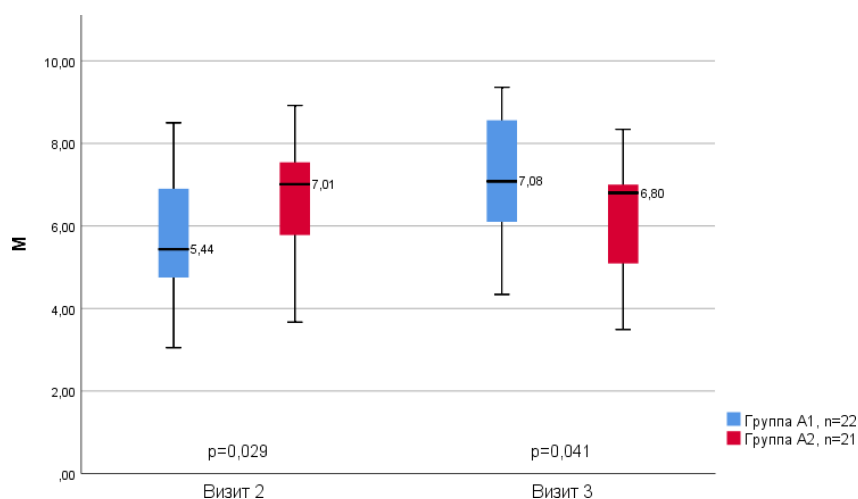


Рисунок 5. Диаграмма размаха показателя средней величины перфузии (М) на визитах 2 и 3 в группе А1 и А2.

Что касается исследования коэффициента вариации колебаний кровотока, то в соответствии с рисунком 6, на визите 2 наблюдалось его значимое снижение в обеих группах ($p < 0,001$). При добавлении к терапии эналаприла отмечено повышение указанного коэффициента (на 4,17 %), в отличие от группы А2, где он продолжил снижаться, но статистически значимого отличия между группами получено не было ($p = 0,798$).

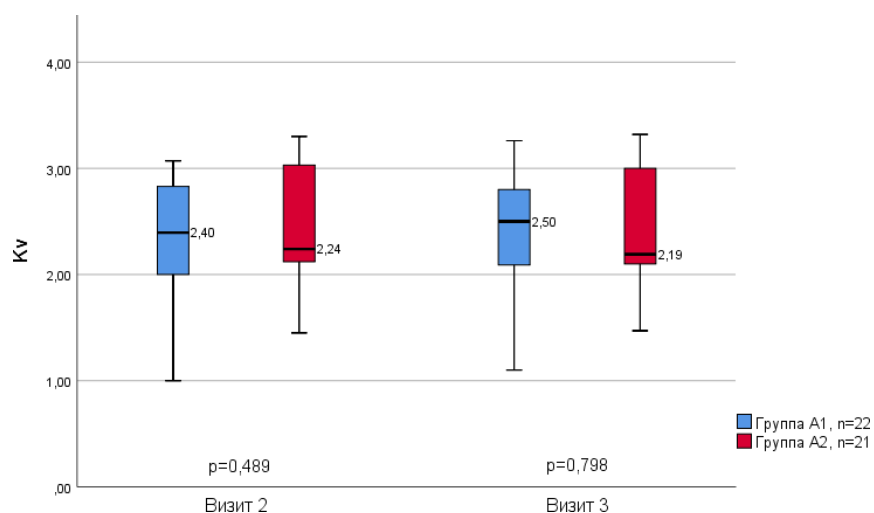


Рисунок 6. Диаграмма размаха показателя коэффициента вариации колебаний кровотока (Kv) на визитах 2 и 3 в группе A1 и A2.

При анализе амплитуды колебания кровотока, обусловленной нейрогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса, изображенной на рисунке 7, на визите 3 было выявлено её повышение на 2,5 % ($p = 0,008$) в группе, пациентам которой была назначена эндотелио-протективная терапия.

При рассмотрении данного параметра внутри групп с использованием критерия Фридмана с повторными измерениями после добавления к лечению эналаприла наблюдали его увеличение на 1,68 % относительно визита 2 ($p < 0,001$). В группе A2 показатель продолжил статистически значимо снижаться ($p < 0,001$).

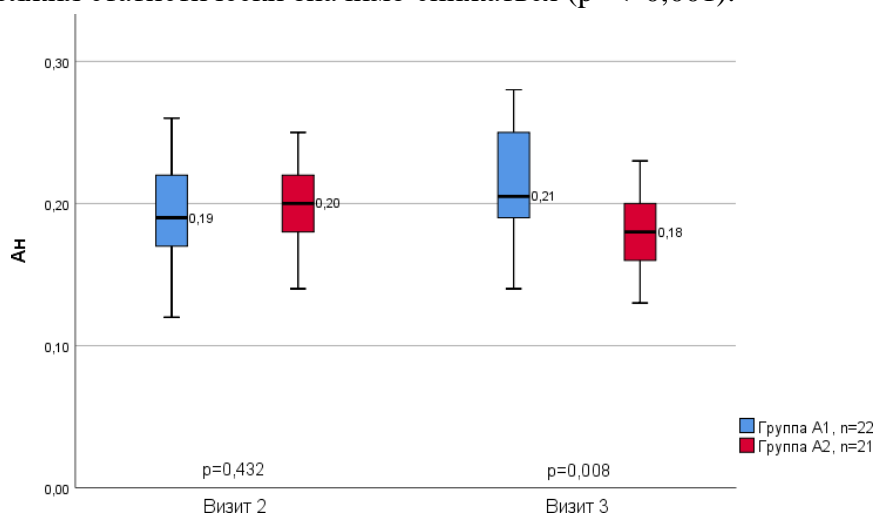


Рисунок 7. Диаграмма размаха показателя амплитуды колебания кровотока, обусловленной нейрогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса (An) на визитах 2 и 3 в группе A1 и A2.

Оценивая при помощи U-критерия Манна–Уитни амплитуду колебания кровотока, обусловленную эндотелиальным механизмом регуляции сосудистого тонуса, на визите 3 в первой группе данный показатель был больше ($p < 0,001$) на 5,7 %, что наглядно отражено на рисунке 8.

Проведенный анализ с использованием критерия Фридмана показал, что в обеих группах имеются статистически значимые изменения $A\bar{z}$ ($p < 0,001$). Так, после назначения эналаприла показатель увеличился относительно предыдущего визита на 4,2 %, тогда как в

группе сравнения остался на прежнем уровне.

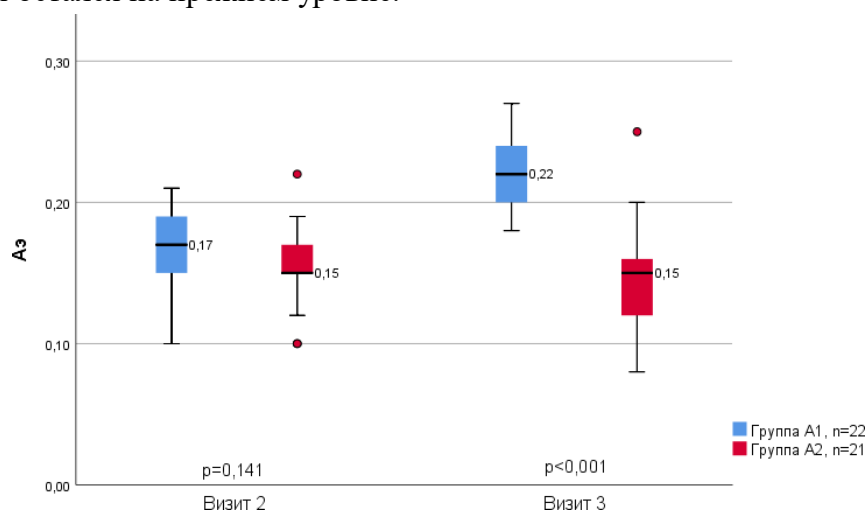


Рисунок 8. Диаграмма размаха показателя амплитуды колебания кровотока, обусловленной эндотелиальным механизмом регуляции сосудистого тонуса (Аэ) на визитах 2 и 3 в группе А1 и А2.

При аналогичной оценке амплитуды колебания кровотока, обусловленной миогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса (Ам), достоверной разницы в показателях между группами не было. Но при рассмотрении динамики изменения данного параметра внутри групп, которая изображена на рисунке 9, наблюдалось значимое его снижение к визиту 3 относительно визита 2. Так, в группе А1 показатель уменьшился на 4%, а в группе А2 – на 6,3%.

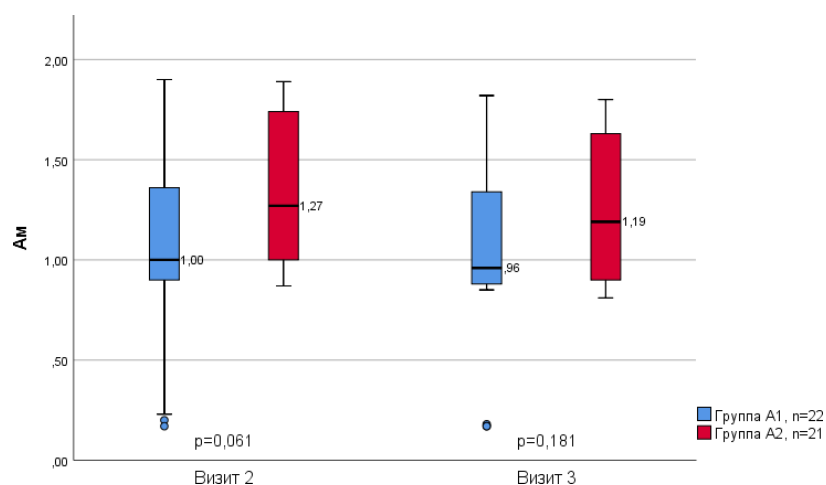


Рисунок 9. Диаграмма размаха показателя амплитуды колебания кровотока, обусловленной миогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса (Ам) на визитах 2 и 3 в группе А1 и А2.

В работе были выявлены прямые заметные и умеренные связи показателя средней величины перфузии и концентрации ЭТ-1 у пациентов группы А1 и А2 на визитах 2, 3.

На основании полученных данных была построена прогностическая модель с помощью метода линейной регрессии, результаты которой представлены в таблице 8. Полученная модель характеризует зависимость концентрации ЭТ-1 на визите 3 у больных ММ от групповой принадлежности пациентов, варианта полиморфизма «Lys198Asn ЭТ-1 в rs5370» и показателя средней величины перфузии на визите 2.

Таблица 8. Анализ концентрации ЭТ-1 на визите 3 в зависимости от группы, варианта

«Lys198Asn EDN1 rs5370» и средней величины перфузии на визите 2

Показатель	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	t-статистика	p-значение
Intercept	102,232	41,081	2,489	0,017*
Группа: A1	-70,227	17,254	-4,070	< 0,001*
Вариант «Lys198Asn EDN1 rs5370»: AsnAsn	41,014	18,504	2,217	0,033*
M2	13,466	5,853	2,301	0,027*

Примечание. M2- показатель средней величины перфузии на визите 2; значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$.

Наблюдаемая зависимость концентрации ЭТ-1 на визите 3 от групповой принадлежности, варианта «Lys198Asn ЭТ-1 rs5370» и показателя "M2" описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{ЭТ-1 3}} = 102,232 - 70,227X_{\text{Г}} + 41,014X_{\text{П}} + 13,466X_{\text{M2}}$$

где Y –концентрация ЭТ-1 на визите 3, $X_{\text{Г}}$ – групповая принадлежность (0 – группа A2, 1 – группа A1), $X_{\text{П}}$ – вариант «Lys198Asn ЭТ-1 rs5370» (0 – отличный от AsnAsn вариант, 1 – вариант AsnAsn), X_{M2} – показатель средней величины перфузии на визите 2.

При групповой принадлежности «группа A1» следует ожидать уменьшение концентрации ЭТ-1 на визите 3 на 70,227 пг/мл, при AsnAsn варианте «Lys198Asn ЭТ-1 rs5370» следует ожидать увеличение концентрации ЭТ-1 на визите 3 на 41,014 пг/мл, при увеличении средней величины перфузии на визите 2 на 1 следует ожидать увеличение концентрации ЭТ-1 на визите 3 на 13,466 пг/мл.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,661$, что соответствует заметной тесноте связи по шкале Чеддока. Модель является статистически значимой ($p < 0,001$) и объясняет 43,6% наблюдаемой дисперсии показателя "ЭТ-1 3".

Итак, нами была определена достоверная заметной тесноты прямая связь концентрации ЭТ-1 на визите 3 с показателем средней величины перфузии на визите 2 в группе A1. На основании этого были определены предикторы изменения концентрации ЭТ-1 на визите 3: средняя величина перфузии на визите 2 и групповая принадлежность. Учитывая тот факт, что в результате исследования была найдена умеренной тесноты прямая связь полиморфизма «Lys198Asn ЭТ-1 rs5370» и концентрации ЭТ-1 на визитах 1 и 2 у больных ММ, он также был принят за предиктор.

Таким образом, у больных ММ до начала противоопухолевой терапии уже формируется эндотелиальная дисфункция (ЭД), заключающаяся в снижении тонуса микрососудов. Противоопухолевая терапия вызывает прогрессирование ЭД за счет угнетения функций эндотелия, что приводит к ремоделированию сосудов микроциркуляторного русла. Эналаприл оказывает у таких больных эндотелио-протективный эффект и способствует нормализации процессов микроциркуляции и снижению уровня факторов повреждения эндотелия.

ВЫВОДЫ:

1. У пациентов с множественной миеломой в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска до начала противоопухолевой терапии выявлено нарушение функции сосудистого эндотелия, которое проявлялось достоверным повышением

концентрации гомоцистеина на 366,83 % ($p < 0,001$), эндотелина-1 на 34,9 % ($p < 0,001$) и фактора роста эндотелия сосудов на 528,11 % ($p < 0,001$) и сочеталось с развитием гипоперфузии тканей по данным ЛДФ: величина коэффициента вариации колебаний кровотока, амплитуды колебания кровотока, обусловленной нейрогенным, эндотелиальным и миогенным механизмами регуляции сосудистого тонуса снизились на 19,05 % ($p < 0,001$), 12 % ($p < 0,001$), 26,09 % ($p < 0,001$) и 20 % ($p < 0,001$), соответственно.

2. У больных множественной миеломой в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска наиболее значимая прямая корреляция выявлена между концентрацией эндотелина-1 и генетическим полиморфизмом «Lys198Asn ЭТ-1 rs5370» ($r_{xy} = 0,323$, $p = 0,035$), что подтверждает роль данного полиморфизма в патогенезе дисфункции эндотелия и развитии артериальной гипертензии у данных групп пациентов.

3. Прогностическими показателями, отражающими нарушение вазорегулирующей функции эндотелия у больных множественной миеломой в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска в процессе противоопухолевой терапии являлись генотип AsnAsn полиморфизма «Lys198Asn ЭТ-1 rs5370» (t -статистика = 2,217, $p = 0,033$) и среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции ЛДФ, использование которого доступно для любого типа лечебно-профилактических учреждений практического здравоохранения.

4. У пациентов с множественной миеломой II A в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска применение эналаприла в процессе противоопухолевой терапии сопровождалось снижением концентрации эндотелина-1 на 37,62 % ($p < 0,001$), систолического и диастолического артериального давления соответственно на 10,5 % ($p < 0,001$) и 10,6 % ($p < 0,001$), и повышением среднего арифметического значения показателя микроциркуляции, по данным ЛДФ, на 30,15% ($p < 0,001$).

Практические рекомендации:

1. Пациентам с множественной миеломой при назначении терапии по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) необходимо контролировать артериальное давление после каждого цикла противоопухолевой терапии для своевременного назначения антигипертензивной терапии.

2. В алгоритм обследования больных множественной миеломой, которым показана противоопухолевая терапия по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) необходимо включать метод лазерной доплеровской флоуметрии (а именно, среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции (M)), как доступный и легко воспроизводимый способ оценки функциональной активности эндотелия сосудов.

3. При повышении артериального давления у больных множественной миеломой в процессе противоопухолевой терапии рекомендуем назначать антигипертензивную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, которые обладают эндотелио-протективным эффектом в отношении данной категории больных.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективным направлением представляется комплексное изучение отдаленных последствий воздействия противоопухолевой терапии по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) на функцию эндотелия сосудов. Не менее актуальным является исследование влияния противоопухолевого лечения больных множественной миеломой на миокард при помощи инструментальных методов диагностики. Также представляется интересным дальнейшее изучение влияния ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента не только на эндотелий сосудов, но и на функцию миокарда пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Ассоциация однонуклеотидного полиморфизма Lys198Asn гена эндотелина-1 с его концентрацией в сыворотке больных множественной миеломой / Е. В. Мордвинова, А. С. Сустретов, Т. П. Миронова [и др.] // Медицинская генетика. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 54-58. – DOI 10.25557/2073-7998.2023.03.54-58.
2. Мордвинова, Е. В. Изменения вазорегулирующей функции эндотелия сосудов у больных множественной миеломой в процессе терапии по схеме VCD / Е. В. Мордвинова, Т. П. Кузьмина, К. В. Наумова // Аспирантские чтения - 2021: молодые ученые - медицине: Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Самара, 13–14 октября 2021 года / Под редакцией А.В. Колсанова и Г.П. Котельникова. – г. Самара: Общество с ограниченной ответственностью "СамЛюксПринт", 2021. – С. 62-64.
3. Роль метаболизма гомоцистеина в развитии эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии у больных множественной миеломой / И. Л. Давыдкин, Е. В. Мордвинова, Т. П. Кузьмина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № S4. – С. 65-71. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4573.
4. Давыдкин, И. Л. Инфекционные осложнения при множественной миеломе в условиях современной эпидемиологической обстановки: обзор литературы / И. Л. Давыдкин, Е. В. Мордвинова, Т. П. Кузьмина // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т. 14, № 3. – С. 386-390. – DOI 10.21320/2500-2139-2021-14-3-386-390.
5. Качество жизни пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями / И. Л. Давыдкин, А. С. Шпигель, Е. В. Мордвинова, Т. П. Кузьмина // Астраханский медицинский журнал. – 2021. – Т. 16, № 2. – С. 6-18. – DOI 10.17021/2021.16.2.6.18.
6. Endothelial dysfunction in patients with lymphoproliferative disorders and its changes in the course of polychemotherapy / I. L. Davydkin, T. P. Kuzmina, E. V. Mordvinova [et al.] // Russian Open Medical Journal. – 2020. – Vol. 9, No. 3. – P. 309. – DOI 10.15275/rusomj.2020.0309.
7. Мордвинова, Е. В. Изучение особенностей регуляции тонуса микроциркуляторного русла у больных множественной миеломой / Е. В. Мордвинова, Т. П. Кузьмина, Н. С. Попельнюк // Аспирантские чтения-2019 : Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию Самарского государственного медицинского университета, Самара, 10 октября 2019 года. – Самара: Самарский государственный медицинский университет, 2019. – С. 76-78.
8. Изменения в регуляции тонуса микроциркуляторного русла у больных множественной миеломой / Е. В. Мордвинова, К. В. Наумова, Т. П. Кузьмина, Н. С. Попельнюк // Вестник гематологии. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 47-48.

ПАТЕНТЫ РФ НА ИЗОБРЕТЕНИЯ, ПРОГРАММА ДЛЯ ЭВМ И РАЦИОНАЛИЗАТОРСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ:

1. Патент на полезную модель № 199624 U1 Российская Федерация, МПК G01N 33/48. Электрофоретический чип для определения белковых фракций крови : № 2020111779 : заявл. 20.03.2020 : опубл. 10.09.2020 / И. Л. Давыдкин, Е. В. Мордвинова, Т. П. Кузьмина [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
2. Программа ЭВМ № 2023669309 Российская Федерация Программа оценки вероятности прогрессирования эндотелиальной дисфункции с использованием показателей микроциркуляции, биохимических маркеров функционирования эндотелия и их генетических полиморфизмов у больных множественной миеломой:

№2023668667/69: заявл. 11.09.2023 : опубл. 13.09.2023 / **Е. В. Самойлова**, Т. П. Миронова, И. Л. Давыдкин [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Список сокращений

АГ	Артериальная гипертензия
АД	Артериальное давление
Ам	Амплитуда колебания кровотока, обусловленная миогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса
Ан	Амплитуда колебания кровотока, обусловленная нейрогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса
Аэ	Амплитуда колебания кровотока, обусловленная эндотелиальным механизмом регуляции сосудистого тонуса
ВАК	Высшая аттестационная комиссия
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГБ	Гипертоническая болезнь
иАПФ	Ингибитор ангиотензин превращающего фермента
ИФА	Иммуноферментный анализ
ЛПВП	Липопротеиды высокой плотности
ЛПИ	Лодыжечно-плечевой индекс
ЛПНП	Липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	Липопротеиды очень низкой плотности
ММ	Множественная миелома
ММП	Матричные металлопротеиназы
ЭД	Эндотелиальная дисфункция
ЭТ-1	Эндотелин-1
Нсу	Гомоцистеин
Кv	Амплитуда колебания кровотока
М	Среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции
VCD	Бортезомиб+циклофосфамид+дексаметазон
VEGF-A	Фактор роста эндотелия сосудов

Подписано в печать 04.10.2023.

Формат 60 x 84/16. Бумага ксероксная. Печать оперативная.

Объем – 1,5 усл. печ. л. Тираж 100 экз. Заказ № 15.

Отпечатано в типографии издательства «Инсома-пресс»

443080, г. Самара, ул. Санфириковой, 110А, оф. 22А,

тел. 8 927 005-93-31, E-mail: insoma@bk.ru