

Уровень циркулирующего VE-кадгерина как предиктор сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в стадии ремиссии



Б. Б. Самура

Запорожский государственный медицинский университет

Цель работы — определить прогностическую значимость уровня циркулирующего VE-кадгерина для возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в стадии полной или частичной ремиссии.

Материалы и методы. В исследование включены 156 пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в стадии ремиссии, период наблюдения составил 12 мес. Уровень циркулирующего VE-кадгерина в плазме крови определяли с помощью иммуносорбентного метода. Гемодинамические показатели оценивали с помощью эхокардиографии.

Результаты и обсуждение. Зафиксировано 216 сердечно-сосудистых событий у 51 (32,7%) пациента: 7 смертей, 122 эпизода кардиальных аритмий, 16 ишемических событий, 3 инсульта, 30 случаев возникновения хронической сердечной недостаточности, 38 госпитализаций, связанных с кардиоваскулярными причинами. Медиана уровня циркулирующего VE-кадгерина у пациентов без сердечно-сосудистых событий и с сердечно-сосудистыми событиями составила 0,31 нг/мл (95% доверительный интервал (ДИ) 0,19–0,43 нг/мл) и 1,49 нг/мл (95% ДИ 1,07–1,91 нг/мл) соответственно ($p < 0,001$). Мультифакторный регрессионный анализ показал, что уровень циркулирующего VE-кадгерина является независимым прогностическим фактором возникновения кардиоваскулярных событий (коэффициент регрессии 1,10; 95% ДИ 1,01–1,13; $p = 0,001$) на протяжении 1 года.

Выводы. У пациентов с документированной хронической лимфоцитарной лейкемией в стадии ремиссии повышение уровня циркулирующего VE-кадгерина ассоциируется с возникновением сердечно-сосудистых событий на протяжении 1 года.

Ключевые слова: VE-кадгерин, хроническая лимфоцитарная лейкемия, выживание, прогноз.

Повреждение эндотелия и периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация являются составляющими патологического процесса при хронической лимфоцитарной лейкемии. Последние исследования показали, что эндотелиальная дисфункция может возникать как вследствие прогрессирования лимфопролиферативного заболевания, так и в результате лечения [8]. Существует также прямая зависимость между плотностью сосудов микроциркулярного русла при лимфопролиферативных заболеваниях и параметрами прогрессирования заболевания.

Ключевыми регуляторами роста и созревания сосудов являются кадгерины [2, 6], представляющие собой семейство трансмембранных рецепторов, опосредующих зависимое от Ca^{2+} гомофильное узнавание и межклеточное взаимодействие. Клетки эндотелия, перициты и гладкомышечные клетки содержат VE-кадгерин и N (R)-кадгерин [2, 6, 10], которые обеспечивают взаимодействие клеток сосудистой стенки друг с другом и поддерживают ее целостность [1, 7, 10]. Вовлечение эндотелиальных клеток в воспалительный процесс и атерогенез связано с регуляцией проницаемости эндотелиальной клетки экспрессией сосудистого эндотелиального кадгерина (VE-кадгерин) на ее поверхности [13]. VE-кадгерин играет ключевую роль в ангиогенезе, неоваскуляризации, опухолевом росте, стимулировании стволовых клеток, интеграции эндотелиоцитов [5]. Действительно,

Стаття надійшла до редакції 22 жовтня 2014 р.

Самура Борис Борисович, к. мед. н., доцент кафедри
Тел. (612) 96-93-33. E-mail: samura@mail.ru

© Б. Б. Самура, 2014

VE-кадгерин управляет открытием и закрытием эндотелиального барьера и как трансмембранный протеин, возможно, модулирует интенсивность ангиогенеза при лимфопролиферативных заболеваниях, а следовательно, может быть использован для прогнозирования ответа на лечение [3, 12]. Тем не менее, роль уровня VE-кадгерина как предиктора сердечно-сосудистых событий у пациентов после достижения ремиссии хронической лимфоцитарной лейкемии остается неясной.

Цель работы — определить прогностическую значимость уровня циркулирующего VE-кадгерина для возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в стадии полной или частичной ремиссии.

Материалы и методы

В исследование включены 156 пациентов после достижения ремиссии хронической лимфоцитарной лейкемии. Лечение для достижения ремиссии назначали согласно клиническим протоколам [9]. После подписания информированного согласия всем пациентам проведено общеклиническое исследование, эхокардиография, доплерография, а также выполнен забор образцов крови. Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим испытаниям в соответствии с Хельсинкской декларацией прав человека (1964), Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики (GCP-ICH), Конвенцией Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины, Конвенцией о правах человека и биомедицине, включая Дополнительный протокол к Конвенции о биомедицинских исследованиях, и законодательством Украины.

Кардиогемодинамику оценивали с помощью трансторакальной эхокардиографии в соответствии с требованиями Американского эхокардиографического общества [4] на сканере MyLab 50 (Италия) в М- и В-режимах эхолокации из парастернальной, субкостальной и апикальной позиции по короткой и длинной оси датчиком с частотой 2,5–3,5 МГц. Конечнодиастолический и конечносистолический объемы левого желудочка (ЛЖ) измеряли планиметрическим модифицированным методом Симпсона, а в случае верификации тяжелых нарушений локальной сократимости миокарда — методом цилиндров.

Образцы крови для последующего определения уровня VE-кадгерина отбирали в утренние часы (7:00–8:00) в охлажденные силиконовые пробирки и центрифугировали при постоянном охлаждении со скоростью 6 тыс. оборотов в 1 мин в течение 15 мин. После этого плазму крови немедленно замораживали, а затем хранили при температуре не более -35°C . Содержание VE-кадгерина измеряли с помощью техники ELISA с использованием

наборов Human VE-cadherin Quantikine ELISA Kit (R&G, Великобритания).

Концентрацию глюкозы, гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой (ХС ЛПВП) и низкой (ХС ЛПНП) плотности, триглицеридов, креатинина в плазме крови определяли с помощью биохимического анализатора Pointe-180 (США).

Клинические визиты осуществляли ежемесячно на протяжении 1 года после включения в исследование. Сердечно-сосудистыми событиями считали: инсульт, транзиторную ишемическую атаку, смерть от кардиоваскулярных причин, нарушения ритма, коронарные ишемические события (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), впервые установленную хроническую сердечную недостаточность, а также госпитализации, связанные с сердечно-сосудистыми событиями. Также фиксировали смерть, не связанную с кардиоваскулярными событиями. Впервые установленные инсульты были подтверждены компьютерной томографией. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия (группа 1) или отсутствия (группа 2) сердечно-сосудистых событий в течение 1 года.

Пациенты с артериальной гипертензией получали лечение согласно рекомендациям с модификацией диеты, образа жизни, приемом препаратов, а именно ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонистов аденозиновых рецепторов, ацетилсалициловой кислоты или других антиагрегантов, статинов. У пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа уровень глюкозы контролировали соблюдением диеты, модификацией образа жизни, назначением метформина в обеих когортах.

Статистический анализ осуществляли с помощью программы SPSS (SPSS Inc., США). Для каждой из непрерывных величин в зависимости от их типа распределения определяли либо среднее (M) и стандартное отклонение (σ), либо медиану и квартили распределения. При сравнении групп больных по основным показателям (в зависимости от типа распределений анализируемых показателей) использовали непарный t -критерий Стьюдента или U -критерий Манна–Уитни.

Для анализа таблиц сопряженности 2×2 применяли двусторонний точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Потенциальные факторы (возраст, пол, курение, систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), уровни VE-кадгерина, глюкозы натощак, гиперхолестеринемия, содержание триглицеридов, ХС ЛПНП, креатинина, HbA_{1c} , которые могут ассоциироваться с сердечно-сосудистыми событиями, идентифицировали сначала с помощью унивариантного анализа (ANOVA), затем с помощью мультивариантного регрессионного анализа. При $p < 0,05$ различия данных считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

Зафиксировано 216 клинических событий у 51 (40,2%) пациента, в том числе: 122 эпизода кардиальных аритмий, 16 кардиальных ишемических событий, 3 инсульта, 30 случаев развития хронической сердечной недостаточности; 38 госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми причинами; 7 смертей, связанных с сердечно-сосудистыми событиями. Кроме того, зафиксировано 18 смертей, не связанных с кардиоваскулярными событиями.

Не выявлено значимых различий между обеими когортами пациентов по демографическим характеристикам (возраст, пол), частоте выявления факторов риска (курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, СД 2 типа, ожирение), величине индекса массы тела (ИМТ), биохимическим показателям (креатинин, общий холестерин, ХС ЛПВП,

ХС ЛПНП, глюкоза натощак) и гемодинамическим параметрам (САД и ДАД, частота сердечных сокращений (ЧСС), фракция выброса (ФВ) ЛЖ, отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ (Е/А), отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к ранней диастолической миокардиальной скорости (Е/Е') (таблица)).

В группе больных с сердечно-сосудистыми событиями чаще использовали ИАПФ, АРА II, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики, что связано с лечением сердечной недостаточности.

Медиана уровня циркулирующего VE-кадгерина у пациентов без сердечно-сосудистых событий и с сердечно-сосудистыми событиями составила 0,31 нг/мл (95% доверительный интервал (ДИ)

Т а б л и ц а

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа 1 (n = 51)	Группа 2 (n = 105)	p
Возраст, годы	62,02 ± 8,48	60,79 ± 9,26	0,40
Мужчины	31 (60,8%)	55 (52,4%)	0,34
Артериальная гипертензия	11 (10,8%)	14 (13,3%)	0,19
Дислипидемия	19 (37,6%)	27 (25,7%)	0,44
СД 2 типа	3 (5,9%)	3 (2,9%)	0,62
ИМТ, кг/м ²	27,48 ± 3,51	27,15 ± 3,49	0,83
Ожирение	10 (19,6%)	11 (10,5%)	0,81
Избыточная масса тела	10 (19,6%)	38 (36,1,6%)	0,45
Приверженность к курению	6 (11,8%)	6 (5,7%)	0,41
СКФ, мл/(мин·1,73 м ²)	107,08 ± 15,93	102,09 ± 19,28	0,07
HbA _{1c} , %	5,41 ± 0,68	5,27 ± 0,74	0,32
Глюкоза, ммоль/л	4,71 ± 0,65	4,69 ± 0,60	0,79
Креатинин, мкмоль/л	67,66 ± 11,88	69,04 ± 13,88	0,78
Общий холестерин, ммоль/л	4,91 ± 0,92	4,89 ± 0,72	0,96
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,26 ± 0,88	3,06 ± 0,79	0,25
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,29 ± 0,41	1,35 ± 0,37	0,38
NT-proBNP, пг/мл	22,97 ± 24,05	13,14 ± 7,60	0,07
САД, мм рт. ст.	120,41 ± 18,67	118,59 ± 15,61	0,52
ЧСС, за 1 мин	78,08 ± 10,82	80,48 ± 9,53	0,28
ФВ ЛЖ, %	53,79 ± 4,37	55,78 ± 12,68	0,71
Е/А	1,00 ± 0,21	1,02 ± 0,17	0,14
Е/Е'	8,72 ± 2,60	7,02 ± 1,59	0,11
ИАПФ или АРА II	12 (23,5%)	9 (8,6%)	<0,001
Ацетилсалициловая кислота	47 (92,1%)	85 (80,9%)	0,21
Статины	15 (29,4%)	55 (52,4%)	<0,01
Метформин	3 (5,9%)	3 (2,9%)	0,03
Диуретики	10 (19,6%)	3 (2,9%)	0,001
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	6 (11,8%)	2 (1,9%)	0,001

СКФ — скорость клубочковой фильтрации, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, Е — пиковая скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, А — пиковая скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ, Е' — ранняя диастолическая миокардиальная скорость, АРА II — антагонисты рецепторов ангиотензина II.

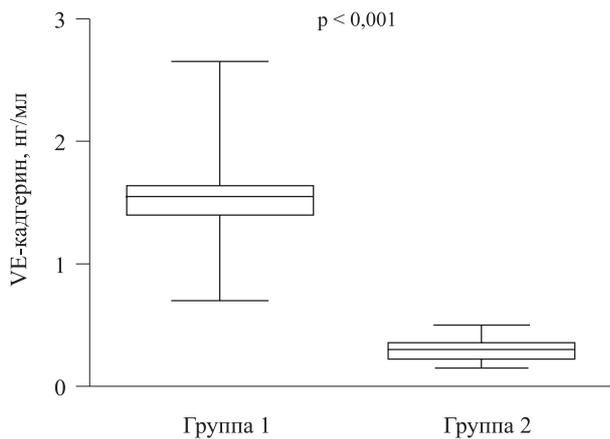


Рисунок. Уровень циркулирующего VE-кадгерина у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в стадии ремиссии с сердечно-сосудистыми событиями (группа 1) и без сердечно-сосудистых событий (группа 2) на протяжении 1 года

0,19–0,43 нг/мл) и 1,49 нг/мл (95 % ДИ 1,07–1,91 нг/мл) соответственно ($p < 0,001$) (рисунок).

Нами получены данные, показывающие прямую связь уровня VE-кадгерина с наличием СД 2 типа ($r = 0,43$, $p = 0,006$), полом ($r = 0,42$, $p < 0,001$ для мужчин), E/A ($r = 0,43$, $p = 0,001$), E/E' ($r = 0,40$, $p = 0,001$), содержанием общего холестерина ($r = 0,32$, $p = 0,001$), возрастом ($r = 0,27$, $p = 0,001$), курением ($r = 0,27$, $p = 0,001$), ФВ ЛЖ ($r = -0,38$, $p = 0,001$) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ($r = -0,34$, $p = 0,001$). В то же время не установлено достоверной связи между уровнем циркулирующего VE-кадгерина и содержанием глюкозы, HbA_{1c}, САД, ДАД, а также приемом медикаментов.

Для разграничения двух когорт с помощью биомаркера использовали унивариантный и мультивариантный регрессионный анализ. При мультивариантном регрессионном анализе VE-кадгерин явился независимым предиктором сердечно-со-

судистых событий (коэффициент регрессии 1,10; 95 % ДИ 1,01–1,13; $p = 0,001$) на протяжении 1 года. Тем не менее, NT-proBNP и E/E' также статистически значимо прогнозировали кумулятивные сердечно-сосудистые события (отношение шансов (ОШ) 1,05; 95 % ДИ 1,02–1,14; $p < 0,001$ и ОШ 1,03; 95 % ДИ 1,00–1,11; $p < 0,001$), в то время как СД 2 типа, артериальная гипертензия, ожирение, ФВ ЛЖ не обладали предикторными свойствами.

Несмотря на имеющиеся международные руководства по лечению лимфопролиферативных заболеваний, результаты лечения пациентов в рамках крупных исследований отличаются от таковых в ежедневной практике [11]. Причем факторы, влияющие на это несоответствие, остаются в настоящее время неясными. Известно, что часть пациентов с документированной хронической лимфоидной лейкемией могут иметь высокий сердечно-сосудистый риск. Методы химиотерапии, используемые для лечения заболевания, и присутствующие у пациентов факторы риска разрушают эндотелий и отрицательно сказываются на эндотелиальной функции. В этом аспекте биологические маркеры, отражающие тяжесть эндотелиальной дисфункции, могут оказаться полезными. Необходимо отметить, что при рассмотрении новых биомаркеров необходимо анализировать улучшение стратификации риска кумулятивных сердечно-сосудистых событий на клинической прогностической модели.

Выводы

Установлено, что среди пациентов с документированной хронической лимфоцитарной лейкемией увеличение уровня циркулирующего VE-кадгерина ассоциируется с возникновением кумулятивных сердечно-сосудистых событий на протяжении 1 года (коэффициент регрессии 1,10; 95 % доверительный интервал 1,01–1,13; $p = 0,001$).

Литература

1. Aue G., Nelson Lozier J., Tian X. et al. Inflammation, TNF α and endothelial dysfunction link lenalidomide to venous thrombosis in chronic lymphocytic leukemia // *Am. J. Hematol.* – 2011. – Vol. 86. – P. 835–840.
2. Cavallaro U., Leibner S., Dejana E. Endothelial cadherins and tumor angiogenesis // *Exp. Cell Res.* – 2006. – Vol. 312. – P. 659–667.
3. Conway D. E., Breckenridge M. T., Hinde E. et al. Fluid shear stress on endothelial cells modulates mechanical tension across VE-cadherin and PECAM-1 // *Curr. Biol.* – 2013. – Vol. 23. – P. 1024–1030.
4. Gardin J. M., Adams D. B., Douglas P. S. et al. American Society of Echocardiography. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American

5. Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2002. – Vol. 15. – P. 275–290.
6. Gavard J. Endothelial permeability and VE-cadherin: A wacky comradeship // *Cell Adh. Migr.* – 2013. – Vol. 6. – P. 55–461.
7. George S. J., Beeching C. A. Cadherin:catenin complex: A novel regulator of vascular smooth muscle cells behaviour // *Atherosclerosis.* – 2006. – Vol. 188. – P. 1–11.
8. Gumbiner B. M. Regulation of cadherin-mediated adhesion in morphogenesis // *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 622–634.
9. Jang W. J., Choi D. Y., Jeon I. S. Vascular endothelial dysfunction after anthracyclines treatment in children with acute lymphoblastic leukemia // *Korean J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 56. – P. 130–134.

9. Oscier D., Dearden C., Eren E. et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia // Br. J. Haematol. — 2012. — Vol. 59 (5). — P. 541–564.
10. Rubina K. A., Takchuk V. A. Antiadhesive molecule T-cadherin is an atypical low-density lipoprotein receptor in vascular cells // Ross. Fiziol. Zh. Im. I. M. Sechenova. — 2004. — Vol. 90. — P. 968–986.
11. Stienen J. J., Ottevanger P. B., Wennekes L. et al. Delivering high-quality care to patients with a non-Hodgkin's lymphoma: barriers perceived by patients and physicians // Neth. J. Med. — 2014. — Vol. 1. — P. 41–48.
12. Vandyke K., Chow A. W., Williams S. A. et al. Circulating N-cadherin levels are a negative prognostic indicator in patients with multiple myeloma // Br. J. Haematol. — 2013. — Vol. 4. — P. 499–507.
13. Wrobel T., Mazur G., Wolowiec D. sVE-cadherin and sCD146 serum levels in patients with multiple myeloma // Clin. Lab. Haematol. — 2006. — Vol. 1. — P. 36–39.

Рівень циркуляційного VE-кадгерину як предиктор серцево-судинних подій у пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією у стадії ремісії

Б. Б. Самура

Запорізький державний медичний університет

Мета роботи — дослідити прогностичну значущість рівня циркуляційного VE-кадгерину щодо виникнення серцево-судинних подій у пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією у стадії повної або часткової ремісії.

Матеріали і методи. У дослідження залучено 156 пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією у стадії ремісії, період спостереження становив 12 міс. Рівень циркуляційного VE-кадгерину визначали за допомогою імуносорбентного методу. Гемодинамічні показники оцінювали за допомогою ехокардіографії.

Результати та обговорення. Зафіксовано 216 серцево-судинних подій у 51 (32,7%) пацієнта: 7 смертей, 122 епізоди кардіальної аритмії, 16 ішемічних подій, 3 інсульти, 30 випадків хронічної серцевої недостатності, 38 госпіталізацій, пов'язаних із кардіоваскулярними причинами. Медіана рівня циркуляційного VE-кадгерину в пацієнтів без серцево-судинних подій і в пацієнтів із серцево-судинними подіями становила 0,31 нг/мл (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,19–0,43 нг/мл) і 1,49 нг/мл (95% ДІ 1,07–1,91 нг/мл) відповідно ($p < 0,001$). Мультифакторний регресійний аналіз показав, що рівень циркуляційного VE-кадгерину слугує незалежним прогностичним чинником виникнення кардіоваскулярних подій (коефіцієнт регресії 1,10; 95% ДІ 1,01–1,13; $p = 0,001$) протягом 1 року.

Висновки. У пацієнтів із документованою хронічною лімфоцитарною лейкемією в стадії ремісії підвищення рівня циркуляційного VE-кадгерину асоціюється з виникненням серцево-судинних подій протягом 1 року.

Ключові слова: VE-кадгерин, хронічна лімфоцитарна лейкемія, виживання, прогноз.

Level of circulating VE-catherin as a predictor of cardiovascular disorders in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission

B. B. Samura

Zaporizhzhya State Medical University

Purpose — to evaluate the prognostic value of circulating VE-catherin level for cumulative survival in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission.

Materials and methods. One hundred fifty six out patients with chronic lymphocytic leukemia in full or partial remission were enrolled in the study. Observation period was up to 12 months. Blood samples for biomarkers measurements were collected. ELISA method for measurements of circulating level of VE-catherin was used. Hemodynamic evaluation was performed by transthoracic echocardiography.

Results and discussion. Two hundred sixteen cumulative clinical events occurred in 51 patients (37.2%) within the follow-up, with their distribution being as follows: 7 deaths, 122 cardiac arrhythmias, 16 cardiac ischemic events, 3 strokes, 30 chronic heart failures and 38 hospital admissions for cardiovascular reasons. Medians of circulating levels of VE-catherin in free-events subject cohort and subjects cohort with cardiovascular events were 0.31 ng/ml (95% confidence interval [CI] 0.19–0.43 ng/ml) and 1.49 ng/ml (95% CI 1.07–1.91 ng/ml) ($p < 0.001$). In multivariate logistic regression circulating VE-catherin independently predicted cumulative cardiovascular events (odds ratio = 1.10; 95% CI 1.01–1.13; $p = 0.001$) within 12 months of observation period.

Conclusions. Among patients with chronic lymphocytic leukemia in remission increased circulating VE-catherin associates with increased cumulative cardiovascular events within 12 months.

Key words: VE-catherin, chronic lymphocytic leukemia, survival, prognosis.