

Importance of biochemical studies of brain natriuretic peptide in patients with diffuse large B-cell lymphoma

M.O. Egorova, Ye.N. Komolova, and S.Ye. Samsonova

ABSTRACT

In this study, we measured the levels of the brain natriuretic peptide (BNP) in the blood of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) before and after polychemotherapy. The study included 10 patients: 6 males and 4 females at the age of 39 to 63 (mean age = 51 ± 12). The control group consisted of 20 virtually healthy donors. It was shown that measurements of BNP plasma levels in DLBCL could identify the patients with the high risk of heart failure. Screening tests with determination of BNP levels can influence the choice of chemotherapy for DLBCL.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, chemotherapy, BNP, myocardial infarction, congestive left ventricular heart failure.

Accepted: April 23, 2014

Hematology Research Center, RF Ministry of Health
125167, Novyy Zыkovskiy pr., d. 4a, Moscow, Russian Federation

M.O. Egorova, DSci, Professor, Head of laboratory of clinical biochemistry

Ye.N. Komolova, Resident in clinical diagnostic laboratory

S.Ye. Samsonova, Assistant of subdepartment of infectious diseases and epidemiology

Address correspondence to:

M.O. Egorova
125167, Novyy Zыkovskiy pr., d. 4a, Moscow, Russian Federation
Tel.: +7 (495) 6122123, e-mail: maregor07@mail.ru

Значение биохимического исследования мозгового натрийуретического пептида у больных с диффузной В-крупноклеточной лимфомой

М.О. Егорова, Е.Н. Комолова, С.Е. Самсонова

РЕФЕРАТ

Работа посвящена исследованию концентрации мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptide — BNP) в крови больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) до начала полихимиотерапии и после ее проведения. В исследование включено 10 пациентов. Среди них было 6 мужчин и 4 женщины в возрасте 39–63 лет (средний возраст 51 ± 12 лет). Группу контроля составили 20 доноров. В работе показано, что при ДВКЛ на основании исследования BNP в плазме можно выявить группы больных с высоким риском сердечной недостаточности. Результаты скрининговых исследований с определением уровня BNP могут влиять на выбор химиотерапии при ДВКЛ.

Ключевые слова:

диффузная В-крупноклеточная лимфома, химиотерапия, мозговой натрийуретический пептид, BNP, острый инфаркт миокарда, застойная левожелудочковая недостаточность.

Принято в печать: 23 апреля 2014 г.

ВВЕДЕНИЕ

Полихимиотерапия (ПХТ) при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ) включает антрациклиновые антибиотики [1]. В основе повреждающего воздействия препаратов антрациклинового ряда на миокард лежит активация свободных радикалов кислорода железосодержащим антрациклиновым комплексом и неэффективная защита сердечной мышцы ферментами, участвующими в нейтрализации свободных радикалов [2]. Последствием активации свободных радикалов служит лизис миофибрилл, повреждение митохондрий, гибель эндотелиальных клеток, апоптоз кардиомиоцитов, что в конечном итоге приводит к развитию кардиомиопатии [3]. Учитывая возможные повреждающие миокард осложнения ПХТ, исследование концентрации мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic

peptide — BNP) следует признать целесообразным при проведении биохимического скрининга сократительной активности миокарда левого желудочка до и после курса противоопухолевого лечения. BNP представляет собой маркер левожелудочковой застойной сердечной недостаточности [4–6]. Выявление застойной сердечной недостаточности до начала ПХТ при ДВКЛ позволит оптимизировать противоопухолевую терапию путем исключения антрациклиновых антибиотиков либо использования кардиопротекторов, блокирующих свободнорадикальный механизм повреждения миокарда.

Впервые BNP обнаружен в мозге свиньи, что и нашло отражение в названии пептида — «мозговой». Впоследствии в кардиомиоцитах левого желудочка были выявлены гранулы, аналогичные гранулам эндокринных желез, содержащих BNP [7]. Высокий уровень BNP в крови обнаруживается

ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ
125167, Новый Зыковский пр., д. 4а, Москва, Российская Федерация

Таблица 1. Концентрация BNP у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой и в контрольной группе

Биохимический показатель	Пациенты с ДВКЛ до ПХТ (n = 8), M ± m	Контрольная группа (n = 20), M ± m	Референсные значения (по данным литературы)
BNP, пкг/мл	2,6 ± 2,2	10,9 ± 8,0	0–30

у пациентов с перерастяжением миокарда левого желудочка при высоком давлении в нем [8, 9] и считается прогностическим критерием развития сердечной недостаточности у больных с дыхательной недостаточностью [10]. Уровень продукции BNP миокардом может служить дифференциально-диагностическим критерием между миокардитом и хронической сердечной недостаточностью [11].

Приведенные выше данные послужили основанием для проведения собственного исследования концентрации BNP в крови больных ДВКЛ до начала и после химиотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 10 пациентов. Среди них было 6 мужчин и 4 женщины в возрасте 39–63 лет (средний возраст составил 51 ± 12 лет) с диагнозом диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Всем пациентам выполняли ЭКГ, ЭхоКГ.

Группу контроля составили 20 человек (доноров) той же возрастной категории, практически здоровых по результатам врачебного осмотра и лабораторного исследования. Среднее значение концентрации BNP в крови здоровых индивидуумов без клинических и лабораторных признаков сердечной недостаточности составило $10,9 \pm 8,0$ пкг/мл. Пороговое значение (cut off) для подтверждения левожелудочковой застойной сердечной недостаточности, предлагаемое в инструкции к методу исследования (Access, Beckman Coulter), равно 30 пкг/мл, но зависит от обследуемой популяции здоровых лиц. Результаты исследования крови доноров показали, что средняя концентрация BNP составила $10,9 \pm 8,0$ пкг/мл, что значительно ниже пороговой, установленной для выявления застойной левожелудочковой недостаточности.

Плановое рутинное лабораторное исследование выполнялось до начала химиотерапии по протоколу лечения лимфатических опухолей: исследование гемограммы, развернутое биохимическое и коагулологическое исследование, другие необходимые лабораторные тесты.

Наряду с плановым обследованием оценивали маркер хронической сердечной недостаточности (BNP) до начала ПХТ, а у 2 пациентов с сердечной недостаточностью — через 3 мес. после ее окончания. Исследование BNP выполнялось на иммунохимическом анализаторе Access 2 (Beckman Coulter).

Отбор крови для исследования проводился в закрытые системы Monovett (Sarstedt). Определение концентрации BNP выполнялось в плазме, стабилизированной ЭДТА.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Лабораторное исследование до начала ПХТ не выявило отклонений у 8 больных ДВКЛ как по результатам функциональных методов, так и на основании оценки концентрации BNP в сыворотке. В табл. 1 представлены результаты обследования пациентов с ДВКЛ, а также

Таблица 2. Концентрация BNP у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой и застойной сердечной недостаточностью

Пациенты	BNP, пкг/мл	
	до ПХТ	после ПХТ
Пациент № 1	45	30
Пациент № 2	146	10
Контрольная группа (n = 20), M ± m	10,9 ± 8,0	
Референсные значения (по данным литературы)	0–30	

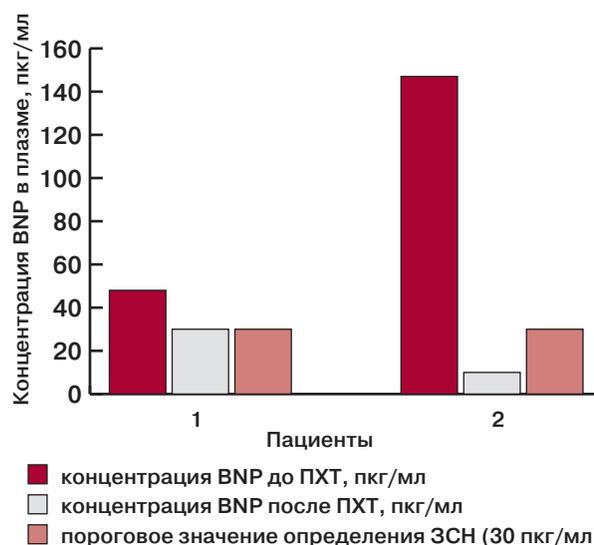


Рис. 1. Динамика концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP) до и после полихимиотерапии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой и застойной сердечной недостаточностью (ЗСН)

лиц контрольной группы и данные из литературных источников.

На этапе предварительного обследования у 2 других пациентов с ДВКЛ (табл. 2, рис. 1) концентрация BNP плазмы превысила пороговую, т. е. составила более 30 пкг/мл. У этих 2 пациентов в анамнезе отмечены: диастолическая дисфункция левого желудочка, митральная недостаточность I степени, недостаточность трехстворчатого клапана I степени. Учитывая данные анамнеза и выявленное увеличение концентрации BNP в плазме, к курсу ПХТ был добавлен кардиопротектор.

В качестве клинического наблюдения приводим случай пациентки К., которая перенесла острый инфаркт миокарда во время 1-го курса ПХТ, включавшего антрациклиновые антибиотики. До ПХТ концентрация BNP в плазме составила 19 пкг/мл, т. е. не превышала порогового значения 30 пкг/мл, однако почти в 2 раза была выше средней концентрации BNP в плазме у лиц контрольной группы (19 vs 10,9 пкг/мл). После перенесенного инфаркта миокарда, подтвержденного данными ЭКГ, больной продолжена ПХТ с добавлением кардиопротектора. Результаты представлены на рис. 2. Исследование концентрации BNP у пациентки К. выполнялось до начала ПХТ и через 3 мес. после ее окончания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрация BNP в крови находится в прямой зависимости от выраженности левожелудочковой недостаточ-



Рис. 2. Динамика концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP) у больной К., перенесшей острый инфаркт миокарда во время 1-го курса полихимиотерапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы

ности. Контрольным уровнем BNP, свидетельствующим об отсутствии левожелудочковой недостаточности, считается 30 пкг/мл. Однако в нашем исследовании в контрольной группе доноров ($n = 20$) средняя концентрация BNP составила $10,9 \pm 8,0$ пкг/мл, что существенно ниже величины 30 пкг/мл, принятой как пороговая (Biosite Incorporated, Triage BNP for Access Immunoassay system, 2003), которая позволяет выявлять застойную хроническую сердечную недостаточность.

При обследовании 10 больных ДВКЛ только у 2 пациентов (без учета случая с развитием острого инфаркта миокарда во время 1-го курса ПХТ) выявлена повышенная концентрация BNP в крови. В одном случае (№ 1) концентрация BNP в 4,1 раза превышала контрольный уровень и в 1,5 раза пороговую концентрацию (30 пкг/мл) еще до начала ПХТ в период первичного обследования. В другом случае (№ 2) выявлено значительно более выраженное увеличение BNP в крови, в 13,4 раза превышающее средний контрольный уровень и в 4,9 раза — пороговый еще на этапе первичного обследования, т. е. до начала противоопухолевого лечения. Лабораторный контроль уровня BNP в крови показал динамику снижения его концентрации через 3 мес. после ПХТ (см. рис. 1). Выраженность снижения концентрации BNP в первом и втором наблюдениях различается и требует дополнительных исследований для трактовки полученных результатов. После проведения полихимиотерапии с добавлением кардиопротекторов концентрация BNP у пациентов с левожелудочковой сердечной недостаточностью снижалась. Возможно, это связано с недиагностированным опухолевым поражением миокарда при ДВКЛ, что и стало причиной развития левожелудочковой недостаточности.

Интересным представляется клиническое наблюдение больной с острым инфарктом миокарда, диагностированным во время курса ПХТ (см. рис. 2). Больная поступила в стационар в плановом порядке для лечения ДВКЛ. В анамнезе больной — ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, гипертоническая болезнь. ПХТ проводилась по про-

грамме mNHL-BFM-90. Концентрация BNP до ПХТ составила 19 пкг/мл — почти в 2 раза больше, чем в контрольной группе (10,9 пкг/мл), но не превышала порогового значения (30 пкг/мл). После первого блока ПХТ, включавшего антрациклины, у больной последовательно развились два острых инфаркта миокарда. По-видимому, этого можно было избежать, если бы одновременно с программой интенсивной блоковой ПХТ назначить кардиопротекторы. Последние предотвращают повреждающее действие препаратов антрациклинового ряда на миокард за счет блока свободных радикалов.

Можно заключить, что повышение концентрации BNP в крови служит основанием для более детального изучения анамнеза пациента и сопутствующих, в т. ч. кардиологических, заболеваний для своевременного назначения кардиопротекторов.

ВЫВОДЫ

1. При ДВКЛ больные из группы риска развития сердечной недостаточности могут быть выявлены по результатам исследования концентрации мозгового натрийуретического пептида (brain natrium uretic peptide — BNP) в плазме.

2. После проведения ПХТ концентрация BNP в плазме у больных ДВКЛ снижается.

3. Средняя концентрация BNP в крови здоровых лиц составила $10,9 \pm 8,0$ пкг/мл, что значительно ниже величины, принятой как пороговая (30 пкг/мл) для выявления застойной левожелудочковой недостаточности.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы статьи выражают благодарность д-ру мед. наук Евгению Евгеньевичу Звонкову и врачу Анне Константиновне Морозовой за информационную поддержку.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозова А.К., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М. и др. Первый опыт применения модифицированной программы NHL-BFM-90 при лечении первичной диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы костей и мягких тканей с факторами неблагоприятного прогноза. Тер. арх. 2009; 7: 61–5.
- [Morozova A.K., Zvonkov Ye.Ye., Kremetskaya A.M., et al. Initial experience with using modified NHL-BFM-90 program in management of primary diffuse large B-cell lymphosarcoma of bones and soft tissues with unfavorable prognostic factors. Ter. arkh. 2009; 7: 61–5. (In Russ.)].
2. Myers C. The Role of Iron in Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. Sem. Oncol. 1998; 25(4 Suppl. 10): 10–4.
3. Орел Н.Ф. Кардиотоксичность антрациклинов: возможности преодоления. Совр. онкол. 2004; 3: 121–4.
- [Orel N.F. Cardiotoxicity of anthracyclines: potential overcoming. Sovr. onkol. 2004; 3: 121–4. (In Russ.)].
4. Bhardwaj A., Rehman S.U., Mohammed A. et al. Design and methods of the Pro-B Type Natriuretic peptide outpatient tailored chronic heart failure therapy (PROTECT) Study. Am. Heart J. 2010; 159: 532–8.e1.
5. Maisel A.S., Krishnaswamy P., Nowak R.M. et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N. Engl. J. Med. 2002; 347: 161–7.
6. Sadanandan S., Cannon C.P., Chekuri K. et al. Association of elevated B-type natriuretic peptide levels with angiographic findings among patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 44: 564–8.

7. Елисеев О.М. Натрийуретические пептиды: эволюция знаний. Тер. арх. 2003; 9: 40–5.

[Yeliseyev O.M. Natriuretic peptides: knowledge evolution. Ter. arkh. 2003; 9: 40–5. (In Russ.)].

8. Gackowska A., Isnarda R., Golmardc J.-L. et al. Comparison of echocardiography and plasma B-type natriuretic peptide for monitoring the response to treatment in acute heart failure. Eur. Heart J. 2004; 25: 1788–96.

9. Days J., Lehman R., Glasziou P. The Role of BNP Testing in Heart Failure. Am. Fam. Phys. 2006; 74(11): 1893–900.

10. Harrison A., Morrison L.K., Krishnaswamy P. et al. B-Type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. Ann. Emerg. Med. 2002; 39: 131–8.

11. Laya F.S., Arab D., Joyal D. et al. The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 45: 1900–2.

М.О. Егорова — доктор медицинских наук, профессор кафедры, руководитель лаборатории клинической биохимии

Е.Н. Комолова — ординатор клинической лабораторной диагностики

С.Е. Самсонова — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии

Адрес для переписки: М.О. Егорова, 125167, Новый Зыковский пр., д. 4а, Москва, Российская Федерация, тел.: +7 (495) 61221230, e-mail: maregor07@mail.ru