

Вплив терапії аторвастатином на плазмові біологічні маркери та кардіоваскулярний ризик у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкоїмію в ремісії

Б. Б. Самура

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – визначення впливу аторвастатину на плазмові біологічні маркери та кардіоваскулярний ризик у пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкоїмією в ремісії.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 157 пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкоїмією в частковій або повній ремісії. Аторвастатин у дозі 20 мг на добу ($n = 50$) і 40 мг на добу ($n = 18$) призначали хворим у зв'язку з гіперхолестеринемією, дисліпідемією за наявності факторів ризику ішемічної хвороби серця. Плазмовий рівень галектину-3, VE-кадгерину, VEGF-1, CD40L, NT-proBNP, інтерлейкіну-6 визначали за допомогою імуносорбентного методу на момент залучення в дослідження та через 1 рік спостереження. Виникнення кардіоваскулярних подій оцінювали протягом 3 років спостереження.

Результати. Зафіксували 170 кардіоваскулярних подій у 68 пацієнтів (43,3 %): 12 смертей унаслідок кардіоваскулярних причин, 17 життєво небезпечних аритмій, 36 ішемічних подій, 9 інсультів, 38 випадків декомпенсації хронічної серцевої недостатності, 58 госпіталізацій, що пов'язані з кардіоваскулярними причинами. Пацієнтів поділили на групи залежно від приймання аторвастатину. На момент залучення в дослідження значення біологічних маркерів вірогідно не відрізнялись між групами пацієнтів. Через 1 рік спостереження вірогідність у динаміці значень галектину-3 ($8,86 \pm 5,62$ нг/мл і $16,74 \pm 8,52$ нг/мл; $p = 0,035$), VE-кадгерину ($0,76 \pm 0,64$ нг/мл і $2,19 \pm 1,66$ нг/мл; $p = 0,046$) досягнута тільки у групі хворих, які не отримували аторвастатин. Не встановили вірогідну різницю значень VEGF-1, ІЛ-6, sCD40L, NT-proBNP у досліджуваних групах протягом спостереження. Призначення аторвастатину асоціювалося зі зниженням кумулятивної вірогідності виникнення кардіоваскулярних подій протягом 3 років із раннім розмежуванням виникнення подій між двома групами пацієнтів (log-rank тест, $\chi^2 = 11,775$, $p = 0,001$). Кумулятивна вірогідність виникнення кардіоваскулярних подій протягом першого року спостереження була меншою при призначенні аторвастатину в дозі 40 мг на добу порівняно з аторвастатином у дозі 20 мг на добу (log-rank тест, $\chi^2 = 6,147$, $p = 0,013$).

Висновки. Серед пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкоїмією в ремісії значення галектину-3 і VE-кадгерину асоціюються зі збільшенням ризику виникнення кардіоваскулярних подій протягом 3 років спостереження. Аторвастатин запобігає збільшенню вмісту циркулюючих маркерів ангиогенезу та зменшує ризик кардіоваскулярних подій у цій групі пацієнтів.

Ключові слова:

біологічні маркери, хронічна лімфоцитарна лейкоїмія, кардіоваскулярні події, аторвастатин.

Запорізький медичний журнал.

– 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 21–26

DOI:

10.14739/2310-1210.2019.1.155793

E-mail:

samura@ukr.net

Влияние терапии аторвастатином на плазменные биологические маркеры и кардиоваскулярный риск у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкоимией в ремиссии

Б. Б. Самура

Цель работы – определение влияния аторвастатина на плазменные биологические маркеры и кардиоваскулярный риск у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкоимией в ремиссии.

Материалы и методы. В исследование включены 157 пациентов с хронической лимфоцитарной лейкоимией в частичной или полной ремиссии. Аторвастатин в дозе 20 мг и 40 мг в сутки назначали больным в связи с гиперхолестеринемией, дислипидемией, при наличии факторов риска ишемической болезни сердца. Плазменный уровень галектина-3, VE-кадгерина, VEGF-1, sCD40L, NT-proBNP, интерлейкина-6 определяли с помощью иммуносорбентного метода на момент включения в исследование и через 1 год наблюдения. Возникновение кардиоваскулярных событий оценивали на протяжении 3 лет наблюдения.

Результаты. Зафиксировали 170 кардиоваскулярных событий у 68 пациентов (43,3 %): 12 смертей вследствие кардиоваскулярных причин, 17 жизнеопасных аритмий, 36 ишемических событий, 9 инсультов, 38 случаев декомпенсации хронической сердечной недостаточности, 58 госпитализаций, связанных с кардиоваскулярными причинами. Пациентов поделили на группы в зависимости от приема аторвастатина. На момент включения в исследование значения биологических маркеров достоверно не отличались в группах пациентов. Через 1 год наблюдения достоверность в динамике значений галектина-3 ($8,86 \pm 5,62$ нг/мл и $16,74 \pm 8,52$ нг/мл; $p = 0,035$), VE-кадгерина ($0,76 \pm 0,64$ нг/мл и $2,19 \pm 1,66$ нг/мл; $p = 0,046$) достигнута только в группе пациентов, которые не получали аторвастатин. Не установлена достоверная разница значений VEGF-1, ІЛ-6, sCD40L, NT-proBNP в исследуемых группах на протяжении исследования. Назначение аторвастатина ассоциировалось со снижением кумулятивной вероятности возникновения кардиоваскулярных событий на протяжении 3 лет с ранним разграничением возникновения событий между двумя группами пациентов (log-rank тест, $\chi^2 = 11,775$, $p = 0,001$). Кумулятивная вероятность возникновения кардиоваскулярных событий на протяжении первого года наблюдения была меньше при назначении аторвастатина в дозе 40 мг в сутки в сравнении с аторвастатином в дозе 20 мг в сутки (log-rank тест, $\chi^2 = 6,147$, $p = 0,013$).

Выводы. У пациентов с хронической лимфоцитарной лейкоимией в ремиссии ключевые биомаркеры ангиогенеза галектин-3 и VE-кадгерин ассоциируются с увеличением риска возникновения кардиоваскулярных событий на протяжении 3 лет наблюдения. Аторвастатин предотвращает увеличение биомаркеров ангиогенеза и уменьшает риск кардиоваскулярных событий в этой группе пациентов.

Ключевые слова:

биологические маркеры, хроническая лимфоцитарная лейкоимия, кардиоваскулярные события, аторвастатин.

Запорожский медицинский журнал.

– 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 21–26

Key words:
biomarkers,
chronic lymphocytic
leukemia,
cardiovascular
diseases,
atorvastatin.

Zaporozhye
medical journal
2019; 21 (1), 21–26

Influence of atorvastatin therapy on biological markers and cardiovascular risk in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission

B. B. Samura

Purpose – to assess the impact of atorvastatin on plasma biomarkers and cardiovascular risk in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission.

Materials and methods. A total of 157 subjects with chronic lymphocytic leukemia in complete or partial remission were enrolled in the study. Atorvastatin at doses 20 mg/d and 40 mg/d were prescribed for patients with hypercholesterolemia, dyslipidemia and risk factors for coronary artery disease. Blood samples were collected for measurements of biomarkers such as galectin-3, VE-cadherin, VEGF-1, sCD40L, NT-proBNP and interleukin-6 by ELISA method at the time of inclusion into the study and after a 1-year follow-up. Cardiovascular events occurrence was assessed throughout a 3-year follow-up.

Results. There were 170 clinical events occurred in 68 patients (43.3 %) within the follow-up, with the following distribution: 12 cardiovascular deaths, 17 life-threatening arrhythmias, 36 cardiac ischemic events, 9 strokes, 38 cases of chronic heart failure decompensation, and 58 hospital admissions for cardiovascular reasons.

Patients were divided into two groups depending on the atorvastatin treatment. There were no differences in baseline levels of biomarkers between groups. Significant differences were observed in levels of galectin-3 (8.86 ± 5.62 ng/ml vs 16.74 ± 8.52 ng/ml; $P = 0.035$), VE-cadherin (0.76 ± 0.64 ng/ml vs 2.19 ± 1.66 ng/ml; $P = 0.046$) only in the group without atorvastatin treatment in the 1-year follow-up. Significant differences in levels of VEGF-1, IL-6, sCD40L, NT-proBNP were not revealed between groups during observation time.

Atorvastatin treatment was associated with decreased cumulative cardiovascular event incidence with early differences in their occurrence between groups during the 3-year follow-up (log-rank test, $\chi^2 = 11.775$, $P = 0.001$). Event-free survival were better in patients treated with atorvastatin 40 mg/d in comparison to patients treated with atorvastatin 20 mg/d (log-rank test, $\chi^2 = 6.147$, $P = 0.013$) during the first year of follow-up.

Conclusions. Among patients with chronic lymphocytic leukemia in remission, the key biomarkers of angiogenesis such as galectin-3 and VE-cadherin are associated with increased risk of cardiovascular events within 3-year follow up. Atorvastatin prevents an increase in angiogenesis biomarkers and reduces risk of cardiovascular events in this group of patients.

Успіхи сучасної терапії хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ) за останні десятиріччя сприяли значному подовженню безрецидивного виживання та загального виживання, на тлі чого серед причин смерті та зниження якості життя збільшується значення патологічних станів, які безпосередньо не пов'язані з прогресуванням ХЛЛ [2,6].

Кардіоваскулярні події є обмежувальним фактором у лікуванні онкогематологічних захворювань, зокрема ХЛЛ у зв'язку зі зниженням якості життя, збільшенням ризику кардіоваскулярної смерті в пацієнтів, які вижили після лікування основного захворювання [1]. Відкритим залишається питання щодо чутливих і специфічних маркерів для прогнозу кардіоваскулярних подій та оцінювання результатів лікування [4,9,14]. Найбільш реальними кандидатами для оцінювання індивідуального ризику виникнення несприятливих подій є галектин-3; VE-кадгерин, VEGF-1, sCD40L, NT-proBNP, інтерлейкін-6.

Галектин-3 є інтерстиціальним комплексним протеїном, який є медіатором кардіального фібриногенезу [11]. Підвищений рівень галектину-3 вказує на гірший прогноз виживання при багатьох онкологічних захворюваннях, включаючи лейкемію та лімфому [3]. Порівняно з іншими біомаркерами (N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP)) галектин-3 має переваги, як-от більшу стабільність і меншу залежність від гемодинамічних показників [5].

До ключових регуляторів росту судин належать кадгерини [7], які є сімейством трансмембранних рецепторів міжклітинної взаємодії. Експресія VE-кадгерину в ендотеліальних клітинах, гладеньком'язових клітинах і періцитах артеріальної стінки збільшується при атеросклерозі та неонатогенезі [10]. Збільшення рівня циркулюючого VE-кадгерину виявлено при онко-

гематологічних захворюваннях, включаючи множинну мієлому та лімфому [9,14].

Судинний ендотеліальний фактор росту першого типу (VEGF-1) є мультифункціональним цитокином із потужним потенціалом стимуляції ангіогенезу та мітогенним впливом на ендотеліальні клітини. Встановлено, що гладеньком'язові клітини, які локалізовані безпосередньо під атеросклеротичним пошкодженням, завдяки стимулювальній дії ліпідів артеріальної стінки можуть бути джерелом VEGF-1. Крім того, поліморфонуклеарні нейтрофіли, що інфільтрують атеросклеротичні бляшки, здатні виробляти VEGF-1. У доступній фаховій літературі є поодинокі дослідження ролі VEGF-1 у виникненні кардіоваскулярних подій [15].

Інтерлейкіни можуть мати прогностичні властивості у хворих на ХЛЛ. У пацієнтів із ХЛЛ рівень ІЛ-6 із віком зростає більше, ніж у здорових осіб. ІЛ-6 впливає на функцію серця багатьма шляхами, включаючи апоптоз кардіоміоцитів. Плазмовий рівень ІЛ-6 є маркером, який корелює з прогресією та кардіальною смертю в пацієнтів із ХСН [8]. Значення ІЛ-6 у прогнозуванні кардіоваскулярних подій у пацієнтів із лімфопроліферативними захворюваннями (ЛПЗ) не визначено.

Рецептори CD40 і розчинний CD40 ліганд (sCD40L) беруть участь у розвитку атеротромботичних подій, процесах запалення та тромбозу. За наявності ендотеліоцитів асоційований із тромбоцитами sCD40L індукуює експресію молекул адгезії, вивільнення цитокинів запалення, в тому числі ІЛ-6 і генерує розчинні фрагменти sCD40L. Підвищення рівня sCD40L виявили при багатьох захворюваннях судин, включаючи артеріальну гіпертензію, нестабільну стенокардію, діабетичну ангіопатію. У пацієнтів із гострим інфарктом міокарда підвищений рівень sCD40L асоціюється з порушенням

перфузії та пошкодженням міокарда, кардіоваскулярними подіями [13]. sCD40L відіграє важливу роль в атерогенезі та дестабілізації атеросклеротичної бляшки, хоча прогностична цінність sCD40L доволі суперечлива.

Корекції серцево-судинних порушень у хворих на онкологічні захворювання, які отримують хіміотерапію, присвячено велику кількість досліджень. Однак залишається відкритим питання щодо запобігання та ефективного лікування серцево-судинних подій після досягнення ремісії ЛПЗ.

На підставі великої кількості досліджень для запобігання атеросклерозу та ішемічної хвороби серця широко застосовуються статини [12]. Сприятливі властивості статинів виявляються і в пацієнтів із нормальним рівнем холестерину. *In vitro* статини пригнічують проліферацію гладеньком'язових клітин судин та ендотеліальних клітин. Аторвастатин пригнічує VEGF-1-індуковану стимуляцію АПФ, що може мати додаткові сприятливі ефекти статинів у запобіганні та лікуванні кардіоваскулярних захворювань. Суперечливими є відомості про застосування статинів при онкологічній патології. Недостатньо даних щодо доцільності застосування статинів у хворих на ХЛЛ.

Незважаючи на різноманіття підходів до запобігання та лікування кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ, їх перебіг залишається несприятливим.

Мета роботи

Визначення впливу аторвастатину на плазмові біологічні маркери та кардіоваскулярний ризик у пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією в ремісії.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 157 пацієнтів після досягнення повної або часткової відповіді на лікування ХЛЛ, період спостереження становив 3 роки. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз і стадіювання ХЛЛ визначали за клінічними протоколами. За клінічними протоколами пацієнти отримали курси хіміотерапії за програмами FC (флударабін, циклофосфамід), FC-R (флударабін, циклофосфамід, ритуксимаб), CHOP-R (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин, метилпреднізолон, ритуксимаб), CHOP (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин, метилпреднізолон), mini-CHOP (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин, метилпреднізолон), COP (циклофосфамід, вінкрисдин, метилпреднізолон), BR (бендамустан, ритуксимаб). У всіх пацієнтів була досягнена часткова або повна відповідь на лікування, що дало змогу припинити активне лікування.

Аторвастатин у дозі 20 мг і 40 мг на добу призначений хворим у зв'язку з гіперхолестеринемією, дисліпідемією, за наявності факторів ризику ішемічної хвороби серця для зниження сумарного ризику смерті, інфаркту міокарда, інсульту, повторних госпіталізацій із приводу стенокардії. Курс лікування аторвастатином подовжений до всього періоду спостереження за наявності згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Усім пацієнтам виконали загальноклінічні дослідження, здійснили забір крові. Під час обстеження пацієнтів

дотримувалися всіх вимог, що ставлять до клінічних досліджень відповідно до Гельсінської декларації прав людини, Конференції з гармонізації належної клінічної практики (GCP-ICH). На момент залучення в дослідження та через 1 рік спостереження визначали рівень галектину-3, використовуючи набір реактивів фірми eBioscience (Human Galectin-3 Platinum ELISA BMS279/2), рівень sVE-кадгерину – за допомогою наборів реактивів фірми eBioscience (Human sVE-cadherin Platinum ELISA BMS213/2), рівень інтерлейкіну-6 – наборів реактивів фірми eBioscience (Human IL-6 High Sensitivity ELISA BMS213HS), рівень sCD40L – наборів реактивів фірми eBioscience (Human sCD40L Platinum ELISA BMS293), рівень VEGF-1 – наборів реактивів фірми Invitrogen (Human VEGF-1 ELISA LOT1097511A), рівень NT-pro-BNP – набору реактивів фірми Biomedica Slovakia (CAT.NO.SK-1204).

Протягом 3 років після залучення в дослідження фіксували кардіоваскулярні події: інсульт, транзиторну ішемічну атаку, інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, смерть унаслідок кардіоваскулярних причин, смерть унаслідок некардіоваскулярних причин, госпіталізації, що пов'язані з кардіоваскулярними подіями, вперше виявлену хронічну серцеву недостатність. Уперше виявлені інсульти, що підтверджені комп'ютерною томографією.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми SPSS для Windows v. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Результати

Зафіксували 170 кардіоваскулярних подій у 68 пацієнтів (43,3 %): 12 смертей унаслідок кардіоваскулярних причин, 17 життєво небезпечних аритмій, 36 ішемічних подій, 9 інсультів, 38 випадків декомпенсації хронічної серцевої недостатності, 58 госпіталізацій, що пов'язані з кардіоваскулярними причинами.

Зі 157 хворих на ХЛЛ, які залучені в дослідження, 50 пацієнтів отримували аторвастатин у дозі 20 мг один раз на добу per os, 18 хворих отримували аторвастатин у дозі 40 мг один раз на добу per os. З'ясовано, що група пацієнтів, які отримували аторвастатин, за віком і статтю майже не відрізнялася від групи пацієнтів, які не отримували аторвастатин. Статистична розбіжність виявлена тільки серед хворих молодших ніж 45 років між групою пацієнтів без аторвастатину та групою пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу, що пов'язано з призначенням аторвастатину тільки в дозі 20 мг у цій віковій групі.

Дещо відрізнялися показники ліпідного профілю між групами пацієнтів, які приймали аторвастатин, і хворими, які не лікувалися статинами, але статистично вищі значення досягнуті тільки за рівнем тригліцеридів ($p = 0,027$), що пов'язано з більшою кількістю пацієнтів із гіперліпідемією в групі лікування аторвастатином. Частіше діагностували гіперхолестеринемію у хворих, які отримували аторвастатин, особливо в добовій дозі 40 мг, що пов'язано з частішою необхідністю призначення високих доз аторвастатину хворим на гіперліпідемію. Статистично не відрізнялись групи хворих за наявністю антрациклінів у схемах лікування та їхньою кумулятивною дозою.

Таблиця 1. Біологічні маркери у хворих із ремісією ХЛЛ залежно від приймання аторвастатину

Показники	Хворі на ХЛЛ без терапії статинами (n = 89)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин (n = 68)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу (n = 50)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу (n = 18)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₁₋₄	p ₃₋₄
Галектин-3, нг/мл								
Візит 1	8,86 ± 5,62	7,40 ± 4,80	7,16 ± 5,04	8,08 ± 4,10	0,094	0,079	0,517	0,456
Візит 2	16,74 ± 8,52	7,57 ± 6,19	7,72 ± 5,51	7,34 ± 8,01	0,021	0,028	0,106	0,982
p ₁₋₂	0,035	0,952	0,979	0,866				
VE-кадгерин, нг/мл								
Візит 1	0,76 ± 0,64	0,58 ± 0,57	0,57 ± 0,57	0,58 ± 0,57	0,103	0,126	0,330	0,948
Візит 2	2,19 ± 1,66	0,57 ± 0,27	0,48 ± 0,14	0,69 ± 0,39	0,028	0,023	0,040	0,379
p ₁₋₂	0,046	0,928	0,411	0,693				
VEGF-1, пг/мл								
Візит 1	57,66 ± 54,62	69,83 ± 58,84	70,78 ± 59,12	67,38 ± 59,95	0,237	0,252	0,559	0,848
Візит 2	61,35 ± 38,85	78,05 ± 44,21	74,54 ± 43,65	83,31 ± 51,25	0,407	0,570	0,485	0,789
p ₁₋₂	0,814	0,615	0,856	0,613				
ІЛ-6, пг/мл								
Візит 1	2,14 ± 2,27	1,51 ± 1,16	1,37 ± 1,01	1,89 ± 1,47	0,043	0,015	0,597	0,206
Візит 2	3,44 ± 3,83	1,63 ± 0,92	1,85 ± 0,88	1,31 ± 1,00	0,230	0,289	0,17	0,414
p ₁₋₂	0,375	0,710	0,264	0,379				
sCD40L, нг/мл								
Візит 1	3,52 ± 2,54	3,13 ± 1,85	3,20 ± 1,88	2,95 ± 1,79	0,307	0,435	0,281	0,623
Візит 2	3,44 ± 4,47	3,04 ± 3,57	1,94 ± 2,89	4,70 ± 4,27	0,844	0,463	0,650	0,311
p ₁₋₂	0,961	0,940	0,341	0,476				
NT-proBNP, фмоль/мл								
Візит 1	17,67 ± 16,18	15,17 ± 10,10	15,46 ± 11,13	14,22 ± 6,04	0,349	0,449	0,234	0,638
Візит 2	12,79 ± 13,70	14,44 ± 16,64	15,09 ± 21,64	13,47 ± 6,93	0,826	0,828	0,915	0,870
p ₁₋₂	0,410	0,897	0,968	0,856				

Таблиця 2. Кардіоваскулярні події, які виникли в пацієнтів із ремісією ХЛЛ протягом 3 років спостереження

Кардіоваскулярні події	Хворі на ХЛЛ без терапії статинами (n = 89)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин (n = 68)	Усі хворі на ХЛЛ (n = 157)	p ₁₋₂
Смерть унаслідок кардіоваскулярної причини, n	9	3	12	0,183
Життєво небезпечні аритмії, n	12	5	17	0,221
Гострий коронарний синдром, n	21	15	36	0,820
Інсульти головного мозку, n	7	2	9	0,188
Декомпенсація ХСН, n	29	9	38	0,005
Госпіталізація внаслідок кардіоваскулярних причин, n	36	22	58	0,298
Усього, n	114	56	170	

Таблиця 3. Клінічні та біохімічні побічні ефекти аторвастатину у хворих із ремісією ХЛЛ

Побічні дії	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу (n = 50)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу (n = 18)	Усього (n = 68)	p ₁₋₂
Міопатія, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Рабдоміоліз, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Креатинкіназа >1 × ВРН, n (%)	0 (0)	1 (5,5 %)	1 (1,5 %)	0,093
Креатинкіназа >5 × ВРН, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
АСТ >1 × ВРН, n (%)	2 (4 %)	2 (11,1 %)	6 (8,8)	0,272
АСТ >3 × ВРН, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
АЛТ >1 × ВРН, n (%)	2 (4 %)	3 (16,7%)	5 (7,4)	0,077
АЛТ >3 × ВРН, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Креатинін > ВРН, n (%)	1 (2 %)	1 (5,6 %)	2 (2,9)	0,444

Значення біологічних маркерів із ремісією ХЛЛ статистично не відрізнялись у групах на момент залучення в дослідження (табл. 1).

Через 1 рік спостереження статистична динаміка середніх значень галектину-3 досягнута тільки у групі хворих, які не отримували лікування статинами (p = 0,035). Порівнюючи рівні галектину-3 у групі хворих, які не отримували статини, виявили статистичну різницю як із групою хворих, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг (p = 0,028), так і загалом із групою пацієнтів, які отримували аторвастатин (p = 0,021), через 1 рік спостереження,

що вказує на вірогідність впливу аторвастатину на рівень галектину-3.

Статистично значуще збільшення середніх значень VE-кадгерину через 1 рік досягнуто тільки у групі хворих, які не отримували лікування статинами (p = 0,046). Під час порівняння рівнів VE-кадгерину групи хворих, які не отримували статини, виявили статистичну різницю з показником пацієнтів, які отримували аторвастатин у добовій дозі 20 мг (p = 0,023), 40 мг (p = 0,040), а також загалом із групою хворих, які отримували аторвастатин (p = 0,028), через 1 рік спостереження.

Через 1 рік спостереження не виявили статистичну різницю середніх значень VEGF-1, ІЛ-6, sCD40L, NT-proBNP між групами хворих із ремісією ХЛЛ.

Отже, серед біологічних маркерів статистичні відмінності середніх значень між групами хворих протягом спостереження виявили тільки для галектину-3 і VE-кадгерину.

Виконали аналіз виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ залежно від приймання аторвастатину (табл. 2). За загальною кількістю випадків групи були зіставні та статистично розрізнялись тільки за кількістю випадків декомпенсації ХСН.

Як показано на рис. 1, характер виникнення кардіоваскулярних подій суттєво відрізнявся у групах хворих згідно з кривою Каплана–Мейєра (log-rank тест, $\chi^2 = 11,775$, $p = 0,001$). Призначення аторвастатину асоціювалося зі зниженням кумулятивної вірогідності виникнення кардіоваскулярних подій протягом 3 років із раннім розмежуванням виникнення подій між двома групами пацієнтів.

Виконали аналіз виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ у ранжованих дозах аторвастатину 20 мг на добу та 40 мг аторвастатину на добу. Як показано на рис. 2, характер виникнення кардіоваскулярних подій суттєво не відрізнявся у групах хворих згідно з кривою Каплана–Мейєра (log-rank тест, $\chi^2 < 0,001$, $p = 0,996$) протягом 3 років спостереження. Призначення аторвастатину в дозі 40 мг супроводжувалося меншою кумулятивною вірогідністю виникнення кардіоваскулярних подій протягом першого року спостереження (log-rank тест, $\chi^2 = 6,147$, $p = 0,013$).

Можливо, у зв'язку з відносно невеликою кількістю хворих, які отримували аторвастатин, не виявили переваги призначення аторвастатину в добовій дозі 40 мг порівняно з аторвастатином у дозі 20 мг на добу щодо зниження кумулятивної вірогідності виникнення кардіоваскулярних подій протягом 3 років.

Обговорення

Серед біологічних маркерів виявлені статистичні відмінності середніх значень за групами хворих протягом спостереження. Визначили збільшення у плазмі галектину-3 ($p = 0,035$), VE-кадгерину ($p = 0,046$) тільки у групі хворих, які не отримували гіполіпідемічне лікування, що свідчить про стримувальний вплив аторвастатину щодо зростання маркерів екстрацелюлярного матриксу і може бути визначено як плейотропні ефекти статинів. Рівень таких маркерів біомеханічного стресу та запалення, як VEGF-1, ІЛ-6, sCD40L, NT-proBNP, суттєво не залежав від призначення аторвастатину, що вказує на відсутність прямого впливу статинів на ці біологічні речовини.

Призначення аторвастатину асоціювалося зі зниженням кумулятивної вірогідності виникнення кардіоваскулярних подій протягом 3 років із раннім розмежуванням виникнення подій між двома групами пацієнтів. Хоча призначення аторвастатину в дозі 40 мг супроводжувалося меншою кумулятивною вірогідністю виникнення кардіоваскулярних подій протягом першого року спостереження, характер виникнення кардіоваскулярних подій суттєво не відрізнявся у групах хворих, які

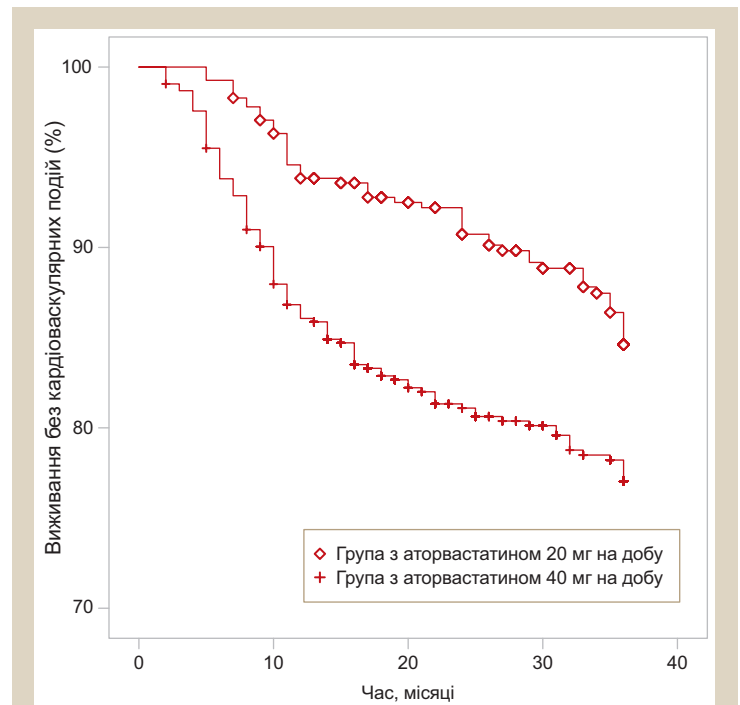


Рис. 1. Крива Каплана–Мейєра виживання без кардіоваскулярних подій хворих на ХЛЛ у групі з аторвастатином і у групі без нього.

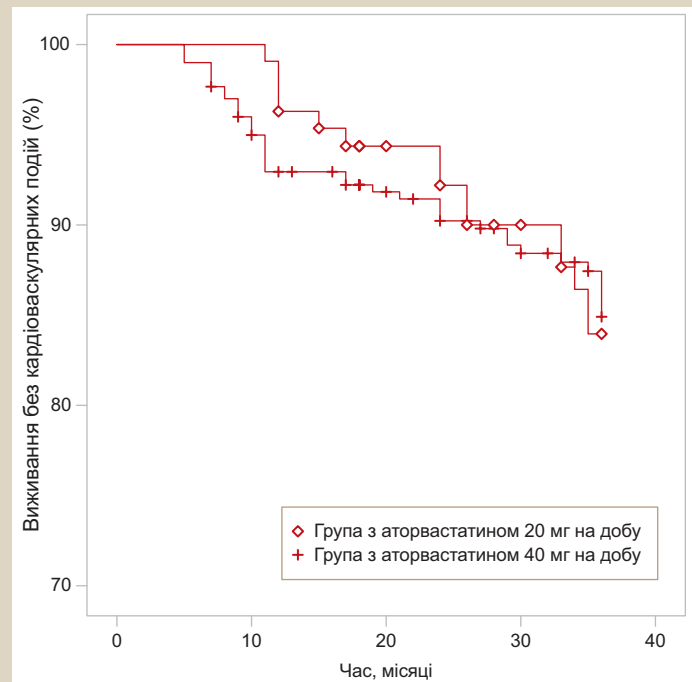


Рис. 2. Крива Каплана–Мейєра виживання без кардіоваскулярних подій хворих на ХЛЛ у групі з аторвастатином 20 мг на добу і у групі з аторвастатином 40 мг на добу.

отримували аторвастатин у ранжованих дозах, протягом 3 років спостереження, що свідчить про збільшення ролі традиційних факторів ризику, безпосередньо не пов'язаних із дією аторвастатину.

Відсутність суттєвих переваг призначення аторвастатину в добовій дозі 40 мг порівняно з аторвастатином у дозі 20 мг на добу щодо зниження кумулятивної вірогідності виникнення кардіоваскулярних подій може бути

пов'язана з відносно невеликою кількістю хворих і вказує на необхідність продовження дослідження із залученням більшої когорти пацієнтів.

Висновки

1. Збільшення значень циркулюючих галектину-3 і VE-кадгерину асоціюється з підвищенням ризику кардіоваскулярних подій.

2. Аторвастин запобігає підвищенню біомаркерів екстрацелюлярного матриксу та дозозалежно зменшує ризик виникнення кардіоваскулярних подій.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Самура Б. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб № 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Самура Б. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней № 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Samura B. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases № 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 28.08.2018

Після доопрацювання / Revised: 07.09.2018

Прийнято до друку / Accepted: 24.09.2018

Список літератури

- [1] Препараты, вызывающие или ухудшающие течение сердечной недостаточности. Обзор рекомендаций Американской ассоциации сердца / Н.Т. Ватутин, Е.В. Складная, А.Н. Шевелек и др. // Практична ангіологія. – 2017. – №1(76). – С. 52–65.
- [2] Крячок И.А. Хронический лимфолейкоз: новое в лечении. Подходы к терапии первой линии и их эволюция / И.А. Крячок // Клиническая онкология. – 2013. – №3. – С. 121–129.
- [3] Самура Б.Б. Значимость циркулирующего галектина-3 в прогнозировании кардиоваскулярных событий у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкоемией в ремиссии / Б.Б. Самура, Ю.М. Колесник, В.В. Сыволап // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6. – С. 44–47.
- [4] Целуйко В.И. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических больных / В.И. Целуйко, О.В. Радченко // Ліки України. – 2018. – №3. – С. 7–20.
- [5] Amin H.Z. Galectin-3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure / H.Z. Amin, L.Z. Amin, I.P. Wijaya // Clujul. Med. – 2017. – Vol. 90. – Issue 2. – P. 129–132.
- [6] Cancer treatment and survivorship statistics / R. Siegel, C. DeSantis, K. Virgo, et al. // *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*. – 2012. – Vol. 62. – Issue 4. – P. 220–241.
- [7] Cavallaro U. Endothelial cadherins and tumor angiogenesis / U. Cavallaro, S. Liebner, E. Dejana // *Experimental Cell Research*. – 2006. – Vol. 312. – Issue 5. – P. 659–667.
- [8] Chiorazzi N. Mechanisms of disease: Chronic lymphocytic leukemia / N. Chiorazzi, K.R. Rai, M. Ferrarini // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 352. – Issue 8. – P. 804–815.
- [9] Eissa L.A. Relevance of some serum biomarkers (E Cadherin, GAGs & MDA in patients with diffuse large B-cell lymphoma / L.A. Eissa, M.I. Esmaeel // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2008. – Vol. 21. – Issue 1. – P. 29–35.
- [10] Elevated concentration of soluble vascular endothelial cadherin is associated with coronary atherosclerosis / T. Soeki, Y. Tamura, H. Shinohara, et al. // *Circulation Journal*. – 2004. – Vol. 68. – Issue 1. – P. 1–5.
- [11] Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic

review / V.L. Thijssen, R. Heusschen, J. Caers, A.W. Griffioen // *Biochimica Et Biophysica Acta-Reviews on Cancer*. – 2015. – Vol. 1855. – Issue 2. – P. 235–247.

- [12] Garshick M. The Use of Primary Prevention Statin Therapy in Those Predisposed to Atherosclerosis / M. Garshick, J.A. Underberg // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2017. – Vol. 19. – Issue 12. – P. 48.
- [13] Hassan G.S. CD40 Ligand: A neo-inflammatory molecule in vascular diseases / G.S. Hassan, Y. Merhi, W. Mourad // *Immunobiology*. – 2012. – Vol. 217. – Issue 5. – P. 521–532.
- [14] Samura B.B. Predictive value of circulating N-Terminal ProBrain Natriuretic Protein and VE-Catherin in patients with regression of multiple myeloma / B.B. Samura // *Biological Markers and Guided Therapy*. – 2016. – Vol. 3. – Issue 1. – P. 125–132.
- [15] Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis / C.S. Melincovici, A.B. Bosca, S. Susman, et al. // *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. – 2018. – Vol. 59. – Issue 2. – P. 455–467.

References

- [1] Vatutin, N. T., Sklyanaya, E. V., Shevelek, A. N., Smirnova, M. A., E'I-Khatib, Yu. P., Gricenko, V. S., et al. (2017). Preparaty, vyzyvayushhie ili ukhudshayushchie techenie serdechnoy nedostatochnosti. Obzor rekomendacij Amerikanskoj asociacii serdca [Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure. A Scientific Statement From the American Heart Association]. *Praktychna anhiolohiya*, 1(76), 52–65. [in Russian].
- [2] Kriachok, I. A. (2013). Khronicheskij limfolejkoz: novoe v lechenii. Podhody k terapii pervoj linii i ikh e'voljuciya [Chronic lymphocytic leukemia: new in treatment Approaches to the first-line treatment and their evolution]. *Klinicheskaya onkologiya*, 3, 121–129. [in Russian].
- [3] Samura, B. B., Kolesnik, Y. M., & Syvolap, V. V. (2014). Znachimost' cirkuliruyushchego galektina-3 v prognozirovanii kardiovaskulyarnykh sobytij u pacientov s khronicheskoy limfocitarnoj lejkiemiej v remissii [Value of circulating galectin-3 for prognosis of cardiovascular events in patients with chronic lymphocytic leukemia]. *Zaporozhye medical journal*, 6, 44–47. [in Russian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.6.35662>.
- [4] Tselujko, V. I., & Radchenko, O. V. (2018). Serdechno-sosudistye zabollevaniya u onkologicheskikh bol'nykh [Cardiovascular disease in oncological patients]. *Liky Ukrainy*, 3, 7–20. [in Russian].
- [5] Amin, H. Z., Amin, L. Z., & Wijaya, I. P. (2017). Galectin-3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure. *Clujul. Med.*, 90(2), 129–132. doi: 10.15386/cjmed-751.
- [6] Siegel, R., DeSantis, C., Virgo, K., Stein, K., Mariotto, A., Smith, T., et al. (2012). Cancer treatment and survivorship statistics. *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*, 62(4), 220–241. doi: 10.3322/caac.21149.
- [7] Cavallaro, U., Liebner, S., & Dejana, E. (2006). Endothelial cadherins and tumor angiogenesis. *Experimental Cell Research*, 312(5), 659–667. doi: 10.1016/j.yexcr.2005.09.019.
- [8] Chiorazzi, N., Rai, K. R., & Ferrarini, M. (2005). Mechanisms of disease: Chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 352(8), 804–815. doi: 10.1056/NEJMra041720.
- [9] Eissa, L. A., & Esmaeel, M. I. (2008). Relevance of some serum biomarkers (E Cadherin, GAGs & MDA in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 21(1), 29–35.
- [10] Soeki, T., Tamura, Y., Shinohara, H., Sakabe, K., Onose, Y., & Fukuda, N. (2004). Elevated concentration of soluble vascular endothelial cadherin is associated with coronary atherosclerosis. *Circulation Journal*, 68(1), 1–5. doi: 10.1253/circj.68.1.
- [11] Thijssen, V. L., Heusschen, R., Caers, J., & Griffioen, A. W. (2015). Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic review. *Biochimica Et Biophysica Acta-Reviews on Cancer*, 1855(2), 235–247. doi: 10.1016/j.bbcan.2015.03.003.
- [12] Garshick, M., & Underberg, J. A. (2017). The Use of Primary Prevention Statin Therapy in Those Predisposed to Atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*, 19(12), 48. doi: 10.1007/s11883-017-0685-7.
- [13] Hassan, G. S., Merhi, Y., & Mourad, W. (2012). CD40 Ligand: A neo-inflammatory molecule in vascular diseases. *Immunobiology*, 217(5), 521–532. doi: 10.1016/j.imbio.2011.03.010.
- [14] Samura, B. B. (2016). Predictive value of circulating N-Terminal ProBrain Natriuretic Protein and VE-Catherin in patients with regression of multiple myeloma. *Biological Markers and Guided Therapy*, 1(3), 125–132. <http://dx.doi.org/10.12988/bmgt.2016.6413>.
- [15] Melincovici, C. S., Bosca, A. B., Susman, S., Marginean, M., Mihu, C., Istrate, M., et al. (2018). Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 59(2), 455–467.