

Особенности липидного профиля у больных множественной миеломой

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0005

© Е.В. Самойлова, Т.П. Миронова, И.Л. Давыдкин, А.С. Сустретов, Т.Ю. Степанова, К.В. Наумова
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара

Аннотация

В настоящее время заболеваемость и смертность по сердечно-сосудистым и онкологическим причинам самые высокие в мире. Известно, что 34,8% онкологических больных погибают от неонкологических причин. В их структуре 33% занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Также известно, что ССЗ обусловлено 15–20% летальных исходов в группе пациентов с множественной миеломой. По этой причине представляется интересным изучение факторов риска развития и/или прогрессирования ССЗ у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой (ММ) до начала и в процессе противоопухолевой терапии, на примере изучения липидного профиля в данной популяции пациентов.

Цель: оценить параметры липидного профиля у больных с ММ до начала лечения и в процессе противоопухолевой терапии по схеме VCD.

Материалы и методы. В исследование вошли 43 пациента (20 мужчин и 23 женщины, медиана возраста – 60 лет) с впервые выявленной множественной миеломой IIА стадии по Durie-Salmon в сочетании с артериальной гипертензией 1 степени, которые составили группу А. Группа В включала в себя 46 пациентов с артериальной гипертензией 1 степени.

Заключение. Для пациентов с ММ до начала противоопухолевой терапии характерна более низкая концентрация общего холестерина и липопротеидов высокой плотности относительно группы пациентов без ММ. Однако в процессе терапии по схеме VCD, включающей бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон, наблюдается увеличение всех параметров липидного профиля.

Ключевые слова: множественная миелома, липиды, противоопухолевая терапия.

Для цитирования: Самойлова Елизавета Владимировна – ORCID 0000-0002-6281-6385; Миронова Татьяна Павловна – ORCID 0000-0002-5378-5687; Давыдкин Игорь Леонидович – ORCID 0000-0003-0645-7645; Сустретов Алексей Сергеевич – ORCID 0000-0002-3021-2130. Наумова Ксения Викторовна – ORCID 0000-0003-3170-1881. Особенности липидного профиля у больных множественной миеломой. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;4(53):46–52. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0005.

Features of lipid profile in multiple myeloma patients

E.V. Samoilova, T.P. Mironova, I.L. Davydkin, A.S. Sustretov, T.Yu. Stepanova, K.V. Naumova
«Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Samara, Russia

Abstract

SAbstract

Currently, cardiovascular and oncological diseases have the highest morbidity and mortality in the world. It is known that 34.8% of cancer patients die from non-cancer causes. In their structure, 33% is occupied by cardiovascular diseases (CVD). It is also known that CVD is responsible for 15–20% of deaths in the group of patients with multiple myeloma. For this reason, it seems interesting to study the risk factors for the development and/or progression of CVD in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM) before and during anticancer therapy, using the example of studying the lipid profile in this patient population.

The aim of this study is to evaluate the parameters of the lipid profile in patients with MM before the start of treatment and during antitumor therapy according to the VCD scheme.

Materials and Methods: The study included 43 patients (20 men and 23 women, median age 60 years) with newly diagnosed Durie-Salmon stage IIA multiple myeloma in combination with grade 1 arterial hypertension, who made up group A. Group B included 46 patients with arterial hypertension of the 1st degree.

Conclusion. Patients with MM prior to anticancer therapy are characterized by lower concentrations of total cholesterol and high-density lipoproteins relative to the group of patients without MM. However, during therapy according to the VCD regimen, which includes bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone, an increase in all lipid profile parameters is observed.

Keywords: multiple myeloma, lipids, anticancer therapy.

For citation: Samoilova Elizaveta Vladimirovna – ORCID 0000-0002-6281-6385; Mironova Tatyana Pavlovna ORCID ID 0000-0002-5378-5687; Davydkin Igor Leonidovich – ORCID 0000-0003-0645-7645; Sustretov Alexey Sergeevich – ORCID 0000-0002-3021-2130. Naumova Ksenia Viktorovna – ORCID 0000-0003-3170-1881 Features of lipid profile in multiple myeloma patients. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2023;4(53):46–52. DOI: 110.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0005.

Received/Поступила: 05.06.2023

Review received/Рецензия получена: 08.08.2023

Accepted/Принята в печать: 18.10.2023

Введение

В настоящее время сердечно-сосудистые и онкологические заболевания имеют самую высокую распространенность и смертность в мире. Они тесно связаны с точки зрения многих факторов, включая факторы риска и патогенез. В 2020 году в мире от онкологических заболеваний погибло 10 млн человек. По данным А.Д. Каприна, на территории РФ в 2021 году 34,8% онкологических больных погибли от неонкологических причин [1]. В их структуре 33% занимают сердечно-сосудистые заболевания, по сведениям онкологического центра Андерсона [2]. Стоит отметить, что первый год лечения онкологических пациентов является периодом с наибольшей смертностью от сердечно-сосудистых осложнений (ССО). У пациентов с множественной миеломой (ММ) ССО развиваются уже в первые полгода от начала противоопухолевой терапии [3]. Риск сердечно-сосудистой токсичности и потребность в лечении постепенно возрастают,

если пациенты не получают меры первичной и вторичной профилактики.

Принимая во внимание теорию «множественных ударов», которая имеет решающее значение в патогенезе как онкологических, так и сердечно-сосудистых заболеваний, стоит отметить, что пациенты с ММ обладают потенциально высоким риском развития ССО.

ММ – это гематологическое злокачественное новообразование, характеризующееся наличием аномальных плазматических клеток в костном мозге, сопровождающееся деструкцией костей, повреждением почек, анемией и гиперкальциемией. Это неизлечимое заболевание, являющееся причиной порядка 20% летальных исходов в структуре гематологических злокачественных новообразований и 2% смертей от всех видов рака. Ежегодно ММ диагностируется у 588 тыс. человек во всем мире [3]. В настоящее время известно, что 15–20% летальных исходов в данной когорте пациентов обусловлены не гематологическими причинами,

а сердечно-сосудистыми [4]. Это ассоциировано со средним возрастом пациентов, который составляет 63–70 лет [5], токсическим воздействием на сердечно-сосудистую систему специфической терапии и непосредственными проявлениями ММ (гипервязкость крови, анемия, гиперкальцемиа).

Известны немногочисленные работы, демонстрирующие изменение показателей липидного профиля у пациентов с ММ по окончании противоопухолевой терапии, которое может способствовать увеличению смертности, не связанной с онкологическим процессом.

Таким образом, является актуальным изучение липидного профиля у пациентов с впервые выявленной ММ до начала и в процессе противоопухолевой терапии.

Цель: оценить параметры липидного профиля у больных с ММ до начала лечения и в процессе противоопухолевой терапии по схеме VCD.

Материалы и методы

Исследование проводилось в 2020–2021 годах. Оно было выполнено в соответствии с требованиями Good Clinical Practice и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России. У всех пациентов получено письменное информированное согласие. В исследование вошли 43 пациента (20 мужчин и 23 женщины, медиана возраста – 60 лет) с впервые выявленной ММ IIA стадии по Durie-Salmon в сочетании с артериальной гипертензией 1 степени, которые составили группу А. Наблюдение длилось 138 ± 7 дней, в течение которого были проведены 3 контрольные точки: до начала противоопухолевой терапии, после 3 курсов противоопухолевой терапии и после 6 курсов. В группу контроля вошли 46 пациентов с артериальной гипертензией 1 степени.

Критерии включения:

- пациенты с множественной миеломой IIA стадии в сочетании с артериальной гипертензией 1 степени в возрасте от 50 до 70 лет, получающие противоопухолевую терапию по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон);
- наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- множественная миелома IA стадии, IIB стадии, IIIA стадии, IIIB стадии;
- рецидивы множественной миеломы;
- вторичная артериальная гипертензия;
- артериальная гипертензия 2–3 степени;
- острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе;
- перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе;
- наличие сахарного диабета I и II типа;

- наличие атеросклероза;
- наличие хронической болезни почек C1–C5 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 гепатит В и С;
- алкоголизм, наркотическая зависимость.

Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1. Всем пациентам определяли показатели липидного профиля по общепризнанным методикам: общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ЛНП), липопротеиды высокой плотности (ЛВП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП), триглицериды на биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (производитель: Roche Diagnostics, Швейцария).

Данные, полученные в ходе клинических и инструментальных исследований, обработаны с применением статистического пакета SPSS Statistics 26.

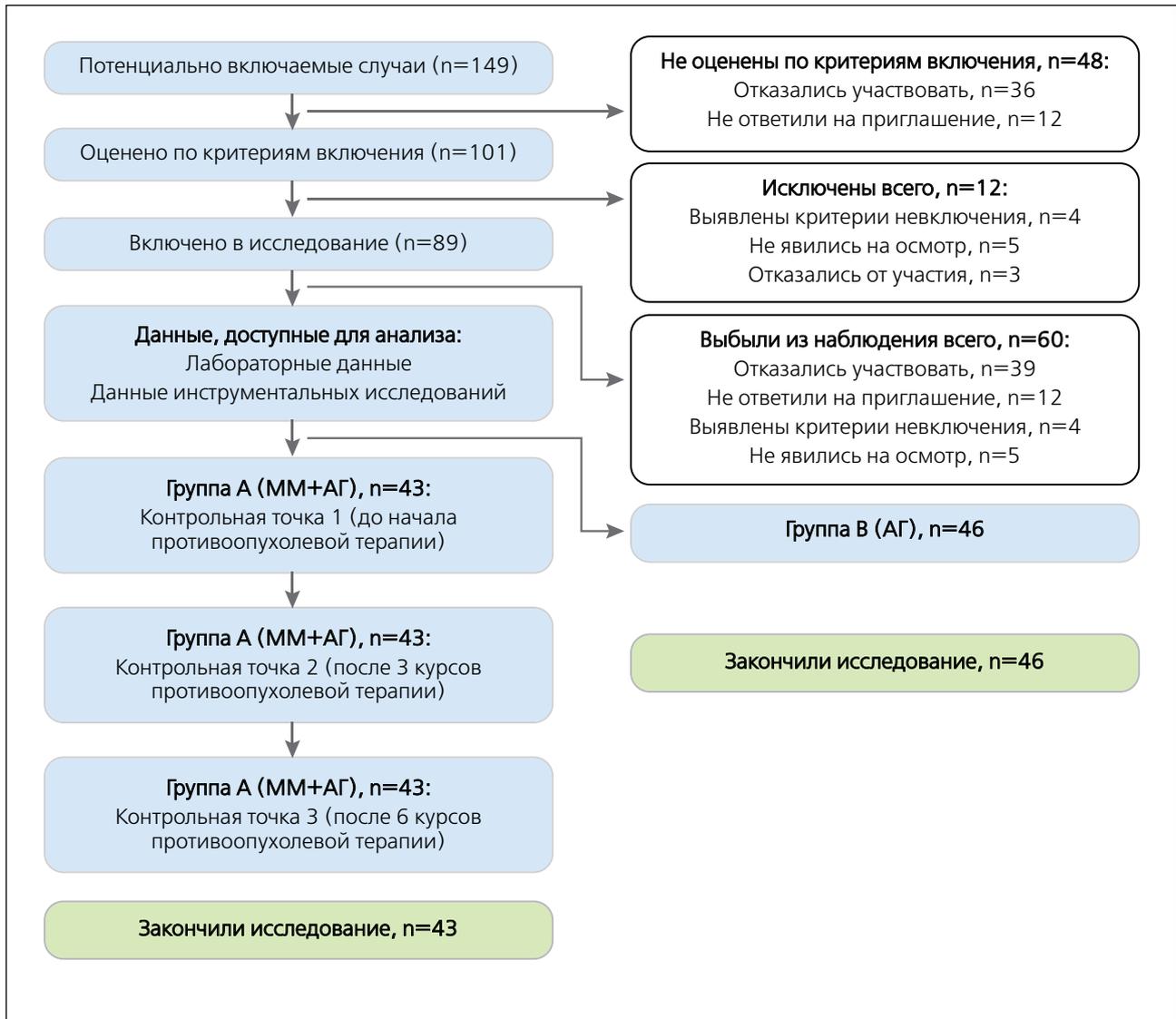
Статистический анализ данных включал: 1) оценку соответствия вида распределения показателей закону нормального распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка; 2) расчет первичных статистических характеристик исследуемых показателей, установление их точности и надежности: вычисление средних значений (M) и стандартного отклонения (SD). Для данных с распределением, отличным от нормального, использовались значения медианы (Me), межквартильного интервала между 25-м и 75-м процентилями (Q1; Q3); 3) применение t-критерия Стьюдента для сравнения двух независимых групп признаков в случае их нормального распределения. Сравнение групп при отличном от нормального распределении признаков проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Включенные в исследование пациенты имели некоторые факторы сердечно-сосудистого риска (пол, возраст, курение) и сопутствующую патологию в виде артериальной гипертензии (АГ). Группы были сопоставимы по клинико-демографическим признакам. Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Результаты оценки влияния ММ на изменение параметров липидного профиля представлены в таблице 2, из которой следует, что содержание

Рисунок 1. Дизайн исследования



ОХС в группе А на 16,7% меньше ($p < 0,01$), чем в группе В. Тогда как содержание ЛОНП напротив статистически значимо больше, чем в группе В (на 25,4%). Однако в группе В на 9,5% больше ЛВП ($p = 0,01$), чем в А.

Отличий по другим параметрам липидного профиля выявлено не было.

Мы оценили вышеуказанные показатели после 3 и 6 курсов противоопухолевой терапии по схеме VCD и выявили статистически значимые изменения, наглядно представленные в таблице 3.

Было выявлено увеличение ЛВП ($p < 0,001$), а также общего холестерина и ЛНП. После 3 курсов противоопухолевой терапии наблюдалось статистически значимое увеличение ЛОНП и триглицеридов ($p < 0,001$). Содержание которых после 6 курса терапии снизилось ($p < 0,001$), но не достигло исходного уровня, который мы наблюдали на контрольной точке 1. Стоит отметить, что ни один из параметров не выходил за границы референсных

значений ни на одной из контрольных точек.

Обсуждение

Ещё в 1926 году Thannhauser и Schaber сообщили о связи между низким уровнем холестерина и заболеваниями. Впоследствии было показано, что общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ЛНП) и липопротеиды высокой плотности (ЛВП) существенно снижаются у пациентов со многими заболеваниями, включая инфекции, ожоги и рак [6].

Липиды вместе с белками являются необходимыми компонентами биологических мембран. Кроме того, они используются для хранения энергии и метаболизма и играют важную роль в качестве сигнальных молекул в жизнедеятельности клеток. Регуляция липидного обмена, например синтез и гидролиз, необходима для поддержания клеточного гомеостаза [7]. Раковые клетки в опухолевом

Таблица 1. Характеристика групп

Показатель	Группа А, n = 43	Группа В, n = 46	Значение p
ИМТ, кг/м ² М (SD)	24,46 (2,64)	22,70 (1,90)	0,02
Факторы сердечно-сосудистого риска			
Табакокурение (в настоящем или прошлом), n (%)	9 (22,7)	19 (42,9)	0,20
Возраст, годы М (SD)	60 (12)	61 (11)	0,65
Мужчины, n (%)	20 (45,5)	22 (47,6)	0,89
Женщины, n (%)	23 (54,5)	24 (52,4)	0,61
Степень сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE			
Умеренный, n (%)	35 (81,8)	35 (76,2)	0,72
Низкий, n (%)	8 (18,2)	11 (23,8)	
Сопутствующая сердечно-сосудистая патология			
АГ контролируемая, n (%)	43/100	46/100	1

Таблица 2. Характеристика липидного профиля исследуемых групп

Категория	Группа А, n = 43	Группа В, n = 46	Значение p
ОХС, ммоль/л М (SD)	3,15 (0,74)	3,78 (0,73)	<0,01
ЛВП, ммоль/л М (SD)	1,05 (0,15)	1,15 (0,19)	0,01
ЛНП, ммоль/л М (SD)	2,76 (0,17)	2,83 (0,24)	0,12
ЛОНП, ммоль/л Ме (Q ₁ ;Q ₃)	0,89 (0,85; 0,92)	0,71 (0,67; 0,77)	<0,01
ТГ, ммоль/л М (SD)	0,99 (0,24)	1,09 (0,27)	0,06

Примечания: ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности.

Таблица 3. Динамика изменения показателей липидного профиля в процессе терапии по схеме VCD

Параметр	К. точка 1	К. точка 2	К. точка 3	Значение p
ОХС, ммоль/л М (SD)	3,15 (0,74)	4,20 (0,43)	4,48 (0,37)	<0,001 pОХС 1 – ОХС2 <0,001 pОХС 1 – ОХС3 <0,001 pОХС 2 – ОХС 3 = 0,001
ЛВП, ммоль/л М (SD)	1,05 (0,15)	1,24 (0,14)	1,37 (0,12)	<0,001 pЛВП 1 – ЛВП 2 <0,001 pЛВП 1 – ЛВП 3 <0,001 pЛВП 2 – ЛВП 3 <0,001
ЛНП, ммоль/л М (SD)	2,76 (0,17)	2,70 (0,17)	2,83 (0,14)	<0,001 pЛНП 1 – ЛНП 3 = 0,036 pЛНП 2 – ЛНП 3 <0,001
ЛОНП, ммоль/л М (SD)	0,89 (0,05)	0,91 (0,04)	0,91 (0,04)	<0,001 pЛОНП 1 – ЛОНП 2 <0,001 pЛОНП 1 – ЛОНП 3 <0,001
ТГ, ммоль/л М (SD)	0,99 (0,24)	1,30 (0,17)	1,27 (0,18)	<0,001 pТГ 1 – ТГ 2 <0,001 pТГ 1 – ТГ 3 <0,001

Примечания: ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности.

микроокружении, где доступность питательных веществ меняется по мере опухолевой прогрессии, используют метаболизм липидов для поддержания быстрой пролиферации, выживания, миграции, инвазии и метастазирования [8].

Таким образом, изначально более низкую концентрацию ЛВП и ЛОНП в группе с ММ, с одной стороны, можно объяснить активной пролиферацией опухолевых клеток, при которой потребность в липидах превышает их фактическое количество. Кроме того, известно, что опухолевые клетки при ММ демонстрируют значимое увеличение концентрации ацетил-КоА-ацилтрансферазы 1, ацил-КоА-оксидазы 1 и ацил-КоА-оксидазы 2, которые участвуют в окислении жирных кислот. В миеломных клетках активируется кластер генов, кодирующий ацил-КоА-дегидрогеназу, – митохондриальный фермент, участвующий в обмене жирных кислот, а также альдолаза фруктозо-дифосфат А, гликолитический фермент, предполагающий, что клетки ММ утилизируют жирные кислоты вместо того, чтобы их накапливать [9,10]. С другой стороны, по данным Soran и ряда других исследователей, разовьется ли гипер-, нормо- или гипополипидемия у пациента с парапротеинемиями зависит от скорости катаболизма комплекса, образованного моноклональными иммуноглобулинами и липопротеидами, например ЛОНП [11,12].

Прирост концентрации всех показателей липидного профиля под воздействием противоопухолевой терапии, содержащей препараты из группы ингибиторов протеасом и глюкокортикостероидов, может иметь несколько причин. Во-первых, влияние ингибиторов протеасом, в данном случае бортезомиба, приводит к увеличению убиквитинированных белков и активации протеинкиназы В альфа (Akt1), ядерного фактора κВ (NF-κВ) и пути NFAT-кальциневрина [13].

В настоящее время известно, что сигнальный путь PI3K/Akt катализирует выработку вторичного липидного мессенджера фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3) на клеточной мембране. Этот путь наиболее активно участвует в метаболизме липидов у онкологических больных [14].

Во-вторых, доказан проатерогенный эффект кортикостероидов. Этот факт подтверждает то, что лица с болезнью Кушинга демонстрируют

более высокую циркуляцию ЛНП, утолщение интимально-медиального слоя и более суженный просвет в сонных артериях по сравнению с людьми того же возраста и пола без болезни Кушинга [15,16]. Примечательно, что ремоделирование сосудов происходит независимо от присутствия различных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний/атеросклероза, включая курение, индекс массы тела, артериальное давление, уровень глюкозы и уровень липидов [17].

Таким образом, у пациентов с ММ, получающих противоопухолевую терапию на основе ингибиторов протеасом и глюкокортикостероидов, имеется высокий риск формирования проатерогенного статуса, который предрасполагает к развитию и/или прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

В результате исследования стало ясно, что для пациентов с ММ до начала противоопухолевой терапии характерна более низкая концентрация общего холестерина и липопротеидов высокой плотности. Однако в процессе специфической терапии, включающей бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон, наблюдается увеличение всех параметров липидного профиля.

Наше исследование было ограничено небольшой выборкой, что не позволяет сформулировать популяционные выводы. Это также связано с малым количеством публикаций по данной теме. Но, возможно, полученные нами результаты будут полезны для дальнейшего обсуждения диагностических подходов и рациональных схем терапии в данной когорте пациентов.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest

All authors declare that there are no potential conflicts of interest to disclose in this article.

Список литературы / References

1. *The state of oncological care for the population of Russia in 2021 / AD Kaprin, VV Starinsky, AO Shabzadova ed. M.: MNI OI, 2022. In Russian. (Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022).*
2. Agmon Nardi I, Iakobishvili Z. Cardiovascular Risk in Cancer Survivors. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018;20(6):47. doi:10.1007/s11936-018-0645-8.
3. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, Lee S, Coffey DG, Holmberg LA, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA.* 2022;327(5):464-477. doi:10.1001/jama.2022.0003.

4. McQuilten Z, Wellard C, Moore E, Augustson B, Bergin K, Blacklock H, et al. Predictors of early mortality in multiple myeloma: Results from the Australian and New Zealand Myeloma and Related Diseases Registry (MRDR). *Br J Haematol.* 2022;198(5):830-837. doi:10.1111/bjh.18324.
5. Schoenbeck KL, Fiala MA, Wildes TM. Bortezomib in first-line therapy is associated with falls in older adults with multiple myeloma. *J Geriatr Oncol.* 2021;12(7):1005-1009. doi:10.1016/j.jgo.2021.02.009.
6. Coombes EJ, Shakespeare PG, Batstone GF. Lipoprotein changes after burn injury in man. *J Trauma.* 1980;20(11):971-975. doi:10.1097/00005373-198011000-00012.
7. Röbrig F, Schulze A. The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(11):732-749. doi:10.1038/nrc.2016.89.
8. Bian X, Liu R, Meng Y, Xing D, Xu D, Lu Z. Lipid metabolism and cancer. *J Exp Med.* 2021;218(1):e20201606. doi:10.1084/jem.20201606.
9. Fairfield H, Costa S, Falank C, Farrell M, Murphy CS, D'Amico A, et al. Multiple Myeloma Cells Alter Adipogenesis, Increase Senescence-Related and Inflammatory Gene Transcript Expression, and Alter Metabolism in Preadipocytes. *Front Oncol.* 2021;10:584683. doi:10.3389/fonc.2020.584683.
10. Corre J, Mahtouk K, Attal M, Gadelorge M, Huynh A, Fleury-Cappellesso S, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells are abnormal in multiple myeloma. *Leukemia.* 2007;21(5):1079-1088. doi:10.1038/sj.leu.2404621.
11. Soran H, Ho JH, Durrington PN. Acquired low cholesterol: diagnosis and relevance to safety of low LDL therapeutic targets. *Curr Opin Lipidol.* 2018;29(4):318-326. doi:10.1097/MOL.0000000000000526.
12. Yavasoglu I, Tombuloglu M, Kadikoylu G, Donmez A, Cagircan S, Bolaman Z. Cholesterol levels in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2008;87(3):223-228. doi:10.1007/s00277-007-0375-6.
13. Heckmann MB, Doroudgar S, Katus HA, Lebnann LH. Cardiovascular adverse events in multiple myeloma patients. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 35):S4296-S4305. doi:10.21037/jtd.2018.09.87.
14. Khan W, Augustine D, Rao RS, Patil S, Awan KH, Sowmya SV, et al. Lipid metabolism in cancer: A systematic review. *J Carcinog.* 2021;20:4. doi:10.4103/jcar.JCar_15_20.
15. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filippella M, Di Somma C, et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2527-2533. doi:10.1210/jc.2002-021558.
16. Lupoli R, Ambrosino P, Tortora A, Barba L, Lupoli GA, Di Minno MN. Markers of atherosclerosis in patients with Cushing's syndrome: a meta-analysis of literature studies. *Ann Med.* 2017;49(3):206-216. doi:10.1080/07853890.2016.1252055.
17. MacLeod C, Hadoke PWF, Nixon M. Glucocorticoids: Fuelling the Fire of Atherosclerosis or Therapeutic Extinguishers? *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7622. doi:10.3390/ijms22147622