

**Н.В. Калинкина**Донецкий государственный  
медицинский университет  
им. Максима Горького**Ключевые слова:**ремоделирование, артерии,  
антрациклины.**ОСОБЕННОСТИ  
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ  
АРТЕРИЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ  
МАЛЫХ КУМУЛЯТИВНЫХ  
ДОЗ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ  
АНТИБИОТИКОВ**

**Резюме.** Определены особенности ремоделирования артерий под влиянием малых кумулятивных доз антрациклинов. Ультразвуковую доплерографию плечевой артерии в покое и при реактивной гиперемии проводили 42 пациентам клинической группы, получившим антрациклины в дозе  $289,3 \pm 100,7$  мг/м<sup>2</sup> и находящимся в ремиссии. У этих пациентов в покое конечно-диастолическая скорость кровотока была выше, чем у пациентов в контроле. После декомпрессии в контроле скорость повысилась, а в клинической группе снизилась. Пиковая систолическая и средние скорости в покое не различались, после декомпрессии в контроле снизились ( $p < 0,05$ ), а в клинической группе немного возросли ( $p > 0,05$ ). Диаметр плечевой артерии в ответ на ускорение кровотока у пациентов увеличился на 20,3% (в контроле — на 18,1%). Таким образом низкие кумулятивные дозы антрациклиновых антибиотиков вызывают нарушение функционального состояния, что проявляется нарушением скоростных показателей и сосудистой реактивности.

Антрациклиновые антибиотики (адриамицин, даунорубицин, эпирубицин и другие) — одна из самых эффективных групп препаратов, используемых при лечении злокачественных опухолей различных локализаций. Однако осложнения, развивающиеся вследствие высокой токсичности этих цитостатиков, зачастую ограничивают их использование в клинике. Повреждение сердца, возникающее при терапии антрациклинами, является одним из основных препятствий эффективного применения этих противоопухолевых препаратов (Kang Y.J. et al., 2000; Wakasugi S., 2000). Кардиотоксичность антрациклинов растет по мере повышения их кумулятивной дозы и проявляется клинически застойной сердечной недостаточностью, как правило, при дозах более 550 мг/м<sup>2</sup> (Jensen B.V. et al., 2002). В то же время субклинические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы регистрируют и при более низких кумулятивных дозах (Wakasugi S., 2000). Согласно данным литературы (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., 2002) в развитии сердечной недостаточности определенную роль может играть изменение структуры и функции сосудов. Некоторые исследователи (Calvo-Romero J.M. et al., 2001) признают его участие и в реализации патогенетических механизмов повреждения сердца антрациклиновыми антибиотиками. Однако до сих пор отсутствуют сведения о характере сосудистых изменений при воздействии низких кумулятивных доз этих цитостатиков. В связи с этим мы провели исследование, целью которого — оценка особенностей ремоделирования артерий под влиянием низких кумулятивных доз антрациклиновых антибиотиков.

**ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Под наблюдением находились 42 пациента, получавших антрациклиновые антибиотики (даунорубицин, доксорубицин), сопоставимые по интенсивности кардиотоксического действия, в составе различных схем полихимиотерапии по поводу онкогематологических заболеваний. Среди них 25 — пациенты с острым лимфобластным лейкозом, 12 — с острым миелобластным лейкозом, 4 — с лимфогранулематозом, 1 — с лимфоцитарной лимфомой. Для исследования были отобраны пациенты молодого возраста, без факторов риска ишемической болезни сердца или патологии сердечно-сосудистой системы в анамнезе, входящие в группу стандартного риска и находящиеся в ремиссии по основному заболеванию не менее 2 мес (в среднем  $14,5 \pm 8,7$  мес). Клинико-гематологическая ремиссия подтверждалась отсутствием клинических признаков болезни, нормализацией показателей периферической крови и пунктата костного мозга.

Среди пациентов — 18 мужчин и 24 женщины в возрасте от 18 до 24 лет (в среднем  $22,5 \pm 2,1$  года), средняя кумулятивная доза антрациклинов составила  $289,3 \pm 100,7$  мг/м<sup>2</sup>. Исследование проводили через  $30,4 \pm 18,7$  дня после введения очередной дозы антрациклинов. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (12 мужчин и 18 женщин, средний возраст  $21,5 \pm 3,2$  года) без сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска.

Поскольку плечевая артерия человека считается адекватной моделью для изучения структурно-функционального состояния артерий других регионов

(Иванова О.В. и соавт., 1997), всем больным проводили ее ультразвуковое дуплексное сканирование на аппарате «Sonoline Elegra» (США), оснащенном линейным датчиком 7 МГц. Датчик располагали в продольном направлении на фиксированном участке верхней конечности на 2–15 см выше локтевой ямки. При этом рассчитывали пиковую систолическую (Vps), максимальную конечную диастолическую (Ved), усредненную максимальную (TAMX), усредненную по времени среднюю (TAV) скорость кровотока, индекс спектрального расширения (SBI), толщину интима-медиа, внутренний диаметр сосуда; для оценки сосудистого сопротивления — индекс резистентности (RI), пульсационный индекс (PI) и систоло-диастолическое соотношение (SD). Измерения и расчеты проводили по стандартным методикам в покое и после действия фактора, стимулирующего эндотелийзависимую вазодилатацию (Celermajer D.S. et al., 1992).

Исследование начинали после 10–15-минутного пребывания пациента в горизонтальном положении. Стимулом, вызывающим зависимую от эндотелия дилатацию периферических артерий, являлось временное прекращение кровотока в конечности. Для этого в манжете, расположенной проксимальнее изучаемого участка, в течение 2 мин создавали давление, на 50 мм рт. ст. превышающее исходное, затем проводили быструю декомпрессию, в ответ на что в изучаемом сегменте артерии происходило увеличение кровенаполнения и повышение скорости кровотока (реактивная гиперемия). Через 60–90 с после декомпрессии фиксировали изображение сосуда и доплеровского спектра потока крови.

Обработку полученных результатов выполняли с помощью пакета статистического анализа программы Excel 2003. Данные представляли в виде среднего ± стандартного отклонения (M ± σ). Достоверность различий определяли с помощью критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при p < 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования доплеровских параметров кровотока в плечевой артерии у пациентов клинической группы, получивших малые кумулятивные дозы антрациклинов, и в контроле представлены в таблице. При оценке скоростных показателей отмечали, что в исходном состоянии Ved была достоверно выше в клинической группе по сравнению с контролем. Через 90 с после декомпрессии в контрольной группе определяли статистически значимое повышение Ved на 25,7%, тогда как у пациентов, получавших антрациклины, этот показатель достоверно снизился на 25,3%.

Vps, TAMX и TAV исходно не различались между группами. После декомпрессии Vps как в контроле, так и в клинической группе достоверно снизилась на 17,6 и 14,3% соответственно. TAMX и TAV через 90 с в контроле снизилась на 26,8 и 28,6% соответственно (p < 0,05), а у пациентов клинической группы, получавших антрациклины, они практически не изменились: отмечали лишь некоторое их повышение (на 2,1 и 4,2% соответственно, p > 0,05).

Таблица

**Динамика доплеровских параметров кровотока в плечевой артерии у пациентов клинической группы, получивших антрациклины, и в контроле (M ± σ).**

Параметр	Контрольная группа		Клиническая группа	
	исходное	через 90 с	исходное	через 90 с
Ved, см/с	7,1±3,3	8,9±4,0 <sup>А</sup>	10,2±6,9*	7,6±4,2 <sup>А</sup>
Vps, см/с	47,8±20,8	39,4±15,1 <sup>А</sup>	48,2±17,6	41,3±12,0 <sup>А</sup>
TAMX, см/с	8,8±3,8	6,4±2,5 <sup>А</sup>	11,0±5,87	11,2±8,7
TAV, см/с	4,9±2,1	3,5±1,4 <sup>А</sup>	6,0±3,5	6,2±3,6
PI	4,7±2,0	4,6±1,6	4,4±1,1	4,0±1,7
RI	0,86±0,04	0,81±0,07	0,88±0,24	0,81±0,68
SD	5,5±2,1	5,2±2,3	5,5±2,5	5,4±2,6
SBI	0,89±0,03	0,89±0,02	0,86±0,04	0,86±0,04

\*Достоверная разница с контролем, <sup>А</sup>достоверная разница с исходным значением.

PI, RI и SD как в исходном состоянии, так и после компрессионной пробы достоверно не различались между группами. После декомпрессии определяли некоторое их снижение: в контроле — PI на 3,2, RI на 3,3, SD на 5,7% (p > 0,05), в клинической группе — PI на 4,3, RI на 4,2, SD на 2,1%. Различий между группами по SBI ни исходно, ни через 90 с не определяли.

Диаметр и толщина интима-медия плечевой артерии в исходном состоянии в клинической группе были сравнимы с контролем (3,8±0,7 и 0,66±0,12 мм; 3,7±0,7 и 0,67±0,12 мм соответственно). Следовательно, невысокие кумулятивные дозы антрациклинов не вызывали органических изменений артерий. Анализ данных, отражающих динамику величины диаметра артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией, также показал, что у пациентов клинической группы определяли нормальную, сравнимую с контролем, реакцию на ускорение кровотока — увеличение диаметра на 20,3% (в контроле — на 18,1%, p > 0,05).

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что у пациентов клинической группы, получивших небольшие дозы антрациклиновых антибиотиков, в состоянии покоя определяли повышение Ved по сравнению с контролем на фоне нормального общего периферического сопротивления. Учитывая, что все остальные скоростные параметры исходно не отличались от контроля, Ved, вероятно, является наиболее чувствительным к токсическому действию цитостатиков показателем. Следовательно, его повышение можно рассматривать как ранний маркер функционального ремоделирования артерий при воздействии низких кумулятивных доз антрациклинов.

Кроме того, в контроле декомпрессия сопровождается повышением Ved, тогда как в клинической группе определяют парадоксальную реакцию в виде достоверного снижения Ved и некоторого возрастания Vps, TAMX и TAV, что свидетельствует о патологическом изменении сосудистой реактивности.

Наличие нормальных диаметра и толщины интима-медия артерий у пациентов свидетельствует о том, что низкие дозы антрациклинов не приводят к грубым органическим изменениям сосудов. В то же время результаты проведенных нами ранее гистологических исследований артерий экспериментальных животных, подвергшихся воздействию цитостатиков, показали, что нарушения их структуры (уплощение эндотелия, начальные признаки склерозирования стенки, пери-

васкулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты) развиваются уже при минимальных кумулятивных дозах (8 мг/кг) (Ватутин Н.Т. и соавт., 2003). Можно предположить, что следствием этого является нарушение эластических свойств сосуда, которое в свою очередь обуславливает его дисфункцию (изменение скоростных параметров кровотока и реактивности артерий). На функциональное состояние артерий, вероятно, оказывают влияние и другие факторы (сердечный выброс, реологические свойства крови и др.), что требует дополнительных исследований.

### ВЫВОДЫ

1. Низкие кумулятивные дозы антрациклиновых антибиотиков вызывают изменение функционального состояния артерий в виде нарушения скоростных параметров кровотока (повышение *Ved* в покое) и сосудистой реактивности (снижение *Ved* и возрастание *Vps*, *TAMX*, *TAV* после компрессионной пробы).

2. Наиболее чувствительный к токсическому действию антрациклинов показатель — конечно-диастолическая скорость кровотока.

3. Под влиянием низких кумулятивных доз антрациклинов не изменяется толщина комплекса интима-медия артерий.

### ЛИТЕРАТУРА

Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. (2002) Сердечно-сосудистый континуум. Сердечная недостаточность, 1: 7–11.

Ватутин Н.Т., Василенко И.В., Кетинг Е.В. и др. (2003) Морфологические изменения кардиомиоцитов и коронарного сосудистого русла при воздействии антрациклиновых антибиотиков. Укр. ревматол. журнал, 4: 69–73.

Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. (1997) Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. Кардиология, 7: 41–46.

Calvo-Romero J.M., Fernandez-Soria-Pantoja R., Arreola-Garcia J.D., Gil-Cubero M. (2001) Ischemic heart disease associated with vincristine and doxorubicin chemotherapy. Ann. Pharmacother., 35 (10): 1403–1405.

Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. (1992) Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet, 340 (16): 1111–1115.

Kang Y.J., Zhou Z.X., Wang G.W. et al. (2000) Suppression by metallothionein of doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis through inhibition of p38 mitogen-activated protein kinases. J. Biol. Chem., 275 (18): 13690–13698.

Jensen B.V., Skovsgaard T., Nielsen S.L. (2002) Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. Ann. Oncol., 13 (5): 699–709.

Wakasugi S. (2000) Drug-induced myocardial disease – adriamycin cardiotoxicity. Nippon Rinsho., 58 (7): 204–211.

### ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІЙ ПІД ВПЛИВОМ НИЗЬКИХ КУМУЛЯТИВНИХ ДОЗ АНТРАЦИКЛІНОВИХ АНТИБІОТИКІВ

*Н.В. Калінкіна*

**Резюме.** Визначені особливості ремоделювання артерій під впливом малих кумулятивних

доз антрациклінів. Ультразвукову доплерографію плечової артерії у спокої та при реактивній гіперемії проводили 42 пацієнтам клінічної групи, які отримали антрацикліни у дозі  $289,3 \pm 100,7$  мг/м<sup>2</sup> та перебували в ремісії. У стані спокою кінцево-діастолічна швидкість кровотоку була вища у пацієнтів клінічної групи, які отримували антрацикліни, порівняно з контролем. Після декомпресії в контролі швидкість зросла, а у клінічній групі знизилась. Пікова систолічна та середні швидкості кровотоку у спокої не відрізнялись, а після декомпресії у контролі зменшились ( $p < 0,05$ ), а в клінічній групі незначно зросли ( $p > 0,05$ ). Діаметр плечової артерії у відповідь на прискорення кровотоку у пацієнтів клінічної групи збільшився на 20,3% (у контролі — на 18,1%). Таким чином під впливом малих кумулятивних доз антрациклінів порушується функціональний стан артерій, що виявляється порушенням швидкісних параметрів та судинної реактивності.

**Ключові слова:** ремоделювання, артерії, антрацикліни.

### FEATURES OF A REMODELING ARTERIES UNDER INFLUENCE OF LOW CUMULATIVE DOSES OF ANTHRACYCLINE ANTIBIOTICS

*N.V. Kalinkina*

**Summary.** To estimate features of a remodeling arteries under influence of anthracyclines. The ultrasonic dopplerography of brachial artery in rest and at reactive hyperemia was carried out to 42 patients receiving anthracyclines in doses  $289,3 \pm 100,7$  mg/m<sup>2</sup> and who are taking place in phase of remission. Initially end-diastolic velocity of blood flow was above at patients who have received anthracyclines in comparison with control. After decompression in control it has increased and in clinical groups it has decreased. Peak systolic and middle velocities in rest weren't different and after decompression they were decreased in control ( $p < 0.05$ ), at clinic group they were increased a little ( $p > 0.05$ ). The diameter of a brachial artery has increased on 20.3% at the patient (in the control — on 18.1%) in reply to acceleration of a blood flow. Anthracycline antibiotics cause infringement of a functional condition of arteries, that is shown by disturbance of velocity parameters and vascular reactivity.

**Key words:** remodeling, artery, anthracycline.

#### Адрес для переписки:

Калінкіна Наталя Валеріївна  
83003, Донецьк, просп. Ільича, 16  
Донецький державний медичний  
університет ім. Максима Горького,  
кафедра госпитальної терапії  
Тел./факс: 8 (062) 385-05-17,  
8 (050) 625-11-57  
E-mail: vatutin@etel.dn.ua