

N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) как прогностический маркер для пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной диализзависимой почечной недостаточностью

Семочкин С.В.^{1,2}, Мисюрина Е.Н.¹, Желнова Е.И.¹, Юрова Е.В.², Гаглоева Д.Э.¹, Арефьева Н.А.¹, Ушакова А.И.¹, Котенко О.Н.¹, Толстых Т.Н.¹, Синявкин Д.О.¹, Барях Е.А.^{1,2}, Яцков К.В.¹, Самсонова И.В.¹, Лысенко М.А.¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» ДЗМ, Москва, ²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

В 2016 г. исследователи из MD Anderson Cancer Center (США) опубликовали работу, в которой было показано, что концентрация в крови кардиомаркера NT-proBNP > 300 пг/мл у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (ММ) и не имевших признаков сердечной недостаточности, коррелировала с худшей выживаемостью [1]. Мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide, BNP) и N-терминальный фрагмент BNP (N-amino terminal fragment of the prohormone BNP, NT-proBNP) являются маркерами дилатации камер сердца и перегрузки объемом. Синтез указанных белков происходит в кардиомиоцитах предсердий и желудочков. Продукция BNP приводит к улучшению релаксации миокарда и торможению ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Вторым фактором, определяющим концентрацию натрийуретических пептидов в крови, является скорость клубочковой фильтрации, поскольку их экскреция осуществляется почками. NT-proBNP является неактивным предшественником BNP. Согласно нашим предыдущим исследованиям, только повышение NT-proBNP, но не BNP, коррелировало с прогнозом пациентов ММ без почечной недостаточности [2]. Публикаций, посвященных исследованию NT-proBNP у пациентов ММ с почечной недостаточностью, в доступной литературе нет.

ЦЕЛЬ

Анализ прогностической значимости NT-proBNP у пациентов с ММ, осложненной тяжелой диализзависимой почечной недостаточностью.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное исследование в период с октября 2016 г. по июнь 2017 г. было включено 20 пациентов с впервые диагностированной ММ с терминальной почечной недостаточностью со скоростью клубочковой фильтрации, оцененной по формуле CKD-EPI, менее 15 мл/мин/1,73м². Пациенты получали индукционную противомиеломную химиотерапию и заместительную почечную терапию в условиях ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗМ, г. Москва. Критериями исключения из исследования был диагностированный на любом этапе AL-амилоидоз, значимая кардиологическая патология, включая любую степень сердечной недостаточности и снижении фракции выброса левого желудочка менее 58% по формуле Тейнхольца. Измерение концентрации NT-proBNP выполнено по образцам сыворотки крови, замороженных при –20 °С. Кровь для исследования получали перед началом противоопухолевой химиотерапии и не ранее чем через 36 часов после проведения процедуры гемодиализа. Анализ NT-proBNP был проведен на автоматическом иммунохимическом анализаторе Immulite 2000 (Siemens, Германия). Для оценки почечного и противоопухолевого ответов использовали критерии Международной рабочей группы по ММ.

Сравнение показателей общей выживаемости (ОВ) между группами сделано с помощью теста log-rank. В результате ROC анализа была определена площадь под кривой ошибок как 0,75 (0,52–0,97) и пограничное значение в отношении ОВ концентрации NT-proBNP в крови (cut-off point) 7036 пг/мл (чувствительность 79%; специфичность 44%). В соответствии с этими данными для целей последующего анализа пациентов разделили на две группы в зависимости от значения NT-proBNP менее (n = 9) или более 7000 пг/мл (n = 11). Для статистических расчетов использовано программное обеспечение IBM SPSS v23.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Инициальные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

По всей группе медиана возраста пациентов составила 67 лет, разброс 63–76. Скорость клубочковой фильтрации – 4,0 (4,0–5,0) мл/мин/1,73 м². Большинство пациентов имели III клиническую стадию по ISS – 17 (85%). Единственным различием между группами оказался объем остаточного диуреза 1250 (550–2500) против 50,0 (37,5–1038) мл/сутки (P = 0,036).

Сведения по индукционной терапии представлены в табл. 2.

По состоянию на 01.08.2018 при медиане наблюдения за выжившими пациентами 17,3 мес. ОВ в целом составила 48,5 ± 11,5%. Показатели 18-мес. ОВ для групп сравнения представлены на рис. 1. Как причина смерти в 4 из 10 случаев имели место инфекционные осложнения, в 1 – геморрагический инсульт и в 5 – непосредственно рецидивы или прогрессия ММ. Случаев смерти вследствие сердечно-сосудистых причин не было. В пределах первых 60 дней умер 1 (5%) пациент в группе с NT-proBNP < 7000 пг/мл и 3 (27%) в группе > 7000 пг/мл.

Почечный ответ документирован в 4 (25%) случаях. Медиана времени от момента диагностики поражения почек до начала химиотерапии ММ была короче в группе с меньшим значением NT-proBNP (23,0 против 41,5 дней; P = 0,049). Анализ полученных нами данных показывает, что при одинаковой скорости клубочковой фильтрации (5,0 против 4,0 мл/мин/1,73 м²) случаи в группе с NT-proBNP > 7000 пг/мл характеризовались более продвинутыми стадиями повреждения почек, что видно по длительности анамнеза миеломной нефропатии и меньшему объему остаточного диуреза (1250 против 50,0 мл/сутки; P = 0,036). Мы предположили, что более высокие значения NT-proBNP могут быть прямым следствием нарушения экскреции этого белка в условиях прогрессирующего снижения диуреза. Однако прослеживается лишь слабая обратная корреляционная связь (rs = -0,45; P = 0,024) между объемом суточной мочи и концентрацией NT-proBNP в крови (рис. 2).

Наше исследование хорошо соотносится с одной из недавних публикаций, касающихся 1310 пациентов с терминальной почечной недостаточностью различного генеза, получавших программный гемодиализ в 27 диализных центрах Японии. Авторы показали, что при концентрации NT-proBNP в крови > 7400 пг/мл риск летальности за 2 года наблюдения был выше в 4,62 раза, чем при меньших значениях (4,30 – сердечно-сосудистые осложнения; 2,41 – инфекции и злокачественные опухоли и 5,63 – другие и неуточненные причины) [3].

ВЫВОД

По нашим данным концентрация NT-proBNP коррелирует с тяжестью поражения почек и риском летальности в первые 18 мес. наблюдения. Диализзависимых пациентов ММ с NT-proBNP > 7400 пг/мл следует рассматривать как группу риска и учитывать это при планировании терапии.

Литература

- Milani P, Vincent Rajkumar S., Merlini G., et al. N-terminal fragment of the type-B natriuretic peptide (NT-proBNP) contributes to a simple new frailty score in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Am J Hematol. 2016;91(11):1129-1134.
- Yurova E., Semochkin S., Roitman A., Kisliak O. Prognostic value of elevated BNP and NT-proBNP levels in elderly patients with multiple myeloma and concomitant chronic heart failure. Haematologica. 2011;96(s2):531-532.
- Kawagoe C., Sato Y., Toida T., et al. N-terminal-pro-B-type-natriuretic peptide associated with 2-year mortality from both cardiovascular and non-cardiovascular origins in prevalent chronic hemodialysis patients. Ren Fail. 2018;40(1):127-134.

Табл. 1. Инициальные характеристики пациентов с впервые диагностированной ММ

Параметры	Всего (n = 2 0)	NT-proBNP, пг/мл		P=
		< 7000 (n = 9)	> 7000 (n = 11)	
Медиана возраста (разброс), лет	67 (63–76) 14 (70%)	67 (62–73) 6 (67%)	67 (64–79) 8 (73%)	0,475
Мужской пол	7 (35%)	3 (33%)	4 (36%)	0,630
Скорость клубочковой фильтрации (CKD-EPI), мл/мин/1,73м ²	4,0 (4,0–5,0)	5,0 (4,0–6,0)	4,0 (3,0–4,25)	0,099
Суточный диурез, мл	886 (454–1319)	1250 (550–2500)	50,0 (37,5–1038)	0,036
Концентрация свободных легких цепей иммуноглобулина: • Кровь, мг/л • Моча, г/сутки	1577 (195–8950) 0,95 (0,21–1,26)	4025 (248–975) 1,22 (0,56–4,72)	253 (140–10850) 1,03(0,0–2,06)	0,788 0,108
β2-микроглобулин сыворотки крови ≥ 18 мг/л	14 (70%)	6 (67%)	8 (73%)	0,574
C-реактивный белок, мг/л	9,6 (4,5–19,3)	13,6 (6,0–25,9)	7,1 (4,1–22,8)	0,861
Гемоглобин, г/л	81 (61–102)	83 (68–102)	74 (58–103)	0,849
Клиническая стадия III по ISS	17 (85%)	17 (85%)	8 (73%)	0,145
NT-proBNP, пг/мл	8442 (1436–18721)	1293 (892–3093)	14688 (10031–32909)	< 0,001

Табл. 2. Характеристика и результаты индукционной терапии ММ

Параметры	Всего (n = 2 0)	NT-proBNP, пг/мл		P=
		< 7000 (n = 9)	> 7000 (n = 11)	
Период набора больных	10.2016-06.2017	10.2016-05.2017	01.2017-09.2017	–
Время от момента диагностики почечной недостаточности до начала химиотерапии, дни	31,5 (20,3–52,5)	23,0 (10,0–39,0)	41,5 (26,3–96,5)	0,049
Время от 1-й процедуры гемодиализа до начала химиотерапии, дни	15,0 (8,0–24,0)	13,0 (8,5–21,5)	15,5 (7,3–35,8)	0,288
Индукционная терапия: • VCD • VD • VMP	11 7 2	6 2 1	5 5 1	–
Количество циклов индукционной терапии	2 (1-5)	4 (1,5-6)	1,5 (1-4,3)	0,395
Высокодозная терапия и ауто-ТТСК	1 (5%)	1 (11%)	0 (0%)	–
Индукционная летальность (первые 60 дней)	4 (20%)	1 (11%)	3 (27%)	0,375
Пациенты с оцененным ответом	16 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	–
Общий противоопухолевый ответ: • ≥ Полная ремиссия	10 (63%) 4 (25%)	5 (56%) 2 (22%)	3 (27%) 2 (18%)	–
Общий почечный ответ	4 (25%)	2 (22%)	2 (18%)	--
Медиана наблюдения, мес.	17,3	17,4	16,2	0,502

Рис. 1. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с впервые диагностированной ММ, осложненной диализзависимой почечной недостаточностью, в зависимости от концентрации NT-proBNP сыворотке крови < 7000 пг/мл (18-мес. ОВ 76,6 ± 14,8%; n = 9; соб. 2) или > 7000 пг/мл (27,3 ± 13,4%; n = 11; соб. 8; P = 0,020)

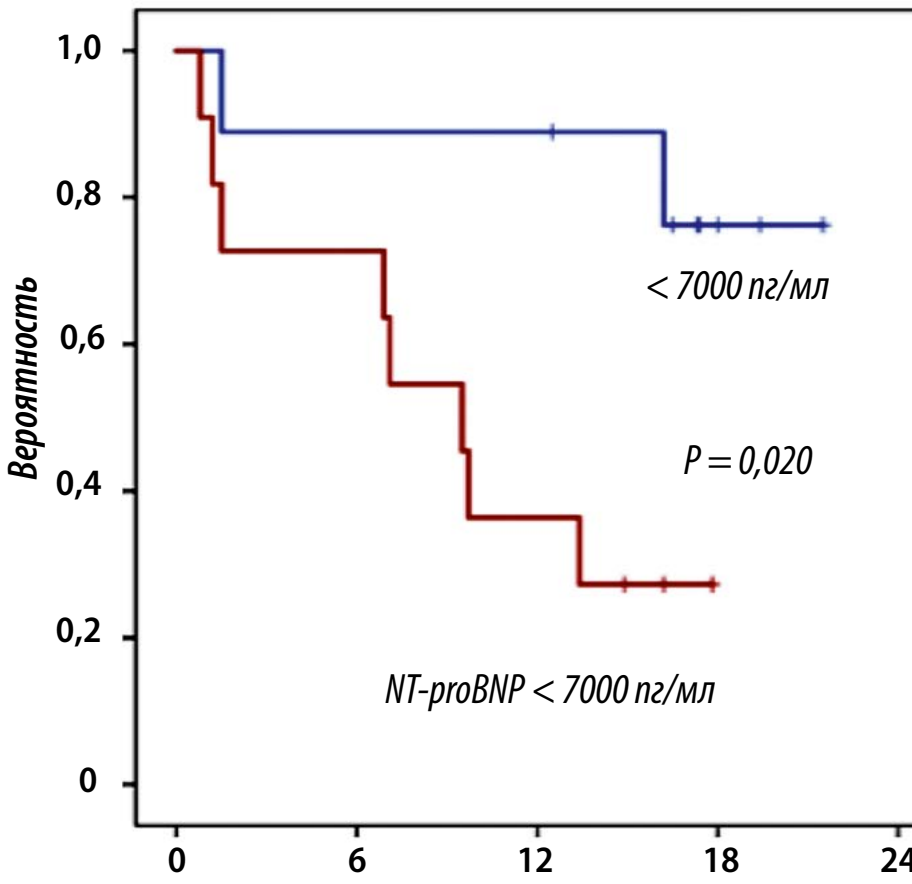


Рис. 2. Корреляционная связь между концентрацией NT-proBNP и резидуальным суточным диурезом. Примечание: Площадь окружностей отражает объем суточного диуреза у отдельных пациентов.

