



Серцево-судинні ускладнення поліхіміотерапії множинної мієломи: сучасні напрями в діагностиці

Б. Б. Самура^{*A,C,D,F}, М. О. Панасенко^{B,E}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – пошук та узагальнення доказових даних щодо прогнозу та діагностики виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому.

Порушення серця при призначенні цитостатичних препаратів і моноклональних антитіл можуть бути лімітувальними факторами в лікуванні множинної мієломи. Побічні дії хіміотерапії включають гіпотензію, гіпертензію, аритмії, порушення проведення імпульсу, перикардит, тромбоемболічні ускладнення, серцеву недостатність, смерть.

Ризик розвитку кардіотоксичності збільшують деякі фактори, як-от ступінь експозиції препарату, вік, захворювання серця в анамнезі, артеріальна гіпертензія, комбінована терапія, попередні променева і хіміотерапія. Принциповим є виявлення ознак кардіоваскулярної токсичності до розвитку клінічних проявів пошкодження міокарда та судин. Залишається нез'ясованою роль маркерів у виявленні групи ризику несприятливих кардіоваскулярних подій.

Висновки. Рання діагностика і визначення прогностичних факторів кардіоваскулярної токсичності, які розвиваються після поліхіміотерапії онкогематологічних захворювань, є важливим і до кінця не з'ясованим завданням.

Cardiovascular events after polychemotherapy of multiple myeloma: modern ways to diagnostics

B. B. Samura, M. O. Panasenko

Heart dysfunction that occurred after using cytostatic drugs and monoclonal antibodies may be a limit factor in the treatment of multiple myeloma. Side effects of chemotherapy include hypotension, hypertension, arrhythmias, conduction disturbances, pericarditis, thromboembolic events, heart failure, death.

The risk of cardiotoxicity may be increased by some factors that include drug exposure, age, history of heart diseases, arterial hypertension, drug combination, previous radiotherapy or chemotherapy. It's important to detect cardiovascular toxicity before the appearance of clinical signs of heart and vessel disturbance. The role of markers in the elicitation of risk groups of cardiovascular events is uncertain yet.

Early diagnostics and definition of prognostic factors of cardiovascular toxicity appeared after polychemotherapy of oncohematological diseases are important and not solve problems.

Key words: multiple myeloma, cardiovascular events, chemotherapy, diagnostics, prognostic factors.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 164–172

Сердечно-сосудистые осложнения полихимиотерапии множественной миеломы: современные подходы к диагностике

Б. Б. Самура, М. А. Панасенко

Цель работы – поиск и обобщение доказательных данных относительно прогноза и диагностики возникновения кардиоваскулярных событий у больных множественной миеломой.

Нарушения ритма сердца при назначении цитостатических препаратов и моноклональных антител могут быть лимитирующим фактором в лечении множественной миеломы. Побочные эффекты химиотерапии включают гипотензию, гипертензию, аритмии, нарушения проведения импульса, перикардит, тромбоемболические осложнения, сердечную недостаточность, смерть.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198217>

УДК 616.11/.14-02:616.15-006-085.28-06]-07
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198217

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 164–172

Ключові слова: множинна мієлома, кардіоваскулярні події, хіміотерапія, діагностика, прогностичні фактори.

*E-mail: samura@ukr.net

Надійшла до редакції: 28.11.2019 // Після доопрацювання: 04.12.2019 // Прийнято до друку: 09.12.2019

Риск розвитку кардіотоксичності збільшують деякі фактори, які включають ступінь експозиції препарату, вік, захворювання серця в анамнезі, артеріальну гіпертензію, комбіновану терапію, передшляхучу лучеву терапію або хіміотерапію. Принципово встановлення ознак кардіоваскулярної токсичності до розвитку клінічних проявлених пошкодження міокарда і судин. Зостається нев'яскою роль маркерів в визначенні групи ризику несприятливих кардіоваскулярних подій.

Висновки. Рання діагностика і визначення прогностичних факторів кардіоваскулярної токсичності, розвиваючихся після поліхіміотерапії онкогематологічних захворювань, – важлива і до кінця не вирішена задача.

Ключові слова: множинна мієлома, кардіоваскулярні події, хіміотерапія, діагностика, прогностичні фактори.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 164–172

Множинна мієлома – одне з найбільш поширених хронічних лімфопроліферативних захворювань, що характеризується неконтрольованою проліферацією плазматичних клітин. Поширеність множинної мієломи у світі становить 2,1 на 100 000 населення, в європейських країнах і США – 5,2 на 100 000 населення та 4,6 на 100 000 населення відповідно. Поширеність множинної мієломи в Україні за останні десятиріччя значно зросла, що пов'язують із модифікувальним впливом зовнішнього опромінення [1]. Пошкодження органів при множинній мієломі комплексне і включає деструкції кісток, пригнічення кісткового мозку, ниркову недостатність [2]. Хоча мієлома залишається інкурабельним захворюванням, виживаність пацієнтів за останні 15 років суттєво покращилася завдяки застосуванню активніших і менш токсичних лікарських препаратів [3]. Наслідком подовження життя пацієнтів є підвищення значущості кардіоваскулярних подій як причин погіршення прогнозу та якості життя пацієнтів.

Кардіоваскулярні захворювання є одними з найбільш частих побічних ефектів протипухлинного лікування, є все більше доказів, що вони можуть бути причиною передчасної смерті хворих, які вижили після лікування [4]. Це може бути результатом кардіотоксичності, що включає безпосередні ефекти протипухлинного лікування на морфофункціональний стан серцево-судинної системи або може бути наслідком прискорення розвитку кардіоваскулярних захворювань, особливо за наявності традиційних кардіоваскулярних факторів ризику [5].

Мета роботи

Пошук та узагальнення доказових даних щодо прогнозу та діагностики виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому.

Для реалізації мети використовували систематичні огляди, результати метааналізів і клінічних досліджень із баз даних доказової медицини – Medline Національної медичної бібліотеки США (US National Library of Medicine, NLM) з її електронно-пошуковою системою PubMed, Clinical Trials. Період пошуку – жовтень – грудень 2019 р.

При множинній мієломі зміни у складі плазми та базова терапія збільшують ризик тромбоемболічних подій до 1–2 % [6]. Кардіоваскулярний ризик може збільшуватися до 25 % залежно від застосованих хіміотерапевтичних та імунних засобів. Крім того, неконтрольована продукція легких ланцюгів імуноглобулінів пов'язана з розвитком амілоїдозу міокарда й тяжких ускладнень.

Впровадження в лікування множинної мієломи (особливо рефрактерних стадій захворювання) сучасних імуномодулювальних ліків та інгібіторів протеасом суттєво покращило загальну виживаність пацієнтів [7]. Так, імуномодулятори (леналідомід) асоціюються зі збільшенням ризику тромбоемболічних подій, а інгібітори протеасом, (карфілзоміб) – зі збільшенням ризику серцевої недостатності (СН) та аритмій.

До кардіоваскулярних подій, що виникають після лікування гематологічних неоплазій, належать міокардіальна дисфункція і СН, ішемічна хвороба серця, вади серця, артеріальна гіпертензія, порушення ритму та провідності, тромбоемболічні події, захворювання периферичних судин та інсульт, легенева гіпертензія, перикардіальні ускладнення. Кардіоваскулярні події є причиною зниження виживання та якості життя хворих, які вижили після лікування основного захворювання [8].

Необхідно зазначити, що причиною виникнення кардіоваскулярних подій можуть бути порушення, що безпосередньо пов'язані з перебігом множинної мієломи, а також порушення, які пов'язані з її лікуванням. Традиційні фактори ризику: вік, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія – також впливають на розвиток кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому. Зокрема, парапротеїн, який синтезується пухлинними клітинами, може накопичуватися в міокарді, ендотелії судин, що спричиняє порушення серцево-судинної системи [9]. Відомо, що при лімфопроліферативних захворюваннях навіть під час регресії клітини мікрооточення можуть синтезувати біологічно активні речовини, у тому числі інтерлейкін-6 і CD40L [10], що може впливати не тільки на проліферацію пухлинного клону, але й бути одним із механізмів виникнення кардіоваскулярних подій.

У лікуванні множинної мієломи застосовують хіміотерапію, яка може зумовлювати виникнення кардіоваскулярних подій. Хіміотерапія, особливо антрацикліни, збільшують ризик виникнення СН і вад серця. У пацієнтів похилого віку з факторами ризику після хіміотерапії збільшується розвиток СН. Комбінація негативних ефектів хіміотерапії та загальноновизнаних кардіоваскулярних факторів ризику може бути причиною виникнення кардіоваскулярних подій упродовж 25 років після лікування [11].

За останні 10 років з появою нових комбінацій цитостатиків і таргетних препаратів спектр побічних кардіоваскулярних ефектів хіміотерапевтичних засобів збільшився. Розвиток атеросклерозу може прискорюватися в пацієнтів

після хіміотерапії [13]. Багато ліків можуть індукувати кардіотоксичність при комбінованому застосуванні, особливо за наявності коморбідної патології та факторів ризику. За ACC (American College of Cardiology) та АНА (American Heart Association), пацієнти, які отримують хіміотерапію, можуть бути класифіковані як СН групи А [12].

Дисфункція міокарда та СН, які пов'язують із кардіотоксичністю, є найбільш значущими ускладненнями протипухлинного лікування у зв'язку з їхньою здатністю збільшувати смертність [14]. Клінічні ознаки кардіотоксичності можуть маніфестувати впродовж тривалого часу після лікування множинної мієломи. Деякі протипухлинні препарати, наприклад антрацикліни, можуть спричиняти прогресування кардіального ремоделювання внаслідок раннього пошкодження кардіоміоцита, що є причиною розвитку кардіоміопатії. Втім багато протипухлинних ліків можуть бути причиною транзиторних порушень функції серця без тривалих наслідків [15].

Порушення серцево-судинної системи при призначенні протипухлинних лікарських препаратів (антрацикліни, алкілувальні засоби, інгібітори протеасом тощо) можуть бути обмежувальними факторами в лікуванні множинної мієломи [16].

До найтяжчих кардіоваскулярних подій належить СН, передусім після лікування антрациклінами та циклофосфамідом [17]. Ознаки тяжкої кардіотоксичності виникають після режимів конденсування, які містять мелфалан [18].

Клінічні ознаки кардіоваскулярної токсичності залежать від часу після специфічного лікування онкогематологічної неоплазії. Гострі прояви кардіотоксичності виникають упродовж 48 годин і включають артеріальну гіпотензію, зміни сегмента ST, подовження QT, аритмії, блокади, транзиторну дисфункцію лівого шлуночка з відносно сприятливим прогнозом. Підгострі прояви кардіоваскулярної токсичності виникають у період від декількох тижнів до декількох місяців після хіміотерапії та найчастіше характеризуються міоперикардитом внаслідок ураження міокардіоцитів, смертність сягає 60 % [19].

Хронічні або пізні ознаки кардіоваскулярної токсичності виникають через місяці й роки після хіміотерапії внаслідок фіброзу міоцитів і проявляються від субклінічної дисфункції шлуночків до дилатаційної або рестриктивної кардіоміопатії з перевантаженням обох шлуночків і розвитком СН, несподіваної коронарної смерті [20]. Експерти Американського товариства ехокардіографії та Європейської асоціації кардіоваскулярних досліджень визначили кардіальну токсичність як зниження ФВ більше ніж на 10 % до рівня менше ніж 53 % [21].

Високі дози алкілувальних препаратів, як-от циклофосфамід, можуть бути причиною гідроперикарда, тампонади, СН та аритмій, які можуть становити загрозу життю [22]. Симптоми негативного впливу циклофосфаміду на серцево-судинну систему залежать від дози й можуть виникати і через декілька тижнів, і протягом 20 років після хіміотерапії.

Інгібітори протеасом, які застосовують у лікуванні множинної мієломи, можуть бути причиною дисфункції міокарда. Випадки СН після застосування бортезомібу нечасті (до 4 %) порівняно з карфілзомібом, хоча їхня частота збільшується при комбінації з глюкокортикоїдами [23]. У дослідженні APEX частота виникнення кардіоваскулярних подій у групі хворих, які отримували лікування бортезомібом, наближалася до групи хворих, які не отримували бортезоміб [24].

Суттєве покращення загальної відповіді на лікування порівняно з бортезомібом дало змогу затвердити застосування карфілзомібу FDA у 2012 р. та EMA у 2016 р. Збільшення частоти виникнення артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця під час застосування карфілзомібу зафіксовано в дослідженні ASPIRE, що було причиною виділення окремої гілки дослідження з посиленням моніторингом стану кардіальної функції [25].

У дослідженні ENDEAVOR визначили ефективність і безпеку карфілзомібу порівняно з бортезомібом. Так, встановили збільшення ризику кардіальних побічних ефектів (артеріальна гіпертензія та серцева недостатність).

Ізаксоміб, який є пероральним інгібітором протеасом, затверджений для лікування множинної мієломи FDA і EMA у 2015 р. У більшості досліджень ізаксоміб не виявив суттєву кардіотоксичну активність [26]. Цікаво, що інгібітори протеасом можуть мати протективні властивості у пацієнтів зі збільшеним ризиком венозних тромбоемболій. Так, пацієнти, які отримували лікування леналідомідом і дексаметазоном, мали менший ризик виникнення тромбоемболічних подій під час додавання ізаксомібу.

Отже, ідентифікація пацієнтів із підвищеним ризиком кардіотоксичності включає оцінювання кардіоваскулярних факторів ризику, визначення наявних захворювань серця, чинників стилю життя, попереднє протипухлинне лікування. Обмежена кількість досліджень вказує на загальний ризик для різних когорт хворих на онкологічні захворювання [27].

Стратегія скринінгу та виявлення кардіоваскулярних подій передбачає кардіальні методи візуалізації (ехокардіографія, ізотопне сканування, магнітно-резонансна томографія) і застосування біомаркерів (тропоніни, натрійуретичні пептиди) [28]. Обмежена кількість досліджень присвячена пошуку шкал факторів ризику для онкогематологічних хворих [29]. Жодна з цих шкал факторів ризику не показала свою валідність у проспективних дослідженнях, тому на індивідуальному рівні на першому плані залишається клінічне оцінювання ризику, що включає анамнез життя пацієнта та дослідження функціонального стану серця. Ризик розвитку кардіоваскулярних подій після хіміотерапії збільшують деякі фактори, що включають ступінь експозиції препарату (введення великої дози або великої кумулятивної дози) [30].

Для пацієнтів із нормальними показниками функції серця та без факторів ризику рекомендують виконувати ехокардіографію кожні 4 цикли хіміотерапії з застосуван-

ням антрациклінів після досягнення кумулятивної дози 200 мг/м². Більша частота ехокардіографії запропонована для пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, структурними захворюваннями серця перед хіміотерапією. Пацієнти, які перевищили кумулятивну дозу 300 мг/м², а також хворі, в яких розвинулася кардіотоксичність під час хіміотерапії, повинні проходити ехокардіографію терміном від 1 до 5 років після хіміотерапії. Необхідно зазначити, що ці результати отримані переважно в дослідженнях із залученням дітей і підлітків, які хворі на супутні онкологічні захворювання [31].

Оптимальний моніторинг у безсимптомних дорослих пацієнтів після хіміотерапії без симптомів кардіотоксичності залишається невизначеним і ґрунтується ймовірно на консенсусі експертів, ніж на даних клінічних досліджень. Клінічний моніторинг, який ґрунтується на виявленні симптомів СН, недостатньо ефективний, оскільки порушення скорочувальної функції, що пов'язані з лікуванням множинної мієломи, можуть медикаментозно корегуватися ще до виявлення об'єктивних проявів патології серцево-судинної системи.

Біопсію правого шлуночка, ехокардіографію, радіонуклідну вентрикулографію застосовують для діагностики кардіотоксичності після хіміотерапії [32]. Типові гістологічні зміни тканини правого шлуночка: зменшення кількості міофібрил, подовження саркоплазматичного ретикулуму, вакуолізація цитоплазми. Порівняно з іншими методами ендоміокардіальна біопсія характеризується найбільшою вірогідністю результатів, але, на жаль, її низька специфічність не дає змогу виключити пошкодження міокарда. До недоліків методу належить його висока вартість та інвазивність.

Радіонуклідну вентрикулографію застосовували для визначення кардіотоксичності [33]. Але автори дійшли до висновку, що визначення функції лівого шлуночка за допомогою радіонуклідної вентрикулографії не дає змоги вчасно спрогнозувати розвиток кардіоміопатії. Для досягнення цієї мети необхідно виконувати серію досліджень протягом місяців і років після хіміотерапії. Радіонуклідну ангіографію впродовж років застосовували для діагностики кардіотоксичності, яка виникала внаслідок хіміотерапії, але променева експозиція та обмеження додаткової інформації структури серця й гемодинаміки, вартість обладнання та радіопрепаратів обмежують застосування цього методу [34].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) має певні переваги порівняно з ехокардіографією. Насамперед, це коректніший аналіз функції лівого шлуночка, який не залежить від якості ультразвукового вікна та геометрії шлуночків. Результати, які отримали, краще відтворюються порівняно з двовимірною ехокардіографією [35]. Пошкодження міокарда внаслідок протипухлинного лікування характеризується процесами запалення та міокардіальним набряком, що може бути ідентифіковане за допомогою МРТ [36]. На жаль, магнітно-резонансні томографи, що дають змогу оцінити функцію серцево-судинної системи, дорогі, і тому недоступні для більшості

лікарень в Україні. Суттєвим обмеженням є ожиріння та потреба седатії деяких пацієнтів перед МРТ.

Ехокардіографія (Ехо-КГ) – метод вибору для верифікації міокардіальної дисфункції до, протягом та після протипухлинного лікування [37]. Ехо-КГ дає змогу виявити інші ускладнення протипухлинного лікування: вади серця, захворювання перикарда, легеневу гіпертензію.

Дослідження функціонального стану міокарда за допомогою Ехо-КГ також можна застосовувати для прогнозу кардіоваскулярних подій. Перевагою методу порівняно з радіонуклідними методами є відсутність іонізуючого випромінювання. Визначили тісні кореляції між результатами ангіографії та ехокардіографії. Застосування стандартних трансмітральних показників обмежене залежністю від післянавантаження та частоти серцевого ритму, недостатньою чутливістю та специфічністю. Недоліки Ехо-КГ: складність відтворюваності результатів під час повторних досліджень, залежність від якості зображення та досвіду лікаря [38].

Інші ехокардіографічні методики передбачають контрастну Ехо-КГ, яка показана пацієнтам із субоптимальними значеннями при Ехо-КГ для покращення візуалізації межі ендокарда лівого шлуночка. Стрес-Ехо-КГ може бути корисною для виявлення пацієнтів із високим ризиком ішемічної хвороби серця. Але немає доступних даних, які б свідчили про прогностичну цінність ехокардіографічних методів для прогнозу розвитку СН у пацієнтів після лікування не тільки множинної мієломи, але й усіх онкологічних захворювань загалом.

У зв'язку з недостатньою чутливістю визначення ФВ лівого шлуночка під час двовимірної Ехо-КГ для оцінювання функції міокарда привернуло увагу визначення деформації міокарда, яка має значно меншу варіабельність результатів дослідження [39]. Декілька досліджень у хворих на лімфопроліферативні захворювання визначили можливість застосування оцінювання деформації міокарда як детектора субклінічної дисфункції лівого шлуночка [40]. У більшості цих досліджень деформація міокарда змінювалася перед зниженням ФВ лівого шлуночка, ці зміни спостерігали протягом протипухлинного лікування. Оцінювання деформації міокарда має переваги у визначенні регіональних порушень усіх шарів міокарда.

Найсильнішими предикторними властивостями в детекції кардіотоксичності вважають глобальну поздовжню систолічну деформацію міокарда [41]. Важливим обмеженням у застосуванні визначення деформації міокарда є відмінності результатів при застосуванні різного обладнання та програмного забезпечення. Відносно зниження поздовжньої систолічної деформації міокарда на понад 15 % вважають маркером ранньої субклінічної дисфункції лівого шлуночка [42].

Діастолічна дисфункція лівого шлуночка доволі часто трапляється у хворих на неоплазії як до, так і після лікування. Але в доступних фахових джерелах немає доказів, що протипухлинне лікування може бути модифіковане або припинене через діастолічну дисфункцію.

У клінічних дослідженнях для діагностики та прогнозу кардіоваскулярних подій доволі часто застосовують кардіальні маркери у зв'язку з мінімальною інвазивністю методики взяття крові, відносно доступним визначенням їхньої концентрації у крові, низькою варіабельністю результатів [43]. Деякі з кардіальних маркерів запропоновані для діагностики і прогнозу кардіоваскулярних подій у пацієнтів після лікування неоплазій. Оскільки хіміотерапевтичні засоби порушують цілісність мембран клітин, зокрема кардіоміоцитів, із клітин вивільнюються біологічно активні речовини. Ці субстанції (лактатдегідрогеназа, креатинфосфокіназа та кардіальний тропонін) застосовують для визначення наявності та поширеності пошкодження міокарда [44].

Кардіальні тропоніни – стандартні біомаркери для виявлення міокардального пошкодження. Тропонін Т застосовують для виявлення пошкодження міокардіоцитів і нині використовують для діагностики й прогнозу ішемії міокарда. У декількох дослідженнях показано, що навіть незначне підвищення кардіального тропоніну після застосування доксорубіцину асоціюється з пошкодженням міокарда. Тропонін І є маркером міокардального пошкодження в дорослих, які отримували лікування антрациклінами [45]. Пацієнти з персистентною елевацією тропоніну І мають ризик розвитку кардіоваскулярних подій [46].

Мозковий натрійуретичний пептид (BNP) і термінальний фрагмент його попередника (NT-pro-BNP) є визнаними біомаркерами оцінювання функції серця [47]. NT-pro-BNP утворюється в шлуночках серця у відповідь на перевантаження об'ємом і тиском [48]. Ці нейрогормони відіграють принципову роль у компенсаторних механізмах при початковій СН, передусім завдяки впливу на гомеостаз нирок, водно-сольову рівновагу, ренін-ангіотензин-альдостеронову систему в умовах зниженого серцевого викиду.

Вміст NT-pro-BNP і BNP у плазмі крові підвищується протягом першого року після хіміотерапії, особливо при включенні антрациклінів [49]. Необхідно зазначити, що не отримали докази прогностичного значення рівня BNP щодо розвитку симптоматичної дисфункції міокарда. Хоча під час лікування антрациклінами діагностична цінність визначення BNP не порівняна з визначенням фракції викиду лівого шлуночка, підвищення рівня BNP у плазмі може бути застосоване для ідентифікації пацієнтів із ризиком розвитку порушення функції серця у віддалений період. Дослідження показали, що NT-pro-BNP має більший час напівжиття, ніж BNP, тому останні дослідження здійснювали із NT-pro-BNP.

Натрійуретичні пептиди, тропоніни можна розглядати як доповнення для збільшення зіставності результатів. Але складно виявити субклінічні порушення серцево-судинної системи, які могли б впливати на вибір кардіопротекторної терапії. Ці біомаркери мають деякі обмеження. Насамперед, тропонін Т, крім міоцитів, міститься в скелетних м'язах, тому може прямо не вказувати на пошкодження міокарда. Крім того, не визначений оптимальний час для оцінювання рівня біологічних маркерів. Перспективним вважають вивчення

ролі кардіальних біомаркерів у моніторингу пацієнтів із ризиком розвитку кардіоваскулярних подій, особливо в комбінації з методами візуалізації [50].

У клінічних дослідженнях дефіцит карнітину пов'язаний із розвитком кардіоміопатії, виявили зв'язок між концентрацією карнітину у плазмі крові та дисфункцією міокарда [51]. На жаль, прогностична значущість карнітину в розвитку кардіоваскулярних подій недостатня.

Відомо, що у формуванні кардіоваскулярних подій провідну роль відіграють фіброгенез, ангиогенез і запалення [52]. Галектин-3 – інтерстиційний комплексний пептид, який є медіатором кардіального фіброгенезу. Галектин-3 запропонований для прогнозу небажаних подій і затверджений Управлінням із продовольства та медикаментів США для застосування в комбінації з клінічними даними [53]. Збільшення рівня галектину-3 асоціюється з розвитком СН і пов'язане з погіршенням прогнозу смерті й повторних госпіталізацій [54]. Водночас невідомо, як галектин-3 регулюється на транскрипторному й трансляційному рівнях у серці. Доведено, що кардіальні фібробласти й макрофаги – основні постачальники галектину-3. Після секреції в міжклітинний простір галектин-3 взаємодіє з рецепторами на поверхні клітин і впливає на трансмембранні сигнальні шляхи [55]. Галектин має значення у прогресії кардіального ремоделювання, процесах ангиогенезу у хворих на множинну мієлому, тому може застосовуватися для прогнозу виникнення кардіоваскулярних подій у цих пацієнтів [56]. У когортних дослідженнях галектину-3 (COACH, PRIDE, UMD H-23258) визначені суттєві незалежні предикторні властивості щодо серцевої недостатності та госпіталізацій, що пов'язані з СН [57]. Порівняно з іншими біомаркерами (NT-pro-BNP та ST2) галектин-3 має переваги: більшу стабільність і меншу залежність від гемодинамічних показників. Галектин-3 можна застосовувати як ранній індикатор кардіального фіброзу, ремоделювання шлуночків, пошкодження нирок у хворих на СН [58].

Декілька досліджень показали: множинна мієлома, як і солідні пухлини, супроводжуються індукцією ангиогенезу. До ключових регуляторів росту судин належать кадгерини, які є сімейством трансмембранних рецепторів міжклітинної взаємодії, що експресуються в ендотеліоцитах артеріальних, венозних і лімфатичних судин [59]. VE-кадгерин відіграє важливу роль в інтеграції контактів ендотеліальних клітин і стабільності ендотеліальних з'єднань. Більшість захворювань, включаючи множинну мієлому, супроводжуються дефектами міжклітинних взаємодій. Збільшення рівня кадгеринів виявили при онкогематологічних захворюваннях, у тому числі мієломі [60]. У хворих на множинну мієлому, які не отримували лікування, рівень кадгеринів був істотно вищий не тільки порівняно з практично здоровими особами, але й із хворими з частковою ремісією множинної мієломи. Є відомості про можливу роль VE-кадгерину як прогностичного маркера кардіоваскулярних подій при множинній мієломі [61].

Висновки

1. Завдяки застосуванню сучасних лікарських препаратів виживаність хворих на множинну мієлому за останні 15 років істотно поліпшилось, наслідком чого є підвищення значущості кардіоваскулярних подій як причин погіршення прогнозу та якості життя пацієнтів.

2. Прогноз розвитку кардіоваскулярних подій після хіміотерапії множинної мієломи залишається несприятливим. Але збільшення рівня кардіальних біомаркерів може бути шляхом для ідентифікації пацієнтів із ризиком виникнення кардіоваскулярних подій протягом тривалого часу після лікування плазмоклітинних неоплазій.

3. Перспективним є вивчення ролі кардіальних біомаркерів у моніторингу пацієнтів із ризиком розвитку кардіоваскулярних подій, особливо в комбінації з методами візуалізації.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Самура Б. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Панасенко М. О., старший лаборант каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Samura B. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Panasenko M. O., Senior Laboratory Assistant of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Самура Б. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Панасенко М. А., старший лаборант каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Multiple myeloma among chornobyl accident clean, up workers – state and perspectives of analytical study / D. A. Bazyka, N. A. Gudzenko, I. S. Dyagil et al. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2013. № 18. С. 169-172.
- [2] Множественная миелома: патогенез и новые подходы к терапии / Т. Ю. Пазина, Е. А. Корнеева, Д. С. Орлов, О. В. Шамова. *Патогенез*. 2017. Т. 15, № 1. С. 4-10.
- [3] Understanding what matters most to people with multiple myeloma: a qualitative study of views on quality of life / T. R. Osborne, C. Ramsenthaler, S. de Wolf-Linder et al. *BMC Cancer*. 2014. Vol. 14, Iss. 1. P. 496. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-496>
- [4] Ewer M. S., Ewer S. M. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nature Reviews Cardiology*. 2015. Vol. 12, Iss. 9. P. 547-558. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.65>
- [5] Cardiovascular adverse events in multiple myeloma patients / M. B. Heckmann, S. Doroudgar, H. A. Katus, L. H. Lehmann. *Journal of Thoracic Disease*. 2018. Vol. 10. P. S4296-S4305. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.09.87>
- [6] De Stefano V., Za T., Rossi E. Venous Thromboembolism in Multiple Myeloma. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2014. Vol. 40, Iss. 3. P. 338-347. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1370793>
- [7] Cornell R. F., Kassim A. A., Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. *Bone Marrow Transplantation*. 2016. Vol. 51, Iss. 4. P. 479-491. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.307>
- [8] Препараты, вызывающие или ухудшающие течение сердечной недостаточности. Обзор рекомендаций Американской ассоциации

- сердца / Н. Т. Ватулин, Е. В. Складная, А. Н. Шевелек и др. *Практична ангиологія*. 2017. № 1. С. 52-65.
- [9] Myeloma relapse involving the heart and presenting as acute cardiac failure / B. Kevane, M. P. Crowley, O. Gilligan et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2014. Vol. 32, Iss. 18. P. E67– E68. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.47.6713>
 - [10] Role of the tumor microenvironment in mature B-cell lymphoid malignancies / N. H. Fowler, C. Y. Cheah, R. D. Gascoyne et al. *Haematologica*. 2016. Vol. 101, Iss. 5. P. 531-540. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.139493>
 - [11] Динамика формирования систолической дисфункции сердца при доксорубициновой кардиомиопатии / В. Л. Лакомкин, А. А. Абрамов, В. В. Грамович и др. *Кардиологія*. 2017. Т. 57, № 1. С. 59-64. <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.1.59-64>
 - [12] Akazawa H. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy – mechanisms and Therapeutic Approach. *Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy*. 2017. Vol. 44, Iss. 13. P. 2058-2063.
 - [13] Лікування онкологічних захворювань і серцево-судинна токсичність: Точка зору Європейського товариства кардіологів. Ч. 1. *Серце і судини*. 2017. № 2. С. 11-19.
 - [14] Suter T. M., Ewer M. S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34, Iss. 15. P. 1102-1111. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs181>
 - [15] Постников С. С., Грацианская А. Н., Костылева М. Н. Лекарственные болезни сердца и сосудов. *Педиатрия*. 2015. Т. 94, № 2. С. 169-174.
 - [16] Анохин В. Н., Чушкин М. И., Колганов А. В. Антрациклиновая кардиомиопатия. *Терапевтический архив*. 2011. Т. 83, № 10. С. 72-76.
 - [17] Амосова К. М. Кардиоміопатії: сучасний погляд на питання класифікації, етіології, діагностики та диференціальної діагностики. Ч. 1. *Серце і судини*. 2016. № 2. С. 7-18.
 - [18] Acute left ventricular failure following melphalan and fludarabine conditioning / D. S. Ritchie, J. F. Seymour, A. W. Roberts et al. *Bone Marrow Transplantation*. 2001. Vol. 28, Iss. 1. P. 101-103. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703098>
 - [19] Скрипник І. М., Маслова Г. С., Лиманець Т. В. Ішемічна хвороба серця як фактор ризику антрациклінодуваної кардіотоксичності. *Врачебное дело*. 2016. № 5-6. С. 47-52.
 - [20] Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy / A. Gulati, A. Jabbour, T. F. Ismail et al. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2013. Vol. 309, Iss. 9. P. 896-908. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1363>
 - [21] Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / J. C. Plana, M. Galderisi, A. Barac et al. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2014. Vol. 15, Iss. 10. P. 1063-1093. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu192>
 - [22] Cardiotoxicity of chemotherapies / M. Castel, F. Despas, A. Modesto et al. *Presse Med*. 2013. Vol. 42, Iss. 1. P. 26-39. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.04.014>
 - [23] Willis M. S., Patterson C. Mechanisms of Disease Proteotoxicity and Cardiac Dysfunction – Alzheimer's Disease of the Heart? *New England Journal of Medicine*. 2013. Vol. 368, Iss. 5. P. 455-464. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1106180>
 - [24] Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma / P. G. Richardson, P. Sonneveld, M. W. Schuster et al. *New England Journal of Medicine*. 2005. Vol. 352, Iss. 24. P. 2487-2498. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043445>
 - [25] Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma / A. K. Stewart, S. V. Rajkumar, M. A. Dimopoulos et al. *New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 372, Iss. 1. P. 142-152. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411321>
 - [26] Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma / P. Moreau, T. Masszi, N. Grzasko et al. *New England Journal of Medicine*. 2016. Vol. 374, Iss. 17. P. 1621-1634. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282>
 - [27] Несен А. О. Хронічні неінфекційні захворювання: акцент на коморбідність і підвищений кардіоваскулярний ризик. *Український терапевтичний журнал*. 2014. № 2. С. 26-32.
 - [28] Using biomarkers to predict and to prevent cardiotoxicity of cancer therapy / D. Cardinale, G. Biasillo, M. Salvatici et al. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2017. Vol. 17, Iss. 3. P. 245-256. <https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1283219>
 - [29] Individual Prediction of Heart Failure Among Childhood Cancer Survivors / E. J. Chow, Y. Chen, L. C. Kremer et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2015. Vol. 33, Iss. 5. P. 394-402. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.56.1373>

- [30] Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association / S. E. Lipshultz, J. Adams, S. D. Colan et al. *Circulation*. 2013. Vol. 128, Iss. 17. P. 1927-1995. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182a88099>
- [31] Возможности эхокардиографии в оценке кардиотоксичности химиотерапевтического лечения больных онкологического профиля: состояние проблемы в литературе, результаты собственных исследований / О. И. Солодянникова, Т. С. Головки, Г. В. Лаврик, Л. А. Шевчук. *Клиническая онкология*. 2012. № 8. С. 144-150.
- [32] Клиническое значение кардиотоксичности антрациклинов: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению / О. А. Фандеев, С. С. Васечкин, М. Н. Алехин и др. *Кардиология*. 2011. Т. 51, № 7. С. 40-46.
- [33] Радионуклидные методы исследования в оценке кардиотоксичности антрациклинов / В. И. Чернов, Т. Д. Кравчук, П. В. Зельчан, В. Е. Гольдберг. *Кардиология*. 2015. Т. 55, № 7. С. 57-62.
- [34] Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance – Are they interchangeable? / N. G. Bellenger, M. I. Burgess, S. G. Ray et al. *European Heart Journal*. 2000. Vol. 21, Iss. 16. P. 1387-1396. <https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2011>
- [35] Left ventricular papillary muscle mass: Relationship to left ventricular mass and volumes by magnetic resonance imaging / J. Vogel-Claussen, J. P. Finn, A. S. Gomes et al. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2006. Vol. 30, Iss. 3. P. 426-432. <https://doi.org/10.1097/00004728-200605000-00013>
- [36] Improved Detection of Myocardial Involvement in Acute Inflammatory Cardiomyopathies Using T2 Mapping / P. Thavendiranathan, M. Walls, S. Giri et al. *Circulation-Cardiovascular Imaging*. 2012. Vol. 5, Iss. 1. P. 102-110. <https://doi.org/10.1161/circimaging.111.967836>
- [37] Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / J. C. Plana, M. Galderisi, A. Barac et al. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2014. Vol. 15, Iss. 10. P. 1063-1093. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu192>
- [38] Reproducibility of Echocardiographic Techniques for Sequential Assessment of Left Ventricular Ejection Fraction and Volumes Application to Patients Undergoing Cancer Chemotherapy / P. Thavendiranathan, A. D. Grant, T. Negishi et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. Vol. 61, Iss. 1. P. 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.035>
- [39] Самура Б. Б., Колесник Ю. М., Сиволап В. В. Значимость циркулирующего галектина-3 в прогнозировании кардиоваскулярных событий у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в ремиссии. *Запорожский медицинский журнал*. 2014. № 6. С. 44-47.
- [40] Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients Treated With Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab / H. Sawaya, I. A. Sebag, J. C. Plana et al. *Circulation-Cardiovascular Imaging*. 2012. Vol. 5, Iss. 5. P. 596-603. <https://doi.org/10.1161/circimaging.112.973321>
- [41] Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging / J. U. Voigt, G. Pedrizzetti, P. Lysyansky et al. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015. Vol. 16, Iss. 1. P. 1-11. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu184>
- [42] Биомаркеры при сердечной недостаточности – новые ориентиры лечебной тактики? / В. А. Визир, В. В. Попов, Н. П. Колица, И. Н. Волошина. *Сердце и сосуды*. 2011. № 2. С. 108-113.
- [43] Березин А. Е. Биологические маркеры в диагностике, прогнозировании и оценке эффективности терапии сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной контрактильной функцией. *Сердцева недостатність*. 2015. № 2. С. 16-27.
- [44] Anthracycline-Induced Cardiomyopathy Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy / D. Cardinale, A. Colombo, G. Lamantia et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010. Vol. 55, Iss. 3. P. 213-220. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.095>
- [45] Monitoring of cardiac function on the basis of serum troponin I levels in patients with acute leukemia treated with anthracyclines / G. Specchia, C. Vucicchio, N. Pansini et al. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2005. Vol. 145, Iss. 4. P. 212-220. <https://doi.org/10.1016/j.lab.2005.02.003>
- [46] Comparison of serum and heparin-plasma samples in different generations of dimension troponin I assay / R. M. Dorizzi, M. Caputo, A. Ferrari et al. *Clinical Chemistry*. 2002. Vol. 48, Iss. 12. P. 2294-2296.
- [47] Soker M., Kervancioglu M. Plasma concentrations of NT-pro-BNP and cardiac troponin-I in relation to doxorubicin-induced cardiomyopathy and cardiac function in childhood malignancy. *Saudi Medical Journal*. 2005. Vol. 26, Iss. 8. P. 1197-1202.
- [48] Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration / T. Suzuki, D. Hayashi, T. Yamazaki et al. *American Heart Journal*. 1998. Vol. 136, Iss. 2. P. 362-363. <https://doi.org/10.1053/hj.1998.v136.89908>
- [49] Maries L., Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovascular Journal of Africa*. 2013. Vol. 24, Iss. 7. P. 286-289. <https://doi.org/10.5830/cvja-2013-055>
- [50] Serum carnitine levels during the doxorubicin therapy. Its role in cardiotoxicity / N. Yaris, N. Ceviz, T. Coskun et al. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2002. Vol. 21, Iss. 2. P. 165-170.
- [51] Del Pinto R., Ferri C. Inflammation-Accelerated Senescence and the Cardiovascular System: Mechanisms and Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19, Iss. 12, Article 3701. <https://doi.org/10.3390/ijms19123701>
- [52] 510(k) Substantial Equivalence Determination Decision Summary; K093758 // US Food and Drug Administration. 2013. URL http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K093758.pdf
- [53] Сиволап В. Д., Лашкул Д. А. Взаємозв'язки між рівнем маркерів фіброзу ST2, галектину-3, структурно-функціональними параметрами лівого шлуночка та функцією нирок при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу. *Запорожський медичний журнал*. 2014. № 5. С. 13-17. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.5.28742>
- [54] Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages / H. Sano, D. K. Hsu, J. R. Appgar et al. *Journal of Clinical Investigation*. 2003. Vol. 112, Iss. 3. P. 389-397. <https://doi.org/10.1172/jci200317592>
- [55] Krzeslak, A., Lippinska, A. Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cellular & Molecular Biology Letters*. 2004. Vol. 9, Iss. 2. P. 305-328.
- [56] Самура Б. Б. Прогностическая роль галектина-3 у пациентов со множественной миеломой в ремиссии. *Запорожский медицинский журнал*. 2015. № 4. С. 11-16. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.4.50298>
- [57] Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH / A. R. van der Velde, L. Gullestad, T. Ueland et al. *Circulation-Heart Failure*. 2013. Vol. 6, Iss. 2. P. 219-226. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.112.000129>
- [58] Amin H. Z., Amin L. Z., Wijaya I. P. Galectin-3: A novel biomarker for the prognosis of heart failure. *Clujul Medical*. 2017. Vol. 90, Iss. 2. P. 129-132. <https://doi.org/10.15386/cjmed-751>
- [59] The role of differential VE-cadherin dynamics in cell rearrangement during angiogenesis / K. Bentley, C. A. Franco, A. Philippides et al. *Nature Cell Biology*. 2014. Vol. 16, Iss. 4. P. 309-321. <https://doi.org/10.1038/ncb2926>
- [60] Samura B. Galectin-3 as a predictor of statin treatment efficacy in patients with multiple myeloma. *Georgian Medical News*. 2016. Vol. 255. P. 56-61.
- [61] Samura B. B. Predictive value of circulating N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Protein and VE-Catherin in patients with regression of multiple myeloma. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2016. Vol. 3, Iss. 1. P. 125-132. <http://dx.doi.org/10.12988/bmgt.2016.6413>

References

- [1] Bazyka, D. A., Gudzenko, N. A., Dyagil, I. S., Babkina, N. G., Chumak, V. V., Bakhanova, E. V., Paramonov, V. V., & Romanenko A. Ye. (2013). Multiple myeloma among chornobyl accident clean, up workers – state and perspectives of analytical study. *Problemy radiatsiinoi medytsyny ta radiobiologii*, (18), 169-172. [in Ukrainian].
- [2] Pazina, T. Yu., Korneva, E. A., Orlov, D. S., & Shamova, O. V. (2017). Mnozhestennaja mieloma: patogenez i novye podhody k terapii [Multiple myeloma: pathogenesis and new approaches to therapy]. *Patogenez*, 15(1), 4-10. [in Russian].
- [3] Osborne, T. R., Ramsenthaler, C., de Wolf-Linder, S., Schey, S. A., Siegert, R. J., Edmonds, P. M., & Higginson, I. J. (2014). Understanding what matters most to people with multiple myeloma: a qualitative study of views on quality of life. *Bmc Cancer*, 14, Article 496. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-496>
- [4] Ewer, M. S., & Ewer, S. M. (2015). Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nature Reviews Cardiology*, 12(9), 547-558. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.65>
- [5] Heckmann, M. B., Doroudgar, S., Katus, H. A., & Lehmann, L. H. (2018). Cardiovascular adverse events in multiple myeloma patients. *Journal of Thoracic Disease*, 10, S4296-S4305. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.09.87>

- [6] De Stefano, V., Za, T., & Rossi, E. (2014). Venous Thromboembolism in Multiple Myeloma. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 40(3), 338-347. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1370793>
- [7] Cornell, R. F., & Kassim, A. A. (2016). Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. *Bone Marrow Transplantation*, 51(4), 479-491. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.307>
- [8] Vatutin, N. T., Sklyanaya, E. V., Shevelek, A. N., Smirnova, A. S., El'-Khatib, M. A., Gritsenko, Yu. P., Kolesnikov, V. S., & Taratorina, A. A. (2017). Preparaty, vyzyvayushchie ili ukhudsheyushchie techenie serdechnoi nedostatocnosti. Obzor rekomendatsii Amerikanskoi assotsiatsii serdtsa [Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*]. *Praktychna anhiolohiia*, (1), 52-65. [in Ukrainian].
- [9] Kevane, B., Crowley, M. P., Bolster, M., & Gilligan, O. (2014). Myeloma Relapse Involving the Heart and Presenting As Acute Cardiac Failure. *Journal of Clinical Oncology*, 32(18), E67-E68. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.47.6713>
- [10] Fowler, N. H., Cheah, C. Y., Gascoyne, R. D., Gribben, J., Neelapu, S. S., Ghia, P., ... Dunleavy, K. (2016). Role of the tumor microenvironment in mature B-cell lymphoid malignancies. *Haematologica*, 101(5), 531-540. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.139493>
- [11] Lakomkin, V. L., Abramov, A. A., Gramovich, V. V., Vyborov, O. N., Lukoshkova, E. V., Ermishkin, V. V., & Kapelko, V. I. (2017). Dinamika formirovaniya sistolicheskoi disfunktsii serdtsa pri doksorubitsinovi kardiomiopatii [The Time Course of Formation Of Systolic Dysfunction of the Heart in Doxorubicin Cardiomyopathy]. *Kardiologiya*, 57(1), 59-64. [in Russian]. <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.1.59-64>
- [12] Akazawa, H. (2017). Cardiotoxicity of cancer chemotherapy – mechanisms and Therapeutic Approach. *gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy*, 44(13), 2058-2063.
- [13] (2017). Likuvannia onkologichnykh zakhvoriuvan i sertsevo-sudynna tokychnist: Tochka zoru Yevropeiskoho tovarystva kardiologiv. Ch. 1 [The perspective of the European Society of Cardiologists. Cancer treatment and cardiovascular toxicity. Part. 1]. *Sertse i sudyny*, (2), 11-19. [in Ukrainian].
- [14] Suter, T. M., & Ewer, M. S. (2013). Cancer drugs and the heart: importance and management. *European Heart Journal*, 34(15), 1102-1111. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs181>
- [15] Postnikov, S. S., Gratianskaya, A. N., & Kostyleva, M. N. (2015). Lekarstvennye bolezni serdtsa i sosudov [Drug diseases of heart and blood vessels]. *Pediatrics*, 94(2), 169-174. [in Russian].
- [16] Anokhin, V. N., Chushkin, M. I., & Kolganov, A. V. (2011). Antratsiklinovaya kardiomiopatiya [Anthracycline cardiomyopathy]. *Terapevticheskii arkhiv*, 83(10), 72-76. [in Russian].
- [17] Amosova, K. M. (2016). Kardiomiopatii: suchasnyi pohliad na pytannia klasyfikatsii, etiologii, diahnozyky ta dyferentsialnoi diahnozyky [Cardiomyopathies: modern view on the issues of classification, etiology, diagnosis and differential diagnosis. Part 1]. *Sertse i sudyny*, 2, 7-18. [in Ukrainian].
- [18] Ritchie, D. S., Seymour, J. F., Roberts, A. W., Szer, J., & Grigg, A. P. (2001). Acute left ventricular failure following melphalan and fludarabine conditioning. *Bone Marrow Transplantation*, 28(1), 101-103. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703098>
- [19] Skrypnyk, I. M., Maslova, H. S., & Lymanets, T. V. (2016). Ishemichna khvoroba sertsia yak faktor ryzyku antratsyklinindukovanoi kardiotoxichnosti [Ischemic heart disease as a risk factor for anthracycline-induced cardiotoxicity]. *Vrachebnoe delo*, 5-6, 47-52. [in Ukrainian].
- [20] Gulati, A., Jabbour, A., Ismail, T. F., Guha, K., Khwaja, J., Raza, S., ... Prasad, S. K. (2013). Association of Fibrosis With Mortality and Sudden Cardiac Death in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 309(9), 896-908. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1363>
- [21] Plana, J. C., Galderisi, M., Barac, A., Ewer, M. S., Ky, B., Scherrer-Crosbie, M., ... Lancellotti, P. (2014). Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 15(10), 1063-1093. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu192>
- [22] Castel, M., Despas, F., Modesto, A., Gales, C., Honton, B., Galinier, M., Senard, J. M., & Pathak, A. (2013). Cardiotoxicity of chemotherapies. *Presse Med*, 42(1), 26-39. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.04.014>
- [23] Willis, M. S., & Patterson, C. (2013). Mechanisms of Disease Proteotoxicity and Cardiac Dysfunction – Alzheimer's Disease of the Heart? *New England Journal of Medicine*, 368(5), 455-464. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1106180>
- [24] Richardson, P. G., Sonneveld, P., Schuster, M. W., Irwin, D., Stadtmauer, E. A., Facon, T., ... Investigators, A. (2005). Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 352(24), 2487-2498. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043445>
- [25] Stewart, A. K., Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Masszi, T., Spicka, I., Oriol, A., ... Investigators, A. (2015). Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 372(2), 142-152. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411321>
- [26] Moreau, P., Masszi, T., Grzasko, N., Bahlis, N. J., Hansson, M., Pour, L., ... Grp, T. -M. S. (2016). Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 374(17), 1621-1634. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282>
- [27] Nesen, A. O. (2014). Khronichni neinfektsiini zakhvoriuvannia: aksent na komorbidnist i pidvyshchenni kardiovassialarny ryzyk [Chronic non-communicable diseases: accent on comorbidity and increased cardiovascular risk]. *Ukrainskyi terapevtichnyi zhurnal*, (2), 26-32. [in Ukrainian].
- [28] Cardinale, D., Biasillo, G., Salvatici, M., Sandri, M. T., & Cipolla, C. M. (2017). Using biomarkers to predict and to prevent cardiotoxicity of cancer therapy. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 17(3), 245-256. <https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1283219>
- [29] Chow, E. J., Chen, Y., Kremer, L. C., Breslow, N. E., Hudson, M. M., Armstrong, G. T., ... Yasui, Y. (2015). Individual Prediction of Heart Failure Among Childhood Cancer Survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 33(5), 394-402. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.56.1373>
- [30] Lipshultz, S. E., Adams, J., Colan, S. D., Constine, L. S., Herman, E. H., Hsu, D. T., ... Council Nutr Phys Activity, M. (2013). Long-term Cardiovascular Toxicity in Children, Adolescents, and Young Adults Who Receive Cancer Therapy: Pathophysiology, Course, Monitoring, Management, Prevention, and Research Directions A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 128(17), 1927-1995. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182a88099>
- [31] Solodiannikova, O. I., Golovko, T. S., Lavryk, G. V., & Shevchuk, L. A. (2012). Vozmozhnosti ekhokardiografii v otsenke kardiotoxichnosti khimioterapevticheskogo lecheniya bol'nykh onkologicheskogo profilya: sostoyanie problemy v literature, rezul'taty sobstvennykh issledovaniy [Echocardiography capability in assessment of chemotherapy's cardiotoxicity of oncologic patients (literature review, results of own examinations)]. *Klinicheskaya onkologiya*, (8), 144-150. [in Russian].
- [32] Fandeev, O. A., Vasechkin, S. S., Alekhin, M. N., Odintsov, S. V., Kallistov, V. E., & Sidorenko, B. A. (2011). Klinicheskoe znachenie kardiotoxichnosti antratsiklinov: sovremennye podkhody k diahnozyke, profilaktike i lecheniyu [Clinical Value of Anthracycline Toxicity: Modern Approaches to Diagnosis, Prevention, and Treatment]. *Kardiologiya*, 51(7), 40-46. [in Russian].
- [33] Chernov, V. I., Kravchuk, T. L., Zelchan, R. V., & Goldberg, V. E. (2015). Radionuklidnye metody issledovaniya v otsenke kardiotoxichnosti antratsiklina [Radionuclide Methods in the Assessment of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity]. *Kardiologiya*, 55(7), 57-62. [in Russian].
- [34] Bellenger, N. G., Burgess, M. I., Ray, S. G., Lahiri, A., Coats, A. J. S., Cleland, J. G. F., Pennell, D. J., & Christmas Study Steering Comm, I. (2000). Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance – Are they interchangeable? *European Heart Journal*, 21(16), 1387-1396. <https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2011>
- [35] Vogel-Claussen, J., Finn, J. P., Gomes, A. S., Hundley, G. W., Jerosch-Herold, M., Pearson, G., ... Bluemke, D. A. (2006). Left ventricular papillary muscle mass: Relationship to left ventricular mass and volumes by magnetic resonance imaging. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 30(3), 426-432. <https://doi.org/10.1097/00004728-200605000-00013>
- [36] Thavendiranathan, P., Walls, M., Giri, S., Verhaert, D., Rajagopalan, S., Moore, S., Simonetti, O. P., & Raman, S. V. (2012). Improved Detection of Myocardial Involvement in Acute Inflammatory Cardiomyopathies Using T2 Mapping. *Circulation-Cardiovascular Imaging*, 5(1), 102-110. <https://doi.org/10.1161/circimaging.111.967836>
- [37] Plana, J. C., Galderisi, M., Barac, A., Ewer, M. S., Ky, B., Scherrer-Crosbie, M., ... Lancellotti, P. (2014). Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 15(10), 1063-1093. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu192>
- [38] Thavendiranathan, P., Grant, A. D., Negishi, T., Plana, J. C., Popovic, Z. B., & Marwick, T. H. (2013). Reproducibility of Echocardiographic Techniques for Sequential Assessment of Left Ventricular Ejection Fraction and Volumes Application to Patients Undergoing Cancer

- Chemotherapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(1), 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.035>
- [39] Samura, B. B., Kolesnyk, Yu. M., & Syvolap, V. V. (2014). Znachennia tsykliuvichoho halektynu-3 v prohnozuvanni kardiovaskularnykh podii u patsientiv iz khronichnoi limfotsytarnoiu leukemiiu v remisii [Value of circulating galectin-3 for prognosis of cardiovascular events in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission]. *Zaporozhye medical journal*, 2014, (6), 44-47. [in Ukrainian].
- [40] Sawaya, H., Sebag, I. A., Plana, J. C., Januzzi, J. L., Ky, B., Tan, T. C., ... Scherrer-Crosbie, M. (2012). Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients Treated With Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab. *Circulation-Cardiovascular Imaging*, 5(5), 596-603. <https://doi.org/10.1161/circimaging.112.973321>
- [41] Voigt, J. U., Pedrizzetti, G., Lysyansky, P., Marwick, T. H., Houle, H., Baumann, R., ... Badano, L. P. (2015). Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 16(1), 1-11. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu184>
- [42] Vizir, V. A., Popov, V. V., Kopitsa, N. P., & Voloshyna, I. N. (2011). Biomarkery pri serdechnoi nedostatochnosti – novye orientiry lechebnoi taktiki? [Biomarkers in heart failure – new objectives of therapeutic tactics?]. *Sertse i sudny*, (2), 108-113. [in Russian].
- [43] Berezin, A. E. (2015). Biologicheskie markery v diagnostike, prognozirovani i otsenke effektivnosti terapii serdechnoi nedostatochnosti s sokhranenoii i snizhennoi kontraktil'noi funktsiei [Biological markers in the diagnosis, prediction and evaluation of the effectiveness of heart failure therapy with preserved and reduced contractile function]. *Sertseva nedostatnist*, (2), 16-27. [in Russian].
- [44] Cardinale, D., Colombo, A., Lamantia, G., Colombo, N., Civelli, M., De Giacomi, G., ... Cipolla, C. M. (2010). Anthracycline-Induced Cardiomyopathy Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(3), 213-220. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.095>
- [45] Specchia, G., Buquicchio, C., Pansini, N., Di Serio, F., Liso, V., Pastore, D., ... Liso, A. (2005). Monitoring of cardiac function on the basis of serum troponin I levels in patients with acute leukemia treated with anthracyclines. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 145(4), 212-220. <https://doi.org/10.1016/j.lab.2005.02.003>
- [46] Dorizzi, R. M., Caputo, M., Ferrari, A., Lippa, L., & Rizzotti, P. (2002). Comparison of serum and heparin-plasma samples in different generations of dimension troponin I assay. *Clinical Chemistry*, 48(12), 2294-2296.
- [47] Soker, M., & Kervancioglu, M. (2005). Plasma concentrations of NT-pro-BNP and cardiac troponin-I in relation to doxorubicin-induced cardiomyopathy and cardiac function in childhood malignancy. *Saudi Medical Journal*, 26(8), 1197-1202.
- [48] Suzuki, T., Hayashi, D., Yamazaki, T., Mizuno, T., Kanda, Y., Komuro, I., ... Yazaki, Y. (1998). Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *American Heart Journal*, 136(2), 362-363. <https://doi.org/10.1053/hj.1998.v136.89908>
- [49] Maries, L., & Manitiu, I. (2013). Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovascular Journal of Africa*, 24(7), 286-289. <https://doi.org/10.5830/cvja-2013-055>
- [50] Yaris, N., Ceviz, N., Coskun, T., Akyuz, C., & Buyukpamukcu, M. (2002). Serum carnitine levels during the doxorubicin therapy. Its role in cardiotoxicity. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 21(2), 165-170.
- [51] Del Pinto, R., & Ferri, C. (2018). Inflammation-Accelerated Senescence and the Cardiovascular System: Mechanisms and Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(12), Article 3701. <https://doi.org/10.3390/ijms19123701>
- [52] US Food and Drug Administration. (2013, July 1). 510(k) Substantial Equivalence Determination Decision Summary; K093758. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K093758.pdf
- [53] Syvolap, V. D., Lashkul, D. A. (2014). Vzaimozv'язky mizh rivnem markeriv fibrozu ST2, halektynu-3, strukturno-funktsionalnymy parametramy livoho shlunochka ta funktsiieu nyrok pry khronichnii sertsevi nedostatnosti ishemichnoho henezu [The relationship between the level of markers of fibrosis ST2, galectin-3, structural, functional parameters of the left ventricle and renal function in patients with ischemic chronic heart failure]. *Zaporozhye medical journal*, 2014, (5), 13-17. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.5.28742>
- [54] Sano, H., Hsu, D. K., Apgar, J. R., Yu, L., Sharma, B. B., Kuwabara, I., Izui, S., & Liu, F. T. (2003). Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages. *Journal of Clinical Investigation*, 112(3), 389-397. <https://doi.org/10.1172/jci200317592>
- [55] Krzeslak, A., & Lippinska, A. (2004). Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 9(2), 305-328.
- [56] Samura, B. (2015). Prognosticheskaia rol galektina-3 u pacientov so mnozhestvennoj mielomoi v remisii [The prognostic role of galectin-3 in patients with multiple myeloma in remission]. *Zaporozhye Medical Journal*, (4), 11-16. [in Russian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.4.50298>
- [57] van der Velde, A. R., Gullestad, L., Ueland, T., Aukrust, P., Guo, Y., Adourian, A., ... de Boer, R. A. (2013). Prognostic Value of Changes in Galectin-3 Levels Over Time in Patients With Heart Failure Data From CORONA and COACH. *Circulation-Heart Failure*, 6(2), 219-226. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.112.000129>
- [58] Amin, H. Z., Amin, L. Z., & Wijaya, I. P. (2017). Galectin-3: A novel biomarker for the prognosis of heart failure. *Clujul Medical*, 90(2), 129-132. <https://doi.org/10.15386/cjmed-751>
- [59] Bentley, K., Franco, C. A., Philippides, A., Blanco, R., Dierkes, M., ... Gerhardt, H. (2014). The role of differential VE-cadherin dynamics in cell rearrangement during angiogenesis. *Nature Cell Biology*, 16(4), 309-321. <https://doi.org/10.1038/ncb2926>
- [60] Samura, B. (2016). Galectin-3 as a predictor of statin treatment efficacy in patients with multiple myeloma. *Georgian Medical News*, 255, 56-61.
- [61] Samura, B. B. (2016). Predictive value of circulating N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Protein and VE-Catherin in patients with regression of multiple myeloma. *Biological Markers and Guided Therapy*, 3(1), 125-132. <http://dx.doi.org/10.12988/bmgt.2016.6413>