

# Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики

Том 12, № 3(31), вересень – грудень 2019 р.

## Редакційна колегія

### Головний редактор –

д-р фарм. наук, проф. О. І. Панасенко

### Заступники головного редактора –

д-р фарм. наук, проф. А. Г. Каплаушенко

д-р мед. наук, проф. С. Я. Доценко

### Відповідальний секретар –

д-р фарм. наук, проф. В. В. Парченко

проф. К. В. Александрова (Запоріжжя)  
проф. І. Ф. Бєленічев (Запоріжжя)  
проф. І. В. Бушуєва (Запоріжжя)  
проф. С. О. Васюк (Запоріжжя)  
проф. В. А. Візір (Запоріжжя)  
проф. О. В. Ганчева (Запоріжжя)  
проф. В. В. Гладішев (Запоріжжя)  
проф. А. М. Дашевський (Берлін, ФРН)  
проф. Л. В. Деримедвідь (Харків)  
чл.-кор. НАМН України, проф. Б. С. Зіменковський (Львів)  
проф. Є. Г. Книш (Запоріжжя)  
проф. С. І. Коваленко (Запоріжжя)  
проф. М. Ю. Колесник (Запоріжжя)  
проф. О. В. Мазулін (Запоріжжя)  
проф. І. А. Мазур (Запоріжжя)  
проф. Є. Л. Михалюк (Запоріжжя)  
д-р фарм. наук Ігор Муха (Вроцлав, Польща)  
академік НАМН України, чл.-кор. НАН України,  
проф. О. С. Никоненко (Запоріжжя)  
д-р мед. наук Джєннарò Паганò (Неаполь, Італія)  
проф. М. І. Романенко (Запоріжжя)  
проф. З. Б. Сакіпова (Алмати, Республіка Казахстан)  
проф. В. Д. Сиволап (Запоріжжя)  
проф. Е. Л. Тарасявічюс (Каунас, Литовська Республіка)  
д-р мед. наук Роланд Франкенбергер (Мемфіс, США)  
проф. Клара Шертаєва (Шимкент, Республіка Казахстан)

## Editorial Board

Editor-in-Chief – О. І. Panasenko

### Deputy Editor-in-Chief –

A. H. Kaplaushenko

S. Ya. Dotsenko

Executive secretary – V. V. Parchenko

K. V. Aleksandrova (Zaporizhzhia, Ukraine)  
I. F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)  
I. V. Bushuieva (Zaporizhzhia, Ukraine)  
A. M. Dashevsky (Berlin, Germany)  
L. V. Derymedvid (Kharkiv, Ukraine)  
Roland Frankenberger (Memphis, USA)  
O. V. Hancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)  
V. V. Hladyshv (Zaporizhzhia, Ukraine)  
Ye. H. Knysh (Zaporizhzhia, Ukraine)  
M. Yu. Kolesnyk (Zaporizhzhia, Ukraine)  
S. I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
O. V. Mazulin (Zaporizhzhia, Ukraine)  
I. A. Mazur (Zaporizhzhia, Ukraine)  
Igor Mucha (Wroclaw, Poland)  
Ye. L. Mykhaliuk (Zaporizhzhia, Ukraine)  
O. S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
Gennaro Pagano (Naple, Italy)  
M. I. Romanenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
Z. B. Sakipova (Almaty, Kazakhstan)  
Clara Shertaeva (Shymkent, Kazakhstan)  
V. D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)  
E. L. Tarasiavichus (Kaunas, Lithuania)  
S. O. Vasiuk (Zaporizhzhia, Ukraine)  
V. A. Vizir (Zaporizhzhia, Ukraine)  
B. S. Zimenkovskiy (Lviv, Ukraine)



**Науково-практичний  
медичний журнал  
Запорізького державного  
медичного університету**

Видається з квітня 1997 року.  
Виходить один раз на 4 місяці.  
Свідоцтво про реєстрацію  
КВ №21498-11298ПР  
від 04.08.2015 р.  
Передплатний індекс – 86298.

### Атестований

ДАК України в галузі фармацевтичних та медичних наук,  
(Наказ Міністерства освіти і науки України  
№ 1328 від 21.12.2015 р.)

### Журнал включений

до міжнародних наукометричних баз даних.  
Статті, що надходять до журналу, рецензуються за процедурою Double-blind.  
Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки ім. Вернадського для вільного доступу в режимі on-Line.

Ліцензія Creative Commons



### Рекомендовано до друку

Вченою радою ЗДМУ  
протокол № 3 від 22.10.2019 р.  
Підписано до друку  
25.10.2019 р.

### Редакція:

Начальник редакційно-видавничого відділу  
В.М. Миклашевський  
Літературний редактор  
О.С. Савеленко  
Дизайн і верстка  
Ю.В. Полулан

### Адреса редакції і видавця:

69035, Україна,  
м. Запоріжжя,  
пр. Маяковського, 26, ЗДМУ,  
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua  
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

### Віддруковано

у друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»  
69068, м. Запоріжжя,  
вул. Кругова, 165/18,  
тел. (061) 220-42-29.  
Свідоцтво про держреєстрацію  
АОО №198468 від 01.07.1999 р.  
Формат 60x84/8.  
© Папір крейдяний,  
безкислотний,  
Умов. друк. арк. 6.  
Тираж 200 прим. Зам. № 10/19.

## Current issues in pharmacy and medicine: science and practice

Volume 12 No. 3 2019

Scientific Medical Journal. Established in April 1997  
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Maiakovskiy Avenue, 26,  
Zaporizhzhia, 69035,  
UKRAINE

e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua  
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

© Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2019



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Гоцуля А. С.**

Синтез, будова та властивості деяких похідних 5-R-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіолу

**Федотов С. О., Гоцуля А. С.**

Синтез і властивості деяких S-похідних 4-феніл-5-((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону

**Мєдвєдєва К. П., Донченко А. О., Васюк С. О.**

Застосування похідних хінону для спектrophотометричного визначення лікарських засобів

**Сафонов А. А., Захарський В. В.**

Дослідження протитуберкульозної активності 5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу

**Бігдан О. А.**

Протисудомна активність 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-арилетанонів

**Шепета Ю. Л., Лозинський А. В., Нектегасєв І. О., Лесик Р. Б.**

Дослідження антиексудативної активності S-алкілованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу

**Карпун Є. О., Карпенко Ю. В., Парченко В. В., Панасенко О. І.**

In silico дослідження нових похідних біс-3R,4R'-5-(((1H-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів

**Бородіна Н. В., Ковальов В. М., Кошовий О. М., Гамуля О. В.**

Мікроскопічні дослідження пагонів *Salix cinerea* L. флори України

**Мозуль В. І., Аксьонова І. І., Панасенко О. І.**

Дослідження хімічного складу волошки розлогої

**Мига М. М., Кошовий О. М., Ільїна Т. В., Бородіна Н. В., Скибіцька М. І.**

Дослідження фенольних сполук листя нефармакопейних видів роду *Salvia* флори України

**Івасюк І. М., Марчишин С. М., Будняк Л. І.**

Дослідження морфолого-анатомічної будови трави смикавця їстівного (*Cyperus esculentus* L.)

**Бурлака Б. С., Бєленічев І. Ф., Гладішев В. В.**

Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми

**Аль Насір Ейяд, Дроздов А. Л., Лисянська А. П., Харопонова Е. Б.**

Изучение влияния основ-носителей на биологическую активность вазопрессина в трансбуккальных лекарственных формах

## ORIGINAL RESEARCH

**238 Hotsulia A. S.**

Synthesis, structure and properties of some 5-R-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives

**245 Hotsulia A. S., Fedotov S. O.**

Synthesis and properties of some S-derivatives of 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione

**250 Miedvedieva K. P., Donchenko A. O., Vasiuk S. O.**

Application of quinone derivatives for spectrophotometric determination of drugs

**256 Safonov A. A., Zazharskyi V. V.**

Anti-tuberculosis activity research of 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol

**260 Bihdan O. A.**

Anticonvulsant activity 2-((5-(3-(4-fluorophenyl)-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-triazole-3-yl)-thio)-1-arylethanone

**266 Shepeta Yu. L., Lozynskyi A. V., Nektiehaiev I. O., Lesyk R. B.**

The study of antiexudative action of S-alkylated 1,3,4-oxadiazole-3-thione derivatives

**270 Karpun Ye. O., Karpenko Yu. V., Parchenko V. V., Panasenko O. I.**

In silico study of new bis-3R, 4R'-5-(((1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thione derivatives

**276 Borodina N. V., Kovalov V. M., Koshovyi O. M., Hamulia O. V.**

Microscopic research of shoots of the *Salix cinerea* L. of Ukrainian flora

**285 Mozul V. I., Aksonova I. I., Panasenko O. I.**

The study of chemical composition of *Centaurea diffusa* Lam.

**291 Myha M. M., Koshovyi O. M., Ilina T. V., Borodina N. V., Skybitska M. I.**

Research in phenolic compounds in leaves of non-pharmacopoeial species of the genus *Salvia* from Ukrainian flora

**298 Ivasiuk I. M., Marchyshyn S. M., Budniak L. I.**

Research morphological and anatomical structure of herb *Cyperus esculentus* (*Cyperus esculentus* L.)

**304 Burlaka B. S., Bielenichev I. F., Hladyshev V. V.**

Study of excipients influence on the noopept releasing from the nasal dosage form

**309 Al Nasir Eiad, Drozdov O. L., Lysianska H. P., Kharaponova O. B.**

Study of influence of base-vehicle on biological activity of vasopressin in the transbuccal dosage forms



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### **Бушусєва І. В., Борисенко Н. М.**

Впровадження нових технологій і фінансове забезпечення інноваційної діяльності фармацевтичної галузі сектора ветеринарної медицини на основі розвитку пріоритетних напрямів регіонів України

### **Жамалі Карім, Ткаченко Н. О., Гладисhev В. В., Рижкова С. Є.**

Дослідження вітчизняного ринку засобів на основі міноксидилу та його похідних, що використовуються при алопеції

### **Гоцуля А. С., Міколасюк О. О., Британова Т. С., Книш Є. Г.**

Аналіз ринку дієтичних добавок, що впливають на органи дихання

### **Кілесєва О. П., Бушусєва І. В.**

Аналіз застосування лікарських косметичних засобів в комплексній терапії акне та розацеа в умовах амбулаторного лікування (на прикладі Запорізької області)

### **Колесник М. Ю., Соколова М. В.**

Ефективність терапії валсартаном із гідрохлортиазидом та її вплив на стан міокарда лівого передсердя в жінок із гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи

### **Самура Б. Б., Панасенко М. О.**

Стан кардіогемодинаміки у хворих на множинну мієлому залежно від функції нирок

### **Ніканоров О. К., Кормільцев В. В., Жарова І. О., Лазарева О. Б., Кравчук Л. Д.**

Динаміка показників електроспондилографії осіб із болями у спині під впливом програми фізичної реабілітації. Фізична реабілітація осіб із болями у спині

### **Дорошенко Е. Ю., Малахова С. М., Черненко О. Є., Гурєєва А. М., Шаповалова І. В., Сазанова І. О., Олійник М. О., Світлична Т. С.**

Терапевтичні вправи у процесі фізичної реабілітації спортсменів із травматичними ушкодженнями опорно-рухового апарату (на матеріалі футзалу)

### **Варакута О. А., Куц О. Г.**

Реактивність лімфоїдного компонента пародонта під час використання різних пломбувальних матеріалів на тлі експериментального цукрового діабету

### **Гюльгез Несліхан Ташкурт Гекім, Аслі Метін Махмутоглу, Сезгін Гюнез, Ахмет Тевфік Сунтер**

Оцінювання практики створення родоводу та застосування стандартизованого пацієнта студентами медичного факультету

### **Аніщенко М. А.**

Інформована згода в педіатричній практиці: проблеми українського законодавства та перспективи їх вирішення

### **З ювілеєм!**

## ORIGINAL RESEARCH

### **314 Bushuieva I. V., Borysenko N. M.**

The introduction of new technologies and financial support for the innovational pharmaceutical industry in the veterinary medicine sector based on the development of priority areas of the Ukrainian regions

### **322 Gamali Karim, Tkachenko N. O., Hladyshev V. V., Ryzhkova S. Ye.**

Research of domestic market medicinal agents based on Minoxidil and its derivatives that are used in treatments for Alopecia

### **329 Hotsulia A. S., Mikolasiuk O. O., Brytanova T. S., Knysh Ye. H.**

Market analysis of dietary supplements that affect the respiratory function

### **334 Kiliieva O. P., Bushuieva I. V.**

Analysis of the use of cosmetics in the combination therapy of acne and rosacea in the outpatient treatment (the Zaporizhzhia region case)

### **339 Kolesnyk M. Yu., Sokolova M. V.**

The effectiveness of therapy with valsartan and hydrochlorothiazide and its effect on the left atrial myocardium condition in women with arterial hypertension in postmenopause

### **346 Samura B. B., Panasenko M. O.**

Cariohemodynamics in patients with multiple myeloma depending on renal function

### **352 Nikanorov O. K., Kormiltsev V. V., Zharova I. O., Lazareva O. B., Kravchuk L. D.**

Dynamics of the electrospindilography indices of the individuals with back pain under the influencing of the physical rehabilitation program. Physical rehabilitation of the individuals with back pain

### **357 Doroshenko E. Yu., Malakhova S. M., Chernenko O. Ye., Hurieieva A. M., Shapovalova I. V., Sazanova I. O., Oliinyk M. O., Svitlychna T. S.**

Therapeutic exercises in the process of physical rehabilitation of athletes with traumatic injuries of the musculoskeletal system (based on futsal)

### **365 Varakuta O. A., Kushch O. H.**

Reactivity of the lymphoid component of the periodontium using various filling materials against experimental diabetes mellitus

### **372 Gulgez Neslihan Taşkurt Hekim, Asli Metin Mahmutoglu, Sezgin Gunes, Ahmet Tevfik Sünter**

Assessment of practice of pedigree drawing and application of standardized patient in medical faculty students

### **379 Anishchenko M. A.**

Informed consent in pediatric practice: problems of Ukrainian legislation and prospects for their solution

### **385 Happy anniversary!**



## Стан кардіогемодинаміки у хворих на множинну мієлому залежно від функції нирок

Б. Б. Самура<sup>A,C,E,F</sup>, М. О. Панасенко<sup>B,D</sup>

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** – визначення особливостей структурно-функціонального стану міокарда у хворих після верифікації множинної мієломи залежно від функції нирок.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 35 хворих, яких поділили на групи залежно від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Усім пацієнтам виконали загальноклінічні дослідження, еходоплеркардіографію. Оцінювання кардіогемодинаміки здійснювали за допомогою трансторакальної ехокардіографії за загальноприйнятою методикою на сканері «MyLab 50» (Італія) в М- і В-режимах ехолокації з парастернальної, субкостальної та апікальної позицій за короткою і довгою віссю.

**Результати.** У хворих на множинну мієлому (ММ) із ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> значення фракції викиду (54,69 [51,15; 57,70] % і 59,82 [57,81; 62,29] %;  $p = 0,018$ ) статистично відрізнялися від контрольної групи переважно внаслідок збільшення кінцево-сistolічного об'єму (КСО) (54,91 [43,21; 59,27] мл і 34,22 [31,72; 41,24] мл;  $p = 0,035$ ). Це свідчить про зниження скорочувальної функції міокарда при помірному зниженні ниркової функції. У групі хворих із ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> КСО статистично відрізнявся також від показника у групі хворих на ММ зі збереженою нирковою функцією. Не виявили значущої різниці показників скорочувальної функції міокарда між групами хворих із ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і ШКФ понад 90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і показниками здорових осіб.

Показники діастолічної функції міокарда, а саме співвідношення максимальної швидкості кровотоку у фазу раннього наповнення (Е) (0,90 [0,76; 1,02] м/с і 1,01 [1,02; 1,24] м/с;  $p = 0,014$ ) та максимальної швидкості кровотоку у фазу систоли лівого передсердя (А) (0,87 [0,76; 1,05] м/с і 0,73 [0,56; 0,85] м/с;  $p = 0,023$ ) в усіх групах хворих на ММ були нижчими порівняно з контрольною групою, але статистична значущість досягнута тільки для групи з помірним зниженням ниркової функції.

Виявили статистичну різницю показника Е/А між групою хворих із ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і контрольною групою (9,30 [7,09; 11,15] і 1,16 [1,06; 1,25];  $p = 0,011$ ), що може бути пов'язано з більшою кількістю пацієнтів похилого та старечого віку в цій групі.

Виявили суттєві зміни регіональної скорочувальної функції міокарда. Так, порівняно з контрольною групою циркулярна систолічна деформація міокарда була суттєво меншою у групі хворих зі ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (-17,62 [-21,09; -15,19] і -25,92 [-26,09; -19,15];  $p = 0,012$ ), у групі хворих зі ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (-18,52 [-22,09; -16,45] і -25,92 [-26,09; -19,15];  $p = 0,012$ ), у групі хворих зі ШКФ понад 90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (-17,01 [-21,34; -14,95] і -25,92 [-26,09; -19,15];  $p = 0,012$ ). Виявили кореляційний зв'язок середньої сили ( $r = 0,46$ ) між циркулярною систолічною деформацією міокарда та ШКФ.

Товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу у групі хворих на ММ із помірним порушенням функції нирок була статистично більшою порівняно з контрольною групою. Статистично значущі розбіжності товщини міжшлуночкової перегородки в діастолу між групами пацієнтів не виявили.

**Висновки.** У хворих на множинну мієлому під час верифікації діагнозу виявили порушення показників діастолічної та регіональної систолічної функції міокарда, що пов'язано з пошкодженням функції нирок.

### Состояние кардиогемодинамики у пациентов с множественной миеломой в зависимости от функции почек

Б. Б. Самура, М. А. Панасенко

**Цель работы** – определение особенностей структурно-функционального состояния миокарда у больных после верификации множественной миеломы в зависимости от функции почек.

**Материалы и методы.** В исследование включены 35 больных, которых поделили на группы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Всем пациентам выполнены общеклинические исследования, эходоплеркардиография. Оценка кардиогемодинамики проведена с помощью трансторакальной эхокардиографии по общепринятой методике на сканере «MyLab 50» (Италия) в М- и В-режимах эхолокации с парастернальной, субкостальной и апикальной позиции по короткой и длинной оси.

#### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184240>

УДК: 616.11/14-02:616.15-006-085.28-06]-08-084  
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184240

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 346–351

**Ключові слова:** кардіогемодинаміка, множинна мієлома, функція нирок.

\* E-mail: samura@ukr.net

Надійшла до редакції: 05.08.2019 // Після доопрацювання: 14.08.2019 // Прийнято до друку: 03.09.2019



**Результати.** У больних множинною мієломою (ММ) с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> значення фракції виброса статистически отличались от контрольной группы (54,69 [51,15; 57,70] % и 59,82 [57,81; 62,29] %; p = 0,018) преимущественно за счет увеличения конечно-систолического объема (КСО) (54,91 [43,21; 59,27] мл и 34,22 [31,72; 41,24] мл, p = 0,035), что свидетельствует о снижении сократительной функции миокарда при умеренном снижении функции почек. В группе больных с СКФ 30–59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> КСО статистически отличался от показателя в группе больных ММ с сохраненной функцией почек. Не установлена значимая разница показателей сократительной функции миокарда между группами больных с СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и СКФ более 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и показателями у здоровых лиц.

Показатели диастолической функции миокарда, а именно соотношение максимальной скорости кровотока в фазу раннего наполнения (E) (0,90 [0,76; 1,02] м/с и 1,01 [1,02; 1,24] м/с, p = 0,014) и максимальной скорости кровотока в фазу систолы левого предсердия (A) (0,87 [0,76; 1,05] м/с и 0,73 [0,56; 0,85] м/с; p = 0,023) во всех группах больных ММ были ниже в сравнении с контрольной группой, но статистическая значимость достигнута только для группы с умеренным снижением функции почек. Отмечена статистическая разница показателя E/A между группой больных с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и контрольной группой (9,30 [7,09; 11,15] и 1,16 [1,06; 1,25]; p = 0,011), что может быть связано с большим количеством пациентов пожилого и старческого возраста в этой группе.

Установлены существенные изменения региональной сократительной функции миокарда. Так, по сравнению с контрольной группой циркулярная систолическая деформация миокарда была значительно меньше в группе больных с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (-17,62 [-21,09; -15,19] и -25,92 [-26,09; -19,15]; p = 0,012), в группе больных с СКФ 60–89 мл/мин /1,73 м<sup>2</sup> (-18,52 [-22,09; -16,45] и -25,92 [-26,09; -19,15]; p=0,012), в группе больных с СКФ более 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (-17,01 [-21,34; -14,95] и -25,92 [-26,09; -19,15]; p = 0,012). Отмечена корреляционная связь средней силы (r = 0,46) между циркулярной систолической деформацией миокарда и СКФ. Толщина задней стенки левого желудочка в диастолу в группе больных ММ с умеренным нарушением функции почек статистически больше по сравнению с контрольной группой. Статистически значимых различий толщины межжелудочковой перегородки в диастолу между группами пациентов не обнаружили.

**Выводы.** У больных множинною мієломою при верифікації діагноза відзначені порушення показателів диастолічної та регіональної систолічної функції міокарда, що було пов'язано з пошкодженням функції почек.

**Ключевые слова:** кардиогемодинамика, множественная миелома, функция почек.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 346–351**

## **Cariohemodynamics in patients with multiple myeloma depending on renal function**

B. B. Samura, M. O. Panasenko

**Purpose** – to evaluate cariohemodynamics in patients with multiple myeloma depending on renal function.

**Materials and methods.** Thirty-five subjects with multiple myeloma were enrolled in the study. They were divided into groups depending on the glomerular filtration rate (GFR). The first group involved 10 patients with GFR 30–59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, the second one – 14 patients with GFR 60-89 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, the third one – 14 patients with normal renal function. All patients and control subjects underwent echocardiography.

**Results.** In patients with GFR 30–59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ejection fraction was significantly lower in comparing with healthy persons (54.69 [51.15; 57.70] % versus 59.82 [57.81; 62.29] %; P = 0.018) mainly due to decreased end systolic volume (ESV) (54.91 [43.21; 59.27] ml versus 34.22 [31.72; 41.24] ml; P = 0.035). In this group ESV was significantly lower in comparing with patients with normal renal function.

In patients with GFR 30–59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> E (0.90 [0.76; 1.02] m/s versus 1.01 [1.02; 1.24]; P = 0.014), A (0.87 [0.76; 1.05] m/s versus 0.73 [0.56; 0.85] m/s; P = 0.023). E/A (9.30 [7.09; 11.15] versus 1.16 [1.06; 1.25]; P = 0.011) were significantly lower in in comparing with control. Global circular systolic strain (-17.62 [-21.09; -15.19] versus -25.92 [-26.09; -19.15]; P = 0.012) and global circular systolic strain rate (-1.26 [-1.30; -1.21] versus -1.32 [-1.42; -1.25]; P = 0.023) was significantly lower in group of patients with GFR 30–59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> in comparing with healthy persons.

**Conclusions.** Our data suggest that the extent of renal function is directly associated with left ventricle diastolic and regional systolic parameters. Among patients with multiple myeloma and renal insufficiency systolic, diastolic and regional systolic contractility were significantly worse in comparing with patients with normal renal function and healthy persons.

**Key words:** cariohemodynamics, multiple myeloma, renal function.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 346–351**

Множинна мієлома (ММ) – злоякісне захворювання, що характеризується неконтрольованою клональною проліферацією плазматичних клітин. ММ за поширеністю посідає друге місце серед онкогематологічної патології, що в європейських країнах становить 4–5 випадків на 100 000 населення [1]. Зазвичай ММ виникає в людей похилого віку, середній вік на момент встановлення діагнозу становив 70 років. Майже 75 % смертей унаслідок ММ виникають серед пацієнтів старше за 65 років [2,3].

Причиною змін структурно-функціонального стану серця у хворих на ММ можуть бути як порушення, що безпосередньо пов'язані з перебігом ММ (AL-амілоїдоз серця, гіперв'язкість, анемія, дисфункція нирок), так і ті, що пов'язані з її лікуванням (антрацикліни, кортикостероїди, алкілувальні агенти, імуномодулятори, інгібітори протеосом, високодозні конденсувальні курси хіміотерапії, аутогенна та аlogenна трансплантація стовбурових клітин) [4]. Традиційні фактори ризику: вік, цукровий

діабет, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія – також впливають на ремоделінг міокарда в цій категорії хворих. Окрім цього, при множинній мієломі є додаткові фактори негативного впливу на серцево-судинну систему (додатковий ризик тромбоемболії, вторинний амілоїдоз) [5]. Під час верифікації діагнозу порушення функції нирок виявляють у 20–50 % хворих, що також має вплив на ремоделювання шлуночків серця та виникнення кардіо-васкулярних подій [6,7].

Пошкодження нирок при множинній мієломі є наслідком токсичної дії моноклональних легких ланцюгів на базальну мембрану клубочків та епітелій каналців [8]. Порушення функції нирок виявляється в майже половині хворих ще під час верифікації множинної мієломи та асоціюється з погіршенням виживання хворих. У декількох дослідженнях встановлено, що виживання пацієнтів не досягає 1 року за відсутності відновлення функції нирок.

Причина пошкодження нирок при множинній мієломі – легкі ланцюги, що фільтруються у клубочках та є безпосередньою причиною мієломної нефропатії. Найчастішою формою пошкодження нирок у хворих на множинну мієлому є кастова нефропатія, котра доволі часто призводить до гострого пошкодження нирок [9].

Немає загально визнаної ефективної стратегії поліпшення виживання хворих на множинну мієлому при комбінації дисфункції нирок і серцевої недостатності. Унаслідок того, що пошкодження нирок доволі часто супроводжується змінами серцево-судинної системи, які також негативно впливають на виживання хворих на ММ, перспективним вважають визначення зв'язків між функцією нирок і структурно-функціональним станом серця.

## Мета роботи

Визначення особливостей структурно-функціонального стану міокарда у хворих після верифікації множинної мієломи залежно від функції нирок.

## Матеріали і методи дослідження

Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 35 хворих на ММ. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз і стадіювання множинної мієломи визначені згідно з клінічним протоколом [10]. Усіх хворих поділили на групи залежно від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ).

Усім пацієнтам здійснили загальноклінічні дослідження, еходоплеркардіографію. Обстежуючи пацієнтів, дотримувались усіх вимог, які ставлять до клінічних досліджень відповідно до Гельсінської декларації прав людини, документів конференції з гармонізації належної клінічної практики (GCP-ICH).

Оцінювання кардіогемодинаміки виконували за допомогою трансторакальної ехокардіографії за загальноприйнятою методикою на сканері «MyLab 50» (Італія) в М- і В-режимах ехолокації з парастернальної,

субкостальної та апікальної позицій за короткою і довгою віссю датчиком із частотою 2,5–3,5 МГц [11]. Визначали кінцево-діастолічний об'єм (КДО) та кінцево-систолический об'єм (КСО) лівого шлуночка планіметричним методом Сімпсона, фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ). Встановлювали параметри діастолічної функції ЛШ: максимальну швидкість кровотоку у фазу раннього наповнення (Е, м/с), наповнення в систолу лівого передсердя (А, м/с) та їхнє співвідношення (Е/А, ум. од. – доплерографічний індекс).

Під час доплерокардіографії для виявлення доклінічних порушень глобальної та регіональної функції міокарда оцінювали деформацію міокарда, яку розраховували як ступінь деформації аналізованого сегмента щодо його початкового розміру. Вимірювали поздовжню, радіальну та циркулярну деформацію. Оцінювали як регіонарні, так і глобальні значення деформації [12].

Статистичне опрацювання даних здійснили з застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc.). Для кожної з безперервних величин залежно від типу розподілу визначали або середнє значення (М) і стандартне відхилення (SD), або медіану (Me) та квантілі розподілу [Q25; Q75]. Критерій Шапіро–Уїлка застосовували для перевірки нормальності розподілу у вибірках. Порівнюючи групи пацієнтів за основними показниками (залежно від типу розподілу показників, які аналізували), застосовували t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок або U-критерій Манна–Уїтні. Для залежних вибірок використовували відповідний t-критерій або критерій Вілкоксона.

Для аналізу спрямованості та сили зв'язку між певними показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона при нормальному розподілі, Спірмена – за умов відхилення від нормального розподілу. При  $p < 0,05$  відмінності даних вважали статистично вірогідними [13].

## Результати та їх обговорення

Не виявили значущої різниці між когортами пацієнтів за демографічними характеристиками (вік, стать), факторами ризику (тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет 2 типу, індекс маси тіла, ожиріння), біохімічними показниками (креатинін, глюкоза натщесерце, загальний холестерин, ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ)) і деякими гемодинамічними параметрами (систолический артеріальний тиск (САТ), частота серцевих скорочень (ЧСС)) (табл. 1).

Показники гемодинаміки, що реєстрували в пацієнтів усіх груп і в контрольній групі, наведені в таблиці 2.

У хворих на множинну мієлому зі ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> значення ФВ ( $p < 0,05$ ) статистично відрізнялися від контрольної групи переважно внаслідок збільшення КСО ( $p < 0,05$ ), що свідчить про зниження скорочувальної функції міокарда при помірному зниженні ниркової

Таблиця 1. Загальна характеристика хворих

Показники, одиниці вимірювання	Група хворих на ММ зі ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> (n = 10)	Група хворих на ММ зі ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> (n = 11)	Група хворих на ММ зі ШКФ ≥90 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> (n = 14)
Вік, роки	63,00 ± 8,12	61,00 ± 6,34	59,00 ± 9,21
Чоловіки, n (%)	5 (50,0)	6 (54,3)	6 (42,9)
Загальний стан за шкалою ECOG 2 і більше, n (%)	3 (30,0)	2 (18,2)	1 (7,1)
Індекс коморбідності Charlson 2 і більше, n (%)	2 (20,0)	1 (9,1)	1 (7,1)
Дисліпідемія, n (%)	4 (40,0)	4 (36,4)	5 (35,7)
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	28,11 [26,02; 28,78]	27,42 [25,72; 28,84]	26,71 [25,60; 27,99]
Ожиріння, n (%)	1 (10,0)	0 (0,0)	2 (13,2)
Надмірна маса тіла, n (%)	3 (30,0)	4 (36,4)	4 (28,6)
Тютюнопаління, n (%)	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (7,0)
HbA1c, %	5,16 ± 0,75	5,24 ± 0,81	5,05 ± 0,66
Глюкоза, ммоль/л	4,81 ± 0,76	4,80 ± 0,71	4,13 ± 0,55
Загальний холестерин, ммоль/л	5,19 ± 1,00	4,78 ± 1,04	5,19 ± 0,88
ЛПНЩ, ммоль/л	2,99 ± 0,71	2,89 ± 0,49	2,74 ± 0,82
ЛПВЩ, ммоль/л	1,38 ± 0,39	1,47 ± 0,39	1,40 ± 0,32
САТ, мм рт. ст.	124,00 ± 14,01	124,0 ± 15,42	122,4 ± 12,41
ЧСС, скорочень за 1 хв.	84,44 ± 10,58	78,44 ± 10,58	81,06 ± 8,62
II стадія та вище за ISS, n (%)	10 (0,0)	8 (72,7)	2 (0,0)
III стадія за Durie-Salmon, n (%)	7 (70,0)	6 (54,5)	1 (7,1)
Ішемічна хвороба серця, n (%)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Аритмії, n (%)	3 (30,0)	1 (9,1)	1 (7,1)
Артеріальна гіпертензія, n (%)	2 (20,0)	1 (9,1)	1 (7,1)
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (7,1)

функції. У групі хворих із КСО статистично відрізнявся також від показника у групі хворих на ММ зі збереженою нирковою функцією ( $p < 0,05$ ).

Не виявили значущої різниці показників скорочувальної функції міокарда між групами хворих із ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і ШКФ понад 90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і показниками у здорових осіб.

Показники діастолічної функції міокарда, як-от співвідношення максимальної швидкості кровотоку у фазу раннього наповнення (Е, м/с) і максимальної швидкості кровотоку у фазу систоли лівого передсердя (А, м/с) у всіх групах хворих на ММ були нижчими порівняно з контрольною групою, але статистична значущість досягнута тільки для групи з помірним зниженням ниркової функції.

Виявили статистичну різницю показника Е/А між групою хворих із ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і контрольною групою ( $p < 0,05$ ), що може бути пов'язано з більшою кількістю пацієнтів похилого та старечого віку в цій групі.

Встановили суттєві зміни регіональної скорочувальної функції міокарда. Так, порівняно з контрольною групою циркулярна систолічна деформація міокарда була значу-

що меншою у групі хворих зі ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), у групі хворих зі ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), у групі хворих зі ШКФ понад 90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Визначили кореляційний зв'язок середньої сили ( $r = 0,46$ ) між циркулярною систолічною деформацією міокарда та ШКФ.

Товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСЛШд) у групі хворих на ММ із помірним порушенням функції нирок була статистично більшою порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ), що може бути пов'язано з накопиченням парапротеїнів у міокарді. Статистично значущі розбіжності товщини міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШПд) між групами пацієнтів не визначили.

## Висновки

1. У хворих на множинну мієлому під час верифікації діагнозу виявлені порушення показників діастолічної та регіональної систолічної функції міокарда, що пов'язано з пошкодженням функції нирок.

Таблиця 2. Кардіогемодинамічні показники у хворих на множинну мієлому залежно від функції нирок

Показники, одиниці вимірювання	Група контролю (n = 15)	Група хворих на ММ (n = 35)		
		Група хворих на ММ зі ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> (n = 10)	Група хворих на ММ зі ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> (n = 11)	Група хворих на ММ зі ШКФ ≥90 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> (n = 14)
КДО, мл	88,42 [76,91; 92,81]	122,00 [76,91; 142,01]	107,51 [66,92; 132,41]	94,72 [66,91; 122,04]
КСО, мл	34,22 [31,72; 41,24]	54,91 [43,21; 59,27]*	51,41 [31,72; 51,24]	48,59 [36,91; 51,41]#
ФВ, %	59,82 [57,81; 62,29]	54,69 [51,15; 57,70]*	56,98 [51,72; 61,42]	57,41 [31,72; 61,24]
ТМШПд, мм	8,86 [8,20; 11,53]	11,13 [10,74; 11,24]	11,11 [10,64; 11,26]	10,08 [10,68; 11,31]
ТЗСЛШд, мм	9,28 [8,96; 11,15]	12,13 [9,96; 11,15]*	10,08 [9,40; 11,05]	10,11 [9,96; 10,99]
Е, м/с	1,01 [1,02; 1,24]	0,90 [0,76; 1,02]*	0,95 [0,86; 1,19]	0,99 [0,79; 1,20]
А, м/с	0,73 [0,56; 0,85]	0,87 [0,76; 1,05]*	0,83 [0,86; 0,99]	0,77 [0,58; 0,84]#
Е/А, од.	1,16 [1,06; 1,25]	1,02 [0,96; 1,15]*	1,04 [0,86; 1,18]	1,19 [1,09; 1,25]#
Е', м/с	0,08 [0,06; 0,10]	0,10 [0,08; 0,15]	0,09 [0,08; 0,14]	0,12 [0,07; 0,16]*
Е/Е', од.	6,29 [6,09; 7,15]	9,30 [7,09; 11,15]*	10,06 [6,99; 11,74]*	7,30 [5,89; 9,50]
Циркулярна систолічна деформація міокарда, %	-25,92 [-26,09; -19,15]	-17,62 [-21,09; -15,19]*	-18,52 [-22,09; -16,45]*	-17,01 [-21,34; -14,95]*
Швидкість систолічної циркулярної деформації міокарда, с <sup>-1</sup>	-1,32 [-1,42; -1,25]	-1,26 [-1,30; -1,21]*	-1,30[-1,41; -1,20]	-1,20 [-1,32; -1,21]*
Поздовжня систолічна деформація міокарда, %	-18,59 [-22,44; -16,29]	-18,31 [-21,04; -16,38]	-17,81 [-20,94; 16,10]	-18,10 [-20,04; -16,01]
Швидкість систолічної поздовжньої деформації міокарда, с <sup>-1</sup>	-1,05 [-1,24; -0,92]	-1,03 [-1,24; -0,92]	-0,97 [-1,19; -0,83]	-1,06 [-1,26; -0,90]

Вірогідність відмінностей показників порівняно з групою контролю:

\*:  $p < 0,05$ ; вірогідність відмінностей показників порівняно з групою хворих зі швидкістю клубочкової фільтрації 30–59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>; #:  $p < 0,05$ .

2. Перспективним є визначення впливу порушення ренальної функції на ремоделінг міокарда протягом протипухлинного лікування та визначення ризику виникнення несприятливих подій, як-от кардіальної та ренальної дисфункції у хворих на множинну мієлому, що потребує здійснення проспективного дослідження з більшою вибіркою хворих.

**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.

#### 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.

#### Information about authors:

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

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

#### Список літератури

- [1] Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / A. J. Cowan et al. *JAMA Oncology*. 2018. Vol. 4. Issue 9. P. 1221-1227. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2128
- [2] SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007 / Altekruse S. F. et al. *National Cancer Institute, Bethesda*. 2010. URL: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2007/#citation](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2007/#citation)
- [3] Patterns of multiple myeloma during the past 5 decades: stable incidence rates for all age groups in the population but rapidly changing age distribution in the clinic / I. Turesson, R. Velez, S. Kristinsson, O. Landgren. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010. Vol. 85. Issue 3. P. 225-230. doi: 10.4065/mcp.2009.0426
- [4] Кузнецова Л. П., Панасенко М. О. Коморбідна патологія у хворих на множинну мієлому. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 2(30). С. 222-227. doi: 10.14739/2409-2932.2019.2.171245
- [5] Самура Б. Б. Прогностическая роль галектина-3 у пациентов со множественной миеломой в ремиссии. *Запорожский медицинский журнал*. 2015. № 4(91). С. 11-16. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2015.4.50298>
- [6] Korbet S., Schwartz, M. Multiple Myeloma. *Journal Of The American Society Of Nephrology*. 2006. Vol. 17. Issue 9. P. 2533-2545. doi: 10.1681/asn.2006020139
- [7] Renal failure in multiple myeloma: Incidence, correlations, and prognostic significance / Eleutherakis-Papaikovou V. et al. *Leukemia & Lymphoma*. 2007. Vol. 48. Issue 2. P. 337-341. doi: 10.1080/10428190601126602
- [8] Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma / Dimopoulos M. et al. *Leukemia*. 2008. Vol. 22. Issue 8. P. 1485-1493. doi: 10.1038/leu.2008.131
- [9] International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment



- / Dimopoulos M. et al. *Journal Of Clinical Oncology*. 2016. Vol. 34. Issue 13. P. 1544-1557. doi: 10.1200/jco.2015.65.0044
- [10] Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Множинна мієлома : наказ МОЗ України від 02 листопада 2015 року № 710. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/card/v0710282-15>
- [11] Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: A report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report / Gardin J. et al. *Journal Of The American Society Of Echocardiography*. 2002. Vol. 15. Issue 3. P. 275-290. doi: 10.1067/mje.2002.121536
- [12] Отто К. М. Практическая эхокардиография: Руководство по эхокардиографической диагностике / под общ. ред. В. А. Сандрикова. 2-е изд. Москва : МЕДпресс-информ, 2019. 872 с.
- [13] Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистика в науке и бизнесе. Киев : Моріон, 2002. 640 с.
- galectin-3 in patients with multiple myeloma in remission]. *Zaporozhye medical journal*, 4(91), 11-16. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2015.4.50298> [in Russian].
- [6] Korbet, S., & Schwartz, M. (2006). Multiple Myeloma. *Journal Of The American Society Of Nephrology*, 17(9), 2533-2545. doi: 10.1681/asn.2006020139
- [7] Eleutherakis-Papaiakovou, V., Bamias, A., Gika, D., Simeonidis, A., Pouli, A., & Anagnostopoulos, A. et al. (2007). Renal failure in multiple myeloma: Incidence, correlations, and prognostic significance. *Leukemia & Lymphoma*, 48(2), 337-341. doi: 10.1080/10428190601126602
- [8] Dimopoulos, M., Kastiritis, E., Rosinol, L., Bladé, J., & Ludwig, H. (2008). Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*, 22(8), 1485-1493. doi: 10.1038/leu.2008.131
- [9] Dimopoulos, M., Sonneveld, P., Leung, N., Merlini, G., Ludwig, H., & Kastiritis, E. et al. (2016). International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *Journal Of Clinical Oncology*, 34(13), 1544-1557. doi: 10.1200/jco.2015.65.0044
- [10] (2015). *Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Mnozhynna mieloma: nakaz MOZ Ukrainy vid 02.11.2015 roku №710. [Unified Clinical Protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. Multiple myeloma]*. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/rada/card/v0710282-15> [in Ukrainian].
- [11] Gardin, J., Adams, D., Douglas, P., Feigenbaum, H., Forst, D., & Fraser, A. et al. (2002). Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: A report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. *Journal Of The American Society Of Echocardiography*, 15(3), 275-290. doi: 10.1067/mje.2002.121536
- [12] Отто К. М. (2019). *Prakticheskaja jehokardiografija: Rukovodstvo po jehokardiograficheskoj diagnostike [Practical echocardiography: Guidelines for the Echocardiographic diagnostics]*. Moscow: MEDpress-inform. [in Russian].
- [13] Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babych, P. N. (2002). *Statystyka v nauke y byznese [Statistics in science and business]*. Kyiv: Morion. [in Russian].

## References

- [1] Cowan, A., Allen, C., Barac, A., Basaleem, H., Bensenor, I., & Curado, M. et al. (2018). Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncology*, 4(9), 1221-1227. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2128
- [2] Altekruse, S. F., Kosary, C. L., Krapcho, M., Neyman, N., Aminou, R., & Waldron, W. et al. (2010). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. *National Cancer Institute, Bethesda*. Retrieved from [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2007/#citation](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2007/#citation)
- [3] Turesson, I., Velez, R., Kristinsson, S., & Landgren, O. (2010). Patterns of multiple myeloma during the past 5 decades: stable incidence rates for all age groups in the population but rapidly changing age distribution in the clinic. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(3), 225-230. doi: 10.4065/mcp.2009.0426
- [4] Kuznietsova, L. P., & Panasenko, M. O. (2019). Komorbidna patolohiia u khvorykh na mnozhynnu mielomu [Comorbidities in patients with multiple myeloma]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12 (2), 222-227. doi: 10.14739/2409-2932.2019.2.171245 [in Ukrainian].
- [5] Samura B. B. (2015). Prognosticheskaja rol galektina-3 u pacientov so mnozhestvennoj mielomoy v remissii [Predictive value of circulating