

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

САМУРА БОРИС БОРИСОВИЧ

УДК 616.11/14-02:616.15-006-085.28-06]-08-084

ДИСЕРТАЦІЯ
УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ І ПРОФІЛАКТИКИ
КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ПОДІЙ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ
ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ В РЕМІСІЇ

14.01.02 – внутрішні хвороби

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ Б. Б. Самура

Наукові консультанти:

Колесник Юрій Михайлович, доктор медичних наук, професор

Сиволап Віталій Вікторович, доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2019

АНОТАЦІЯ

Самура Б.Б. Удосконалення діагностики і профілактики кардіоваскулярних подій у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання в ремісії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.02 – внутрішні хвороби (22 Охорона здоров'я). Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2019.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Д 17.600.02 Запорізького державного медичного університету МОЗ України, Запоріжжя, 2019.

У дисертаційній роботі вивчається проблема удосконалення діагностики й профілактики кардіоваскулярних подій у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання (ХЛПЗ) у ремісії на підставі отриманих нових наукових даних про значення біологічних маркерів у прогнозі виникнення кардіоваскулярних подій та обґрунтування їх фармакологічної профілактики.

За результатами обстеження 363 хворих на ХЛПЗ в ремісії, серед яких 157 хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ), 82 хворих на неходжкінські лімфоми (НХЛ), 35 хворих на лімфому Ходжкіна (ЛХ), 89 хворих на множинну мієлому (ММ), встановлено патогенетичну роль маркерів кардіального фіброгенезу, ангиогенезу, біомеханічного стресу, запалення, структурно-функціональних змін серця як компонента індивідуалізованого підходу до оцінки ризику виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ при трирічному спостереженні та запропоновано методи їх профілактики.

У хворих на ХЛПЗ в ремісії, у порівнянні з контрольною групою, спостерігали ознаки порушення систолічної функції (нижчі значення фракції викиду (ФВ) на 6,6% ($p < 0,01$), циркулярної систолічної деформації міокарда

на 36,6% ($p < 0,01$)), діастолічної функції (нижчі значення швидкості раннього діастолічного наповнення (E) на 13,2% ($p < 0,05$), E/A на 16,1% ($p < 0,01$), e' на 17,6% ($p < 0,001$)), з особливостями залежно від виду ХЛПЗ, що пов'язано з перебігом ХЛПЗ, віковими особливостями та характером протипухлинного лікування.

Показники часового (стандартне відхилення значень нормальних інтервалів RR вдень (SDNNd) на 33,3% ($p < 0,01$), стандартне відхилення значень нормальних інтервалів RR вночі (SDNNn) на 29,5% ($p < 0,01$)) та спектрального (дуже низькочастотні коливання частоти серцевих скорочень (ЧСС) вдень (VLFd) на 45,7% ($p < 0,05$), дуже низькочастотні коливання ЧСС вночі (VLFn) на 51,0% ($p < 0,05$), низькочастотні коливання ЧСС вдень (LFD) на 52,9% ($p < 0,001$), низькочастотні коливання ЧСС вночі (LFDn) на 51,5% ($p < 0,001$)) аналізів статистично відрізнялися від здорових осіб, що свідчить про зниження варіабельності серцевого ритму й порушення обох еферентних ланок вегетативної нервової системи.

Якість життя при застосуванні опитувальників SF-36 (за шкалою оцінки фізичного функціонування на 11,6% ($p < 0,05$), за шкалою оцінки рольового фізичного функціонування на 62,8% ($p < 0,01$), за шкалою загального стану здоров'я на 45,9% ($p < 0,05$), за шкалою життєздатності на 27,8% ($p < 0,01$), за шкалою соціального функціонування на 46,6% ($p < 0,01$), за шкалою рольового емоційного функціонування на 18,9% ($p < 0,05$)) і QOL-CS (за шкалою фізичного стану на 24,9% ($p < 0,001$), за шкалою психологічного стану на 47,8% ($p < 0,001$), за шкалою соціального стану на 58,9% ($p < 0,001$), за шкалою духовного стану на 32,6% ($p < 0,01$)) була гіршою та достовірно відрізнялася від здорових осіб, що пов'язано з перебігом ХЛПЗ, перенесеним протипухлинним лікуванням.

Для виявлення маркерів прогнозу виникнення кардіоваскулярних подій проводили спостереження за 157 хворими на ХЛЛ після досягнення ремісії. За 3 роки спостереження було зафіксовано 170 кардіоваскулярних подій у 57 пацієнтів (36,3%): 12 смертей внаслідок кардіоваскулярних

причин, 17 аритмій, що потребували медикаментозного лікування, 36 ішемічних подій, 9 інсультів, 38 випадків декомпенсації хронічної серцевої недостатності, 58 госпіталізацій, пов'язаних із кардіоваскулярними причинами. Впродовж періоду спостереження виявили прогресування основного захворювання у 29 пацієнтів, 5 пацієнтів було вилучено з дослідження у зв'язку з їх відсутністю на черговому візиті, 29 хворих померло через причини, не пов'язані із серцево-судинною патологією.

У порівнянні з даними на момент залучення до дослідження, через 3 роки спостереження виявили погіршення показників систолічної, регіональної скорочувальної та діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ХЛЛ. Більш виражені зміни спостерігали у групі з кардіоваскулярними подіями (збільшення КСО на 17,9% ($p < 0,01$), зменшення ФВ на 12,5% ($p < 0,01$), швидкості циркулярної систолічної деформації міокарда на 7,1% ($p < 0,01$), швидкості систолічної поздовжньої деформації міокарда на 22,5% ($p < 0,01$), E/A на 16,5% ($p < 0,001$)), ніж у групі без кардіоваскулярних подій (зменшення ФВ на 4,6% ($p < 0,05$), швидкість поздовжньої систолічної деформації міокарда на 18,3% ($p < 0,01$), E/A на 5,9% ($p < 0,01$)). У пацієнтів із кардіоваскулярними подіями, які виникли за період спостереження, показники часового й спектрального аналізу (SDNNd, SDNNn, LFd, LFn, HFd, HFn), якості життя за шкалами опитувальників QOL-CS і SF-36 (фізичне функціонування, загальний стан здоров'я, психологічний стан) погіршилися через 3 роки порівняно з показниками на момент включення в дослідження.

У хворих на ХЛПЗ на момент включення в дослідження, у порівнянні з контрольною групою, статистично вищими були рівні галектину-3 ($p < 0,05$), VE-кадгерину ($p < 0,05$), судинного ендотеліального фактора росту першого типу (VEGF-1) ($p < 0,01$), розчинного фрагмента CD40 ліганду (sCD40L) ($p < 0,001$). Суттєвих відмінностей значень галектину-3, VE-кадгерину, sCD40L, VEGF-1, інтерлейкіну-6 і N-термінального фрагменту попередника

мозкового натрійуретичного пептиду (NT-pro-BNP) залежно від виду ХЛПЗ не виявлено.

У хворих на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями, що виникли за період спостереження, значення рівня галектину-3 ($p < 0,01$), VE-кадгерину ($p < 0,01$), VEGF-1 ($p < 0,05$) на момент включення в дослідження були статистично вищими порівняно з хворими без кардіоваскулярних подій. Виявлені статистичні відмінності рівня галектину-3 ($p < 0,05$), VE-кадгерину ($p < 0,05$) залежно від додавання антрациклінів в схеми хіміотерапії та рівня VEGF-1 залежно від наявності артеріальної гіпертензії ($p < 0,05$). Значення рівня інтерлейкіну-6, sCD40L і NT-pro-BNP у хворих на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями статистично не відрізнялися від значень у хворих без кардіоваскулярних подій.

На момент залучення до дослідження у хворих на ХЛЛ у ремісії залежно від виникнення кардіоваскулярних подій впродовж спостереження визначили відмінності показників регіональної скорочувальної функції міокарда лівого шлуночка, а саме: нижчі значення швидкості циркулярної систолічної деформації міокарда на 6,6% ($p < 0,05$), нижчі значення швидкості систолічної поздовжньої деформації міокарда на 15,0% ($p < 0,05$).

Оптимальними точками розподілу, які мали найбільш високу прогностичну цінність щодо виникнення потенційно несприятливих кардіоваскулярних подій, були концентрації для галектину-3 більше за 11,75 нг/мл (чутливість – 70,4%, специфічність – 96,8%), для VE-кадгерину – більше за 0,53 нг/мл (чутливість – 72,6%, специфічність – 95,2%), для VEGF-1 – більше за 40,93 пг/мл (чутливість – 70,5%, специфічність – 69,1%), для інтерлейкіну-6 – більше за 1,46 пг/мл (чутливість – 54,5%, специфічність – 55,7%), для sCD40L – більше за 3,81 нг/мл (чутливість – 44,6%, специфічність – 63,9%) та для NT-pro-BNP – більші за 13,89 фмоль/л (чутливість – 60,0%, специфічність – 45,5%).

Позитивна й негативна прогностична цінність галектину-3 (92,7% і 84,5%) і VE-кадгерину (92,5% і 80,8) перевищує прогностичний потенціал

інших біологічних маркерів, у тому числі й NT-pro-BNP у хворих на ХЛЛ у ремісії. Комбінація галектину-3 і VE-кадгерину має кращий позитивний і негативний прогностичний потенціал (91,1% і 89,1%) порівняно з комбінацією NT-pro-BNP із галектином-3 або VE-кадгерином.

Більші значення КСО ($p < 0,05$), КДО ($p < 0,05$), нижчі значення ФВ ($p < 0,05$) через 3 роки спостереження були у хворих без лікування аторвастатином порівняно з хворими, які отримували терапію аторвастатином. Зниження ФВ на 5,4% ($p < 0,05$), Е на 13,3% ($p < 0,01$), Е/А на 6,1% ($p < 0,05$), швидкості систолічної поздовжньої деформації міокарда на 15,4% ($p < 0,05$) у групі хворих без лікування аторвастатином у порівнянні з базовими показниками через 3 роки спостереження свідчить про спроможність аторвастатину запобігти розвитку систолічної та діастолічної дисфункції у хворих на ХЛЛ.

Аналіз якості життя через 3 роки, порівняно з базовими показниками, виявив зниження фізичного функціонування, загального стану здоров'я, життєздатності та фізичного стану переважно у групі хворих, які не отримували аторвастатин.

Виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ впродовж 3-х років після досягнення ремісії асоціювалося з вищими ($p < 0,05-0,01$) вихідними рівнями галектину-3 (в 2,7 рази), VE-кадгерину (в 4,5 рази) та VEGF-1 (в 3,2 рази) порівняно з хворими без кардіоваскулярних подій. На ступінь вираженості вищезазначених змін негативно впливали такі чинники, як наявність антрациклінів у проведених курсах хіміотерапії (вищі значення галектину-3 на 82,9% і VE-кадгерину в 2,1 рази) та наявність артеріальної гіпертензії (вищі значення VEGF-1 на 39,7%). Відсутність статистичних змін галектину-3, VE-кадгерину у хворих після лікування аторвастатином свідчить про його спроможність стабілізувати рівень медіаторів кардіального фіброгенезу та патологічного ангиогенезу.

Призначення аторвастатину асоціювалося зі зниженням кумулятивної вірогідності виникнення кардіоваскулярних подій впродовж 3 років із раннім

розмежуванням виникнення подій між двома групами пацієнтів (log-rank тест: $\chi^2 = 11,775$; $p = 0,001$). Характер виникнення кардіоваскулярних подій суттєво не відрізнявся між підгрупами хворих, які отримували аторвастатин у ранжованих дозах (log-rank тест: $\chi^2 < 0,001$; $p = 0,996$). Призначення аторвастатину в дозі 40 мг супроводжувалося меншою кумулятивною вірогідністю виникнення кардіоваскулярних подій впродовж першого року спостереження (log-rank тест: $\chi^2 = 6,147$; $p = 0,013$).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше отримано нові наукові дані щодо клініко-патогенетичної ролі кардіального фіброгенезу та ангіогенезу у виникненні кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії. Доведено, що у хворих на ХЛПЗ в ремісії активація процесів кардіального фіброгенезу супроводжується збільшенням рівня галектину-3 (на 43,9% при ХЛЛ, в 2,4 рази при ЛХ, в 2,1 рази при ММ) у поєднанні з активацією процесів ангіогенезу, що супроводжується збільшенням рівня VE-кадгерину (на 25,0% при ХЛЛ, в 2,3 рази при ЛХ, на 25,0% при НХЛ, в 2,4 рази при ММ), порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,01$). Вперше встановлені межові рівні плазмових маркерів кардіального фіброгенезу (галектину-3 – 11,75 нг/мл) та ангіогенезу (VE-кадгерину – 0,53 нг/мл, VEGF-1 – 40,93 пг/мл), перевищення яких асоціюються із ризиком виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ впродовж 3-х років. Вперше доведено, що позитивна та негативна прогностична цінність галектину-3 (92,7% і 84,5%), VE-кадгерину (92,5% і 80,8%) і їх комбінації (91,1% і 89,1%) перевищує прогностичний потенціал інших біологічних маркерів та їх комбінацій у виникненні кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії впродовж 3-х років, що дозволило на їх основі створити модель.

Вперше доведено підвищення ефективності медикаментозної профілактики розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії за рахунок індивідуалізації призначення аторвастатину та визначення оптимальної дози. Доведено, що за наявності ризику

виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії ефективною профілактичною дозою аторвастатину впродовж першого року є доза 40 мг на добу, що підтверджує меншу кумулятивну вірогідність виникнення цих несприятливих подій порівняно з дозою 20 мг на добу (log-rank тест: $\chi^2 = 6,147$; $p = 0,013$).

Уточнені наукові дані щодо патогенетичних зв'язків патологічного ангіогенезу та запалення у хворих на ХЛПЗ в ремісії. Доведено, що навіть у період ремісії ХЛПЗ у хворих активуються процеси ангіогенезу, що супроводжується збільшенням рівня VEGF-1 (на 78,6% при ХЛЛ, на 150,3% при ЛХ, в 4,9 рази при НХЛ); активуються процеси запалення, що підтверджується збільшенням рівня sCD40L (sCD40L в 7 разів при ХЛЛ, на 34,9% при ЛХ, в 3,1 рази при НХЛ, в 7,1 разів при ММ) порівняно зі здоровими людьми. Взаємозв'язки між зазначеними патогенетичними змінами підтверджують кореляції середньої сили між галектином-3 і VE-кадгеріном ($r = +0,56$; $p < 0,01$), sCD40L і NT-pro-BNP ($r = +0,32$; $p < 0,05$), інтерлейкіном-6 і NT-pro-BNP ($r = +0,34$; $p < 0,05$).

Суттєво поглиблені уявлення про структурно-функціональні зміни серця у взаємозв'язку із вегетативною регуляцією ритму серця та якістю життя хворих на ХЛПЗ в ремісії. Показано, що структурно-функціональний стан серця у хворих на ХЛПЗ в ремісії, незалежно від клінічної форми, характеризується порушенням регіональної скорочувальної функції та діастолічної функції лівого шлуночка, що поєднується зі зниженням варіабельності серцевого ритму з порушенням обох еферентних ланок вегетативної нервової системи та зниженням усіх параметрів якості життя за опитувальниками SF-36 та QOL-CS порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,05 - 0,001$).

Набуло подальшого розвитку з'ясування ефектів аторвастатину щодо запобігання розвитку систолічної та діастолічної дисфункції та покращення якості життя у хворих на ХЛЛ у ремісії. Доведено, що включення аторвастатину до лікування хворих на ХЛЛ у ремісії супроводжувалося

зниженням впродовж року ($p < 0,05-0,01$) рівнів галектину-3 (на 54,8%) та VE-кадгерину (на 74,0%) у поєднанні з підвищенням ряду показників якості життя, зокрема загального стану здоров'я (на 14,5%) та життєздатності (на 6,6%) порівняно з пацієнтами, які не лікувалися аторвастатином.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено й упроваджено в практику новий спосіб прогнозування кардіоваскулярних подій впродовж одного року після хіміотерапії ХЛПЗ шляхом визначення рівня галектину-3 в крові. Якщо рівень галектину-3 складав 10,8 нг/мл та більше, то прогнозували виникнення кардіоваскулярних подій, а саме: раптової серцевої смерті, фатальних і нефатальних аритмій, фатального й нефатального інфаркту міокарда, фатального та нефатального інсульту, серцевої недостатності (патент України на винахід № 110443 від 25.12.2015 року).

Обґрунтовано та впроваджено в практику новий спосіб прогнозування кардіоваскулярних подій впродовж одного року після регресії ХЛПЗ шляхом визначення рівня VE-кадгерину в крові. Якщо рівень VE-кадгерину складав 0,88 нг/мл та більше, то прогнозували виникнення кардіоваскулярних подій, а саме: раптової серцевої смерті, фатальних і нефатальних аритмій, фатального й нефатального інфаркту міокарда, фатального та нефатального інсульту, серцевої недостатності (патент України на винахід № 108449 від 27.04.2015 року).

Визначено спосіб прогнозування кардіоваскулярних подій впродовж року після досягнення ремісії ХЛЛ шляхом визначення галектину-3 та NT-pro-BNP в крові. Якщо рівень галектину-3 складав 10,8 нг/мл та більше і NT-pro-BNP 15,3 фмоль/мл та більше, то прогнозували виникнення кардіоваскулярних подій, а саме: раптової серцевої смерті, фатальних і нефатальних аритмій, фатального й нефатального інфаркту міокарда, фатального та нефатального інсульту, серцевої недостатності впродовж року після регресії ХЛЛ (патент України на корисну модель № 99828 від 25.06.2015 року).

Розроблено й упроваджено в практику спосіб прогнозування серцево-судинних ускладнень впродовж одного року після хіміотерапії з антрациклінами шляхом проведення ехокардіографії з визначенням глобального поздовжнього та глобального радіального стрейна. Якщо хоча б один із показників знижувався на 10% і більше після хіміотерапії з антрациклінами порівняно з показниками до хіміотерапії, то прогнозували високий ризик виникнення серцево-судинних ускладнень, а саме: раптової серцевої смерті, фатальних і нефатальних аритмій, фатального й нефатального інфаркту міокарда, фатального та нефатального інсульту, серцевої недостатності (патент України на корисну модель № 87999 від 25.02.2014 року).

Запропоновано підвищення ефективності медикаментозної профілактики розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії. За наявності ризику виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії рекомендовано призначати аторвастатин впродовж першого року в дозі 40 мг на добу.

Результати досліджень впроваджені в роботу терапевтичних, гематологічних, кардіологічних відділень КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР (м. Запоріжжя), КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» ЗОР (м. Запоріжжя), Медико-санітарної частини «Мотор Січ» (м. Запоріжжя), КУ «Запорізька міська багатoproфільна клінічна лікарня №9» (м. Запоріжжя), КУ «Міська лікарня №8» (м. Запоріжжя), КЗ «Дніпропетровська міська багатoproфільна клінічна лікарня №4» ДОР (м. Дніпро), КУ БМР «Бердянське територіальне медичне об'єднання» (м. Бердянськ), Комунальної 5-ї міської клінічної лікарні м. Львова (м. Львів), КУ «Одеська обласна клінічна лікарня» (м. Одеса), Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака (м. Ужгород), КУ «Кам'янська міська лікарня №9» ДОР (м. Кам'янське). Матеріали та основні положення дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес і наукову роботу Запорізького державного медичного університету

(м. Запоріжжя), ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України» (м. Харків), ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук України» (м. Львів), Національного фармацевтичного університету (м. Харків), Ужгородського національного університету (м. Ужгород).

Ключові слова: лімфопроліферативне захворювання, хронічна лімфоцитарна лейкемія, неходжкінська лімфома, лімфома Ходжкіна, множинна мієлома, кардіоваскулярна подія, біологічні маркери, нейрогуморальне порушення, лікування, аторвастатин.

ANNOTATION

Samura B.B. Improvement of diagnostics and prophylaxis of cardiovascular events in patients with chronic lymphoproliferative diseases in remission. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

A dissertation submitted for a degree of a Doctor of Medical Science in the specialty 14.01.02 “Internal diseases” (22 – Health care). – Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2019.

The defence of the thesis will be held in the specialized Academic Council Д 17.600.02 of Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, 2019.

This thesis is devoted to improving of diagnostics and prophylaxis of cardiovascular events in patients with remission of chronic lymphoproliferative diseases based on new dates of significance of biological markers in prognosis of cardiovascular events and substantiation of their prophylaxis.

Three hundred sixty three patients with remission of chronic lymphoproliferative diseases which included 157 patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL), 82 patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL), 35 patients with Hodgkin lymphoma (HL), 89 patients with multiple myeloma (MM) were enrolled in the study. The pathogenetic role of biomarkers of cardiac fibrogenesis, angiogenesis, biomechanical stress, inflammation, structural and functional cardiac remodeling like components of individual strategies for risk

assessment of cardiovascular events in patients with chronic lymphoproliferative diseases were evaluated for 3 year observation period. The methods of prophylaxis of cardiovascular events were proposed.

Patients with chronic lymphoproliferative diseases in remission compared to healthy subjects had differences in systolic and diastolic functions: 6.6% reduction in LV ejection fraction (EF) ($P<0.01$), 36.6% reduction in LV global circular strain ($P<0.01$), 13.2% reduction in early-diastolic mitral inflow velocity (E) ($P<0.05$), 16.1% reduction in relation of early-diastolic mitral inflow velocity to late-diastolic mitral inflow velocity (E/A) ($P<0.01$), 17.6% reduction in early-diastolic myocardial velocity (e') ($P<0.001$), which were depended on type of chronic lymphoproliferative disorders, age, and specific antitumor treatment.

The analysis of autonomic nervous function in patients with chronic lymphoproliferative diseases compared to control revealed 33.3% reduction in standard deviation of the normal interval RR during the day (SDNNd) ($P<0.01$), 29.5% reduction in standard deviation of the normal interval RR during the night (SDNNn) ($P<0.01$), 45.7% reduction in very low frequency during the day (VLFd) ($P<0.05$), 51.0% reduction in very low frequency during the night (VLFn) ($P<0.05$), 52.9% reduction in low frequency during the day (LFd) ($P<0.001$), 51.5% reduction in low frequency during the night (LFn) ($P<0.001$) which revealed reduced heart rate variability and dysfunction of sympathetic and parasympathetic nervous systems.

Quality of life was assessed using the Short Form 36 Health survey (SF36) and Quality of Life in Cancer Survivors (QOL-CS) questionnaires. Mostly all SF36 scale scores (role-physical functioning (11.6%; $P<0.05$), general health (45.9%; $P<0.05$), vitality (27.8%; $P<0.01$), social functioning (46.6%; $P<0.01$), role emotional functioning (18.9%; $P<0.001$)), and QOL-CS scale scores (physical state (24.9%; $P<0.001$), psychological state (47.8%; $P<0.001$), social state (58.9%; $P<0.001$), spiritual state (32.6%; $P<0.01$)) were below control at baseline which were depended on type of chronic lymphoproliferative disorders, and specific antitumor treatment.

For evaluation of prognostic markers for cardiovascular events 157 patients with CLL after reaching remission were enrolled into continuation of the trial. Observation period was up to 3 years. One hundred seventy cumulative clinical events occurred in fifty-seven patients (36.3%) within the follow-up, with their distribution being as follows: 12 deaths for cardiovascular reasons, 17 life-threatening arrhythmias, 36 cardiac ischemic events, 9 strokes, 38 decompensated chronic heart failures, and 58 hospital admissions for cardiovascular reasons. During observation period 29 patients had progression of CLL, 5 patients were excluded from the study due to absence on the next visit, 29 patients died due to non-cardiovascular reasons.

At 3 year observation period compared to baseline, the group of patients with CLL showed worsening of systolic and diastolic function which were more significant in patients with cardiovascular events appeared during observation period (higher ESV 17.9% ($P<0.01$); lower EF 12.5% ($P<0.01$); LV global circular strain rate 7.5% ($P<0.01$); LV global longitudinal strain rate 22.5% ($P<0.01$), E/A 16.5% ($P<0.001$)) than in patients without cardiovascular events (lower EF 4.6% ($P<0.05$), LV global longitudinal strain rate 18.3% ($P<0.01$), E/A 5.9 ($P<0.01$)). Patients with cardiovascular events had worsening of heart rate variability indexes (SDNNd, SDNNn, LFd, LFn, HFd, HFn) and quality of life scale scores (physical functioning, vitality, psychological state) compared to baseline.

Patients with chronic lymphoproliferative diseases at baseline showed higher levels of galectin-3 ($P<0.05$), VE-cadherin ($P<0.05$), vascular endothelial growth factor type 1 (VEGF-1) ($P<0.01$), soluble CD40-ligand (sCD40L) ($P<0.001$) compared to control. There were no significant differences in levels of galectin-3, VE-cadherin, VEGF-1, interleukin-6, sCD40L, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) depend on type of chronic lymphoproliferative disorder.

At baseline patients with chronic lymphocytic leukemia and cardiovascular events which appeared during observation period had higher levels of galectin-3

($P < 0.01$), VE-cadherin ($P < 0.01$), VEGF-1 ($P < 0.05$) compared to patients without cardiovascular events. Galectin-3 ($P < 0.05$), VE-cadherin ($P < 0.05$) levels depended on presence of anthracyclines in past chemotherapy. There were differences in VEGF-1 ($P < 0.05$) depended on presence of arterial hypertension at baseline. There was difference in levels of interleukin-6, sCD40L, and NT-pro-BNP at patients with and without cardiovascular events.

Patients with chronic lymphocytic leukemia and cardiovascular events compared to patients without cardiovascular events during observation period had differences in regional contractility at baseline: lower systolic circular strain rate (6.6%; $P < 0.05$), lower systolic longitudinal strain rate (15.0%; $P < 0.05$).

The optimal cut-off point of galectin-3 level for distinguishing high cardiovascular risk patients from low risk ones was 11.75 ng/ml, with a sensitivity of 70.4% and a specificity of 96.8%; for VE-cadherin – 0.53 ng/ml, with a sensitivity of 72.6% and a specificity of 95.2%; , for VEGF-1 – 40.93 pg/ml with a sensitivity of 70.4% and a specificity of 69.1%; for interleukin-6 – 1.46 pg/ml, with a sensitivity of 54.5% and a specificity of 55.7%; for sCD40L – 3.81 ng/ml, with a sensitivity of 44.6% and a specificity of 63.9%; for NT-pro-BNP – 13.89, with a sensitivity of 60.0% and a specificity of 45.5%.

In patients with chronic lymphocytic leukemia in remission positive and negative predictive values for galectin-3 (92.7% i 84.5%) and VE-cadherin (92.5% i 80.8) were above prognostic values for other biomarkers including NT-pro-BNP. Combination of galectin-3 and VE-cadherin had higher positive and negative prognostic value (91.1% i 89.1%) then combination of NT-pro-BNP with galectin-3 or VE-cadherin.

Increasing of ESV ($P < 0.05$), EDV ($P < 0.05$), decreasing of EF ($P < 0.05$) in 3 year observation period in patients without statin treatment compared to atorvastatin treated patients; decreasing EF in patients without statin treatment (5.4%; $P < 0.05$), decreasing of E (13.3%; $P < 0.01$), decreasing of E/A (6.1%; $P < 0.05$) in patients without atorvastatin compared to baseline showed that

atorvastatin may prevent systolic and diastolic dysfunction in patients with chronic lymphocytic leukemia.

It was shown the increasing of galectin-3 ($P=0.035$), VE-cadherin ($P=0.046$) compared to baseline in patients without statin treatment. Absence of significant changes of galectin-3 and VE-cadherin in patients after atorvastatin treatment indicated that atorvastatin might inhibit the mediators of cardiac fibrogenesis and pathologic angiogenesis.

Quality of life analysis has shown decreasing of scale scores (physical functioning, general health, vitality, physical state) in patients without atorvastatin treatment.

In patients with chronic lymphocytic leukemia cardiovascular events were associated with higher levels ($P<0.05-0,01$) of galectin-3 (176.8%), VE-cadherin (346.7%), and VEGF-1 (219.7%) compared with patients without cardiovascular events. These changes were depended on presents of anthracyclines in passed chemotherapy courses (higher levels of galectin-3 (82.9%) and VE-cadherin (109.7%) and arterial hypertension (higher level of VEGF-1 (54.2%).

Patients with atorvastatin treatment had no changes of the levels of galectin-3 and VE-cadherin, which has shown the ability of atorvastatin to stabilize markers of cardiac fibrogenesis and pathologic angiogenesis.

Atorvastatin treatment associated with lower cumulative incidences of cardiovascular events during 3 year observation period with early separation between two groups (log-rank test: $\chi^2 =11.775$; $P=0.001$). During first year atorvastatin 40 mg dose treatment associated with lower cumulative incidences of cardiovascular events (log-rank test: $\chi^2 =6.147$; $P=0.013$). But there were no significant differences in incidences of cardiovascular events between patients treated with atorvastatin 20-40 mg dose range during 3 year period (log-rank test: $\chi^2 <0.001$; $P=0.996$).

The scientific novelty of the obtained results. For the first time, new scientific data were obtained regarding the role of markers of cardiac fibrogenesis,

angiogenesis in the onset of cardiovascular events in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission.

Activation of fibrogenesis and angiogenesis is characterized by increased galectin-3 (43.9% in CLL, 141.5% in HL, 112.7% in MM) and VE-cadherin (25.0% in CLL, 128.6% in HL, 25.0% in NHL, 142.9% in MM) compared with control ($P < 0.01$). At first it was proved that increasing of the plasma levels of the marker of cardiac fibrogenesis galectin-3 higher than 11.75 ng/ml, marker of angiogenesis VE-cadherin higher than 0.53 ng/ml, marker of angiogenesis VEGF-1 higher than 40.93 pg/ml are associated with risk of cardiovascular events during 3 year period. It was shown for the first time that positive and negative prognostic value of galectin-6 (92.7%; 84.5%), VE-cadherin (92.5%; 80.8%) and their combination (91.1%; 89.1%) is higher compared with other biological markers with high sensitivity and specificity.

It was specified that patients with chronic lymphoproliferative diseases in remission compared to healthy persons have activated angiogenesis with higher levels of VEGF-1 (78.6% higher in CLL, 150.3% higher in HL, 385.9% higher in HNL), activated inflammation with higher levels of sCD40L (597.7% higher in CLL, 34.9% higher in HL, 211.6% higher in NHL 604.7% higher in MM), compared with control. Correlations were found between galectin-6 and VE-cadherin ($r = +0.56$; $p < 0.01$), sCD40L and NT-pro-BNP ($r = +0.32$; $p < 0.05$), interleukin-6 i NT-pro-BNP ($r = +0.34$; $p < 0.05$).

It was specified that at patients with chronic lymphoproliferative disease in remission compared to healthy persons have worsening of diastolic function and regional contractility, heart rate variability and quality of life which were related to the patients' age and antitumor treatment ($P < 0.05-0.001$).

Scientific data were added about relationship between atorvastatin treatment and reduction of risk of cardiovascular events in patients after reaching remission of CLL. It was proved that atorvastatin treatment decreased level of galectin-3 (54.8%) and VE-cadherin (74.0%) with improving of quality of life

scale scores, including general health (14.5%), vitality (6.6%) compared with patients without atorvastatin treatment.

The practical value of obtained results. It has been proposed new method of prognosis of cardiovascular events, including sudden cardiac death, fatal and non-fatal myocardial infarction, fatal and non-fatal stroke, heart failure, after chemotherapy of lymphoproliferative diseases. If plasma level of galectin-3 quantified by ELISA more than 10.8 ng/ml cardiovascular events should be prognosed (Ukrainian Patent for Invention No.110443 dated December 25, 2015).

It has been substantiated the method of prognosis of cardiovascular events during 1 year after regression of lymphoproliferative diseases. If plasma level of VE-cadherin more than 0.88 ng/ml quantified by ELISA cardiovascular events, including sudden cardiac death, fatal and non-fatal myocardial infarction, fatal and non-fatal stroke, heart failure should be prognosed (Ukrainian Patent for Invention No.108449 dated April 27, 2015).

On basis of results of the study it was proposed the new method of prognosis of cardiovascular events during 1 year after reaching remission of chronic lymphocytic leukemia using plasma IF the level of galectin-3 equal or more than 10.8 ng/ml and NT-pro-BNP equal or more than 15.3 fmol/ml cardiovascular events, including sudden cardiac death, fatal and non-fatal myocardial infarction, fatal and non-fatal stroke, heart failure should be prognosed (Ukrainian Patent for Utility Model No.99828 dated June 25, 2015).

It has been proposed and substantiated the method of prognosis of cardiovascular events during 1 year after chemotherapy with anthracyclines. If global longitudinal strain or global radial strain obtained by echocardiography decreased for 10% or more, cardiovascular events, including sudden cardiac death, fatal and non-fatal myocardial infarction, fatal and non-fatal stroke, heart failure should be prognosed (Ukrainian Patent for Utility Model No.87999 dated February 25, 2014).

On basis of results of the clinical study it was proposed the new method of prophylaxis of cardiovascular events in patients with CLL in remission. If patients with CLL have risk of cardiovascular events, atorvastatin in daily dose 40 mg should be proposed.

The results of study were implemented into the practical performance in Therapeutic, Hematological, Cardiological Departments of Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital (Zaporizhzhia), Regional medical center of cardiovascular diseases (Zaporizhzhia), Medical Unit “Motor Sich” (Zaporizhzhia), Zaporizhzhia City Multidisciplinary Clinical Hospital N9 (Zaporizhzhia), Zaporizhzhia City Hospital N8 (Zaporizhzhia), Dnipropetrovsk City Multidisciplinary Clinical Hospital N4 (Dnipro), Berdyansk Territorial Medical Union (Berdyansk), Municipal Clinical Hospital №5 of Lviv (Lviv), Odessa Regional Clinical Hospital (Odessa), A. Novak Transcarpathian Regional Clinical Hospital (Uzhgorod), Kamianske City Hospital N9 (Kamianske). The results of study were implemented into the educational process and scientific research at Zaporizhzhia State Medical University (Zaporizhzhia), Government Institution “L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” (Kharkiv), Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Lviv), National pharmacy university (Kharkiv), Uzhgorod National University (Uzhgorod).

Key words: chronic lymphoproliferative disease, chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, cardiovascular event, biologic markers, neurohormonal disorders, treatment, atorvastatin.

Список наукових праць здобувача:

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1 Самура Б. Б. Влияние программ химиотерапии на качество жизни пациентов с множественной миеломой: результаты 3-летнего проспективного исследования. *Запорож. мед. журн.* 2016. № 4 (97). С. 77–82.

2 Самура Б. Б. Сердечно-сосудистые события и качество жизни у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в ремиссии. *Медицина неотложных состояний.* 2015. № 6 (69). С. 36–43.

3 Самура Б. Б., Сиволап В. В. Качество жизни у пациентов после регрессии неходжкинских лимфом. *Запорож. мед. журн.* 2015. № 2 (89). С. 46–52. (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка результатів, оформлення статті до друку).

4 Самура Б. Б. Вплив лікування лімфоми Ходжкіна на якість життя пацієнтів: результати 3-річного проспективного дослідження. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики.* 2017. № 2 (24). С. 196–200.

5 Самура Б. Б. Прогностическая роль циркулирующего терминального фрагмента мозкового натрийуретического пептида у пациентов после лечения множественной миеломы. *Медицина неотложных состояний.* 2017. № 6 (85). С. 57–61.

6 Самура Б. Б. Прогностическое значение циркулирующего N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида у пациентов после лечения лимфомы Ходжкина (по результатам трехлетнего наблюдения). *Патологія.* 2017. № 3 (14). С. 293–207.

7 Самура Б. Б. Роль циркулирующего N-терминального фрагмента мозкового натрийуретического пептида как маркера прогноза кардиоваскулярных событий у пациентов с неходжкинскими лимфомами в ремиссии. *Патологія.* 2015. № 3 (35). С. 78–83.

8 Самура Б. Б. Роль циркулирующего N-терминального фрагмента мозкового натрийуретического пептида как маркера прогноза

кардиоваскулярних подій у пацієнтів з хронічною лімфоцитарною лейкемією в ремісії. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2014. № 2(31). С. 81–87.

9 Самура Б. Б. Взаємозв'язки між галектином-3 та кардіоваскулярним ризиком у хворих із ремісією хронічної лімфоцитарної лейкемії: результати 3-річного проспективного дослідження. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2018. № 3 (28). С. 326–331.

10 Самура Б. Б., Колесник Ю. М., Сиволап В. В. Значення циркулюючого галектину-3 в прогнозуванні кардіоваскулярних подій у пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією в ремісії. *Запорозж. мед. журн.* 2014. № 6 (86). С. 44–47. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка результатів, оформлення заявки).*

11 Samura B. B. Galectin-3 and N-terminal of prohormone brain natriuretic peptide as prognostic biomarkers in patients with regression of chronic lymphocytic leukemia. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2015. Vol. 2, n. 1. P. 1–11.

12 Самура Б. Б. Прогностическая роль галектина-3 у пацієнтів со множественной миеломой в ремісії. *Запорозж. мед. журн.* 2015. № 4 (91). С. 11–16.

13 Samura B. B. Galectin-3 as a predictor of statin treatment efficacy in patients with multiple myeloma. *Georgian medical news*. 2016. Vol. 255 (6). P. 56–61.

14 Samura B. B. Galectin-3 as predictor of higher statin treatment efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2016. Vol. 3 (1). P. 23–31.

15 Samura B. B. Galectin-3 as a prognostic biomarker in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Georgian medical news*. 2015. Vol. 248. P. 7–11.

16 Самура Б. Б. Прогностическая роль циркулирующего VE-кадгерина у пациентов с множественной миеломой в ремиссии. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. Минск, 2015. № 1 (1). С. 80–87.

17 Samura B. B. Predictive value of circulating N-Terminal ProBrain Natriuretic Protein and VE-Catherin in patients with regression of multiple myeloma. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2016. Vol. 3, n. 1. P. 125–132.

18 Самура Б. Б. Уровень циркулирующего VE-кадгерина как предиктор сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в стадии ремиссии. *Серце і судини*. 2014. № 4 (48). С. 62–66.

19 Самура Б. Б. Циркулирующие биомаркеры как предикторы кардиоваскулярных событий у пациентов после лечения лимфомы Ходжкина. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. № 3 (25). С. 296–301.

20 Самура Б. Б. Варіабельність серцевого ритму в пацієнтів з регресією лімфопроліферативних захворювань. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2018. № 2 (27). С. 190–196.

21 Самура Б. Б. Дослідження прогностичної значущості прозапальної активації у виникненні кардіоваскулярних подій після лікування хронічної лімфоїдної лейкемії. *Запорозж. мед. журн.* 2017. № 3 (102). С. 282–286.

22 Самура Б. Б. Вплив терапії аторвастатином на плазмові біологічні маркери та кардіоваскулярний ризик у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії. *Запорозж. мед. журн.* 2019. № 1 (112). С. 21–26.

23 Самура Б. Б. Вплив терапії аторвастатином на функцію серця та варіабельність серцевого ритму у хворих з ремісією хронічної лімфоцитарної лейкемії. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2019. № 1 (29). С. 59–62.

24 Пат. на винахід 110443 Україна, МПК (2015.01), А61В 5/00, G01N 33/49 (2006/01). Спосіб прогнозування кардіоваскулярних подій протягом одного року після хіміотерапії лімфопроліферативних захворювань /

Ю. М. Колесник, Б. Б. Самура. № а 2014 11490 ; заявл. 22.10.14 ; опубл. 25.12.15, Бюл. № 24. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка результатів, оформлення заявки).*

25 Пат. на винахід 108449 Україна, МПК (2015.01), А61В 10/00, G01N 33/48 (2006/01). Спосіб прогнозування кардіоваскулярних подій протягом одного року після регресії лімфопроліферативних захворювань / Б. Б. Самура. № а 2014 03551 ; заявл. 07.04.14 ; опубл. 27.04.15, Бюл. № 8.

Опубліковані праці апробаційного характеру:

26 Пат. на корисну модель 99828 Україна, МПК G01N 33/49, (2006/01), А61К 39/395 (2006.01). Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після досягнення регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії / Ю. М. Колесник, Б. Б. Самура. № u 2014 14206 ; заявл. 31.12.14 ; опубл. 25.06.15, Бюл. № 12. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка результатів, оформлення заявки).*

27 Пат. на корисну модель 87999 Україна, МПК (2014.01). А61В 8/00. Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після терапії антрациклінами / Б. Б. Самура. № u 2013 11675 ; заявл. 03.10.13 ; опубл. 25.02.14, Бюл. № 4.

28 Самура Б. Б. Сердечно-сосудистые осложнения полихимиотерапии онкогематологических заболеваний: современные подходы к диагностике. *Запорж. мед. журн.* 2012. № 6 (102). С. 31–38.

29 Samura B. Immunochemotherapy-induced cardiovascular complications in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: response to carvedilol. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2012. Vol. 19 (suppl. 1). S. 116.

30 Samura B. Immunochemotherapy-induced heart failure in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: response to bisoprolol. *European Journal of Heart Failure Supplements.* 2012. Vol. 11. (S1). P. S23.

31 Samura B. B. Prevention of heart failure in patients after regression of chronic B-cell lymphoid leukemia: response to zofenopril. *EuroPrevent 2014*. Amsterdam, Netherlands, 8-10 May. Amsterdam, 2014. P. 486.

32 Samura B. B. Prevention of heart failure in patients after regression of diffuse large B-cell lymphoma: response to zofenopril. *Heart Failure 2014*. Athens, Greece, 17-20 May. Athens, 2014. P. 1636. *European Journal of Heart Failure. Abstracts Supplement*. 2014. Vol. 16 (suppl. 2). P. 324.

33 Samura B. Value of circulating galectin-3 for prognosis of cardiovascular events in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission. *Haematologica*. 2015. Vol. 100 (s1). P. 680.

34 Samura B. Immunochemotherapy-induced cardiovascular complications in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: response to carvedilol. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2012. Vol. 19 (suppl. 1). S. 116.

35 Samura B. B. New therapeutic perspectives in prevention of cardiovascular events in patients with chronic lymphocytic leukemia. *The 4th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice dedicated to the 75th anniversary of Lithuanian Pharmacopoeia*. Kaunas, 2013. P. 91–92.

36 Самура Б. Б. Прогноз сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали XXXII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів. Харків, 2016. С. 454–456.

37 VE-cadherin in multiple myeloma: an independent prognostic factor for progression-free survival / B. Samura, Y. Kolesnyk, V. Syvolap, A. Abramov. *Haematologica*. 2017. Vol. 102 (s1). P. 796–797.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	27
Вступ	30
Розділ 1 Огляд літератури. Кардіоваскулярні події при хронічних лімфопроліферативних захворюваннях	42
1.1 Хронічні лімфопроліферативні захворювання як глобальна соціально-медична проблема сучасної гематології	42
1.2 Роль кардіоваскулярних подій у загальному виживанні хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання	44
1.3 Біологічні маркери кардіоваскулярного ризику у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання	52
1.4 Сучасна стратегія щодо модифікації кардіоваскулярного ризику при хронічних лімфопроліферативних захворюваннях	71
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	79
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	79
2.2 Методи дослідження	98
2.3 Статистична обробка отриманих результатів	111
Розділ 3 Стан кардіогемодинаміки, вегетативної регуляції серцевого ритму та якості життя у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання в ремісії	113
3.1 Кардіогемодинамічні характеристики у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання в ремісії	113
3.2 Вегетативна регуляція серцевого ритму у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання в ремісії	120
3.3 Якість життя у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання в ремісії	127
Розділ 4 Вміст біологічних маркерів у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання в ремісії	137
лімфопроліферативні захворювання в ремісії	137

	25
4.1 Вміст галектину-3 у досліджуваних хворих	137
4.2 Вміст VE-кадгерину у досліджуваних хворих	140
4.3 Вміст VEGF-1 у досліджуваних хворих	143
4.4 Вміст інтерлейкіну-6 у досліджуваних хворих	145
4.5 Вміст sCD40L у досліджуваних хворих	147
4.6 Вміст NT-pro-BNP у досліджуваних хворих	149
Розділ 5 Особливості взаємозв'язків між біологічними маркерами та кардіоваскулярним ризиком у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії впродовж 3 років спостереження	153
5.1 Взаємозв'язок між вмістом галектину-3 та кардіоваскулярним ризиком у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії	153
5.2 Взаємозв'язок між вмістом VE-кадгерину та кардіоваскулярним ризиком у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії	164
5.3 Взаємозв'язок між вмістом VEGF-1 та кардіоваскулярним ризиком у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії	173
5.4 Взаємозв'язок між вмістом інтерлейкіну-6 та кардіоваскулярним ризиком у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії	183
5.5 Взаємозв'язок між вмістом sCD40L та кардіоваскулярним ризиком у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії	192
5.6 Взаємозв'язок між вмістом NT-pro-BNP та кардіоваскулярним ризиком у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії	200
Розділ 6 Пошук нових елементів прогнозу кардіоваскулярного ризику у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії	209
Розділ 7 Вплив терапії аторвастатином у ранжованих дозах на кардіогемодинамічні показники, вегетативну регуляцію серцевого ритму, якість життя, біологічні маркери, кардіоваскулярний ризик у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії	227

	26
Розділ 8 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	252
Висновки	290
Практичні рекомендації	294
Список використаних джерел	295
Додаток А Список наукових праць здобувача за темою дисертації	332
Додаток Б Апробація результатів дисертації	337
Додаток В Акти впровадження за результатами дисертації, копії патентів України на винахід та копії патентів України на корисну модель в систему охорони здоров'я	339

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ	–	аланінамінотрансфераза
АПФ	–	ангіотензинперетворювальний фермент
АСТ	–	аспартатамінотрансфераза
ВРН	–	верхній рівень норми
ВСР	–	варіабельність серцевого ритму
Е	–	швидкість раннього діастолічного наповнення
Е/е'	–	співвідношення піку максимальної швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця з максимальною швидкістю кровотоку у фазу раннього наповнення
Ехо-КГ	–	ехокардіографія
ІМТ	–	індекс маси тіла
КДО	–	кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка
КСО	–	кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка
ЛПВЩ	–	ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	–	ліпопротеїди низької щільності
ЛХ	–	лімфома Ходжкіна
ЛШ	–	лівий шлуночок
ММ	–	множинна мієлома
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
НХЛ	–	неходжкінські лімфоми
СН	–	серцева недостатність
ТЗСЛШд	–	товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу
ТІМ	–	товщина «інтима-медіа»
ТМШПд	–	товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу
ФВ	–	фракція викиду лівого шлуночка
ХЛЛ	–	хронічна лімфоцитарна лейкемія

ХЛПЗ	– хронічні лімфопрولیферативні захворювання
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ЦД	– цукровий діабет
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
AUC	– площа під кривою (area under the curve)
BNP	– мозковий натрійуретичний пептид (brain natriuretic peptide)
CD40L –	– CD40 ліганд (CD40-ligand)
CD40 ліганд	– CD40 ліганд (CD40-ligand)
E/A	– співвідношення швидкостей піків E і A
e'	– пік максимальної швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця
HFd	– високочастотні коливання ЧСС у діапазоні 0,15-0,40 Гц вдень
HFn	– високочастотні коливання ЧСС у діапазоні 0,15-0,40 Гц вночі
LFd	– низькочастотні коливання ЧСС у діапазоні 0,04-0,15 Гц вдень
LFn	– низькочастотні коливання ЧСС у діапазоні 0,04-0,15 Гц вночі
NT-pro-BNP	– N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду (N-terminal pro-brain natriuretic peptide)
QOL-CS	– опитувальник якості життя пацієнтів з онкологічними захворюваннями (Quality of Life-Cancer Survivors questionnaire)
RMSSDd	– RMSSDd – квадратний корінь від середніх квадратів різниці значень послідовних пар нормальних інтервалів RR вдень
RMSSDn	– квадратний корінь від середніх квадратів різниці

	значень послідовних пар інтервалів RR вночі
sCD40L	– розчинний фрагмент CD40 ліганду
SDNNd	– стандартне відхилення значень нормальних інтервалів RR вдень
SDNNn	– стандартне відхилення значень нормальних інтервалів RR вночі
SF-36	– коротка форма опитувальника дослідження медичних наслідків (Short Form Medical Outcomes Study)
VEGF-1	– судинний ендотеліальний фактор росту першого типу (vascular endothelial growth factor type 1)
VLFd	– дуже низькочастотні коливання ЧСС у діапазоні 0,003-0,04 Гц вдень
VLFn	– дуже низькочастотні коливання ЧСС у діапазоні 0,003-0,04 Гц вночі

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

У наш час хронічні лімфопроліферативні захворювання (ХЛПЗ) надзвичайно поширені, мають високий рівень інвалідизації та смертності. ХЛПЗ належать до найбільш поширених злоякісних хвороб крові дорослого населення, їх частка в країнах Європи сягає 30%. В Україні кількість дорослих хворих на ХЛПЗ становить близько 30 тис. осіб [43]. До цієї групи захворювань відносять хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ), множинну мієлому (ММ), лімфому Ходжкіна (ЛХ) та неходжкінські лімфоми (НХЛ) [8]. Незважаючи на успіхи сучасної терапії хворих на ХЛПЗ за останні десятиріччя, яка сприяла значному подовженню безрецидивного виживання, частота госпіталізацій та смертність хворих на ХЛПЗ залишається високою [23].

Проблемним питанням ХЛПЗ є коморбідні стани, які впливають на загальне виживання пацієнтів та частоту госпіталізацій [197]. Серед причин летальних наслідків та зниження якості життя цих хворих найбільш значущими є кардіоваскулярні події. Зв'язок між патологією серцево-судинної системи й ХЛПЗ, протипухлинним лікуванням та кардіоваскулярними факторами ризику підтверджено у великій кількості досліджень [117, 173, 223, 240]. ХЛПЗ можуть прискорювати розвиток кардіоваскулярних захворювань, особливо за умов наявності традиційних кардіоваскулярних факторів ризику [228, 229, 254]. Відомо, що при ХЛПЗ навіть під час регресії клітини мікрооточення можуть синтезувати біологічно активні речовини, у тому числі інтерлейкін-6 і CD40-ліганд (CD40L) [285], що може впливати не тільки на проліферацію пухлинного клону, але також й бути одним із механізмів виникнення кардіоваскулярних подій.

Хоча за останні роки посилилася увага до проблем на межі кардіології та онкогематології, багато аспектів взаємозв'язку між протипухлинним лікуванням і кардіоваскулярними подіями залишаються не вивченими. Більшість досліджень щодо виникнення кардіоваскулярних подій у хворих

на ХЛПЗ стосується епідеміології, методів їх діагностики та лікування. Але неможливість спрогнозувати довготривалі наслідки протипухлинного лікування призводить до недостатньої діагностики або гіпердіагностики кардіоваскулярних захворювань, що може бути причиною невдалої їх профілактики і лікування [170].

Відповідно до сучасних міжнародних і національних рекомендацій для діагностики кардіоваскулярних подій застосовують кардіальні методи візуалізації та біологічні маркери [35, 39, 84, 170]. Мозковий натрійуретичний пептид (BNP) і термінальний фрагмент його попередника (NT-pro-BNP) є визнаними біомаркерами оцінки функції серця [14, 239]. Вміст NT-pro-BNP і BNP у плазмі крові підвищується впродовж першого року після хіміотерапії, особливо при включенні антрациклінів [163], але їх прогностична роль щодо виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ залишається невизначеною. Запропоновано визначення рівня тропоніну I і NT-pro-BNP після кожного циклу хіміотерапії, але ця стратегія виявила спроможність спрогнозувати лише ранні кардіоваскулярні події [331]. Крім того, результати дослідження, особливо це стосується аналітичних систем для визначення тропоніну першої генерації, можуть залежати від ступеня гепаринізації плазми або сироватки, що є причиною розбіжностей отриманих результатів [156]. Відомо, що ці маркери мають суттєву варіативність значень і залежать від віку, наявності коморбідних станів та ускладнень [234], що потребує з'ясування діагностичного значення їх змін у хворих на ХЛПЗ в ремісії за наявності факторів ризику несприятливих кардіоваскулярних подій.

Відомо, що у формуванні кардіоваскулярних подій провідну роль у патогенезі відіграють фіброгенез, ангіогенез та запалення [149, 194, 326]. Галетин-3, який є медіатором кардіального фіброгенезу, був запропонований для прогнозу небажаних подій і затверджений Управлінням із продовольства та медикаментів США для застосування в комбінації з клінічними даними [179]. Збільшення рівня галектину-3 асоціюється з

розвитком серцевої недостатності (СН) та пов'язане з погіршенням прогнозу смерті й повторних госпіталізацій [74, 159]. Проте практично відсутні дослідження, які б дозволяли комплексно визначити закономірності змін процесів фіброгенезу, ангиогенезу та запалення у хворих на ХЛПЗ в ремісії для з'ясування їх діагностичної ролі та прогностичного значення при оцінці ризику кардіоваскулярних подій саме у цій категорії пацієнтів.

Корекції серцево-судинних порушень у хворих, які отримують хіміотерапію, присвячено значну кількість досліджень [124]. Однак залишається відкритим питання запобігання та ефективного лікування кардіоваскулярних подій після досягнення ремісії ХЛПЗ. Загальновідомо, що статини є ефективними ліками для лікування атеросклерозу та ішемічної хвороби серця [104, 193]. Проте дані сучасної літератури щодо доцільності застосування статинів при онкологічній патології суперечливі [85, 303, 321]. Останнім часом з'явилися поодинокі повідомлення про застосування статинів при ХЛПЗ [304, 157], однак відсутні клінічні дослідження щодо віддаленого прогнозу виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ в ремісії, зокрема за умов застосування цих засобів.

Узагальнення наведених фактів свідчить, що комплексне визначення клініко-патогенетичної ролі маркерів кардіального фіброгенезу, ангиогенезу, біомеханічного стресу та запалення у розвитку кардіоваскулярних подій із подальшою розробкою нового напрямку їх прогнозування й профілактики у хворих на ХЛПЗ в ремісії є актуальною проблемою сучасної внутрішньої медицини, що зумовило потребу проведення цього наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри внутрішніх хвороб З Запорізького державного медичного університету: «Роль структурно-функціональних змін периферичних судин, нейрогуморального впливу та оксидативного стресу в прогресуванні серцево-судинних захворювань» (номер державної реєстрації 0109U003989) та «Патогенетичні механізми розвитку, клініко-прогностичні аспекти та

стратегія медикаментозної корекції ураження серцево-судинної системи при коморбідному перебігу деяких захворювань внутрішніх органів» (номер державної реєстрації 0115U003876). Автор є співвиконавцем цих робіт. У межах зазначених тем автором проведено підбір пацієнтів, комплексне їх обстеження, лікування та динамічне спостереження за ними.

Мета дослідження: удосконалити ранню діагностику та індивідуалізувати медикаментозну профілактику кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ в ремісії шляхом з'ясування прогностичного значення структурно-функціонального стану серця, вегетативної регуляції серцевого ритму, якості життя, біологічних маркерів кардіального фіброгенезу, ангиогенезу, біомеханічного стресу та запалення.

Завдання дослідження:

1. Вивчити структурно-функціональний стан серця у хворих на різні форми ХЛПЗ в ремісії.

2. Оцінити вегетативну регуляцію серцевого ритму у взаємозв'язку зі структурно-функціональним станом серця у хворих на різні форми ХЛПЗ в ремісії.

3. Дослідити якість життя хворих на різні форми ХЛПЗ в ремісії за опитувальниками SF-36 та QOL-CS.

4. Проаналізувати вміст біологічних маркерів кардіального фіброгенезу, ангиогенезу, біомеханічного стресу, запалення у хворих на різні форми ХЛПЗ в ремісії.

5. Оцінити динаміку показників структурно-функціонального стану серця та вегетативної регуляції серцевого ритму у хворих на ХЛЛ при виникненні кардіоваскулярних подій впродовж 3-х років після досягнення ремісії.

6. З'ясувати вихідний рівень ступеня виразності змін біологічних маркерів кардіального фіброгенезу, ангиогенезу, біомеханічного стресу, запалення у хворих на ХЛЛ упродовж 3-х років спостереження та визначити найбільш впливові чинники виникнення кардіоваскулярних подій.

7. Виділити найбільш інформативні предиктори та розробити прогностичну модель оцінки ризику виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії.

8. Вивчити динаміку галектину-3, VE-кадгерину, VEGF-1, інтерлейкіну-6, sCD40L та NT-pro-BNP при лікуванні аторвастатином хворих на ХЛЛ в ремісії та оцінити ефективність його застосування для профілактики кардіоваскулярних подій з обґрунтуванням оптимальної профілактичної дози.

Об'єкт дослідження: кардіоваскулярні події (смерть внаслідок кардіоваскулярної причини; аритмії, що потребували медикаментозного лікування; гострий коронарний синдром; інсульт головного мозку; декомпенсація ХСН; госпіталізація внаслідок кардіоваскулярної причини) на тлі ХЛПЗ в ремісії.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні дані, структурно-функціональний стан серця, вегетативна регуляція серцевого ритму, якість життя, маркери кардіального фіброгенезу, ангіогенезу, біомеханічного стресу, запалення, прогнозування виникнення кардіоваскулярних подій і їх профілактика аторвастатином у хворих на ХЛПЗ в ремісії.

Методи дослідження: загальноклінічні (опитування та огляд хворих, заповнення клінічної карти); опитувальники SF-36 та QOL-CS – для оцінки якості життя; біохімічні – для визначення рівня загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та високої щільності; інструментальні: двомірна, тканинна та імпульсно-хвильова ехокардіографія, доплерографія сонних артерій, тест з 6-хвилинною ходьбою, добовий моніторинг ЕКГ за Холтером – для визначення показників системної та інтракардіальної гемодинаміки, функціонального стану серця, дослідження товщини комплексу інтіма-медіа загальних сонних артерій, показників варіабельності серцевого ритму; імуноферментні – для визначення рівня галектину-3, VE-кадгерину, VEGF-1, інтерлейкіну-6, sCD40L, NT-pro-BNP; статистичні методи аналізу даних – параметричної та непараметричної

статистики, уніваріантний аналіз (ANOVA), мультиваріантний регресійний аналіз, ROC-аналіз, метод Каплана – Мейера, log-rank тест.

Наукова новизна одержаних результатів

Уперше отримано нові наукові дані щодо клініко-патогенетичної ролі кардіального фіброгенезу та ангиогенезу у виникненні кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії. Доведено, що у хворих на ХЛПЗ в ремісії активація процесів кардіального фіброгенезу супроводжується збільшенням рівня галектину-3 (в 1,5 рази при ХЛЛ, в 2,4 рази при ЛХ, в 2,1 рази при ММ) у поєднанні з активацією процесів ангиогенезу, що супроводжується збільшенням рівня VE-кадгерину (на 25,0% при ХЛЛ, в 2,2 рази при ЛХ, на 25,0% при НХЛ, в 2,4 рази при ММ), порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,01$). Уперше встановлені межові рівні плазмових маркерів кардіального фіброгенезу (галектину-3 – 11,75 нг/мл) та ангиогенезу (VE-кадгерину – 0,53 нг/мл, VEGF-1 – 40,93 пг/мл), перевищення яких асоціюється з ризиком виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ упродовж 3-х років. Уперше доведено, що позитивна та негативна прогностична цінність галектину-3 (92,7% і 84,5%), VE-кадгерину (92,5% і 80,8%) і їх комбінації (91,1% і 89,1%) перевищує прогностичний потенціал інших біологічних маркерів та їх комбінацій у виникненні кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії упродовж 3-х років, що дозволило на їх основі створити модель.

Уперше доведено підвищення ефективності медикаментозної профілактики розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії за рахунок індивідуалізації призначення аторвастатину та визначення оптимальної дози. Доведено, що за наявності ризику виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії ефективною профілактичною дозою аторвастатину впродовж першого року є доза 40 мг на добу, що підтверджує менша кумулятивна вірогідність виникнення цих несприятливих подій порівняно з дозою 20 мг на добу (log-rank тест: $\chi^2 = 6,147$; $p = 0,013$).

Уточнені наукові дані щодо патогенетичних зв'язків патологічного ангиогенезу та запалення у хворих на ХЛПЗ в ремісії. Доведено, що навіть у період ремісії ХЛПЗ у хворих активуються процеси ангиогенезу, що супроводжується збільшенням рівня VEGF-1 (на 78,6% при ХЛЛ, в 2,5 рази при ЛХ, в 4,9 рази при НХЛ); активуються процеси запалення, що підтверджується збільшенням рівня sCD40L (в 6 разів при ХЛЛ, на 34,9% при ЛХ, в 3,1 рази при НХЛ, в 7 разів при ММ). Взаємозв'язки між зазначеними патогенетичними змінами підтверджують кореляції середньої сили між галектином-3 і VE-кадгерином ($r=+0,56$; $p<0,01$), sCD40L і NT-pro-BNP ($r=+0,32$; $p<0,05$), інтерлейкіном-6 і NT-pro-BNP ($r=+0,34$; $p<0,05$).

Суттєво поглиблені уявлення про структурно-функціональні зміни серця у взаємозв'язку із вегетативною регуляцією ритму серця та якістю життя хворих на ХЛПЗ. Показано, що структурно-функціональний стан серця у хворих на ХЛПЗ в ремісії, незалежно від клінічної форми, характеризується порушенням регіональної скорочувальної та діастолічної функції лівого шлуночка, що поєднується зі зниженням варіабельності серцевого ритму з порушенням обох еферентних ланок вегетативної нервової системи та зниженням усіх параметрів якості життя за опитувальниками SF-36 та QOL-CS, порівняно зі здоровими людьми ($p<0,05-0,001$). Набуло подальшого розвитку з'ясування ефектів аторвастатину щодо запобігання розвитку систолічної та діастолічної дисфункції й покращення якості життя у хворих на ХЛЛ в ремісії. Доведено, що включення аторвастатину до лікування хворих на ХЛЛ в ремісії супроводжується зниженням упродовж року ($p<0,05-0,01$) рівнів галектину-3 (на 54,8%) та VE-кадгерину (на 74,0%) у поєднанні з підвищенням ряду показників якості життя, зокрема загального стану здоров'я (на 14,5%) та життєздатності (на 6,6%) порівняно з пацієнтами, які не лікувалися аторвастатином.

Практичне значення одержаних результатів

Розроблено й упроваджено в практику новий спосіб прогнозування кардіоваскулярних подій упродовж одного року після хіміотерапії ХЛПЗ

шляхом визначення рівня галектину-3 в крові (патент України на винахід № 110443 від 25.12.2015 року).

Упроваджено в практику новий спосіб прогнозування кардіоваскулярних подій впродовж одного року після регресії ХЛПЗ шляхом визначення рівня VE-кадгерину в крові (патент України на винахід № 108449 від 27.04.2015 року).

Визначено спосіб прогнозування кардіоваскулярних подій впродовж року після досягнення ремісії ХЛЛ шляхом визначення галектину-3 та NT-pro-BNP в крові (патент України на корисну модель № 99828 від 25.06.2015 року).

Розроблено й упроваджено в практику спосіб прогнозування серцево-судинних ускладнень впродовж одного року після хіміотерапії з антрациклінами шляхом проведення ехокардіографії з визначенням глобального поздовжнього та глобального радіального стрейна (патент України на корисну модель № 87999 від 25.02.2014 року).

Запропоновано новий спосіб медикаментозної профілактики розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії. За наявності ризику виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії рекомендовано призначати аторвастатин впродовж першого року в дозі 40 мг на добу.

Результати досліджень впроваджені в роботу терапевтичних, кардіологічних і гематологічних відділень КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР (м. Запоріжжя), КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» ЗОР (м. Запоріжжя), Медико-санітарної частини «Мотор Січ» (м. Запоріжжя), КУ «Запорізька міська багатoproфільна клінічна лікарня №9» (м. Запоріжжя), КУ «Міська лікарня №8» (м. Запоріжжя), КЗ «Дніпропетровська міська багатoproфільна клінічна лікарня №4» ДОР (м. Дніпро), Комунальної 5-ї міської клінічної лікарні м. Львова (м. Львів), КУ БМР «Бердянське територіальне медичне об'єднання» (м. Бердянськ), КУ «Одеська обласна клінічна лікарня»

(м. Одеса), Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака (м. Ужгород), КУ «Кам'янська міська лікарня №9» ДОР (м. Кам'янське). Матеріали та основні положення дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес і наукову роботу Запорізького державного медичного університету (м. Запоріжжя), ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України» (м. Харків), ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук України» (м. Львів), Національного фармацевтичного університету (м. Харків), Ужгородського національного університету (м. Ужгород).

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини 3 Запорізького державного медичного університету на базі гематологічного відділення КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР. За участю консультантів обрано напрямок дослідження, сформульовані мета та завдання дослідження, визначено методичні підходи, згідно з якими виконане дослідження. Автором особисто проведено патентно-ліцензійний пошук, узагальнено світовий досвід досліджень за темою дисертаційної роботи.

Дисертантом самостійно обґрунтовані актуальність теми роботи, проведено пошук і аналіз наукової літератури, розроблено план проведення дослідження. Автором самостійно здійснений підбір тематичних хворих, проведено їх клінічне та інструментальне обстеження. На базі навчального медико-лабораторного центру (директор – д.мед.н., професор Абрамов А. В.) виконано імуноферментний аналіз при безпосередній участі автора. Дисертант брав участь у стаціонарному лікуванні та амбулаторному веденні залучених у дослідження хворих, у проведенні біохімічних досліджень.

У ході роботи здобувачем запропоновано і розроблено концепцію прогнозу кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ в ремісії та новий

метод профілактики кардіоваскулярних подій із використанням аторвастатину. Дисертант самостійно створив базу даних, провів статистичний аналіз результатів досліджень, інтерпретував їх, написав усі розділи дисертації, сформулював основні положення, висновки та практичні рекомендації, оформив дисертацію. Автор особисто підготував наукові матеріали до публікації, забезпечив упровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів. Матеріали та ідеї співавторів не використовувалися.

Апробація результатів дисертації

Результати дослідження доповідалися і обговорювалися на XXVIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів» (м. Харків, 2011 р.); конгресі Європейського товариства кардіологів «EuroPrevent 2012» (м. Дублін, Ірландія, 2012 р.); II Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (м. Київ, 2013 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Екстрена медична допомога при невідкладних станах в умовах реорганізації системи охорони здоров'я України» (Запоріжжя, 2014 р.); XXXII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 2015 р.); VI з'їзді гематологів і трансфузіологів України (м. Львів, 2015 р.); XXXIII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 2016 р.); V Ювілейному Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (м. Київ, 2016 р.); I Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 2017 р.); II Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і

призначення лікарських засобів» (м. Харків, 2018 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики» (м. Харків, 2018 р.); VIII науково-практичній конференції «Перспективи діагностики та лікування гематологічних захворювань» (м. Київ, 2018 р.); науково-практичній конференції «Трансфузіологія та гематологія: новітні тенденції розвитку та прикладні питання» в межах VII Міжнародного медичного конгресу (м. Київ, 2018 р.). За підсумками конкурсу молодих вчених, проведеного в межах VIII науково-практичної конференції Української асоціації фахівців із серцевої недостатності «Серцева недостатність та коморбідні стани: мультидисциплінарна проблема та шляхи її подолання» (м. Київ, 2018 р.), нагороджений дипломом III ступеня.

Апробація дисертаційної роботи проводилася на спільному засіданні кафедр: кафедри внутрішніх хвороб 1, кафедри внутрішніх хвороб 2, кафедри внутрішніх хвороб 3, кафедри мультимодальної діагностики та пропедевтики, кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології, кафедри загальної практики – сімейної медицини, кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, кафедри дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету МОЗ України 4 лютого 2019 року.

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано: 37 наукових праць, із них 23 статті, у тому числі 17 статей – у фахових наукових виданнях МОН України, 14 статей – у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз, 5 статей – у закордонних виданнях, 10 тез доповідей у матеріалах з'їздів, міжнародних конгресів, науково-практичних конференцій, отримано 2 патенти України на винаходи та 2 патенти України на корисну модель, 32 роботи – одноосібні.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 360 сторінках комп'ютерного друку, складається з анотації, вступу, огляду літератури, клінічної характеристики й методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку використаної літератури, який містить 337 джерел (із них 82 кирилицею та 255 латиницею) і займає 37 сторінок, 3 додатки. Дисертація ілюстрована 27 рисунками і 111 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

КАРДІОВАСКУЛЯРНІ ПОДІЇ ПРИ ХРОНІЧНИХ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

1.1 Хронічні лімфопрولیферативні захворювання як глобальна соціально-медична проблема сучасної гематології

Хронічні лімфопрولیферативні захворювання (ХЛПЗ) належать до найбільш поширених злоякісних хвороб крові дорослого населення, їх частка в країнах Європи сягає 30%. В Україні кількість дорослих хворих на ХЛПЗ становить близько 30 тис. осіб [43]. До цієї групи захворювань відносять хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ), множинну мієлому (ММ), неходжкінські лімфоми (НХЛ) та лімфому Ходжкіна (ЛХ) [8, 43].

ХЛЛ є найбільш поширеною формою лейкемії серед дорослого населення в Європі та Америці. Середній вік пацієнтів під час встановлення діагнозу в Європі, США та Австралії - близько 70 років, чверть із яких молодші 65 років і 6% молодше 50 років [41, 76, 95]. На ХЛЛ дещо більше хворіють чоловіки, які частіше мають прогресію захворювання та потребують лікування. До найбільш частих ускладнень ХЛЛ відносять гіпогамаглобулінемію та інфекції [209], аутоімунний гемоліз і тромбоцитопенію, інші онкологічні захворювання, у тому числі трансформацію в лімфому високої градації [286], кардіоваскулярні події.

Ефективність лікування ХЛЛ значно покращилася за останні 30 років. Упровадження в лікувальну практику при ХЛЛ пуринових аналогів, моноклональних антитіл значно вплинуло на виживання пацієнтів [23]. Зокрема, середнє безрецидивне виживання пацієнтів після лікування стандартною схемою FCR із включенням флударабіну, циклофосфаміду та ритуксимабу перевищує 50 місяців [88]. Комбінація бендамустину й ритуксимабу (BR) також є стандартною для цих пацієнтів. Німецька група

дослідження ХЛЛ демонструє виживання 90,5% пацієнтів упродовж 27 місяців [112].

Покращення загального та безрецидивного виживання пацієнтів досить часто досягається на тлі збільшення випадків побічних реакцій, збільшення смертності внаслідок виникнення побічних ефектів лікування [117].

Із моменту впровадження сучасної комбінованої хіміотерапії та радіотерапії ЛХ стала висококурабельною неоплазією з 5-річним виживанням більше 90% і відсутністю прогресії захворювання у 85-93% для локалізованих стадій та 70-89% для просунених стадій захворювання [306, 317]. ЛХ - одне з найбільш поширених новоутворень серед молодих дорослих, тому більшість пацієнтів можуть мати тривалий період життя [228]. На жаль, тривалість і якість життя пацієнтів після лікування ЛХ знижені внаслідок виникнення пізніх побічних ефектів лікування [153, 245]. До частих пізніх негативних подій після лікування ЛХ відносять вторинні неоплазії, кардіоваскулярні захворювання, дисфункцію щитовидної залози, порушення фертильності, ранню менопаузу, хронічну втоми [127]. Крім великої кількості соматичної патології, багато пацієнтів після лікування ЛХ мають психологічні проблеми, що суттєво може знижувати якість життя. Зниження пізньої токсичності, пов'язаної з лікуванням, оптимізація балансу між ризиком та користю різних стратегій лікування є об'єктами дискусій та становлять головну мету багатьох клінічних досліджень [317].

Загальне 5-річне виживання хворих на НХЛ складає 63-85% залежно від типу, стадії захворювання під час установлення діагнозу, лікування та віку пацієнтів [135, 153, 181]. Беручи до уваги переважно молодий вік пацієнтів з лімфомами, покращення безрецидивного й загального виживання є вкрай актуальним завданням [42, 69, 82].

Множинна мієлома – одне із найбільш поширених ХЛПЗ. Захворюваність на множинну мієлому в Україні за останні десятиріччя значно зросла, що пов'язують із модифікувальним впливом зовнішнього

опромінення [34]. Пошкодження органів при множинній мієломі є комплексним і включає деструкції кісток, пригнічення кісткового мозку, ниркову недостатність, що стає причиною порушення фізичного, психічного й соціального компонентів якості життя [5, 33]. Хоча мієлома залишається інкурабельним захворюванням, виживання пацієнтів за останні 15 років значно покращилося завдяки застосуванню більш активних і менш токсичних лікарських препаратів [320]. Це стало причиною підвищення значущості кардіоваскулярних подій як причин погіршення прогнозу та якості життя пацієнтів.

1.2 Роль кардіоваскулярних подій у загальному виживанні хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання

Кардіоваскулярні захворювання є одними з найбільш частих побічних ефектів протипухлинного лікування, існує все більше доказів, що вони можуть бути причиною передчасної смерті хворих, які вижили після лікування [173]. Це може бути результатом кардіотоксичності, яка включає безпосередні ефекти протипухлинного лікування на морфофункційний стан серцево-судинної системи, або може бути наслідком прискорення розвитку кардіоваскулярних захворювань, особливо за умов наявності традиційних кардіоваскулярних факторів ризику [240, 24].

Хоча в останні роки посилюється інтерес клініцистів до міждисциплінарних проблем кардіології та онкогематології, багато аспектів, що стосуються виникнення кардіоваскулярних захворювань унаслідок дії хіміотерапії та променевої терапії, залишаються не вивченими. Неможливість спрогнозувати кардіоваскулярні побічні ефекти, які виникають упродовж тривалого часу після протипухлинного лікування, призводить до надмірної або недостатньої діагностики кардіоваскулярних захворювань, унаслідок чого стають невдалими спроби запобігання побічним

кардіоваскулярним подіям, і досить часто до припинення протипухлинного лікування, яке потенційно спроможне зберегти життя [77, 120].

До кардіоваскулярних подій, що виникають після лікування гематологічних неоплазій, відносять міокардіальну дисфункцію і СН, ішемічну хворобу серця, вади серця, артеріальну гіпертензію, порушення ритму та провідності, тромбоемболічні події, захворювання периферичних судин та інсульт, легеневу гіпертензію, перикардіальні ускладнення. Кардіоваскулярні події є причиною зниження виживання та якості життя хворих, які вижили після лікування основного захворювання [10].

Необхідно зазначити, що причиною виникнення кардіоваскулярних подій можуть бути як порушення, що безпосередньо пов'язані з перебігом ХЛПЗ, так і порушення, пов'язані з його лікуванням. Традиційні фактори ризику, такі як вік, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія також впливають на розвиток кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ. Зокрема, при множинній мієломі парапротеїн, який синтезується пухлинними клітинами, може накопичуватися в міокарді, ендотелії судин, що сприяє порушенню серцево-судинної системи [246]. Відомо, що при ХЛПЗ навіть під час регресії клітини мікрооточення можуть синтезувати біологічно активні речовини, у тому числі інтерлейкін-6 і CD40L [285], що може впливати не тільки на проліферацію пухлинного клону, а й бути одним із механізмів виникнення кардіоваскулярних подій.

Прогресивне покращення вірогідності досягнення ремісії ЛХ змінило фокус досліджень зі збільшення інтенсифікації лікування з метою повної ерадикації пухлинного захворювання до більш комплексної оцінки із врахуванням розвитку відстроканих несприятливих подій. В останніх дослідженнях показано, що лікування ЛХ хіміотерапією з або без променевої терапії є високоефективним із відносно низьким ризиком смерті внаслідок лімфоми порівняно з іншими причинами, особливо з токсичними діями проведеного лікування [284]. Кардіоваскулярні

захворювання – найбільш важлива причина смертності після вторинних пухлин у пацієнтів після лікування ЛХ [293].

Aleman M. P. зі співавт. встановив, що порівняно із загальною популяцією ризик кардіоваскулярної смерті у хворих після лікування ЛХ вищий у 6,3 раза [228]. У дослідженні Swerdlow A. J. зі співавт. [309] доведено, що ризик смерті від інфаркту міокарда після лікування ЛХ порівняно із загальною популяцією залишається високим впродовж 25 років, причому збільшення ризику пов'язане із супрадіафрагмальною променевою терапією, лікуванням антрациклінами та вінкристином. Ng A. K. зі співавт. зробив висновок, що відносний ризик смерті від кардіоваскулярних подій залишається суттєво збільшеним впродовж 20 років після лікування ЛХ [249]. У декількох дослідженнях показано, що хворі після лікування ЛХ мають підвищений ризик виникнення кардіоваскулярних захворювань [220].

У лікуванні ХЛПЗ застосовують хіміотерапію та променеву терапію, які можуть сприяти виникненню кардіоваскулярних подій. Хіміотерапія, особливо антрацикліни, збільшують ризик виникнення СН і вад серця [140]. Променева терапія підвищує ризик ішемічної хвороби серця, вад серця, СН та перикардиту. У пацієнтів похилого віку з факторами ризику після хіміотерапії збільшується розвиток СН. Зокрема, 17% пацієнтів через 5 років після лікування агресивних НХЛ мали СН [140]. Комбінація негативних ефектів хіміотерапії, променевої терапії та загальновизнаних кардіоваскулярних факторів ризику (гіпертензія, тютюнопаління, гіподинамія та інші) є причиною виникнення кардіоваскулярних подій упродовж 25 років після лікування ХЛПЗ [26].

Серед кардіоваскулярних ускладнень протипухлинного лікування виділяють кардіотоксичність, яка індукована хіміотерапією, або кардіальну дисфункцію, пов'язану з хіміотерапією. Кардіальну дисфункцію класифікують залежно від поширення структурних порушень та вірогідності зворотного розвитку. Тип 1 характеризується незворотними та

дозозалежними структурними змінами, тип 2 – зворотним розвитком після припинення протипухлинного лікування, відсутністю структурних порушень [3]. Прикладами лікарських препаратів, які можуть бути причиною типу 1 кардіальної дисфункції, є антрацикліни, типу 2 – трастузумаб. За останні 10 років з появою нових комбінацій цитостатиків і таргетних препаратів спектр побічних кардіоваскулярних ефектів хіміотерапевтичних засобів збільшився. Багато ліків можуть індукувати кардіотоксичність при комбінованому застосуванні, особливо за умов наявності коморбідної патології та факторів ризику. Згідно з АСС (American College of Cardiology) та АНА (American Heart Association), пацієнти, які отримують хіміотерапію, можуть бути віднесені до СН групи А [91].

Розвиток атеросклерозу може прискорюватися в пацієнтів після хіміотерапії [28, 29, 30]. Відомо, що патофізіологія атеросклерозу включає багато чинників, таких як ендотеліальна дисфункція, хронічне запалення артерій [316]. Інсулінова резистентність, гіперінсулінемія, підвищення вільних жирних кислот розглядаються як ініціальні механізми ендотеліальної дисфункції, що прогресує до атеросклерозу й погіршується за умов наявності дисліпідемії, тютюнопаління, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії [138, 206]. Субклінічний атеросклероз може бути виявлений при оцінці товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) сонної артерії [99].

Дисфункція міокарда й серцева недостатність, які пов'язують із кардіотоксичністю, є найбільш значущими ускладненнями протипухлинного лікування у зв'язку з їх здатністю збільшувати смертність [307]. Клінічні ознаки кардіотоксичності можуть маніфестувати впродовж тривалого часу після лікування ХЛПЗ. Деякі протипухлинні препарати, наприклад антрацикліни, можуть сприяти прогресії кардіального ремоделювання внаслідок раннього пошкодження кардіоміоцита, що є причиною розвитку кардіоміопатії [269]. Водночас багато протипухлинних ліків можуть бути причиною транзиторних порушень функції серця без довготривалих наслідків [44].

Порушення серцево-судинної системи при призначенні протипухлинних лікарських препаратів (антрацикліни, алкілюючі засоби, інгібітори протеасом та ін.) можуть бути обмежувальними факторами в лікуванні ХЛПЗ [2].

До найбільш тяжких кардіоваскулярних подій відносять СН, у першу чергу після лікування антрациклінами та циклофосфамідом [1, 122, 130].

Феномен, який характеризується прогресивним зниженням фракції викиду лівого шлуночка після лікування антрациклінами, називають антрациклін-індукованою кардіоміопатією. Багато пацієнтів при цьому спочатку можуть бути асимптомними з клінічною маніфестацією через багато років після закінчення хіміотерапії, часто в контексті з іншими тригерними факторами, які сприяють негативним ефектам антрациклінів на компенсаторні механізми [128]. При виявленні пацієнтів із антрациклін-асоційованою кардіоміопатією після появи клінічних ознак систолічної функції лікування досить часто не дає позитивного результату [96].

Антрацикліни (доксорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин) відносять до хіміотерапевтичних антимітотичних антибіотиків. Вони збільшують безрецидивне виживання пацієнтів із ХЛПЗ, тому застосовуються в більшості схем поліхіміотерапії. На жаль, застосування цих препаратів супроводжується кардіотоксичністю, що є причиною виникнення кардіоваскулярних подій, які можуть зменшувати виживання та якість життя хворих на ХЛПЗ [19, 187]. Частими причинами міокардіальної ішемії є антиметаболіти. Ознаки тяжкої кардіотоксичності виникають після режимів конденсування, які містять мелфалан і флударабін [87].

Механізми негативного впливу ліків на серцево-судинну систему включають вплив вільних радикалів на транспортні ланцюги електронів у мітохондріях, пошкодження ДНК [154], активацію сигнальних шляхів, пригнічення топоізомерази II й апоптозу, вивільнення прозапальних цитокінів [13, 86, 117]. Утворення вільних радикалів на тлі зменшення вмісту антиоксидантів призводить до посилення оксидативного стресу, що

може бути безпосередньою причиною кардіоміопатії та СН [183, 208, 232]. До причин доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії відносять пошкодження мітохондрій, зменшення активності Na^+K^+ -аденозинтрифосфатази, зв'язування антрацикліну з ДНК, пригнічення коензиму Q_{10} , зв'язування доксорубіцину з двовалентними катіонами (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+}), порушення регуляції міокардіального фактора некрозу пухлини (ФНО- α). Зокрема, прискорення потоку кальцію та пригнічення функції саркоплазматичного ретикулулу може бути причиною кардіотоксичності антрациклінів [238, 330].

Результатом підвищення чутливості кальцій-залежних каналів внутрішньої мембрани мітохондрій до кальцію є збільшення проникності внутрішньої мембрани, що призводить до зниження мембранного потенціалу й вивільнення з депо іонів кальцію [152]. В експериментальних дослідженнях показано пошкодження адренергічних рецепторів в обох шлуночках при хронічній серцевій недостатності (ХСН), індукованій доксорубіцином. Негативний вплив антрациклінів на серцево-судинну систему може бути пов'язаний із гуаніновими нуклеотидами протеїнів або каталітичним центром аденілатциклази, індукцією імунних реакцій, негативним впливом на деякі фосфоліпіди, особливо кардіоліпін [296].

Вивчений ефект високих доз антрациклінів на виникнення ХСН. У дорослих хворих на онкологічні захворювання виявлено експоненційне збільшення випадків ХСН при перевищенні дози $450\text{-}550 \text{ мг/м}^2$ [47]. Подальші дослідження показали, що кумулятивні дози $250\text{-}300 \text{ мг м}^2$ пов'язані з меншим ризиком кардіоваскулярних подій, хоча є індивідуальна варіабельність у чутливості серед пацієнтів різних груп [308]. Навіть дози менші 45 мг/м^2 у деяких пацієнтів можуть бути причиною кардіальних ефектів через 5 років після застосування антрациклінів. Така варіабельність дозозалежної відповіді дозволяє зробити висновок, що немає повністю безпечної дози антрациклінів [47].

Інші хіміотерапевтичні лікарські засоби, такі як мітоксантрон, циклофосфамід, блеоміцин, вінкрисдин можуть посилювати кардіотоксичні ефекти антрациклінів. Циклофосфамід може впливати на судини завдяки збільшенню експресії eNOS та ремоделюванню серцевої стінки [97].

Клінічні ознаки кардіоваскулярної токсичності залежать від часу після проведеного 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 найбільш часто характеризуються міоперикардитом внаслідок ураження міокардіоцитів, при цьому смертність досягає 60% [71].

Хронічні або пізні прояви кардіоваскулярної токсичності виникають через місяці й роки після проведення хіміотерапії внаслідок фіброзу міоцитів і проявляються від субклінічної дисфункції шлуночків до дилатаційної або рестриктивної кардіоміопатії з перевантаженням обох шлуночків та розвитком ХСН, несподіваної коронарної смерті [2, 106, 71]. Історично кардіальна токсичність визначається як зниження ФВ лівого шлуночка більше ніж на 10% до рівня, нижче ніж 50% [116]. Пізніше експерти Американського товариства ехокардіографії та Європейської асоціації кардіоваскулярних досліджень визначили кардіальну токсичність як зниження ФВ більше ніж на 10% до рівня, нижче ніж 53% [174].

Частота випадків ХСН при лікуванні епірубіцином складає 0,7% після досягнення кумулятивної дози 660 мг/м² [98, 232]. Призначення доксорубіцину, порівняно з епірубіцином, в 3-4% супроводжується СН після досягнення кумулятивної дози 450 мг/м² і 18% - після досягнення кумулятивної дози 700 мг/м² [131].

ХСН зазвичай розвивається впродовж 9-192 днів після хіміотерапії з піком у період 1-3 місяці після останньої дози, хоча в деяких випадках може виникати й після 20 років [24].

Незважаючи на відносно рідкі епізоди розвитку ХСН випадки субклінічного ураження міокарда виникають набагато частіше, особливо після курсів хіміотерапії, які включають антрацикліни. ХСН досить часто резистентна до медикаментозної терапії, і єдиною опцією лікування може бути лише трансплантація серця. Більше того, навіть при першому виникненні ХСН після хіміотерапії може бути безпосередньою причиною смерті в багатьох пацієнтів. Невирішеною проблемою залишається виявлення пацієнтів із ризиком розвитку ХСН.

Високі дози алкілувальних препаратів, таких як іфосфамід і циклофосфамід, можуть бути причиною гідроперикарду, тампонади, СН та аритмій, які можуть становити загрозу життю [121, 132]. Симптоми негативного впливу циклофосфаміду на серцево-судинну систему залежать від дози й можуть виникати як через декілька тижнів, так і впродовж 20 років після хіміотерапії. Призначення вінкаалкалоїдів може супроводжуватися розвитком тяжких аритмій.

Інгібітори протеасом бортезоміб і карфілзоміб, які застосовуються в лікуванні множинної мієломи, можуть бути причиною дисфункції міокарда. Протеасоми відповідають за деградацію протеїнів із порушеною структурою та мають важливу підтримувальну функцію в кардіоміоциті. Випадки СН після застосування бортезомібу нечасті (до 4%) порівняно з карфілзомібом, хоча частота їх збільшується при комбінації з глюкокортикоїдами [334].

Таргетна терапія алектузумабом супроводжується розвитком СН або асимптомною дисфункцією лівого шлуночка у 10% пацієнтів. Внаслідок ризику виникнення стенокардії, гострого коронарного синдрому та аритмій FDA рекомендує після застосування ритуксимабу моніторувати хворих із анамнезом кардіоваскулярних хвороб. Описані випадки виникнення кардіоміопатії у хворих на ХЛЛ, фібриляції передсердь у хворих на В-клітинну

лімфому з малих лімфоцитів, стенокардії у хворих на лімфому зони мантії після застосування ритуксимабу. Механізм виникнення кардіоваскулярних подій пов'язують з вивільненням цитокінів із В-клітин [126, 249].

Оцінити частоту випадків кардіотоксичності променевої терапії досить складно з декількох причин, що включають довгий період між експозицією та клінічною маніфестацією захворювання серця, комбіноване застосування з хіміотерапією. Деякі дослідження вказують на відносний ризик фатальних кардіоваскулярних подій між 2,2 та 12,7 на 10000 пацієнтів упродовж року після лікування ЛХ [220]. Медіастинальна променева терапія суттєво збільшувала ризик ІМ, стенокардії, ХСН, вад серця [32, 118]. Антрацикліни суттєво погіршують негативний вплив променевої терапії на серцево-судинну систему.

Отже, ідентифікація пацієнтів із підвищеним ризиком кардіотоксичності включає оцінку кардіоваскулярних факторів ризику, виявлення наявних захворювань серця, чинники стилю життя, попереднє протипухлинне лікування. Обмежена кількість досліджень вказує на загальний ризик для різноманітних когорт хворих на онкологічні захворювання [40].

1.3 Біологічні маркери кардіоваскулярного ризику у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання

Прогноз виникнення кардіоваскулярних подій є складним завданням у зв'язку із застосуванням кардіотоксичних препаратів, потенціюванням їх ефектів при взаємодії та комбінованому застосуванні з іншими методами лікування [116]. Терміни «прогностичний фактор» і «предикторний фактор» застосовані в багатьох публікаціях. Ми послуговуємося визначеннями, запропонованими Clark G. M. [141]. Прогностичний фактор – це показник, який асоціюється з клінічними подіями при відсутності терапії або при застосуванні стандартної терапії, яку отримують усі пацієнти.

Предикторний фактор – це показник, який асоціюється з відповіддю або відсутністю відповіді на специфічну терапію.

Першим кроком в ідентифікації пацієнтів із підвищеним ризиком кардіоваскулярних подій після лікування онкологічних захворювань є базова оцінка кардіоваскулярних факторів ризику, які включають уже наявні захворювання серцево-судинної системи (ХСН, асимптомна дисфункція лівого шлуночка, ішемічна хвороба серця, гіпертензивна хвороба серця з гіпертрофією лівого шлуночка, кардіоміопатія, суттєві кардіальні аритмії та ін.), попереднє кардіотоксичне лікування (хіміотерапія із застосуванням антрациклінів, променева терапія середостіння та ін.) [118], демографічні фактори ризику (вік більше 65 років для антрациклінів, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіперхолестеринемія) [131], чинники стилю життя (тютюнопаління, зловживання алкоголем, ожиріння, гіподинамія) [71]. До несприятливих факторів прогнозу відносять метаболічні розлади, які виникають після специфічного лікування онкологічних захворювань, у тому числі лейкемій [31].

Крім великої кількості соматичної патології, багато пацієнтів із онкологічними захворюваннями можуть мати психологічні проблеми, які спроможні суттєво знижувати якість життя [277].

У зв'язку з тим, що головною метою лікування хворих на ХЛПЗ є збільшення виживання та покращення якості життя, оцінка якості життя після лікування має принципове значення. Якість життя є комплексною характеристикою фізичного, психологічного, емоційного та соціального функціонування людини і завжди пов'язана зі здоров'ям [250].

Незважаючи на успіхи в лікуванні ХЛПЗ, на противагу великій кількості досліджень якості життя у хворих на солідні пухлини, відносно невелика кількість досліджень присвячена якості життя при гематологічних онкологічних захворюваннях [200]. Був розроблений опитувальник FACT-Lymphoma для оцінки якості життя у хворих на лімфоми [168].

Опитувальник включав не всі питання, які стосуються якості життя, та застосовувався щодо обмеженої когорти пацієнтів.

Американська асоціація гематологів у 2007 році визнала дефіцит даних у цьому напрямі та закликала негайно підняти стандарти досліджень якості життя [167]. Після цього міжнародні рекомендації гематологічних захворювань почали приділяти більшу увагу оцінці якості життя [198].

Декілька праць були присвячені дослідженню якості життя хворих на онкогематологічні захворювання за допомогою як загальних, так і специфічних для онкологічних захворювань опитувальників (OLQ-C30, SF-36) [318, 242]. Дизайн більшості досліджень передбачав включення пацієнтів через різні періоди часу після лікування, у середньому через 10 років, але не враховував динаміку зміни якості життя пацієнтів упродовж тривалого часу [201]. В опитувальниках психосоціальна оцінка була одним з найбільш поширених блоків питань, які вказували на наявність стресу. Зокрема, в дослідженнях хворих після лікування онкогематологічних захворювань виявлено збільшення психологічного стресу [252].

У декількох інших дослідженнях не виявлено різниці в рівні психологічного стресу серед пацієнтів після лікування ЛХ порівняно з практично здоровими особами [276, 151].

Другий із найбільш поширених блоків питань стосувався сексуального здоров'я. Декілька досліджень засвідчують більший рівень проблем сексуального здоров'я в пацієнтів після лікування лімфом порівняно з практично здоровими особами [155]. Проблеми сексуального здоров'я можуть зменшуватися протягом певного часу [275], але можуть і залишатися тривалий час у пацієнтів із останніми стадіями ЛХ [297].

Опитувальники також включали демографічні питання, інформацію психосоціального статусу [180], питання, специфічні для кардіоваскулярних захворювань [129], психіатричних порушень [178].

Одним із найбільш поширених опитувальників для оцінки якості життя є Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) [332]. Опитувальник

Quality of Life-Cancer Survivors questionnaire (QOL-CS) є стандартним інструментом для оцінки якості життя в онкологічних пацієнтів [101].

Стратегія скринінгу та виявлення кардіоваскулярних подій включає кардіальні методи візуалізації (ехокардіографія, ізотопне сканування, магнітно-резонансна томографія) і застосування біомаркерів (тропоніни, натрійуретичні пептиди) [323]. Обмежена кількість досліджень присвячена пошуку шкал факторів ризику для онкологічних хворих [139, 176]. Жодна з цих шкал факторів ризику не показала свою валідність у проспективних дослідженнях, тому на індивідуальному рівні на першому плані залишається клінічна оцінка ризику, що включає анамнез пацієнта та дослідження функціонального стану серця. Ризик розвитку кардіоваскулярних подій після хіміотерапії збільшують деякі фактори, які включають ступінь експозиції препарату (введення великої дози або великої кумулятивної дози) [279, 227].

На підставі аналізу медичної документації 1273 пацієнти 12 європейських центрів визначили фактори ризику розвитку антрациклін-індукованої кардіоміопатії: загальна доза антрацикліну [280], наявність вінкрестину й блеоміцину в схемах лікування, наявність променевої терапії в анамнезі [90]. Артеріальна гіпертензія є фактором ризику кардіоваскулярних подій після застосування антрациклінів [310]. Пацієнти віком старші 60 років мають у 4 рази вищий ризик розвитку ХСН порівняно з пацієнтами віком 39 років і молодших [116].

У зв'язку з досить частим виникненням кардіоваскулярних подій після лікування ХЛПЗ принциповим є виявлення прогностичних факторів розвитку клінічних проявів порушення функції серцево-судинної системи. Моніторинг повинен бути високочутливим і специфічним, неінвазивним і доступним [240]. Для пацієнтів із нормальними показниками функції серця та без факторів ризику рекомендують проводити ехокардіографію кожні 4 цикли хіміотерапії із застосуванням антрациклінів після досягнення кумулятивної дози 200 мг/м². Більша частота ехокардіографії пропонується

для пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, структурними захворюваннями серця перед хіміотерапією. Пацієнти, які перевищили кумулятивну дозу 300 мг/м², та пацієнти, у 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 включенням дітей і підлітків, хворих на супутні онкологічні захворювання [72].

Оптимальний моніторинг у безсимptomних дорослих пацієнтів після хіміотерапії без симптомів кардіотоксичності залишається невизначеним та ґрунтується швидше на консенсусі експертів, ніж на даних клінічних досліджень [175]. Клінічний моніторинг, який ґрунтується на виявленні симптомів СН, недостатньо ефективний, оскільки порушення скорочувальної функції, пов'язані з лікуванням ХЛПЗ, можуть медикаментозно корегуватися ще до виявлення об'єктивних проявів патології серцево-судинної системи.

Біопсія правого шлуночка, ехокардіографія, радіонуклідна вентрикулографія застосовуються для діагностики антрациклін-індукованої кардіотоксичності [75]. Типові гістологічні зміни тканини правого шлуночка включають зменшення кількості міофібрил, подовження саркоплазматичного ретикулу, вакуолізацію цитоплазми. Порівняно з іншими методами ендоміокардіальна біопсія характеризується найвищою достовірністю отриманих результатів, але, на жаль, низька її специфічність не дозволяє виключити пошкодження міокарда. До недоліків методу належить його висока вартість та інвазивність.

Застосування моноклональних антитіл до міокарда і сцинтиграфія з метайодобензилгуанідином продемонстрували схожий рівень діагностичної цінності без проведення інвазивної процедури [109]. Антиміозинові антитіла, мічені йодом-111, високочутливі до некротизованих міоцитів, але мають недостатню специфічність [113]. Метайодобензилгуанідин високочутливий до непошкодженої тканини міокарда, що дозволяє

визначити функцію серця з високою точністю [299]. Застосування цих методів у повсякденній практиці не поширене через високу вартість.

Радіонуклідна вентрикулографія застосовувалася для визначення кардіотоксичності [79]. Але автори прийшли до висновку, що визначення функції лівого шлуночка за допомогою радіонуклідної вентрикулографії не дозволяє вчасно спрогнозувати розвиток кардіоміопатії. Для досягнення цієї мети необхідно проводити серію досліджень впродовж місяців та років після хіміотерапії. Радіонуклідна ангіографія впродовж років застосовувалася для діагностики кардіотоксичності, яка виникала внаслідок хіміотерапії, але променева експозиція та обмеження додаткової інформації структури серця й гемодинаміки, вартість обладнання та радіопрепаратів обмежує широке його застосування [143].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) має деякі переваги порівняно з ехокардіографією. Насамперед, це більш коректний аналіз функції лівого шлуночка, який не залежить від якості ультразвукового вікна та геометрії шлуночків. Отримані результати краще відтворюються порівняно з двомірною ехокардіографією [225]. МРТ може застосовуватися для виявлення причини дисфункції лівого шлуночка, оцінки функції лівого та правого шлуночків [294, 118]. МРТ допомагає в оцінці перикарда, маси міокарда, виявленні фіброзу міокарда і може мати прогностичні властивості в контексті порушення функції лівого шлуночка [255].

Пошкодження міокарда внаслідок протипухлинного лікування характеризується процесами запалення та міокардіальним набряком, що може бути ідентифіковане за допомогою МРТ [210]. На жаль, магнітно-резонансні томографи, що дозволяють оцінити функцію серцево-судинної системи, високовартісні і тому недоступні для більшості лікарень в Україні. Суттєвим обмеженням є потреба седації частини пацієнтів перед МРТ. У доступних джерелах трапляються дослідження, які обережно ставляться до можливості застосування магнітно-резонансної терапії після

протипухлинного лікування, зокрема вказують на труднощі ідентифікації дифузного фіброзу, який виникає після лікування антрациклінами [118].

Ехокардіографія (Ехо-КГ) - метод вибору для верифікації міокардіальної дисфункції до, впродовж та після протипухлинного лікування [175, 174]. Дисфункція міокарда, пов'язана з протипухлинним лікуванням, визначається при зниженні фракції викиду лівого шлуночка більше ніж на 10% або при зниженні нижче нижнього порогу нормальних значень [278, 174]. Ці зміни необхідно підтверджувати повторним дослідженням серця через 2-3 тижні після початку хіміотерапії. Зниження фракції викиду лівого шлуночка можуть бути схарактеризовані як симптоматичні або безсимптомні, зворотні або незворотні [73, 174]. Ехо-КГ дозволяє виявити інші ускладнення протипухлинного лікування, а саме: вади серця, захворювання перикарда, легеневу гіпертензію [324].

Дослідження функціонального стану міокарда за допомогою Ехо-КГ також може застосовуватися для прогнозу кардіоваскулярних подій. Перевагою методу порівняно з радіонуклідними методами є відсутність іонізуючого випромінювання. Були визначені тісні кореляції між результатами ангіографії та ехокардіографії, особливо при застосуванні формули Сімпсона. Відомо, що кардіоваскулярні події частіше виникають у перший рік після хіміотерапії в пацієнтів зі зміненими показниками Ехо-КГ в кінці лікування неоплазій. У протоколах багатоцентрових досліджень для оцінки кардіотоксичної дії хіміотерапії, крім фракції викиду лівого шлуночка, застосовують фракцію укорочення лівого шлуночка, співвідношення швидкостей піків E і A (E/A), час ізвольомічної релаксації (IVRT). Застосування цих стандартних трансмітральних показників обмежене залежністю від післянавантаження та частоти серцевого ритму, недостатньою чутливістю та специфічністю [235]. До недоліків Ехо-КГ відносять складність відтворюваності результатів при повторних дослідженнях, залежність від якості зображення та досвіду лікаря [282].

Інші ехокардіографічні методики включають 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 ХЛПЗ, а і всіх онкологічних захворювань в цілому [170].

У зв'язку з недостатньою чутливістю визначення ФВ лівого шлуночка при двомірній Ехо-КГ для оцінки функції міокарда звернула на себе увагу оцінка деформації міокарда, яка має значно меншу варіабельність результатів дослідження [283]. Декілька досліджень у пацієнтів з онкологічними захворюваннями визначили можливість застосування оцінки деформації міокарда як детектора субклінічної дисфункції лівого шлуночка [322]. У більшості цих досліджень деформація міокарда змінювалася перед зниженням ФВ лівого шлуночка, і ці зміни спостерігали упродовж протипухлинного лікування [116]. Оцінка деформації міокарда має переваги у визначенні регіональних порушень усіх шарів міокарда.

Найбільш сильними предикторними властивостями в детекції кардіотоксичності вважають глобальну поздовжню систолічну деформацію міокарда [224]. Важливим обмеженням у застосуванні визначення деформації міокарда є відмінності в отриманих даних при застосуванні різного обладнання та програмного забезпечення [325].

Доплер-ехокардіографія й оцінка деформації міокарда можуть застосовуватися для оцінки функції серця. Декілька останніх досліджень засвідчили можливість застосування оцінки деформації міокарда для раннього виявлення дисфункції лівого шлуночка в дітей після лікування неоплазій [279]. Поздовжня систолічна деформація міокарда може прогнозувати зниження фракції викиду лівого шлуночка [103, 212]. Відносне зниження поздовжньої систолічної деформації міокарда більше

ніж на 15% розцінюють як маркер ранньої субклінічної дисфункції лівого шлуночка [148].

Діастолічна дисфункція лівого шлуночка досить часто трапляється у хворих на неоплазії як до, так і після лікування. Але в доступних джерелах немає доказів того, що протипухлинне лікування може бути модифіковане або припинене внаслідок діастолічної дисфункції.

Оцінка товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) за допомогою ультразвукографії у В-режимі натепер розглядається як один із потужних інструментів для оцінки субклінічного атеросклерозу. У проспективних дослідженнях продемонстровано, що ТІМ у пацієнтів асоціюється з наявністю кардіоваскулярних факторів ризику та має предикторні властивості у виникненні кардіоваскулярних подій, включаючи інсульт та інфаркт міокарда [257].

Зворотні атеросклеротичні зміни судин можуть розвиватися навіть у молодих пацієнтів після хіміотерапії та променевої терапії гострої лімфобластної лейкемії незалежно від наявності кардіоваскулярних факторів ризику [136]. Тривалі ефекти протипухлинного лікування можуть бути причиною прогресії атеросклерозу, з розвитком кардіоваскулярних подій у майбутньому, особливо за наявності вже відомих факторів ризику. ТІМ є встановленим, незалежним маркером ризику кардіоваскулярних подій. Застосування ТІМ в ідентифікації субклінічних атеросклеротичних пошкоджень та прогнозі кардіоваскулярних захворювань у пацієнтів із різними видами онкологічної патології після хіміотерапії та променевої терапії задокументовано в декількох дослідженнях [160].

Після специфічного лікування неоплазій, у тому числі ХЛПЗ, в 11-29% пацієнтів виникають аритмії, найчастіше синусова тахікардія [90]. Відомо, що хіміотерапія, особливо антрацикліни, може бути причиною зменшення вольтажу QRS, змінення інтервалу ST і зубця T, подовження інтервалу QT. Варіабельність інтервалу QT визначає локальні зміни реполяризації міокарда, подовження інтервалу QT і збільшення дисперсії

QT асоціюється зі збільшенням ризику шлуночкової тахіаритмії [78]. У декількох дослідженнях виявлено подовження інтервалу QT і дисперсії QT в пацієнтів після досягнення кумулятивної дози антрациклінів 400-500 мг/м² [274]. До недоліків електрокардіографії відносять недостатню специфічність отриманих результатів [298], тому цей поширений діагностичний метод повинен застосовуватися з іншими методами діагностики й прогнозу кардіоваскулярних подій.

Варіабельність серцевого ритму (ВСР) є неінвазивним методом оцінки автономної активності серця [111]. ВСР може змінюватися при фізичних навантаженнях, стресах, а також при респіраторних і метаболічних розладах, у тому числі при хіміотерапії. Було продемонстровано міцний зв'язок між підвищенням активності симпатичної нервової системи та пригніченням парасимпатичної системи, з одного боку, та тенденцією до фатальних аритмій - з іншого [311]. Аналіз ВСР дозволяє оцінити баланс між симпатичною та парасимпатичною активністю вегетативної нервової системи. Підвищення симпатичної активності може бути причиною тяжких аритмій і раптової смерті, тому ВСР має велике значення для оцінки фатальних та небезпечних аритмій [207].

Визначення ВСР стало одним із інтегральних компонентів оцінки вегетативної нервової системи при різних порушеннях серцево-судинної системи. Пацієнти з ХСН, навіть при збереженій ФВ, мають зниження спонтанної ВСР [202]. ВСР корелює з величиною ФВ, класом ХСН за класифікацією NYHA, рівнем BNP. Зниження ВСР розглядається як незалежний маркер ризику загальної смерті, аритмічної смерті та смерті від СН, хоча дані про предикторні властивості ВСР стосовно кардіоваскулярних подій досить суперечливі [204].

Одним із найважливіших показників, які визначають ВСР, є стандартне відхилення всіх інтервалів RR на ЕКГ (SDNN). Проте різні розділяючі точки SDNN (cut-offs) були запропоновані як предикторні. В UK-Heart Study SDNN нижче 50 мс асоціювалися зі смертю внаслідок

прогресії СН, але не мали предикторних властивостей щодо раптової смерті [270]. Автори інших досліджень вказували на значення SDNN нижче 100 мс [150], 67 мс [265], 65,3 мс [264] як предиктори смерті при ХСН. Загальним трендом у більшості опублікованих досліджень є висока прогностична цінність зниження ВСР щодо смерті від СН та загальної смерті. Навіть більш неоднозначне трактування інших показників ВСР, висновки багатьох досліджень складно порівнювати, оскільки застосовувались різні методологічні підходи.

Показники ВСР дозволяють успішно прогнозувати погіршення перебігу ХСН та загальної смертності від СН, що вказує на автономну дисфункцію як частину загальної клінічної картини цих пацієнтів. У пацієнтів із ЦД, з гіпертрофічною кардіоміопатією знижується ВСР. Зниження ВСР асоціюється з раптовою серцевою смертю внаслідок серцевої аритмії або після інфаркту міокарда [270], при нирковій недостатності [203]. Нечисленні дослідження вказують на суттєві порушення вегетативного гомеостазу серед хворих на онкогематологічні захворювання [81, 80]. У доступних джерелах відсутні дані про дослідження предикторних властивостей варіабельності серцевого ритму щодо прогнозу кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ.

У клінічних дослідженнях для діагностики та прогнозу кардіоваскулярних подій досить часто застосовують кардіальні маркери у зв'язку з мінімальною інвазивністю методики збору крові, відносно доступним визначенням їх концентрації в крові, низькою варіабельністю отриманих результатів [6]. Запропоновано дещо з кардіальних маркерів для діагностики й прогнозу кардіоваскулярних подій у пацієнтів після лікування неоплазій [14]. Оскільки хіміотерапевтичні засоби порушують цілісність мембран клітин, у тому числі кардіоміоцитів, із клітин вивільняються біологічно активні речовини. Ці субстанції, а саме: лактатдегідрогеназа, креатинфосфокіназа та кардіальний тропонін застосовуються для визначення наявності та поширеності пошкодження міокарда [4].

Кардіальні тропоніни є стандартними біомаркерами для виявлення міокардіального пошкодження. Тропонін Т застосовується для виявлення пошкодження міокардіоцитів і натепер застосовується 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 міокардіального пошкодження в дорослих, які лікувалися антрациклінами [96]. Пацієнти з персистуючою елевацією тропоніну І мають ризик розвитку кардіоваскулярних подій [243]. Запропоновано визначення рівня високочутливого тропоніну І після кожного циклу хіміотерапії, але упродовж тривалого часу після хіміотерапії ця стратегія не виявила здатності запобігти кардіоваскулярним подіям або покращити їх перебіг.

Проте деякі аналітичні системи для визначення тропонінів мають суттєві розбіжності між концентрацією тропонінів у сироватці та плазмі. Результати дослідження, особливо це стосується аналітичних систем першої генерації, можуть залежати від ступеня гепаринізації плазми або сироватки, що є причиною розбіжностей отриманих результатів [156].

Мозковий натрійуретичний пептид (BNP) і термінальний фрагмент його попередника (NT-pro-BNP) є визнаними біомаркерами оцінки функції серця [247, 239]. NT-pro-BNP утворюється в шлуночках серця у відповідь на перевантаження об'ємом і тиском [300]. Ці нейрогормони відіграють принципову роль у компенсаторних механізмах при початковій СН, в першу чергу завдяки впливу на гомеостаз нирок, водно-сольову рівновагу, ренін-ангіотензин-альдостеронову систему в умовах зниженого серцевого викиду.

Вміст NT-pro-BNP і BNP в плазмі крові підвищується упродовж першого року після хіміотерапії, особливо при включенні антрациклінів [163, 269]. Необхідно зазначити, що не отримано доказів прогностичного значення рівня BNP відносно розвитку симптоматичної дисфункції міокарда. Хоча при лікуванні антрациклінами діагностична цінність визначення BNP не зрівняна з визначенням фракції викиду лівого шлуночка,

підвищення рівня BNP в плазмі може бути застосоване для ідентифікації пацієнтів із ризиком розвитку порушення функції серця у віддалений час. Дослідження показали, що NT-pro-BNP має більший час напівжиття, ніж BNP, тому останні дослідження проводились із NT-pro-BNP. Відомо, що ці маркери мають суттєву варіативність значень і залежать від коморбідності станів та ускладнень [234], що потребує з'ясування діагностичного значення їх змін у хворих на ХЛПЗ в ремісії за наявності факторів ризику несприятливих кардіоваскулярних подій.

Були спроби застосувати комбінації маркерів. Зокрема, збільшення NT-pro-BNP та тропоніну T упродовж 90 днів після хіміотерапії асоціювалися з порушенням функції лівого шлуночка [134].

Натрійуретичні пептиди, тропоніни можуть розглядатися як доповнення для посилення порівняності результатів. Проте досить складно виявити субклінічні порушення серцево-судинної системи, які могли б впливати на вибір кардіопротекторної терапії.

Ці біомаркери мають деякі обмеження. Насамперед, тропонін T крім міоцитів міститься в скелетних м'язах, тому може прямо не вказувати на пошкодження міокарда. Крім того, не визначений оптимальний час для оцінки рівня біологічних маркерів. Вважається перспективним вивчення ролі кардіальних біомаркерів у моніторингу пацієнтів із ризиком розвитку кардіоваскулярних подій, особливо в комбінації з методами візуалізації [302].

У клінічних дослідженнях дефіцит карнітину був пов'язаний із розвитком кардіоміопатії, виявлявся зв'язок між концентрацією карнітину в плазмі крові та дисфункцією міокарда [336]. На жаль, прогностична значущість карнітину в розвитку кардіоваскулярних подій недостатня.

Підвищення концентрації ліпідної пероксидази в плазмі крові після застосування доксорубіцину було продемонстровано в експериментальних дослідженнях [158]. Це пов'язували з вивільненням ліпідної пероксидази з тканин серця. На жаль, клінічні дослідження не виявили суттєвої ролі ліпідної пероксидази в прогнозуванні кардіоваскулярних подій.

Відомо, що у формуванні кардіоваскулярних подій провідну роль у патогенезі відіграють фіброгенез, ангиогенез та запалення [149, 194, 326]. Новий біомаркер галектин-3 був запропонований для прогнозу небажаних подій й затверджений Управлінням із продовольства та медикаментів США для застосування в комбінації з клінічними даними [179].

Галектин-3 – інтерстиційний комплексний пептид, який є медіатором кардіального фіброгенезу. Збільшення рівня галектину-3 асоціюється з розвитком СН та пов'язане з погіршенням прогнозу смерті й повторних госпіталізацій [74, 159]. Водночас невідомо, як галектин-3 регулюється на транскрипторному й трансляційному рівнях у серці. Було доведено, що кардіальні фібробласти й макрофаги є основними постачальниками галектину-3. Після секреції галектину-3 в міжклітинний простір він взаємодіє з рецепторами на поверхні клітин і впливає на трансмембранні сигнальні шляхи [144].

Сигнали запалення також потребують регуляції галектином-3. Невідомо, які саме сигнали викликають продукцію й секрецію галектину-3. Галектин бере активну участь у процесі ангиогенезу [220]. Екзогенний галектин-3 забезпечує міграцію ендотеліоцитів на моделі карциноми раку молочної залози [188], але механізм впливу галектину-3 на ангиогенез залишається невідомим. Залишається нез'ясованим питання щодо ролі галектину в прогресії кардіального ремоделювання, процесах ангиогенезу у хворих на ХЛПЗ.

Галектин-3 асоціюється з кардіальною дисфункцією [190, 236]. Галектин-3 бере активну участь у фіброгенезі, проліферації міофібробластів, запаленні та ремоделюванні шлуночків серця [191, 194]. Макрофаги утворюють галектин-3 під впливом медіаторів, таких як остеопонтин [192]. Після стимуляції галектином-3 фібробласти можуть активуватися та утворювати матриксний протеїн. Кардіальні фібробласти можуть проліферувати й сприяти накопиченню колагену I типу в екстрацелюлярному просторі, що є причиною порушення функції серця

[190, 273]. Галектин-3 також відіграє суттєву роль у запобіганні дегенерації екстрацелюлярного матриксу [192]. Незважаючи на суттєву роль у розвитку кардіального фіброзу, галектин-3 бере участь у процесах запалення [184]. Установлені кореляційні зв'язки між прозапальними цитокінами та галектином-3 [257].

Властивості галектину-3 в прогнозі ХСН визначені в дослідженні Dirk J. Lok зі співавт. [189]. Результати продемонстрували, що пацієнти зі зниженим КДО лівого шлуночка мають нижчі значення галектину-3 порівняно з пацієнтами зі збільшеним КСО лівого шлуночка. Між цими групами пацієнтів не виявлено суттєвих розбіжностей у значеннях NT-pro-BNP. За допомогою кривої виживання Каплана – Мейера продемонстровано, що рівень галектину-3 корелює зі збільшенням смертності в довгостроковій перспективі [189]. В інших трьох когортних дослідженнях галектину-3 (COACH, PRIDE, UMD H-23258) зазначені суттєві незалежні предикторні властивості щодо серцевої недостатності та госпіталізацій, пов'язаних із ХСН [165]. Цей біомаркер указує на прогресування кардіоваскулярного захворювання. У дослідженні CORONA продемонстровано, що при збільшенні галектину-3 через 3 місяці від базового рівня суттєво погіршується прогноз смерті внаслідок усіх причин, ХСН та госпіталізацій. Ці результати не залежали від віку, статі, наявності цукрового діабету, ШКФ, ФВ лівого шлуночка, рівня NT-pro-BNP [263]. Крім того, у мета-аналізі Chen A. зі співавт., які проаналізували результати 9 досліджень, показано, що збільшення рівня галектину-3 на 1% супроводжується збільшенням ризику смерті внаслідок усіх причин на 28% [267].

Незважаючи на обнадійливе значення галектину-3 як прогностичного маркера ХСН, необхідно зазначити лімітовані фактори цих досліджень, а саме недостатньо тривалий час спостереження [267]. Крім того, деякі дослідження повідомляли про зниження прогностичного значення галектину-3 при зміні функції нирок та рівня BNP [187]. Порівняно з іншими біомаркерами, такими як NT-pro-BNP та ST2, галектин-3 має

переваги, а саме більшу стабільність і меншу залежність від гемодинамічних показників. Галектин-3 може застосовуватися як ранній індикатор кардіального фіброзу, ремоделювання шлуночків, пошкодження нирок у хворих із ХСН [94].

Галектин-3 досліджується в нових напрямках для стратифікації прогнозу. Цей біомаркер пов'язаний зі збільшенням ризику виникнення ХСН у здорових людей, у хворих на гострий інфаркт міокарда зі зниженою ФВ лівого шлуночка [186]. Підвищення галектину-3 вказує на гірший прогноз виживання при багатьох онкологічних захворюваннях, включаючи лейкемію та лімфоми [185]. Винятками є ХЛЛ та рак простати, при яких зниження рівня галектину-3 вказувало на погіршення прогнозу [287]. У доступних джерелах ми не знайшли даних про застосування галектину-3 як прогностичного маркера виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ.

Декілька досліджень виявили, що, як і солідні пухлини, онкогематологічні захворювання супроводжуються індукцією ангиогенезу. Ангиогенез регулюється балансом різних стимулювальних та пригнічувальних молекул [215], які можуть мати значення в прогнозуванні серцево-судинних подій у хворих після досягнення відповіді на лікування ХЛПЗ. До ключових регуляторів росту судин належать кадгерини, які є сімейством трансмембранних рецепторів міжклітинної взаємодії, що експресуються в ендотеліоцитах артеріальних, венозних та лімфатичних судин [172]. VE-кадгерин (vascular endothelial-cadherin) відіграє важливу роль в інтеграції контактів ендотеліальних клітин і стабільності ендотеліальних з'єднань. Більшість захворювань, включаючи онкологічні, супроводжуються дефектами міжклітинних взаємодій. Молекули клітинної адгезії відіграють ключову роль у регулюванні проникливості судин, контролі трансендотеліальної міграції лейкоцитів, процесах запалення. Екстрацелюлярний домен VE-кадгерину може проходити цитокін-індуковане фосфорилування та вивільнюватися в кров'яне русло як циркулюючий VE-кадгерин [319].

Встановлено, що експресія VE-кадгерину в ендотеліальних і гладком'язових клітинах та періцитах артеріальної стінки збільшується при коронарному атеросклерозі у хворих із гострим інфарктом міокарда, стенокардією та післяінфарктним кардіосклерозом [312, 164]. VE-кадгерин пов'язаний зі збільшенням проникливості судин при запаленні у хворих з ревматологічними захворюваннями [301], сепсисом [211].

In vitro продемонстровано, що VEGF-1-індуковане фосфорилування VE-кадгерину призводить до вивільнення екстрацелюлярного адгезивного домена. VEGF-1 і VE-кадгерин є медіаторами при багатьох онкологічних захворюваннях [115, 133]. Збільшення рівня кадгеринів виявлено при онкогематологічних захворюваннях, включаючи мієлому [335] і лімфоми [161, 281]. У хворих на ММ, які не отримували лікування, рівень кадгеринів був значно вищий не тільки порівняно з практично здоровими особами, але й із хворими з частковою ремісією ММ. У хворих із дифузною В-великоклітинною лімфомою рівень кадгеринів був статистично вищий порівняно з практично здоровими особами. При онкологічних захворюваннях активований ангіогенез є причиною таких структурних аномалій, як гетерогенний розподіл, звивистість і дилатація судин. У зв'язку з відсутністю великих проспективних рандомізованих досліджень можна зробити лише припущення про прогностичний потенціал VE-кадгерину у виникненні кардіоваскулярних подій, тривалості життя пацієнтів із ХЛПЗ. У доступних джерелах немає даних про дослідження впливу на рівень циркулюючого VE-кадгерину віку, стресу, кардіоваскулярного ризику. VE-кадгерин є перспективним біомаркером ендотеліальної дисфункції при великій панелі захворювань [114]. Залишається відкритим питання про представлення VE-кадгерину як прогностичного маркера кардіоваскулярних подій при ХЛПЗ.

Судинний ендотеліальний фактор росту першого типу (VEGF-1) є мультифункціональним цитокіном, виявляє мітогенні властивості для ендотеліальних клітин, є потужним індуктором ангіогенезу *in vivo* [327].

Крім фізіологічних функцій (регуляція росту судин, підтримання гомеостазу, вазодилатація), VEGF-1 бере участь в атерогенезі та рості пухлини [15, 261, 328]. При атеросклерозі патологічний ангиогенез прискорює прогресію атеросклерозу, збільшує інфільтрацію макрофагами й товщину стінок судин, сприяє гіпоксії та некрозу. Неоангиогенез атеросклеротичної бляшки сприяє розриву її покришки [244]. Було встановлено, що гладком'язові клітини, які локалізовані безпосередньо під атеросклеротичним пошкодженням, завдяки стимулювальній дії ліпідів артеріальної стінки можуть бути джерелом VEGF-1. Крім того, поліморфонуклеарні нейтрофіли, що інфільтрують атеросклеротичні бляшки, спроможні виробляти VEGF-1 [205].

Було встановлено експресію VEGF-1 при НХЛ. Визначено, що пацієнти з високим рівнем VEGF-1 мають гіршу 5-річну тривалість життя порівняно з пацієнтами із низькою концентрацією VEGF-1 [329].

У доступних джерелах трапляються поодинокі дослідження ролі VEGF-1 у виникненні кардіоваскулярних подій. У дослідженні Lee S. C. із співавт. [222] у гострій фазі ішемічного інсульту рівень VEGF-1 корелював із обсягом інфаркту. Naskret D. із співавт. [92] з метою оцінки міокардіальної перфузії застосовували визначення концентрації VEGF-1 у пацієнтів із довготривалим цукровим діабетом типу 1. Пацієнти з мікроальбумінемією, що виникла внаслідок діабетичної нефропатії, мали значно вищий рівень VEGF-1 порівняно з пацієнтами без мікроальбумінурії. Невизначеним залишається питання про значення VEGF-1 в прогнозуванні виникнення серцево-судинних подій у хворих на ХЛПЗ.

При ХЛПЗ інтерлейкіни можуть застосовуватися як маркери прогнозу [137]. Показано, що інтерлейкін-6 як прозапальний цитокін активує експресію microRNA-21, що стимулює запалення. Спостерігали тренд до збільшення інтерлейкіну-6 при рецидиві ХЛЛ порівняно з практично здоровими особами та пацієнтами з ХЛЛ у ремісії [266].

Тривалість життя хворих на ХЛЛ знижується з віком, що встановлено в популяційних дослідженнях [107]. У хворих на ХЛЛ рівень інтерлейкіну-6 із віком зростає більше, ніж у здорових осіб. Інтерлейкін-6 показав кращі прогностичні властивості порівняно з геном IgV(H) у пацієнтів віком старших 70 років. *In vitro* продемонстрована регулювальна роль інтерлейкіну-6 у зв'язуванні пухлинних клітин ХЛЛ із клітинами мікрооточення [46, 266]. Інтерлейкін-6 пов'язаний з ангіогенезом через його спроможність індукувати mRNA судинного ендотеліального фактора росту [213].

При кардіоваскулярних захворюваннях також порушується регуляція прозапальних цитокінів. Інтерлейкін-6 впливає на функцію серця багатьма шляхами, включаючи апоптоз кардіоміоцитів [160, 230]. Середнє значення двох визначень концентрації інтерлейкіну-6 у плазмі вище 6 пг/мл і захворювання периферичних судин в анамнезі було пов'язане з підвищенням ризику кардіоваскулярних подій [262]. Інтерлейкін-6 є кращим серед маркерів запалення в прогнозуванні кардіоваскулярних подій у хворих із хронічним захворюванням нирок, які не потребують гемодіалізу [160, 214]. Плазмовий рівень інтерлейкіну-6 є маркером, який корелює з прогресією й кардіальною смертю в пацієнтів із ХСН [253].

У виникненні атеротромботичних подій, процесах запалення та тромбозу бере активну участь система CD40 і CD40 ліганду (CD40L або CD154) [314]. Асоційований із тромбоцитами CD40L у присутності ендотеліоцитів активує синтез молекул адгезії, вивільнення цитокінів запалення та генерує розчинні фрагменти sCD40L. Враховуючи те, що циркулюючий sCD40L утворюється активованими тромбоцитами, його збільшення може вказувати на активацію тромбоцитів [256].

Підвищення рівня sCD40L визначено при багатьох захворюваннях судин, включаючи гострий коронарний синдром, артеріальну гіпертензію, діабетичну ангіопатію [199]. У хворих із гострим інфарктом міокарда підвищений рівень sCD40L пов'язаний із порушенням перфузії та пошкодженням міокарда, кардіоваскулярними подіями [105]. Рівень sCD40L

може застосовуватися в діагностиці гострого коронарного синдрому, гострої церебральної ішемії. Встановлено, що sCD40L бере активну участь в атерогенезі та дестабілізації атеросклеротичної бляшки, хоча прогностичне значення sCD40L досить суперечливе [108].

Прогноз розвитку кардіоваскулярних подій після хіміотерапії онкогематологічних захворювань залишається несприятливим і, вірогідно, гіршим порівняно з ішемічною або дилатаційною кардіоміопатією. У 10-15% пацієнтів розвивається ХСН зі смертністю близько 50% упродовж 2 років, якщо вони отримували тільки серцеві глікозиди та діуретики [125]. У пацієнтів із кардіоміопатією, індукованою хіміотерапією, без лікування 5-річне виживання менше 60%.

Натепер немає доведеної стратегії диференціації між зворотними і незворотними змінами кардіальної функції після протипухлинного лікування ХЛПЗ. Проте збільшення рівня кардіальних біомаркерів може бути шляхом для ідентифікації пацієнтів із ризиком виникнення кардіоваскулярних подій упродовж тривалого часу після лікування ХЛПЗ.

1.4 Сучасна стратегія щодо модифікації кардіоваскулярного ризику при хронічних лімфопрولیферативних захворюваннях

По-перше, щодо модифікації кардіоваскулярного ризику у хворих на ХЛПЗ, зусилля необхідно спрямовувати на підвищення ефективності лікування цього захворювання, що зменшить інфільтрацію органів, у тому числі серцево-судинної системи, пухлинними клітинами, зменшить синтез біологічно активних речовин та парапротеїнів, які негативно впливають на виникнення кардіоваскулярних подій. По-друге, зусилля спрямовують на модифікацію схем лікування із застосуванням ліків з меншим негативним впливом на серцево-судинну систему, а також на пошук лікування супроводу, яке б знижувало токсичність протипухлинного лікування та

сприяло зменшенню випадків кардіоваскулярних подій, подовженню тривалості життя та покращенню якості життя пацієнтів [24].

Для запобігання кардіоваскулярних подій під час лікування ХЛПЗ можуть бути застосовані курси без препаратів із потужною кардіотоксичною дією (наприклад, антрацикліни). Але, на жаль, велика кількість найефективніших схем лікування ХЛПЗ включає саме ці ліки. Запобігання пошкодження міокарда на тлі хіміотерапії спрямоване насамперед на зниження кумулятивної дози антрациклінів. Підвищення кумулятивної дози доксорубіцину більше 400 мг/м^2 пов'язане зі значним ризиком розвитку кардіоміопатії та СН. Є докази ризику розвитку тяжкої та фатальної кардіотоксичності доксорубіцину в дозі менше 400 мг/м^2 , особливо при комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами [100].

Деякі автори пропонують обмежити разову або кумулятивну дозу кардіотоксичних ліків. Але, на жаль, обмеження застосування антрациклінів може призвести до зниження ефективності лікування, скорочення безрецидивного виживання та загального виживання хворих на ХЛПЗ.

Численна кількість експериментальних і клінічних досліджень присвячена запобіганню розвитку кардіоваскулярних подій шляхом пошуку менш кардіотоксичних антрациклінів, нових лікарських форм (наприклад, ліпосомальні форми сповільненого вивільнення) і розробки альтернативних схем уведення ліків (наприклад, тривалі інфузії) [9].

У зв'язку з важливим значенням антрациклінів у лікуванні ХЛПЗ постійно ведеться пошук препарату, який би мав подібну з доксорубіцином протипухлинну активність без значної кардіотоксичності. За останні десятиріччя було синтезовано багато аналогів антрацикліну (наприклад, карміноміцин, деторубіцин, есорубіцин, марцеломіцин, кліламіцин, родорубіцин). Проте жоден із наведених препаратів не має переваг порівняно з доксорубіцином [332]. Лише відносно новий препарат епірубіцин, який відрізняється від доксоцикліна тільки хіральністю позиції

гідроксильної групи, має дещо меншу кардіотоксичність при подібній протипухлинній активності.

Вивчається вірогідність запобігання кардіотоксичності шляхом комбінації антрациклінів із кардіопротекторами [7]. Декілька ліків тестувалися як кардіопротектори для запобігання кардіоваскулярних подій, пов'язаних із хіміотерапією. Але з цими показаннями Управлінням із продовольства та медикаментів США був схвалений лише декстразоксан, який є хелатором заліза та інгібітором топоізомерази 2В [102]. Завдяки цьому механізму дії декстразоксан запобігає формуванню комплексів заліза з антрациклінами, що обмежує потенційну токсичність та пригнічує пов'язане з антрациклінами пошкодження ДНК [295].

В експериментальних дослідженнях показано, що хелатор заліза декстразоксан знижує продукцію вільних радикалів кисню і тяжкість антрациклінової кардіоміопатії та не асоціюється з посиленням гематологічної токсичності [315]. Незважаючи на обнадійливі кардіопротекторні ефекти, клінічне застосування декстразоксану обмежене через тяжку мієлосупресію, що може посилюватися доскорубіцином [146]. У доступній літературі не знайдено даних про спроможність декстразоксану запобігати пізнім кардіоваскулярним подіям.

Метопролол й еналаприл застосовували для запобігання кардіоваскулярних подій у хворих із лімфомою. Хоча було виявлено, що СН траплялася рідше після приєднання терапії супроводу, особливо метопрололу, ця різниця була статистично недостовірною [123].

Триметазидин, як інгібітор 3-кетонадигідроксигуанілтрансферази, підвищує вміст АТФ у міоциті при гіпоксичних станах і запобігає пошкодженню мембран клітин вільними радикалами [145]. У доступних джерелах недостатньо даних про ефективність застосування триметазидину в пацієнтів з онкогематологічною патологією для запобігання кардіоваскулярним подіям після хіміотерапії основного захворювання [17, 70].

Статини, які є інгібіторами 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим-А-редуктази, завдяки їх здатності знижувати рівень холестерину крові широко застосовуються в пацієнтів похилого віку для профілактики й лікування атеросклерозу коронарних артерій [104, 303]. Експериментальні й клінічні дослідження показують, що позитивні ефекти статинів виходять за межі гіполіпідемічної дії і включають так звані плейотропні ефекти. Холестерин-незалежні ефекти статинів включають покращення ендотеліальної функції, вплив на судинний і міокардіальний ремоделінг, пригнічення судинного запалення та окислювальних процесів, стабілізацію атеросклеротичних бляшок [313]. В основі плейотропних ефектів статинів лежить синтез ізопреноїдів, що призводить до пригнічення внутрішньоклітинних сигнальних молекул Rho, Rac і Cdc42 [337].

Діючи на модифікацію протеїнів, статини виявляють суттєві цитотоксичні та цитостатичні ефекти на багато ліній солідних і гематологічних пухлин [217]. Деякі протипухлинні ефекти статинів можуть бути пов'язані з їх здатністю впливати на формування мікродоменів плазматичної мембрани, багатої на холестерин. Статини показали протипухлинну активність при лімфомах як *in vitro* [231], так і *in vivo* [219, 260]. Європейське мультицентрове дослідження EPILYMPH продемонструвало зв'язок статинів зі зниженням ризику лімфоми [303], хоча ці результати суперечать дослідженням, проведеним у Японії [321]. Високі дози симвастатину були безпечні й добре переносилися при комбінації з хіміотерапією хворих на рефрактерну мієлому або лімфому [157]. Статини стимулюють конформаційні зміни CD20, що впливає на зв'язування з анти-CD20 моноклональними антитілами [305]. Трапляються поодинокі дослідження застосування статинів для профілактики кардіоваскулярних пошкоджень при онкологічних захворюваннях, зокрема симвастатину у хворих на рак молочної залози після поліхіміотерапії з антрациклінами [18].

Гіполіпідемічний препарат пробукол в експериментальних дослідженнях на щурах запобігав розвитку антрациклін-індукованої

кардіоміопатії [142]. У доступних джерелах немає даних про застосування пробуколу у хворих на ХЛПЗ з метою запобігання розвитку кардіоваскулярних подій.

Корекції кардіоваскулярних подій, які виникають після хіміотерапії онкологічних захворювань, присвячена значна кількість досліджень. Були невдалі спроби застосування дигоксину й строфантину. *In vitro* та *in vivo* досліджували верапаміл [11], аміодарон [171], глутатіон [241], флавоноїди бобів сої [233], α -ліпоєву кислоту [272], вітамін Е [162], пропіоніл-L-карнітин [268], тіоредоксин-1, кверцетин [12].

Додавання еналаприлу або раміприлу пацієнтам із епірубіцин-індукованою кардіоміопатією може приводити до підвищення фракції викиду лівого шлуночка з 18-30% до практично нормальних величин [218]. Деякі дослідження демонструють успіх у лікуванні інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, якщо вони будуть призначені відразу після закінчення хіміотерапії.

Одним із перших великих досліджень вірогідності запобігання еналаприлом зниженню серцевої функції в дітей, які мають онкогематологічні захворювання, є рандомізоване, плацебо-контрольоване клінічне дослідження ААА (The Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor After Anthracycline Trial) [166]. У цьому дослідженні багато пацієнтів із дисфункцією міокарда на момент включення вже приймали інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). При дилатаційній кардіоміопатії інгібітори АПФ сприяли ремоделюванню шлуночків зі зниженням об'ємів камер серця, що покращувало функцію серця [19]. У дослідженні ААА через 1 рік після початку прийому інгібіторів АПФ, незважаючи на зниження кінцево-сistolічного міокардіального стресу і прогнозоване зниження артеріального тиску, об'єми камер серця і маса міокарда достовірно не відрізнялися. Дослідження ААА не дозволило однозначно відповісти на питання ефективності інгібіторів АПФ у

запобіганні кардіоваскулярних подій, що показало необхідність проведення більш великих досліджень в інших вікових групах.

У дослідженні Nakamae H. зі співавт. 40 пацієнтів з уперше виявленою НХЛ отримували стандартну схему поліхіміотерапії з циклофосфамідом, доксорубіцином, вінкристином і преднізолоном (СНОР), були рандомізовані на групи хворих, які отримували або не отримували блокатор ангіотензинових рецепторів валсартан в дозі 30 мг на добу [251]. З'ясовано, що СНОР індукує транзиторне підвищення мозкового та передсердного натрійуретичних пептидів у плазмі крові, збільшує кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка, подовжує інтервал QTc і дисперсію QTc. Усі ці зміни поверталися до нормальних значень через 1 тиждень після закінчення СНОР ($p < 0,001$). Валсартан запобігав цим змінам, за винятком передсердного натрійуретичного пептиду ($p < 0,05$).

Okamoto M. зі співавт. досягли підвищення фракції викиду лівого шлуночка з 33% до 50% у пацієнтів із індукованою даунорубіцином кардіоміопатією титруванням дози селективного β_1 -адреноблокатора метопрололу з 5 до 40 мг на добу при лікуванні більше 2 місяців [226]. У дітей з доксорубіцин-індукованою кардіоміопатією через 2 місяці після лікування спостерігали покращення клінічних проявів захворювання, нормалізацію ехокардіографічних показників.

Kalay N. із співавт. [271] продемонстрували, що в пацієнтів, які отримували карведілол у дозі 50 мг на добу, після проведеної терапії антрациклінами (доксорубіцин або епірубіцин) фракція викиду лівого шлуночка не знизилася, не змінилися кінцево-сistolічний і кінцево-діастолічний розміри лівого шлуночка. У той же час у пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігали зниження фракції викиду та суттєве збільшення як кінцево-діастолічного, так і кінцево-сistolічного розмірів лівого шлуночка. Кардіопротекторні ефекти карведілолу пов'язують із його антиоксидантними властивостями.

Селективний β_1 -адреноблокатор небіволол показав кардіопротекторні властивості завдяки стимуляції оксиду азоту [196]. Продемонстровані кардіопротекторні властивості небівололу і, меншою мірою, карведілолу на моделі антрациклін-індукованої кардіотоксичності в щурів [16, 248]. У доступних джерелах відсутні дані про зменшення ризику кардіоваскулярних подій в пацієнтів після лікування ХЛПЗ при застосуванні β -адреноблокаторів.

У пілотних дослідженнях селективний інгібітор If-каналів синусового вузла івабрадин у пацієнтів із онкологічною патологією, які отримували поліхіміотерапію із включенням антрацикліну або цисплатину, приводив до уповільнення ЧСС, не мав негативної інотропної дії, не впливав на атріовентрикулярну провідність [147]. Питання про вплив івабрадину на прогноз кардіоваскулярних подій після хіміотерапії залишається дискусійним [48].

Застосування інгібіторів АПФ та β -адреноблокаторів обмежене в пацієнтів із артеріальною гіпотензією, яка може виникати після хіміотерапії. Це пов'язано з прямою дією цитостатиків на тонус судин, а також із підвищенням чутливості до коливань об'єму циркулюючої крові, які виникають внаслідок блювоти, діареї після хіміотерапії [19, 259].

Еритропоетин покращує функцію серця в щурів на моделі доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії. Гістологічний аналіз виявив збільшення щільності судин у міокарді порівняно з контрольною групою. Доведений суттєвий захисний ефект еритропоетину щодо потовщення стінки лівого шлуночка. У кістковому мозку прекурсори ендотеліальних клітин показали збільшення проліферативної активності після лікування еритропоетином. Дослідники зазначають, що прекурсори ендотеліальних клітин після введення еритропоетину захищають міокард щурів із доксорубіцин-індукованою кардіоміопатією. Протективний ефект еритропоетину пов'язують також із його антиоксидантними властивостями. Тому ефект еритропоетину набагато ширший, ніж лише здатність

підвищувати рівень гемоглобіну, і потребує подальших досліджень [168]. Визначення протекторних властивостей еритропоетину при хіміотерапії стосується переважно експериментальних досліджень і немає переконливих даних про його застосування для запобігання виникненню кардіоваскулярних подій у хворих після хіміотерапії.

Враховуючи наведені міжнародні та вітчизняні наукові дані, можна зробити висновок, що пацієнти при ХЛПЗ мають ризик виникнення кардіоваскулярних подій як внаслідок основного захворювання, так і внаслідок традиційних факторів ризику, протипухлинного лікування. Рання діагностика й визначення прогностичних маркерів виникнення кардіоваскулярних подій, які розвиваються після лікування ХЛПЗ, є важливою та до кінця не вирішеною проблемою. Пацієнти після лікування ХЛПЗ упродовж тривалого часу потребують проведення скринінгу для виявлення кардіоваскулярних подій.

Отже, важливим є зниження ризику розвитку кардіоваскулярних подій, що може бути досягнуто призначенням терапії супроводу. Превентивні стратегії повинні включати покращення стилю та якості життя, фармакотерапію для зниження впливу факторів ризику кардіоваскулярних подій. Високий ризик серцево-судинних захворювань свідчить про недостатні профілактичні та лікувальні заходи в цьому напрямку й вказує на потребу подальшого пошуку методів прогнозу, діагностики, профілактики та лікування кардіоваскулярних подій у пацієнтів із ХЛПЗ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Для досягнення поставленої мети дослідження обстежено 417 осіб середнього, похилого та старечого віку. Критеріями включення хворих у це дослідження були:

- документоване ХЛПЗ згідно з міжнародними та національними рекомендаціями [36, 38, 39];
- статус пацієнта згідно з ECOG – 2 і нижче;
- досягнення часткової або повної відповіді на лікування ХЛПЗ після курсів хіміотерапії і/або променевої терапії, що свідчило про часткову або повну ремісію та дозволяло припинити активне лікування [216];
- вік старше 18 років;
- відсутність кардіоваскулярних подій під час хіміотерапії або променевої терапії впродовж 4 тижнів після їх закінчення;
- підписана інформована згода про участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були:

- прогресування основного захворювання;
- неконтрольована артеріальна гіпертензія;
- гостра й хронічна СН, ФВ менше 50% на момент включення в дослідження;
- клінічні ознаки ІХС, у тому числі під час тесту 6-хвилинної ходьби, на момент включення в дослідження;
- інфаркт міокарда до включення в дослідження;
- перенесений мозковий інсульт до включення в дослідження;
- черепно-мозкова травма впродовж 3 місяців до включення в дослідження;

- декомпенсований цукровий діабет, важкі захворювання печінки і нирок, інші онкологічні захворювання;
- попередня трансплантація органів;
- фібриляція або тріпотіння передсердь;
- гострі інфекційні захворювання на момент включення в дослідження;
- ВІЧ-інфекція;
- сино-аурикулярна або атріо-вентрикулярна блокада серця II-III ст.;
- гостре порушення мозкового кровообігу;
- уроджені або набуті вади серця;
- рівень креатиніну плазми крові більше 200 мкмоль/л;
- рівень загального білірубіну більше 30 мкмоль/л;
- ШКФ менше 35 мл/хв./м²;
- вагітність або лактація;
- необхідність призначення інгібіторів цитохрому P450 3A4 та конкурентів транспортера OATP1B1;
- психічні захворювання та інші будь-які стани, які обмежують здатність хворого розуміти інформовану згоду;
- відома гіперчутливість до препаратів, що досліджуються;
- відсутність пацієнта на черговому візиті;
- смерть пацієнта;
- відмова пацієнта від участі в дослідженні з будь-якої причини.

Клінічні точки дослідження:

- смерть унаслідок кардіоваскулярної причини;
- аритмії, що потребували медикаментозного лікування;
- гострий коронарний синдром;
- інсульт головного мозку;
- декомпенсація ХСН;
- госпіталізація внаслідок кардіоваскулярної причини.

Аналіз обставин і причин кардіоваскулярних подій, летальних випадків проводили згідно з даними, отриманими при контакті з пацієнтами, їхніми родичами, а також із медичних документів (медична карта амбулаторного хворого, медична карта стаціонарного хворого, витяг з медичної карти стаціонарного хворого, протокол патолого-анатомічного дослідження).

Результати обстеження 33 пацієнтів не були включені до подальшого аналізу у зв'язку з виключенням з дослідження згідно з критеріями включення/виключення (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Причини виключення хворих із дослідження

Причини виключення	Частота зустрічальності	
	N	%
Небажання лікуватися	7	21,2
Прогресування ХЛПЗ	12	36,4
Важкі супутні соматичні захворювання		
- інсульт	2	6,1
- хронічна хвороба нирок IV-V ст.	6	18,2
- туберкульоз	1	3,0
- вторинні новоутворення	5	15,2
Загальна кількість	33	100

У дослідженні брали участь 384 особи, в тому числі 21 здорова особа та 363 хворих на ХЛПЗ, серед яких 157 хворих на ХЛЛ, 82 хворих на НХЛ, 35 хворих на ЛХ, 89 хворих на ММ, які знаходилися на стаціонарному обстеженні та лікуванні в гематологічному відділенні або звертались амбулаторно в поліклініку КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради. Дизайн роботи (рис. 2.1) погоджений із Комісією з питань біоетики при Запорізькому державному медичному університеті з висновком про відповідність до вимог морально-етичних норм біоетики згідно з правилами GCP-ICH, Гельсінською декларацією прав людини (1964 р.),

Конвенцією Ради Європи про захист прав і гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини, Конвенцією про права людини і біомедицини, включаючи Додатковий протокол до Конвенції про біомедичні дослідження і законодавство України.

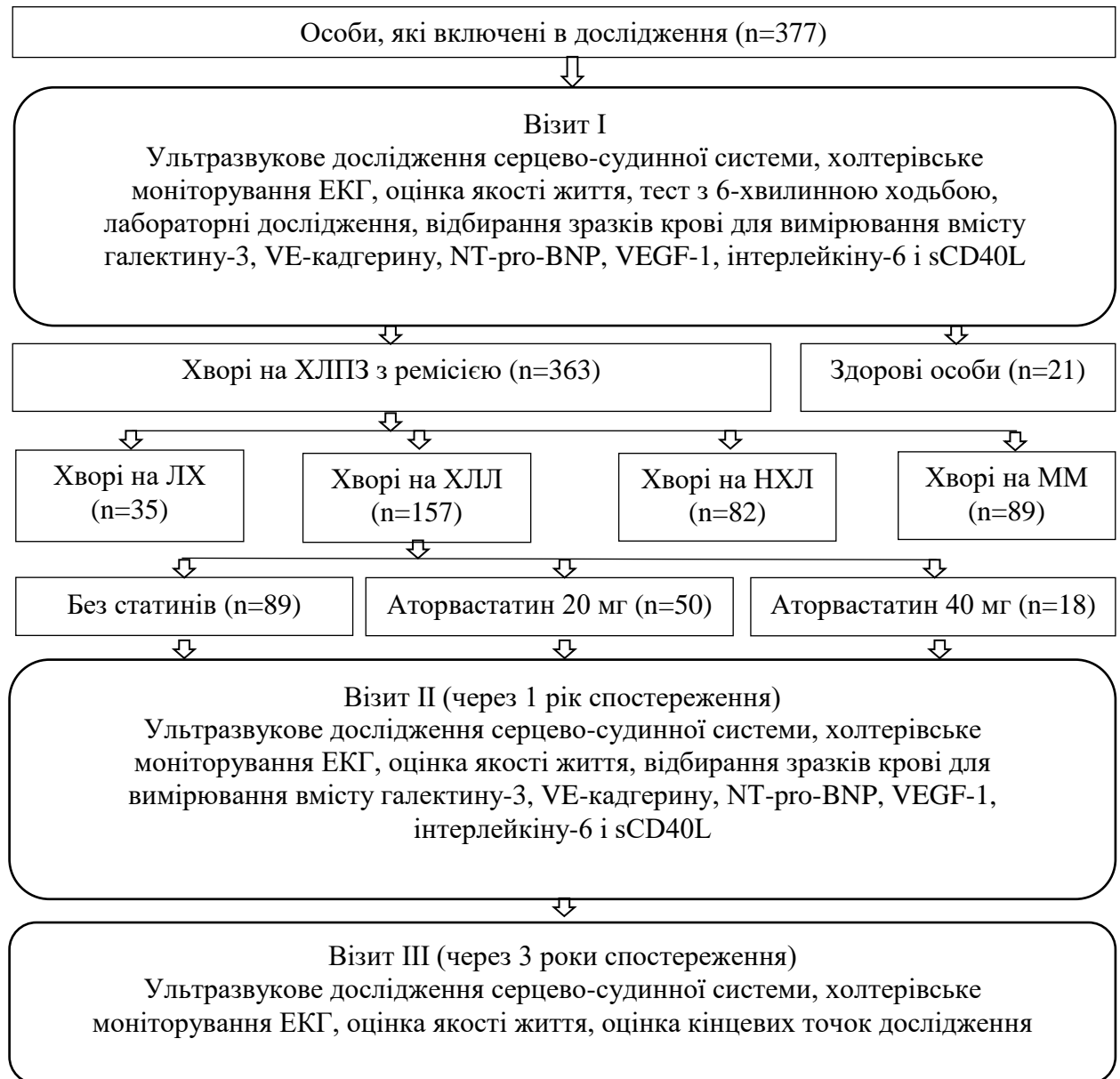


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

Здорові особи склали контрольну групу, відповідну за віком, гендерними особливостями та основними факторами кардіоваскулярного ризику досліджуваній групі хворих після досягнення відповіді на лікування ХЛПЗ (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Загальна характеристика обстежених осіб, які включені в дослідження

Групи обстежених осіб	Усього обстежених осіб	
	n	%
Усього	384	100
Здорові особи	21	5,5
Хворі на ХЛПЗ в ремісії	363	94,5

Включених у дослідження осіб обстежували (табл. 2.3) під час візиту на момент включення в дослідження (візит I). Крім того, хворих на ХЛЛ обстежували через 1 рік спостереження (візит II) і через 3 роки спостереження (візит III).

Таблиця 2.3 – План обстеження включених у дослідження осіб

Обстеження	Візит I	Візит II	Візит III
Інформована згода	+		
Анамнез захворювання	+		
Фізикальне обстеження	+	+	+
Характеристика за шкалою ECOG	+		
Оцінка якості життя за шкалами SF-36, QOL-CS	+	+	+
Антропометричні дослідження	+		
Загальний аналіз крові	+		
Біохімічний аналіз крові	+		
Ліпидограма	+		
Коагулограма	+		
Натщесерце глюкоза	+		
Трансторакальна Ехо-КГ	+	+	+
Ультразвукове дослідження сонних артерій	+		
Холтеровське моніторування електрокардіограми	+	+	+
Тест з 6-хвилинною ходьбою	+		
Забір плазми крові для визначення рівня біологічних маркерів	+	+	

Розподіл обстежених осіб, яких було включено в дослідження, у залежності від віку і статі представлений у табл. 2.4. Загалом розподіл осіб контрольної групи відповідає структурі групи дослідження, що свідчить про коректність формування груп порівняння. Дещо менша частка здорових осіб літнього віку пояснюється їх загальною малою чисельністю в популяції. У групі хворих на ХЛЛ переважали чоловіки (54,1%), хворі похилого віку (74,5%). Серед хворих на НХЛ також частіше траплялися чоловіки (53,9%), хворі середнього і похилого віку (59,8%). Молоді пацієнти частіше були з ЛХ (85,7%). У групі хворих на ММ дещо переважали жінки (55,1%), пацієнти похилого віку (68,5%).

Таблиця 2.4 – Характеристика обстежених осіб, які включені в дослідження, в залежності від віку і статі, Ме [Q₂₅;Q₇₅], n (%)

Характеристики	Здорові (n=21)	Усі хворі на ХЛПЗ (n=363)	Хворі на ХЛЛ (n=157)	Хворі на НХЛ (n=82)	Хворі на ЛХ (n=35)	Хворі на ММ (n=89)
Вік, роки	54,0 [41,0; 60,0]	59,0 [51,0; 65,0]	61,0 [55,0; 68,0]	59,0 [49,3; 64,0]	30,0 [26,0; 36,5]	60,0 [54,0; 64,0]
молодші 45 років	6 (28,6)	54 (14,9)	7 (4,5)	14 (17,1)	30 (85,7)	3 (3,4)
45-55 років	7 (33,3)	78 (21,5)	33 (21,0)	19 (23,2)	1 (2,9)	25 (28,1)
56 років і старші	8 (38,1)	231 (63,6)	117 (74,5)	49 (59,8)	4 (11,4)	61 (68,5)
Чоловіча стать	11 (52,4)	187 (51,5)	85 (54,1)	44 (53,9)	18 (51,4)	40 (44,9)

Разом з цим, середній вік залучених у дослідження хворих та волонтерів був фактично однаковим. Здорові особи відповідали досліджуваній групі за гендерними характеристиками.

Згідно з критеріями включення, загальний стан усіх включених у дослідження пацієнтів за шкалою ECOG був від 0 до 2 балів. Пацієнти з ЛХ

частіше мали 0 та 1 бал (31,4% та 48,6% відповідно), що пов'язано з молодим віком та меншою частотою коморбідної патології. Пацієнти з ММ частіше мали 1 та 2 бали (52,8% та 40,4% відповідно), що пов'язано з ураженням опорно-рухового апарату хворих. Усі здорові особи мали 0 балів за шкалою ECOG (табл. 2.5).

Таблиця 2.5 – Характеристика обстежених осіб, які включені в дослідження, за шкалою ECOG, n (%)

Бали	Здорові особи (n=21)	Усі хворі на ХЛПЗ (n=363)	Хворі на ХЛЛ (n=157)	Хворі на НХЛ (n=82)	Хворі на ЛХ (n=35)	Хворі на ММ (n=89)
ECOG 0	21 (100)	39 (10,7)	8 (5,1)	14 (17,1)	11 (31,4)	6 (6,7)
ECOG 1	0	228 (62,8)	110 (70,1)	54 (65,9)	17 (48,6)	47 (52,8)
ECOG 2	0	96 (26,4)	39 (24,8)	14 (17,1)	7 (20)	36 (40,4)
ECOG 3	0	0	0	0	0	0
ECOG 4	0	0	0	0	0	0

За результатами лабораторних обстежень (табл. 2.6) у пацієнтів з ХЛПЗ не було виявлено значущих розбіжностей у рівні електролітів у порівнянні з контрольною групою. У хворих на ММ рівень калію був дещо вищим у порівнянні з контролем, але достовірної значущості не було досягнуто.

Таблиця 2.6 – Вміст натрію й калію плазми крові в обстежених осіб, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Обстежені особи	Показники, од. вимірювання	
	Натрій, ммоль/л	Калій, ммоль/л
Здорові особи (n=21)	140,00 [136,50; 143,80]	3,90 [3,68; 4,70]
Усі хворі на ХЛПЗ (n=363)	137,50 [135,80; 144,40]	4,15 [3,64; 4,92]
Хворі на ХЛЛ (n=157)	143,50 [136,20; 144,80]	4,15 [3,70; 4,74]
Хворі на НХЛ (n=82)	139,00 [134,75; 140,82]	3,91 [3,86; 4,02]
Хворі на ЛХ (n=35)	137,50 [135,01; 142,80]	3,90 [3,72; 4,21]
Хворі на ММ (n=89)	139,00 [136,40; 141,02]	4,85 [3,99; 5,01]

Вміст білка в крові хворих на ХЛПЗ і здорових осіб представлений у табл. 2.7. Рівень загального білка та альбуміну плазми крові в усіх хворих на лімфоми був дещо нижчим у порівнянні з практично здоровими особами, але статистичної розбіжності не досягнуто. У хворих на ММ спостерігали тенденцію до зниження альбуміну, що пов'язано з мієломною нефропатією.

Таблиця 2.7 – Вміст білка в плазмі крові в обстежених осіб, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Обстежені особи	Показники, од. вимірювання	
	Білок загальний, г/л	Альбуміни, %
Здорові особи (n=21)	76,12 [66,44; 80,96]	53,80 [47,12; 60,58]
Усі хворі на ХЛПЗ (n=363)	78,14 [59,56; 81,45]	51,86 [49,95; 56,06]
Хворі на ХЛЛ (n=157)	79,38 [76,96; 80,20]	50,21 [49,44; 58,65]
Хворі на НХЛ (n=82)	72,29 [59,13; 76,98]	52,00 [40,98; 59,85]
Хворі на ЛХ (n=35)	73,81 [58,02; 76,17]	54,30 [51,88; 60,78]
Хворі на ММ (n=89)	81,50 [69,54; 82,78]	49,20 [46,87; 52,92]

У табл. 2.8 представлено рівень креатиніну та розрахована за формулою СКД-ЕРІ [182] швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ).

Таблиця 2.8 – Показники функції нирок у обстежених осіб, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Обстежені особи	Показники, од. вимірювання	
	Креатинін, мкмоль/л	ШКФ, мл/хв/1,73 м ²
Здорові особи (n=21)	70,00 [61,00; 74,00]	108,95 [94,86; 111,04]
Усі хворі на ХЛПЗ (n=363)	68,00 [59,00; 78,00]	100,40 [91,03; 116,24]
Хворі на ХЛЛ (n=157)	67,00 [59,00; 77,00]	101,26 [91,02; 116,63]
Хворі на НХЛ (n=82)	65,00 [59,00; 75,75]	100,93 [92,02; 112,94]
Хворі на ЛХ (n=35)	75,00 [63,00; 93,50]	105,95 [96,01; 116,25]
Хворі на ММ (n=89)	68,50 [59,00; 78,50]	95,02 [88,64; 115,10]

Аналіз отриманих результатів вказує на недостовірне зменшення ШКФ і збільшення креатиніну у групі хворих на ММ. Отримані дані є наслідком відбору хворих згідно з критеріями включення. Зокрема, ренальна дисфункція з підвищенням ШКФ є ознакою мієломної нефропатії з високим ступенем хронічного захворювання нирок, тому хворі з цим синдромом були виключені з груп спостереження. В інших групах хворих рівень сечовини і креатиніну практично не відрізнявся від здорових осіб.

У табл. 2.9 представлені дані ліпідного обміну в здорових осіб і хворих на ХЛПЗ. Звертає на себе увагу те, що значення вмісту загального холестерину, тригліцеридів, ЛПВЩ, ЛПНЩ плазми крові усіх хворих на ХЛПЗ статистично не відрізнялися від здорових осіб, хоча відзначалася тенденція до збільшення вмісту загального холестерину, тригліцеридів у хворих на ХЛЛ, НХЛ та ММ порівняно з практично здоровими особами.

Таблиця 2.9 – Показники ліпідного обміну в обстежених осіб, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Обстежені особи	Показники, од. вимірювання			
	Загальний холестерин, ммоль/л	Тригліцериди, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ЛПНЗ, ммоль/л
Здорові особи (n=21)	4,50 [4,37; 5,42]	1,60 [1,38; 1,74]	1,52 [1,29; 1,58]	2,71 [2,36; 3,16]
Усі хворі на ХЛПЗ (n=363)	4,79 [4,29; 5,48]	1,66 [1,45; 1,80]	1,62 [1,09; 1,73]	2,58 [2,40; 3,39]
Хворі на ХЛЛ (n=157)	4,87 [4,30; 5,48]	1,67 [1,45; 1,89]	1,37 [1,01; 1,70]	3,12 [2,42; 3,59]
Хворі на НХЛ (n=82)	5,40 [4,27; 5,60]	1,67 [1,43; 1,77]	1,70 [1,46; 1,76]	2,47 [2,35; 2,81]
Хворі на ЛХ (n=35)	4,30 [4,17; 4,77]	1,50 [1,34; 1,78]	1,30 [1,06; 1,45]	3,10 [2,94; 3,30]
Хворі на ММ (n=89)	5,21 [4,35; 5,60]	1,65 [1,53; 1,79]	1,69 [1,47; 1,74]	2,54 [2,43; 3,10]

Значення глюкози в плазмі крові у хворих на ХЛПЗ також практично не відрізнялися від здорових осіб (табл. 2.10).

Таблиця 2.10 – Рівень глюкози в плазмі крові в обстежених осіб, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Обстежені особи	Глюкоза, ммоль/л
Здорові особи (n=21)	3,42 [3,04; 4,49]
Усі хворі на ХЛПЗ (n=363)	4,70 [4,10; 5,10]
Хворі на ХЛЛ (n=157)	4,80 [4,20; 5,10]
Хворі на НХЛ (n=82)	4,45 [3,90; 5,08]
Хворі на ЛХ (n=35)	4,20 [3,85; 4,85]
Хворі на ММ (n=89)	4,75 [4,28; 5,10]

Представлені дані гемограми в здорових осіб і хворих на ХЛПЗ (табл. 2.11). Звертає на себе увагу дещо нижчий у порівнянні з практично здоровими особами рівень гемоглобіну і тромбоцитів у всіх хворих на ХЛПЗ, особливо у хворих на ХЛЛ, але статистично значущих розбіжностей не виявлено.

Таблиця 2.11 – Показники гемограми в обстежених осіб, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Обстежені особи	Показники, од.вимірювання			
	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, 10 ¹² /л	Лейкоцити, 10 ⁹ /л	Тромбоцити, 10 ⁹ /л
Здорові особи (n=21)	142,50 [124,60; 159,12]	4,59 [4,21; 4,86]	6,91 [4,92; 8,12]	256,8 [199,6; 322,8]
Усі хворі на ХЛПЗ (n=363)	125,00 [117,85; 157,00]	4,19 [3,74; 4,32]	5,12 [4,69; 9,12]	178,2 [159,2; 253,8]
Хворі на ХЛЛ (n=157)	119,50 [114,80; 154,80]	4,11 [3,55; 4,52]	7,89 [5,32; 11,25]	142,1 [132,8; 212,3]
Хворі на НХЛ (n=82)	131,00 [122,40; 158,25]	4,52 [3,89; 4,84]	4,22 [3,48; 6,38]	167,9 [162,8; 235,9]
Хворі на ЛХ (n=35)	137,00 [126,75; 156,10]	4,49 [3,98; 4,75]	4,42 [3,74; 5,98]	212,8 [189,6; 288,0]
Хворі на ММ (n=89)	126,00 [114,60; 148,05]	4,02 [3,75; 4,28]	4,09 [3,51; 8,50]	159,3 [148,7; 236,2]

У групі хворих на ХЛЛ значення рівня гемоглобіну були достовірно нижчими порівняно з показником у хворих на ММ і лімфоми ($p < 0,05$), що може бути пов'язано з особливостями перебігу хвороби та лікуванням.

При аналізі коагулограми значення досліджуваних показників в усіх групах були порівняні між собою (табл. 2.12).

Таблиця 2.12 – Показники коагулограми в обстежених осіб, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Обстежені особи	Показники, од. вимірювання	
	Фібриноген, г/л	Протромбіновий індекс, %
Здорові особи (n=21)	3,70 [2,27; 3,69]	87,00 [80,20; 110,60]
Усі хворі на ХЛПЗ (n=363)	3,62 [2,04; 3,52]	91,50 [76,20; 105,05]
Хворі на ХЛЛ (n=157)	3,57 [2,03; 3,56]	92,00 [74,02; 122,00]
Хворі на НХЛ (n=82)	3,37 [2,58; 3,59]	93,20 [82,00; 121,65]
Хворі на ЛХ (n=35)	3,60 [2,22; 3,89]	87,50 [83,40; 105,25]
Хворі на ММ (n=89)	3,90 [2,35; 3,98]	91,00 [77,04; 101,25]

Аналіз скарг у хворих на ХЛПЗ показав, що частота поширення основних симптомів була такою: задишка інспіраторного або змішаного характеру при помірному фізичному навантаженні в 56 (14,9%) пацієнтів, серцебиття – у 159 (42,2%), головний біль – у 48 (12,7%), запаморочення – у 84 (22,3%), шум у голові та вухах – у 67 (17,8%), загальна слабкість – у 167 (44,3%), зниження працездатності – у 144 (38,2%), втомленість – у 164 (44%), порушення сну – у 67 (17,8%). Інтенсивність та характер суб'єктивної оцінки хворих залежали від віку, рівня гемоглобіну, перенесених курсів хіміотерапії та променевої терапії.

Під час обстеження грудна клітка хворих була нормальної конфігурації, перкуторно визначався ясний легeneвий звук у проекції легень. У 286 (75,9%) пацієнтів над легенями прослуховували везикулярне дихання, у 91

(24,1%) – жорстке. У 49 (13%) обстежених осіб верхівковий поштовх був резистентним, перкуторно відзначалося розширення лівої межі відносної серцевої тупості на 1-2 см назовні від лівої середньо-ключичної лінії в V міжреберному проміжку. Під час аускультативної серця визначали зниження звучності I тону майже у всіх хворих, акцент II тону над аортою спостерігали у 29 осіб (7,7%), а в 112 пацієнтів (29,7%) вислуховували систолічний шум на верхівці серця.

В усіх обстежених хворих живіт при пальпації був м'яким, 58 пацієнтів (15,4%) мали спленомегалію, 12 – гепатоспленомегалію (3,2%), 34 – лімфоаденопатію (9%), майже всі з них були хворі на ХЛЛ або лімфоми. З боку інших органів та систем відхилень не виявлено.

Ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка за даними електрокардіографії були виявлені у 179 пацієнтів (47,5%), а в 118 хворих (31,3%) спостерігалися різні незначні порушення провідності, зокрема неповна блокада правої ніжки й передньо-верхньої гілки лівої ніжки пучка Гіса, також у 30 (8%) хворих виявлені незначущі поодинокі суправентрикулярні або шлуночкові екстрасистоли.

У дослідження були включені 157 хворих на ХЛЛ. Діагноз ХЛЛ і стадіювання за критеріями Rai et al. (1975; 1987) визначені згідно з клінічними протоколами на підставі даних цитологічного дослідження кісткового мозку та імунофенотипування кісткового мозку або периферичної крові (наказ МОЗ України № 647 від 30.06.2010 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності "Гематологія"»). Серед них на момент виставлення діагнозу в II стадії було 98 пацієнтів (62,4%), у III стадії – 47 (29,9%), у IV – 12 пацієнтів (7,6%).

Для досягнення ремісії ХЛЛ згідно з клінічними протоколами пацієнти отримали курси хіміотерапії за програмами R-FC (ритуксимаб, флударабін, циклофосфамід), FC (флударабін, циклофосфамід), R-СНОР (ритуксимаб, доксорубіцин, вінкрестин, преднізолон), СНОР (ритуксимаб, доксорубіцин,

циклофосфамід, вінкрисин, преднізолон), mini-СНОР (ритуксимаб, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисин, преднізолон), СОР (циклофосфамід, вінкрисин, преднізолон), BR (бендамустин, ритуксимаб). У всіх пацієнтів була досягнута часткова або повна ремісія ХЛЛ, що дозволяло припинити активне лікування.

В дослідження включені 82 хворих на НХЛ. Варіант НХЛ був визначений згідно з REAL-класифікацією на основі гістологічного та імуногістохімічного аналізу біоптатів лімфатичних вузлів (12 хворих на лімфому з малих лімфоцитів, 10 – на лімфому маргінальної зони, 8 – на фолікулярну лімфому, 1 – на пролімфоцитарну лімфому, 14 – на лімфоплазмоцитарну лімфому, 15 – на лімфому зони мантиї, 22 – на дифузну В-крупноклітинну лімфому) згідно з клінічними протоколами (наказ МОЗ № 647 від 30.06.2010 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності "Гематологія"»). Стадію захворювання у хворих на НХЛ визначали за системою Ann-Arbor, модифікованою в Cotswolds (1989). На момент виставлення діагнозу в I стадії було 5 пацієнтів (6,1%), у II стадії – 40 (48,6%), у III стадії – 34 (41,5%), в IV стадії – 3 пацієнти (3,7%).

Для досягнення ремісії НХЛ згідно з клінічними протоколами пацієнти отримали курси хіміотерапії за програмами R-СНОР (ритуксимаб, доксорубіцин, вінкрисин, преднізолон), СНОР (ритуксимаб, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисин, преднізолон), СНОЕР (доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисин, етопозид, преднізолон), FC (флударабін, циклофосфамід), СОР (циклофосфамід, вінкрисин, преднізолон), R-ЕРОСН (ритуксимаб, етопозид, вінкрисин, циклофосфамід, доксорубіцин, преднізолон), ЕРОСН (етопозид, вінкрисин, циклофосфамід, доксорубіцин, преднізолон), монотерапію кладрибіном, а також за умов наявності показань променевою терапією в дозі 20-40 Gy з опроміненням або без опромінення середостіння. У всіх пацієнтів була досягнута часткова або повна ремісія

НХЛ згідно з критеріями В. D. Cheson (2014), що дозволяло припинити активне лікування.

У дослідження включені 35 хворих на ЛХ. Варіант ЛХ був визначений згідно з REAL-класифікацією на основі гістологічного та імуногістохімічного аналізу біоптатів лімфатичних вузлів (морфологічний варіант ЛХ: у 29 пацієнтів був нодулярний склероз, у 5 пацієнтів – змішаноклітинний варіант, в 1 пацієнта – лімфоїдне виснаження) згідно з клінічними протоколами (наказ МОЗ № 647 від 30.06.2010 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності "Гематологія"»). Стадію захворювання у хворих на НХЛ визначали за системою Ann-Arbor, модифікованою в Cotswolds (1989). На момент виставлення діагнозу в I стадії було 4 пацієнти (11,4%), у II стадії – 11 пацієнтів (31,4%), у III стадії – 14 пацієнтів (40%) та в IV стадії – 6 пацієнтів (17,1%). Для досягнення ремісії ЛХ згідно з клінічними протоколами пацієнти отримали курси поліхіміотерапії за програмами ABVD (доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин, дакарбазин), BEACOPP-II (escalated) (блеоміцин, етопозид, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкристин, прокарбазин, преднізолон), BEACOPP-II (блеоміцин, етопозид, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкристин, прокарбазин, преднізолон), а також променеву терапію в дозі 20-40 Gy. Курси хіміотерапії другої лінії за програмами ESHAP (етопозид, метилпреднізолон, цитарабін, цисплатин), GDP (гемцитабін, дексаметазон, цисплатин), ICE (етопозид, іфосфамід, карбоплатин), DHAP (дексаметазон, цисплатин, цитарабін), MINE (мітоксантрон, іфосфамід, етопозид) застосовували при рецидивах або резистентних формах. Після лікування у всіх пацієнтів була досягнута щонайменше часткова відповідь згідно з критеріями В. D. Cheson (2014).

У дослідження включені 89 хворих на ММ. Згідно з клінічними протоколами (наказ МОЗ № 647 від 30.06.2010 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності "Гематологія"») встановлений діагноз, стадія захворювання була визначена

за класифікацією IMWG. На момент виставлення діагнозу в I стадії було 10 пацієнтів (11,2%), у II стадії – 60 пацієнтів (67,4%) та в III стадії – 19 пацієнтів (21,3%). Для досягнення ремісії ММ згідно з клінічними протоколами пацієнти отримали курси хіміотерапії за програмами VD (бортезоміб, дексаметазон), TD (талідомід, дексаметазон), VTD, CVP (циклофосфамід, бортезоміб, преднізолон), VAD (вінкристин, доксорубіцин, дексаметазон), TMD, MPT (мелфалан, преднізолон, талідомід). Після лікування у всіх пацієнтів була досягнута щонайменше мінімальна ремісія ММ, що дозволило припинити активне лікування (табл. 2.13).

Таблиця 2.13 – Загальна характеристика специфічного лікування, проведеного пацієнтам з ХЛПЗ, n (%)

Характеристики	Хворі на ХЛЛ (n=157)	Хворі на НХЛ (n=82)	Хворі на ЛХ (n=35)	Хворі на ММ (n=89)
Хіміотерапія без променевої терапії	157 (100)	45 (54,9)	4 (11,4)	88 (98,9)
Хіміотерапія з променевою терапією				
без опромінення середостіння	0 (0)	28 (34,1)	16 (45,7)	1 (1,1)
з опроміненням середостіння	0 (0)	9 (11,0)	15 (42,9)	0 (0)
Доза опромінення середостіння				
≤29 Gy	0 (0)	1 (1,2)	2 (5,7)	1 (1,1)
30-35 Gy	0 (0)	30 (36,6)	11 (31,4)	0 (0)
≥36 Gy	0 (0)	6 (7,3)	18 (51,4)	0 (0)
Хіміотерапія без антрациклінів	104 (66,2)	21 (25,6)	0 (0)	83 (94,3)
Хіміотерапія з антрациклінами	53 (33,8)	61 (74,4)	35 (100)	6 (6,7)
Кумулятивна доза антрациклінів				
≤200 мг/м ²	36 (22,9)	4 (4,9)	15 (42,9)	6 (6,7)
201-325 мг/м ²	17 (10,8)	54 (65,9)	14 (40,0)	0 (0)
≥326 мг/м ²	0 (0)	3 (3,7)	6 (17,4)	0 (0)

Необхідно зазначити, що всі пацієнти з ХЛПЗ, які були включені в дослідження, отримували хіміотерапію. Усі пацієнти з ЛХ та деякі пацієнти з НХЛ (45,1%) та ММ (1,1%) за умов наявності показань пройшли променевою терапію. Максимальна кількість хворих, які пройшли опромінення середостіння, була серед хворих на ЛХ (42,9%). Усі пацієнти з ЛХ та деякі пацієнти з НХЛ (74,4%), ХЛЛ (33,8%), ММ (6,7%) отримували антрацикліни.

Для запобігання підвищеного ризику статистичної похибки вибірки в дослідження не було включено жодного пацієнта з прогресією ХЛПЗ, а також із показаннями до хіміотерапії або променевої терапії.

Відповідно до рекомендацій Українського кардіологічного товариства [1, 28, 29, 30, 77], нами був проведений аналіз частоти зустрічальності факторів ризику виникнення кардіоваскулярних подій у пацієнтів обстежених груп, що дозволив виявити ряд закономірностей (табл. 2.14). Артеріальна гіпертензія в анамнезі частіше траплялася у хворих на множинну мієлому (16,9%) і значно рідше - у хворих на ЛХ (8,6%). Дисліпідемію (Іа, Іб, ІV типу за класифікацією Фредриксона) частіше виявляли у хворих на ХЛЛ (51,9%). Цукровий діабет частіше спостерігали у хворих на ММ (4,5%). Надмірна маса тіла частіше була у хворих на ММ (41,6%) та ХЛЛ (28,7%), що впливало на збільшення ІМТ в цих групах. Тютюнопаління серед досліджуваних пацієнтів відмічалось зрідка (найчастіше – серед хворих на ХЛЛ (7,6%)).

Під час періоду спостереження фіксували кардіоваскулярні події згідно із загальними термінологічними критеріями небажаних подій Національного інституту раку (National Cancer Institute's (NCI's) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03), які розроблені для підрахунку гострих і хронічних станів у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, у тому числі після лікування.

Таблиця 2.14 – Характеристика обстежених осіб за факторами ризику виникнення кардіоваскулярних подій, n (%), M±SD

Характеристики	Здорові (n=21)	Усі хворі на ХЛПЗ (n=363)	Хворі на ХЛЛ (n=157)	Хворі на НХЛ (n=82)	Хворі на ЛХ (n=35)	Хворі на ММ (n=89)
Артеріальна гіпертензія	0	52 (14,3)	28 (17,8)	11 (13,4)	3 (8,6)	15 (16,9)
Дисліпідемія	0	141 (38,8)	81 (51,9)	14 (17,1)	8 (22,9)	38 (42,7)
Цукровий діабет 2 типу	0	15 (4,1)	6 (3,8)	5 (6,1)	0 (0,0)	4 (4,5)
ІМТ, кг/м ²	24,40± 3,57	26,46± 3,92	27,25± 3,49	25,92± 3,80	23,48± 4,31	26,96± 4,08
Ожиріння	0	39 (10,7)	20 (12,7)	7 (8,5)	1 (2,9)	10 (11,2)
Надмірна маса тіла	2 (14,3)	112 (30,9)	45 (28,7)	23 (19,5)	4 (11,4)	37 (41,6)
Тютюнопаління	1 (7,1)	20 (5,5)	12 (7,6)	3 (3,7)	1 (2,9)	5 (5,6)

Тест із 6-хвилинною ходьбою показав дещо меншу пройдену відстань у пацієнтів із ХЛПЗ (621±48 м) порівняно з контролем (632±34 м), але статистична значущість розбіжностей не була досягнута (p>0,05).

Значення товщини «інтима-медіа» (ТІМ) як лівої, так і правої загальних сонних артерій були дещо вищими у пацієнтів із ХЛПЗ, але статистична значущість розбіжностей не була досягнута (табл. 2.15).

Таблиця 2.15 – Товщина ТІМ лівої та правої загальних сонних артерій у хворих на ХЛПЗ порівняно з контрольною групою, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Обстежені особи	Товщина ТІМ, мм	
	Ліва загальна сонна артерія	Права загальна сонна артерія
Здорові особи (n=21)	0,65 [0,61; 0,74]	0,62 [0,59; 0,72]
Хворі на ХЛПЗ (n=363)	0,71 [0,62; 0,78]	0,69 [0,60; 0,75]

Проте є важливі обмеження в інтерпретації результатів, такі як: низька потужність критерію, що пов'язано з відносно невеликою кількістю пацієнтів і здорових осіб у дослідженні, та представлення ранніх, потенційно зворотніх змін.

Пацієнти всіх груп за умов наявності артеріальної гіпертензії, пацієнти з ХЛЛ після виникнення кардіоваскулярних подій упродовж періоду спостереження отримували лікування відповідно до міжнародних і національних стандартів [35, 39, 170, 84], у тому числі препарати для тривалого прийому, які включали комбінований α_1 - β -адреноблокатор (карведілол («Коріол», виробник KRKA, Словенія або «Медокарділ», виробник Medochemie, Кіпр) у дозі 3,125-12,5 мг два рази на добу per os), або інгібітор АПФ (еналаприл («Берліприл», виробник Berlin-Chemie AG, Німеччина, або «Еналаприл-Дарниця», виробник ПрАТ «Фармацевтична компанія «Дарниця», Україна) у дозі 5-10 мг два рази на добу per os або зофеноприл («Зокардіс», виробник Menarini Group, Італія) у дозі 15-30 мг один раз на добу per os), діуретики (фуросемід («Фуросемід», ЗАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна) у дозі 20-140 мг на тиждень per os за потребою), антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота («Аспірин-кардіо», виробник Bayer, Німеччина) у дозі 100 мг один раз на добу per os і (або) клопідогрель («Тромбонет», виробник ПАО «Фармак», Україна) у дозі 75 мг один раз на добу per os) (табл. 2.16).

Аторвастатин («Аторіс», виробник KRKA, Словенія або «Торвакард», виробник Zentiva, Чеська Республіка) у дозі 20-40 мг один раз на добу per os був призначений хворим у зв'язку з дисліпідемією, а також за умов наявності факторів ризику ішемічної хвороби серця з метою зниження сумарного ризику смерті, інфаркту міокарда, інсульту, ХСН, повторних госпіталізацій з приводу кардіоваскулярної причини [83].

Курс лікування аторвастатином був подовжений на весь період спостереження за умов наявності згоди пацієнта на подальшу участь у дослідженні. Усіма пацієнтами проведена терапія була перенесена задовільно, а деякі побічні ефекти застосованого лікування відзначені в розділі 7. Оцінка впливу проведеної терапії здійснювалася при згоді пацієнта на участь у дослідженні і припускала можливу модифікацію режиму терапії при погіршенні або покращенні клінічного статусу і (або) прогнозу хворого щодо виживаності.

Усіх хворих було проінформовано про мету дослідження. Пацієнтам пояснювали, що вони можуть відмовитися від участі в дослідженні на будь-якому етапі. Упродовж усього дослідження строго дотримувалися права пацієнтів, не припускали порушень етики й деонтології. Проводили збір скарг і анамнезу захворювання пацієнтів, клінічне обстеження (оцінювали загальний стан за шкалою ECOG, визначали наявність лімфаденопатії, спленомегалії, гепатоспленомегалії).

Інструменталі дослідження включали електрокардіографію, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, рентгенографію легень, комп'ютерну томографію шиї, грудної та черевної порожнин, тазу. Оцінювали загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, за потреби виконували пункцію кісткового мозку з оцінкою мієлограми, біопсію лімфатичних вузлів. За умов наявності ознак прогресії ХЛПЗ пацієнти виключалися з дослідження. Дослідження було сплановане як відкрите, когортне та проспективне.

2.2 Методи дослідження

Згідно з метою, завданнями та дизайном дослідження всі хворі з ХЛПЗ після підписання інформованої згоди були обстежені фізикально, використані загальноклінічні методи інструментальної та лабораторної діагностики на момент включення в дослідження (візит I). Крім того,

хворих на ХЛЛ обстежували через 1 рік спостереження (візит II) і через 3 роки спостереження (візит III). Під час візитів пацієнтам проведені загальноклінічні обстеження, ультразвукове дослідження серцево-судинної системи, холтерівське моніторування ЕКГ, оцінка якості життя, тест із 6-хвилинною ходьбою, лабораторні дослідження. Під час візиту I і візиту II відбиралися зразки крові для вимірювання вмісту галектину-3, VE-кадгерину, NT-pro-BNP, VEGF-1, інтерлейкіну-6 і sCD40L.

Впродовж 3 років після включення в дослідження хворих на ХЛЛ фіксували кардіоваскулярні події: смерть внаслідок кардіоваскулярної причини; аритмії, що потребували медикаментозного лікування; гострий коронарний синдром; інсульт головного мозку; декомпенсацію ХСН; госпіталізацію внаслідок кардіоваскулярної причини. Вперше виявлені інсульти підтверджені комп'ютерною томографією. Модель для кардіоваскулярних подій була цензурована при розвитку кардіоваскулярних подій або в кінці спостереження.

Методика ультразвукового дослідження серцево-судинної системи. Оцінка кардіогемодинаміки здійснювалась за допомогою трансторакальної Ехо-КГ за загальноприйнятою методикою на сканері "MyLab 50" (Італія) у М- і В-режимах ехолокації з парастернальної, субкостальної та апікальної позицій по короткій та довгій осі фазованим датчиком РА 230Е з частотою 2,0-4,0 МГц [93]. Після візуалізації порожнини лівого шлуночка (ЛШ) у діастолу і систолу здійснювався вимір параметрів вимірювання в 3 послідовних серцевих циклах із подальшим усередненням таких даних:

- Ld – поздовжній розмір порожнини ЛШ в діастолу в апікальній позиції датчика (см);
- Ls – поздовжній розмір порожнини ЛШ у систолу в апікальній позиції датчика (см);
- Ad – площа порожнини ЛШ у діастолу в апікальній позиції датчика (см²);

– A_s – площа порожнини ЛШ у систолу в апікальній позиції датчика (см^2).

На підставі отриманих даних проводився розрахунок таких показників:

КДО планіметричним методом Сімпсона за формулою:

$$\text{КДО} = (8 \times A_d^2) / 3 \times \pi \times L_d \text{ (мл)}, \quad (2.1)$$

де A_d – площа порожнини ЛШ у діастолу в апікальній позиції датчика;

L_d – поздовжній розмір порожнини ЛШ у діастолу в апікальній позиції датчика.

КСО планіметричним методом Сімпсона за формулою:

$$\text{КСО} = (8 \times A_s^2) / 3 \times \pi \times L_s \text{ (мл)}, \quad (2.2)$$

де A_s – площа порожнини ЛШ у систолу в апікальній позиції датчика;

L_s – поздовжній розмір порожнини ЛШ у систолу в апікальній позиції датчика.

ФВ за формулою:

$$\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) \times 100 / \text{КДО} \text{ (\%)}, \quad (2.3)$$

де КДО – кінцево-діастолічний об'єм ЛШ;

КСО – кінцево-систолічний об'єм ЛШ.

Вимірювали товщину міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШПд), товщину задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСЛШд).

Оцінка параметрів діастолічної функції ЛШ проводилась на основі дослідження трансмітрального кровотоку в імпульсному доплерівському режимі та режимі тканинного доплера в 2- і 4-камерному зображенні серця з верхівкового доступу [93]. Контрольний об'єм встановлювався у вхідному тракті ЛШ відразу над місцем змикання стулок мітрального клапана паралельно кровотоку. Визначали такі параметри діастолічної функції ЛШ:

максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення (E , м/с), максимальну швидкість пізнього діастолічного наповнення (A , м/с) та їх співвідношення (E/A , од.), пік максимальної швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця (e' , м/с) та його співвідношення з максимальною швидкістю кровотоку в фазу раннього наповнення, (E/e' , од.). Крім того, на верхівковому п'ятикамерному зображенні, розташували пробний об'єм між клапаном аорти і передньою стулкою мітрального клапана, визначали час ізвольомічного розслаблення ЛШ (IVRT) – час від моменту припинення викиду крові в аорту до початку наповнення ЛШ, час уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення (DT) – відображає швидкість зниження градієнта тиску між лівим передсердям і ЛШ, а також ступінь трансмітральної регургітації за рекомендаціями Американської асоціації ехокардіографії [93].

Під час доплер-ехокардіографії для виявлення доклінічних порушень глобальної та регіональної скорочувальної функції міокарда оцінювали деформацію міокарда (strain), яку розраховували як ступінь деформації аналізованого сегмента щодо до його початкового розміру:

$$\varepsilon = \frac{L - L_0}{L_0}, \quad (2.4)$$

де L – довжина об'єкта після деформації,

L_0 – початкова довжина об'єкта.

Залежно від напрямку деформації при подовженні або потовщенні значення приймали як позитивне, водночас при скороченні або потоншенні значення приймали як негативне. Вимірювали поздовжню систолічну деформацію, яка є деформацією міокарда від основи до верхівки серця. Шляхом аналізу поздовжньої деформації в 4-камерній, 2-камерній, апікальній, поздовж довгої осі, площинах оцінювали як регіонарні (відносно кожного з 17 сегментів лівого шлуночка), так і глобальні значення деформації (глобальна поздовжня систолічна деформація).

Для оцінки потовщення та потоншення стінок лівого шлуночка під час серцевого циклу вимірювали радіальну деформацію як в базальній, так і в апікальній площинах короткої осі лівого шлуночка та глобальні значення деформації (глобальна радіальна систолічна деформація).

Для оцінки скорочення волокон міокарда лівого шлуночка по циркулярному периметру в площині короткої осі серця вимірювали глобальну циркулярну систолічну деформацію. Для зменшення залежності від навантаження лівого шлуночка також оцінювали швидкість систолічної деформації міокарда (strain rate) у секундах⁻¹ [45].

Оцінка товщини ТІМ загальної сонної артерії здійснювалася на сканері “MyLab 50” (Італія) у В-режимі ехолокації лінійним датчиком LA523 50 мм з частотою 7,5-10,0 МГц. Пацієнти знаходилися в позиції на спині з дещо відхиленою назад головою. Товщину ТІМ вимірювали по задній стінці загальної сонної артерії на відстані 1 см від поділу на внутрішню та зовнішню сонні артерії. Пороговим значенням товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій вважали 1,0-1,1 мм [177].

Методика холтерівського моніторингу електрокардіограми. Добовий моніторинг електрокардіограми проводили за допомогою портативної системи «Кардіосенс» (Україна) [22]. Під час аналізу довготривалої варіабельності серцевого ритму застосовували часові та спектральні параметри, рекомендовані Комітетом експертів Північно-американського товариства стимуляції та електрофізіології, Європейського товариства кардіологів і Української асоціації кардіологів [77]. Електроди накладали в стандартні позиції на дезінфіковану шкіру. Дані автоматично аналізувалися за допомогою програмного забезпечення портативної системи «Кардіосенс». При часовому аналізі показники оцінювали вдень і вночі:

- $SDNN_d$ і $SDNN_n$ (standard deviation of the normal interval during the day and the night) – стандартне відхилення значень нормальних інтервалів RR вдень і вночі;

- $RMSSD_d$ і $RMSSD_n$ (the square root of the mean squared differences of successive normal interval during the day and the night) – квадратний корінь від середніх квадратів різниці значень послідовних пар нормальних інтервалів RR вдень і вночі.

При спектральному аналізі показники оцінювали вдень і вночі:

- HF_d і HF_n (high frequency during the day and the night) – високочастотні коливання ЧСС у діапазоні 0,15-0,40 Гц вдень і вночі;
- LF_d і LF_n (low frequency during the day and the night) – низькочастотні коливання ЧСС у діапазоні 0,04-0,15 Гц вдень і вночі;
- VLF_d і VLF_n (very low frequency during the day and the night) – дуже низькочастотні коливання ЧСС у діапазоні 0,003-0,04 Гц вдень і вночі;
- LF_d/HF_d і LF_n/HF_n – відношення низькочастотних коливань ЧСС у діапазоні 0,04-0,15 Гц до високочастотних коливань ЧСС у діапазоні 0,15-0,40 Гц вдень і вночі.

Методика оцінки якості життя. Дослідження проводили згідно з протоколом, який відповідає стандартам міжнародної методології досліджень якості життя. Збір даних здійснювали шляхом анкетування пацієнтів. Після пояснення правил заповнення анкети пацієнти заповнювали самостійно опитувальники SF-36 і QOL-CS [332]. Анкети, які мали пропущені відповіді на питання, були виключені з аналізу.

Опитувальник SF-36 має три рівні: 36 запитань, 8 шкал, які сформовані з 2-10 запитань, 2 сумарних вимірювання, які об'єднують шкали.

35 запитань застосовувалися для розрахунку балів по 8 шкалах, 1 – для оцінки динаміки стану пацієнтів за останні 4 тижні. Кожне запитання використовували при розрахунку балів одноразово.

Аналіз якості життя проводили за такими шкалами:

1. Фізичне функціонування (Physical Functioning) – шкала, яка оцінює фізичну активність, включаючи самообслуговування, ходу, підймання сходами, перенесення важких предметів, виконання значних фізичних навантажень. Показник шкали залежить від звичайного фізичного навантаження, яке не обмежує стан здоров'я. Вищі значення показника свідчили про збільшення фізичного навантаження, яке респондент може виконати. Низькі показники фізичного функціонування свідчили про обмеження фізичної активності станом здоров'я.

2. Рольове фізичне функціонування (Role Physical) – шкала, яка показує роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності, ступінь обмеження активності станом здоров'я. Високі показники свідчили про менше обмеження повсякденної діяльності проблемами здоров'я. Низькі показники свідчили про значне обмеження повсякденної діяльності фізичним станом здоров'я.

3. Шкала болю (Bodily Pain) – оцінює інтенсивність больового синдрому і його вплив на здатність займатися звичайною діяльністю впродовж останнього місяця. Високі показники свідчили про менші больові відчуття респондента, низькі показники свідчили про значне обмеження фізичної активності внаслідок болю.

4. Загальний стан здоров'я (General Health) – оцінює стан здоров'я на час опитування, перспективи лікування та опір хворобам. Високі показники свідчили про кращий стан здоров'я респондента.

5. Шкала життєспроможності (Vitality) – оцінює відчуття повноти сил та енергії. Низькі бали свідчили про втому респондентів, зниження їхньої життєвої активності.

6. Шкала соціального функціонування (Social Functioning) – оцінює задоволеність рівнем соціальної активності (спілкування, проведення часу з друзями, сім'єю, сусідами, у колективі) і відображає ступінь, у якому фізичний й емоційний стан респондента або пацієнта їх обмежує. Високі показники свідчили про високу соціальну активність впродовж останніх 4

тижнів. Низькі бали свідчили про обмеження соціальних контактів, спілкування внаслідок погіршення здоров'я.

7. Рольове емоційне функціонування (Role Emotional) – передбачає оцінку ступеня впливу емоційного стану на повсякденну діяльність, включаючи витрати часу на її виконання, зменшення обсягу виконаної роботи, зниження її якості. Високі показники свідчили про зниження повсякденної активності пацієнта емоційним станом.

8. Психологічне здоров'я (Mental Health) – характеризує настрій, наявність депресії, тривоги, оцінює загальний стан позитивних емоцій. Високі бали свідчили, що впродовж останнього місяця пацієнти більше часу відчували спокій. Низькі бали свідчили про депресивні, тривожні стани.

Для всіх шкал при повній відсутності обмежень або порушень здоров'я максимальне значення дорівнювало 100. Вищі показники кожної шкали свідчили про кращу якість життя за цим параметром. Перед підрахунком показників 8 шкал проводилося перекодування відповідей (процедура перерахунку необроблених балів опитувальника в бали якості життя), після чого для отримання значень кожної шкали підсумовувалися перекодовані відповіді відповідно до методики [332]. Розрахунок балів якості життя за кожною із восьми «трансформованих» шкал проводився за формулою:

$$\text{Трансформована шкала} = \frac{[\sum - \text{Min}]}{[\text{Max} - \text{Min}]} \times 100 \quad (2.5)$$

де \sum – сума показників шкали;

Min – мінімальне вірогідне значення шкали;

Max – максимальне вірогідне значення шкали.

Далі розраховувалися середні значення і стандартні відхилення для кожної шкали.

Опитувальник QOL-CS розроблений у Національному медичному центрі США і ґрунтується на попередніх інструментах оцінки якості життя. Опитувальник включає 41 питання, які представляють 4 основні шкали:

фізичне здоров'я (слабкість, порушення апетиту, біль, порушення сну, закрепи, нудота, дисменорея, порушення фертильності, власна оцінка загального фізичного здоров'я), психологічне здоров'я (складність справлятися зі звичайними обов'язками, власна оцінка якості життя, рівень щастя, контроль подій у своєму житті, задоволення своїм життям, здатність концентруватися і запам'ятовувати, успішність, вплив хвороби або лікування на зовнішній вигляд, вплив хвороби або лікування на самоприйняття, стрес при встановленні діагнозу, стрес при хіміотерапії, стрес після закінчення хіміотерапії, рівень тривожності, рівень депресії, страх перед майбутніми клінічними дослідженнями, страх другого онкологічного захворювання, страх рецидиву або прогресування онкологічного захворювання), соціальне здоров'я (рівень стресу в сім'ї, рівень підтримки членів сім'ї, вплив здоров'я на індивідуальні взаємовідносини, сексуальні відносини, роботу, активність вдома, ізоляцію, фінансові витрати), духовне здоров'я (релігійна активність, духовна активність, вплив захворювання на духовне життя, невпевненість у майбутньому, позитивні зміни в житті внаслідок захворювання, відчуття особливої місії внаслідок захворювання, рівень надії) [237]. Під час оцінки життя за допомогою опитувальника QOL-CS пацієнту пропонували прочитати питання і вирішити, згоден чи не згоден він із твердженням. Після цього пацієнта просили позначити число, що вказує на ступінь його згоди або незгоди з твердженням відповідно до ключа в кінці кожної шкали. Підрахунок балів базується на оцінці шкали: 0 – найгірше значення, 10 – найкраще значення. Деякі питання (1-7, 9, 16-27, 29-34, 38) мають реверсні ключі.

Тест із 6-хвилинною ходьбою проводили згідно з рекомендацією Американського торакального товариства в коридорі гематологічного відділення КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР з поворотами на відстані 30 метрів у власному темпі пацієнта для оцінки субмаксимальної здатності витримати фізичне навантаження [110].

Лабораторні дослідження. Згідно з метою цього наукового дослідження під час візиту I у всіх хворих відбиралися зразки крові для лабораторних досліджень. Оцінювали результати загального аналізу крові та загальноприйняті біохімічні показники (загальний холестерин, ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), тригліцериди, креатинін, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ), загальний білірубін, сечовина, залишковий азот та креатинін, глюкоза, загальний білок, концентрація іонів калію і натрію).

Плазмовий рівень біологічних маркерів визначали на момент включення в дослідження та через 1 рік спостереження. Зразки крові для подальшого визначення рівнів галектину-3, VE-кадгерину, інтерлейкіну-6, VEGF-1, sCD40L та NT-pro-BNP відбиралися в ранкові години (7⁰⁰-8⁰⁰) в охолоджені силіконові пробірки з додаванням 2 мл 5% розчину трилону Б і центрифугували у Vacutest Li-heparin (Arzergrande-Italy) при 3000 об./хв. упродовж 15 хв. при постійному охолодженні зі швидкістю 6 тис. обертів на хвилину упродовж 3 хвилин. Плазму відбирали у пластикові пробірки та зберігали в замороженому вигляді при температурі до -70°C до виконання дослідження на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (завідувач – д. мед. н., професор Абрамов А. В.).

Визначення рівня галектину-3. Визначення рівня галектину-3 проведено з використанням оригінального набору реактивів фірми eBioscience (Human Galectin-3 Platinum ELISA BMS279/2), який призначено для діагностики “in vitro” рівнів людського галектину-3.

Принцип методу. Визначення базується на імунологічній “sandwich”-реакції. Зразки плазми і стандартні проби, що містять відому кількість галектину-3, інкубують із моноклональними антитілами до галектину-3 людини та антитілами до галектину-3 людини, які кон’юговані з пероксидазою та наступним утворенням “sandwich”-комплексу. Після

додавання субстратного розчину формується забарвлений продукт відповідно до кількості галектину-3, який присутній у зразках або стандартних пробах. Після зупинки реакції оцінювали оптичну щільність за допомогою спектрофотометрії при довжині хвилі $\lambda=620$ нм. Величину екстинкції визначали за допомогою повноплашкового імунологічного аналізатора «SIRIO S» (Італія). Визначення вмісту галектину-3 в досліджуваному зразку здійснювалося після інтерполяції фактичних даних на стандартну калібровочну криву. Вміст галектину-3 в плазмі крові визначали в нг/мл. Найменша детектована концентрація для галектину-3 визначалась як 2σ вище нульової позначки і становила 0,02 нг/мл.

Визначення рівня VE-кадгерину. Визначення рівня VE-кадгерину проведено з використанням набору реактивів фірми eBioscience (Human sVE-cadherin Platinum ELISA BMS253).

Принцип методу. Визначення ґрунтується на імунологічній “sandwich”-реакції. Зразки плазми і стандартні проби, що містять відому кількість sVE-кадгерину, інкубують із моноклональними антитілами до VE-кадгерину людини та антитілами до VE-кадгерину людини, які кон’юговані з пероксидазою та наступним утворенням “sandwich”-комплексу. Після додавання субстратного розчину формується забарвлений продукт відповідно до кількості VE-кадгерину, який присутній у зразках або стандартних пробах. Після закінчення реакції оцінювали оптичну щільність за допомогою спектрофотометрії при довжині хвилі $\lambda=620$ нм. Величину екстинкції визначали за допомогою повноплашкового імунологічного аналізатора «SIRIO S» (Італія). Визначення вмісту VE-кадгерину в досліджуваному зразку здійснювалося після інтерполяції фактичних даних на стандартну калібровочну криву. Вміст VE-кадгерину в плазмі крові виражали в нг/мл. Найменша детектована концентрація для VE-кадгерину визначалась як 2σ вище нульової позначки і становила 0,05 нг/мл. Перехресних реакцій між ізоформами VE-кадгерину не було.

Визначення рівня інтерлейкіну-6. Визначення рівня інтерлейкіну-6 проведено з використанням набору реактивів фірми eBioscience (Human IL-6 High Sensitivity ELISA BMS213HS).

Принцип методу. Визначення ґрунтується на імунологічній “sandwich”-реакції. Зразки плазми і стандартні проби, що містять відому кількість інтерлейкіну-6, інкубують із моноклональними антитілами до інтерлейкіну-6 людини та антитілами до інтерлейкіну-6 людини, які кон’юговані з пероксидазою та наступним утворенням “sandwich”-комплексу. Після додавання субстратного розчину формується забарвлений продукт у відповідності до кількості інтерлейкіну-6, який присутній у зразках або стандартних пробах. Після закінчення реакції оцінювали оптичну щільність за допомогою спектрофотометрії при довжині хвилі $\lambda=620$ нм. Величину екстинкції визначали за допомогою повноплашкового імунологічного аналізатора «SIRIO S» (Італія). Визначення вмісту інтерлейкіну-6 у досліджуваному зразку здійснювалося після інтерполяції фактичних даних на стандартну калібровочну криву. Вміст інтерлейкіну-6 у плазмі крові виражали в пг/мл. Найменша детектована концентрація для інтерлейкіну-6 визначалась як 2σ вище нульової позначки і становила 0,01 пг/мл. Перехресних реакцій між ізоформами інтерлейкіну-6 не було.

Визначення рівня sCD40L. Визначення рівня sCD40L проведено з використанням набору реактивів фірми eBioscience (Human sCD40L Platinum ELISA BMS293).

Принцип методу. Визначення ґрунтується на імунологічній “sandwich”-реакції. Зразки плазми і стандартні проби, що містять відому кількість sCD40L, інкубують із моноклональними антитілами до інтерлейкіну-6 людини та антитілами до sCD40L людини, які кон’юговані з пероксидазою та наступним утворенням “sandwich”-комплексу. Після додавання субстратного розчину формується забарвлений продукт відповідно до кількості sCD40L, який присутній у зразках або стандартних пробах. Після закінчення реакції оцінювали оптичну щільність за допомогою

спектрофотометрії при довжині хвилі $\lambda=620$ нм. Величину екстинкції визначали за допомогою повноплашкового імунологічного аналізатора «SIRIO S» (Італія). Визначення вмісту sCD40L у досліджуваному зразку здійснювалося після інтерполяції фактичних даних на стандартну калібровочну криву. Вміст sCD40L у плазмі крові виражали в пг/мл. Найменша детектована концентрація для sCD40L визначалась як 2σ вище нульової позначки і становила 0,05 нг/мл. Перехресних реакцій між ізоформами sCD40L не було.

Визначення рівня VEGF-1. Визначення рівня VEGF-1 проведено з використанням набору реактивів фірми Invitrogen (Human VEGF-1 ELISA LOT1097511A).

Принцип методу. Визначення ґрунтується на імунологічній “sandwich”-реакції. Зразки плазми і стандартні проби, що містять відому кількість VEGF-1, інкубують із моноклональними антитілами до VEGF-1 людини та антитілами до VEGF-1 людини, які кон’юговані з пероксидазою та наступним утворенням “sandwich”-комплексу. Після додавання субстратного розчину формується забарвлений продукт відповідно до кількості VEGF-1, який присутній у зразках або стандартних пробах. Після закінчення реакції оцінювали оптичну щільність за допомогою спектрофотометрії при довжині хвилі $\lambda=620$ нм. Величину екстинкції визначали за допомогою повноплашкового імунологічного аналізатора «SIRIO S» (Італія). Визначення вмісту VEGF-1 у досліджуваному зразку здійснювалося після інтерполяції фактичних даних на стандартну калібровочну криву. Вміст VEGF-1 у плазмі крові виражали в пг/мл. Найменша детектована концентрація для VEGF-1 визначалась як 2σ вище нульової позначки і становила 0,14 пг/мл. Перехресних реакцій між ізоформами VEGF-1 не було.

Визначення рівня NT-pro-BNP. Визначення рівня NT-pro-BNP проведено з використанням набору реактивів фірми Biomedica Slovakia (CAT.NO.SK-1204).

Принцип методу. Визначення ґрунтується на імунологічній “sandwich”-реакції. Зразки плазми і стандартні проби, що містять відому кількість NT-pro-BNP, інкубують із моноклональними антитілами до NT-pro-BNP людини та антитілами до NT-pro-BNP людини, які кон’юговані з пероксидазою та наступним утворенням “sandwich”-комплексу. Після додавання субстратного розчину формується забарвлений продукт відповідно до кількості NT-pro-BNP, який присутній у зразках або стандартних пробах. Після зупинки реакції оцінювали оптичну щільність за допомогою спектрофотометрії при довжині хвилі $\lambda=450$ нм. Величину екстинкції визначали за допомогою повноплашкового імунологічного аналізатора «SIRIO S» (Італія). Визначення вмісту NT-pro-BNP у досліджуваному зразку здійснювалося після інтерполяції фактичних даних на стандартну калібровочну криву. Вміст NT-pro-BNP виражали в пмоль/л. Найменша детектована концентрація для NT-pro-BNP визначалась як 2σ вище нульової позначки і становила 0,10 фмоль/мл.

Роблячи попередній висновок, можна констатувати, що в дослідженні використані лише ті методики, які дозволили проводити вимірювання біологічних параметрів із високим ступенем зіставлення.

2.3 Статистична обробка отриманих результатів

Статистична обробка даних проводилась із застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № JPZ8O41382130ARCN10J). Для кожної з безперервних величин залежно від їх типу розподілу визначали або середнє значення (M) і стандартне відхилення (SD), або медіану (Me) і кватилі розподілу [Q_{25} ; Q_{75}]. Критерій Шапіро–Уїлка застосовували для перевірки нормальності розподілу в малих вибірках, Колмогорова–Смірнова – у великих. При порівнянні груп пацієнтів за основними показниками (залежно від типу розподілу показників, які аналізувалися) застосовували t -критерій Стьюдента для незалежних вибірок або U -критерій Манна – Уїтні. Для

залежних вибірок використовували відповідний t-критерій або критерій Вілкоксона.

Для аналізу таблиць спряженості 2×2 застосовували двобічний точний критерій Фішера і критерій χ^2 . Для аналізу спрямованості та сили зв'язку між певними показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона при нормальному розподілі та Спірмена - за умов відхилення від нормального розподілу. Потенційні соціодемографічні (вік, коморбідні стани, сімейний стан, освіта, робота) і клінічні чинники (час від установлення діагнозу, лікування), які можуть асоціюватися з кардіоваскулярними подіями, ідентифікували спочатку за допомогою уніваріантного аналізу (ANOVA), після чого - за допомогою мультіваріантного регресійного аналізу. При $p < 0,05$ відмінності даних вважали статистично достовірними [27]. Був застосований ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic curve analysis) із розрахунком площі під ROC-кривою, чутливості та специфічності, а також порогової точки або точки відсічення. Якість моделі вважали відмінною при значенні AUC 0,9-1,0; дуже хорошою – при значенні 0,8-0,9; хорошою – при значенні 0,7-0,8; середньою – при значенні 0,6-0,7; незадовільною – при значенні $< 0,6$. Вживання без кардіоваскулярних подій оцінювали за допомогою методу Каплана–Мейера і log-rank тесту.

РОЗДІЛ 3

**СТАН КАРДИОГЕМОДИНАМІКИ, ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ
СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ
ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ В РЕМІСІЇ**

3.1 Кардіогемодинамічні характеристики у хворих на хронічні лімфопрولیферативні захворювання в ремісії

Для визначення особливостей стану гемодинаміки у хворих на ХЛПЗ в ремісії при включенні в дослідження виконана еходоплеркардіографія. Показники гемодинаміки, які реєструвалися у пацієнтів усіх груп та в контрольній групі, представлені в табл. 3.1.

Таблиця 3.1 – Показники структурно-функціонального стану серця у хворих на ХЛПЗ в ремісії, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Група контролю (n=21)	Усі хворі на ХЛПЗ (n=363)	Хворі на ХЛЛ (n=157)	Хворі на ЛХ (n=35)	Хворі на НХЛ (n=82)	Хворі на ММ (n=89)
КДО, мл	82,00 [78,38; 94,53]	84,85 [78,05; 101,00]	84,90 [74,30; 101,20]	81,80 [78,95; 90,95]	86,40 [80,20; 102,90]	84,25 [75,78; 102,40]
КСО, мл	33,50 [32,85; 34,98]	38,10 [31,40; 44,80]	39,40 [32,40; 46,80]*	36,10 [34,25; 39,95]*	38,40 [31,20; 41,80]	35,50 [30,55; 45,35]
ФВ, %	59,95 [58,95; 60,39]	55,97 [53,15; 59,41]**	55,18 [52,08; 58,18]**	56,92 [54,39; 59,52]*	56,81 [54,78; 59,62]*	57,14 [54,47; 60,14]*
ТМШПд, мм	10,90 [10,20; 11,53]	10,50 [9,50; 11,50]	10,50 [9,70; 11,60]	9,20 [8,95; 10,55]	10,20 [9,43; 11,50]	10,80 [10,10; 11,50]
ТЗСЛШд, мм	11,70 [11,20; 12,15]	11,40 [10,30; 12,20]	11,50 [10,60; 12,30]	10,10 [9,50; 11,45]	11,35 [10,30; 12,00]	11,70 [10,50; 12,30]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з групою контролю: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.						

У хворих на ХЛПЗ спостерігали більші значення КСО (при ХЛЛ на 17,6%, $p<0,05$; при ЛХ на 7,8%, $p<0,05$) і нижчі значення ФВ (при ХЛЛ на 8,0%, $p<0,01$; при ЛХ на 5,1%, $p<0,05$; при НХЛ на 5,2%, $p<0,05$; при ММ на 4,7%, $p<0,05$) у порівнянні з контрольною групою, але всі пацієнти, відповідно до критеріїв включення в дослідження, мали ФВ не нижче 50%. Виявлений прямий сильний кореляційний зв'язок між КСО і КДО ($r=+0,88$; $p<0,05$). Між групами хворих на ХЛПЗ статистичної різниці між показниками скорочувальної функції міокарда не виявлено. Загалом для досліджуваних пацієнтів були характерні ехокардіографічні ознаки порушення релаксації лівого шлуночка (гіпертрофічний тип діастолічної дисфункції), що підтверджується низькими значеннями Е/А (табл. 3.2) у групі хворих на ХЛЛ на 19,4% ($p<0,001$), у групі хворих на ЛХ на 17,4% ($p<0,01$), у групі хворих на НХЛ на 8,9% ($p<0,05$).

Таблиця 3.2 – Показники діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ХЛПЗ в ремісії, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Група контролю (n=21)	Усі хворі на ХЛПЗ (n=363)	Хворі на ХЛЛ (n=157)	Хворі на ЛХ (n=35)	Хворі на НХЛ (n=82)	Хворі на ММ (n=89)
Е, м/с	1,14 [1,00; 1,26]	0,99 [0,89; 1,12]*	0,98 [0,89; 1,03]**	0,98 [0,85; 1,10]**	0,97 [0,94; 1,09]*	1,07 [0,83; 1,18]
А, м/с	0,89 [0,73; 0,96]	0,92 [0,84; 1,01]*	0,96 [0,89; 1,03]**	0,93 [0,85; 1,00]	0,90 [0,79; 0,97]	0,86 [0,79; 1,00]
Е/А, од.	1,24 [1,12; 1,73]	1,04 [0,95; 1,22]**	1,00 [0,93; 1,09]***	1,02 [0,94; 1,15]**	1,13 [1,02; 1,31]*	1,21 [0,94; 1,37]
е', м/с	0,17 [0,16; 0,18]	0,14 [0,12; 0,17]***	0,14 [0,12; 0,16]**	0,13 [0,12; 0,15]**	0,14 [0,11; 0,17]*	0,15 [0,12; 0,17]*
Е/е', од.	6,35 [5,72; 7,06]	7,06 [5,82; 8,62]	6,87 [6,14; 8,25]	6,86 [5,63; 7,96]	7,76 [5,53; 9,00]	7,13 [5,75; 8,71]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з групою контролю: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$.						

Значення e' було достовірно нижче порівняно з контрольною групою у хворих на ХЛЛ на 17,7% ($p<0,01$), ЛХ на 23,5% ($p<0,01$), НХЛ на 17,6% ($p<0,05$), ММ на 11,8% ($p<0,05$). Установлено достовірну різницю показника E/A між групами хворих на ЛХ і НХЛ ($p<0,05$), ЛХ і ММ ($p<0,05$), ХЛЛ і НХЛ ($p<0,05$), ХЛЛ і ММ ($p<0,05$), що може бути пов'язано з більшою кількістю пацієнтів похилого і старечого віку у групі ХЛЛ та з характером специфічного лікування хворих на ЛХ. Усі пацієнти з групи ЛХ отримували хіміотерапію з антрациклінами і 42,9% із них отримували променеви терапію з опроміненням середостіння. Значущої різниці показника E/e' між групами не виявлено.

Порівняно з контрольною групою циркулярна систолічна деформація міокарда була меншою у хворих на ХЛЛ на 37,0% ($p<0,01$), ЛХ на 29,1% ($p<0,01$), НХЛ на 37,4% ($p<0,01$), ММ на 36,6% ($p<0,01$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Показники регіональної скорочувальної функції лівого шлуночка у хворих на ХЛПЗ в ремісії, Ме [$Q_{25};Q_{75}$]

Показники	Група контролю (n=14)	Усі хворі на ХЛПЗ (n=363)	Хворі на ХЛЛ (n=157)	Хворі на ЛХ (n=35)	Хворі на НХЛ (n=82)	Хворі на ММ (n=89)
Циркулярна систолічна деформація міокарда, %	-26,50 [-28,80; -21,60]	-16,80 [-19,65; -15,90]**	-16,70 [-20,10; -16,00]**	-18,80 [-23,90; -16,90]*	-16,60 [-18,60; -15,75]**	-16,80 [-19,40; -15,90]**
Швидкість систолічної циркулярної деформації міокарда, c^{-1}	-1,33 [-1,41; -1,24]	-1,20 [-1,44; -1,14]	-1,20 [-1,44; -1,12]	-1,21 [-1,52; -1,15]	-1,21 [-1,44; -1,16]	-1,18 [-1,41; -1,11]*
Поздовжня систолічна деформація міокарда, %	-18,80 [-20,65; -15,95]	-18,60 [-20,30; -15,95]	-18,70 [-20,30; -16,10]	-16,40 [-20,15; -15,80]	-18,70 [-20,30; -15,63]	-18,40 [-20,10; -16,40]
Швидкість систолічної поздовжньої деформації міокарда, c^{-1}	-1,04 [-1,21; -0,91]	-1,06 [-1,25; -0,82]	-1,07 [-1,25; -0,85]	-0,99 [-1,21; -0,72]	-1,07 [-1,30; -0,80]	-1,06 [-1,17; -0,82]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з групою контролю: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.						

Циркулярна систолічна деформація міокарда у групі хворих на ЛХ була дещо нижчою порівняно з іншими групами, але статистична значущість відмінності в порівнянні зі здоровими особами була меншою ($p < 0,05$), можливо внаслідок обмеженої кількості пацієнтів у цій групі. Швидкість систолічної циркулярної деформації міокарда у групі хворих на ММ достовірно була гіршою порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). Порушення регіональної скорочувальної функції міокарда було пов'язане з діастолічною дисфункцією, про що свідчить прямий кореляційний зв'язок середньої сили між показником E і швидкістю систолічної поздовжньої деформації міокарда ($r = +0,37$; $p < 0,05$), показником e' ($r = +0,34$; $p < 0,05$).

Для визначення маркерів виникнення кардіоваскулярних подій проводили спостереження за 157 хворими на ХЛЛ впродовж 3 років після досягнення ремісії. Було зафіксовано 170 кардіоваскулярних подій у 57 пацієнтів (36,3%): 12 смертей внаслідок кардіоваскулярних причин, 17 аритмій, що потребували медикаментозного лікування, 36 ішемічних подій, 9 інсультів, 38 випадків декомпенсації хронічної серцевої недостатності, 58 госпіталізацій, пов'язаних із кардіоваскулярними причинами.

Хворих на ХЛЛ розділили на групи залежно від виникнення кардіоваскулярних подій впродовж 36 місяців від моменту включення в дослідження. Не виявлено достовірних відмінностей між групами пацієнтів за статтю, віком, кардіоваскулярними факторами ризику (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, тютюнопаління, індекс маси тіла), біохімічними показниками (загальний холестерин, ЛПВЩ, ЛПНЩ, креатинін, глюкоза натщесерце) і гемодинамічними параметрами (діастолічний артеріальний тиск, систолічний артеріальний тиск, частота серцевих скорочень (ЧСС)).

Достроково були виключені з дослідження 29 пацієнтів внаслідок прогресії основного захворювання, 5 – у зв'язку з їх відсутністю на черговому візиті, 29 – у зв'язку зі смертю, не пов'язаною із серцево-судинною патологією.

Таблиця 3.4 – Показники структурно-функціонального стану серця у хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій, що виникли впродовж 3 років спостереження, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Підгрупа з кардіоваскулярними подіями впродовж 3 років (n=57)	Підгрупа без кардіоваскулярних подій впродовж 3 років (n=100)
КДО, мл		
Візит I	90 [74,8; 104,2]	84,5 [72,9; 100,2]
Візит II	93 [78,4; 109,4]#	84,7 [72,0; 101,3]
Візит III	91,1 [77,0; 102,4]	85,6 [72,7; 101,3]
КСО, мл		
Візит I	40,8 [34,8; 49,1]	38,3 [31,1; 45,2]
Візит II	44,8 [34,2; 55,1]##	40,0 [32,9; 48,2]
Візит III	48,1 [36,9; 56,7]###§	40,3 [33,7; 47,3]*
ФВ, %		
Візит I	53,40 [51,75; 57,78]	55,36 [52,86; 59,02]
Візит II	54,76 [44,60; 59,03]	53,82 [51,66; 56,84]
Візит III	46,70 [42,96; 51,57]##§§	52,83 [51,38; 55,43]**#
Примітка 1. Достовірність відмінностей показників порівняно з підгрупою з кардіоваскулярними подіями: * – p<0,05; ** – p<0,01. Примітка 2. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту I: # – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001. Примітка 3. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту II: § – p<0,05; §§ – p<0,01.		

У хворих на ХЛЛ у ремісії на момент включення в дослідження не виявили значущих розбіжностей показників скорочувальної функції міокарда залежно від виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження (табл. 3.4).

Порівняно з даними на момент включення в дослідження, підгрупа з кардіоваскулярними подіями через 3 роки спостереження показала значущі розбіжності показників скорочувальної функції міокарда, а саме медіана КСО збільшилася на 17,9% (p<0,05), медіана ФВ зменшилася на 12,5% (p<0,05). Через 3 роки спостереження пацієнти з кардіоваскулярними подіями суттєво відрізнялися від показників на момент включення в дослідження за деякими показниками діастолічної функції, а саме E/A на 16,5%; (p<0,001), E на 16,5% (p<0,001), e' на 15,4% (p<0,05).

Таблиця 3.5 – Показники діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій, що виникли впродовж 3 років спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Підгрупа з кардіоваскулярними подіями впродовж 3 років (n=57)	Підгрупа без кардіоваскулярних подій впродовж 3 років (n=100)
Е, м/с		
Візит I	0,97 [0,86; 1,01]	0,99 [0,89; 1,10]
Візит II	0,85 [0,72; 0,87]###	0,89 [0,84; 0,96]*###
Візит III	0,79 [0,74; 0,96]###§§	0,88 [0,79; 0,94]###
А, м/с		
Візит I	0,96 [0,89; 1,01]	0,96 [0,89; 1,04]
Візит II	0,93 [0,86; 0,97]	0,90 [0,83; 1,05]
Візит III	0,93 [0,85; 1,00]	0,9 [0,83; 1,03]#
Е/А, од.		
Візит I	0,97 [0,89; 1,07]	1,02 [0,96; 1,10]
Візит II	0,89 [0,79; 0,96]###	0,98 [0,90; 1,05]*#
Візит III	0,81 [0,73; 0,93]###§§	0,96 [0,90; 1,01]*##
е', м/с		
Візит I	0,13 [0,09; 0,16]	0,14 [0,12; 0,17]
Візит II	0,10 [0,07; 0,12]#	0,13 [0,11; 0,15]**
Візит III	0,11 [0,09; 0,13]#	0,14 [0,12; 0,16]**
Е/е', од.		
Візит I	7,42 [6,40; 9,27]	6,72 [6,11; 7,67]
Візит II	7,55 [6,57; 10,00]	6,50 [5,80; 7,02]*#
Візит III	7,40 [6,10; 9,10]	6,42 [5,27; 7,27]#
Примітка 1. Достовірність відмінностей показників порівняно з підгрупою з кардіоваскулярними подіями: * – p<0,05; ** – p<0,01.		
Примітка 2. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту I: # – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001.		
Примітка 3. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту II: §§ – p<0,01.		

У підгрупі пацієнтів з кардіоваскулярними подіями через 1 рік спостереження достовірно нижчими були значення Е на 10,1%; (p<0,001), значення Е/е' на 3,3%; (p<0,05), і значення Е/А на 3,9% (p<0,05), а через 3 роки значення Е на 11,1%; (p<0,001), значення Е/е' на 4,5%; (p<0,05) і значення Е/А на 5,9% (p<0,01) порівняно з підгрупою пацієнтів без кардіоваскулярних подій (табл. 3.5).

Між візитом II і візитом III у хворих на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями досягнуті відмінності за такими показниками, як E на 7,1% ($p<0,01$), E/A на 9,0% ($p<0,01$). У пацієнтів із кардіоваскулярними подіями показники регіональної скорочувальної функції міокарда через 3 роки спостереження суттєво відрізнялися від базових показників (циркулярна систолічна деформація міокарда на 4,8% ($p<0,01$), швидкість циркулярної систолічної деформації міокарда на 7,1% ($p<0,01$), поздовжня систолічна деформація міокарда на 6,5%, швидкість поздовжньої систолічної деформації міокарда на 22,5% ($p<0,01$) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Показники регіональної скорочувальної функції лівого шлуночка у хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій, що виникли впродовж 3 років спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Підгрупа з кардіоваскулярними подіями впродовж 3 років (n=57)	Підгрупа без кардіоваскулярних подій впродовж 3 років (n=100)
Циркулярна систолічна деформація міокарда, %		
Візит I	-16,6 [-18,4; -15,9]	-16,75 [-20,25; -16,00]
Візит II	-16,5 [-17,0; -15,9]	-17,5 [-21,3; -16,8]*
Візит III	-15,7 [-16,6; -14,3]###§	-17,8 [-20,9; -16,4]**
Швидкість систолічної циркулярної деформації міокарда, с ⁻¹		
Візит I	-1,13 [-1,31; -1,09]	-1,21 [-1,46; -1,26]*
Візит II	-1,22 [-1,33; -1,02]	-1,27 [-1,34; -1,13]
Візит III	-1,05 [-1,21; -0,88]###§§	-1,20 [-1,47; -0,87]§
Поздовжня систолічна деформація міокарда, %		
Візит I	-19,00 [-20,40; -16,90]	-18,50 [-20,25; -15,80]
Візит II	-17,54 [-17,69; -16,38]##	-18,72 [-20,30; -17,03]*#
Візит III	-17,77 [-19,03; -16,68]##	-18,78 [-20,20; -16,80]#
Швидкість систолічної поздовжньої деформації міокарда, с ⁻¹		
Візит I	-1,02 [-1,07; -0,84]	-1,20 [-1,31; -1,02]*
Візит II	-0,97 [-1,06; -0,87]#	-1,05 [-1,20; -0,98]*##
Візит III	-0,79 [-1,14; -0,49]###§	-0,98 [-1,24; -0,67]###§
Примітка 1. Достовірність відмінностей показників порівняно з підгрупою з кардіоваскулярними подіями: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.		
Примітка 2. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту I: # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$.		
Примітка 3. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту II: § – $p<0,05$; §§ – $p<0,01$.		

Необхідно зазначити, що деякі з них (поздовжня систолічна деформація міокарда, швидкість поздовжньої систолічної деформації міокарда) достовірно були знижені вже через 1 рік спостереження.

Виявлена достовірна різниця показників регіональної скорочувальної функції міокарда між підгрупами хворих на ХЛЛ через 1 рік спостереження, а саме: циркулярної систолічної деформації міокарда ($p < 0,05$), поздовжньої систолічної деформації міокарда ($p < 0,05$), швидкості систолічної поздовжньої деформації міокарда ($p < 0,01$). На момент візиту III циркулярна систолічна деформація міокарда в пацієнтів із кардіоваскулярними подіями була достовірно нижчою ($p < 0,01$) у порівнянні з підгрупою без кардіоваскулярних подій.

Таким чином, у хворих на ХЛПЗ на момент включення в дослідження показники систолічної функції (КСО, ФВ), діастолічної функції (Е, А, Е/А, е'), циркулярної систолічної деформації міокарда статистично відрізнялися від контрольної групи, що може бути пов'язано з перебігом ХЛПЗ, перенесеним протипухлинним лікуванням. Між групами хворих на ХЛПЗ статистичної різниці між показниками систолічної та діастолічної функції міокарда на момент включення в дослідження не виявлено.

Під час аналізу гемодинамічних показників на момент включення в дослідження у хворих на ХЛПЗ залежно від виникнення кардіоваскулярних подій за період спостереження виявлена достовірна різниця показників регіональної скорочувальної функції міокарда, що вказує на можливість їх застосування як прогностичних маркерів та потребу проведення подальшого аналізу. Перспективним є їх комбінація з біологічними маркерами для прогнозу кардіоваскулярних подій після досягнення відповіді на лікування ХЛПЗ. Показники систолічної та діастолічної функції міокарда можуть застосовуватися для моніторингу функціонального стану міокарда, про що свідчить достовірна різниця базових показників із показниками через 1 рік і через 3 роки спостереження.

3.2 Вегетативна регуляція серцевого ритму у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання в ремісії

Для оцінки вегетативної регуляції застосовується холтерівське моніторування з оцінкою варіабельності серцевого ритму. Варіабельність серцевого ритму може змінюватися при фізичних навантаженнях, стресах, а також при респіраторних і метаболічних розладах, у тому числі після проведеної хіміотерапії.

З метою виявлення особливостей варіабельності серцевого ритму 376 пацієнтам із ХЛПЗ в ремісії, серед яких 156 хворих на ХЛЛ, 82 хворих на НХЛ, 35 хворих на ЛХ, 89 хворих на ММ, проведений холтерівський моніторинг електрокардіограми. Крім того, дослідили залежність варіабельності серцевого ритму від виникнення кардіоваскулярних подій впродовж 3 років після досягнення відповіді на лікування ХЛЛ (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Показники часового аналізу вегетативної регуляції серцевого ритму у хворих на ХЛПЗ в ремісії, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Група контролю (n=21)	Усі хворі на ХЛПЗ (n=363)	Хворі на ХЛЛ (n=157)	Хворі на ЛХ (n=35)	Хворі на НХЛ (n=82)	Хворі на ММ (n=89)
SDNN _d , мс	67,2 [51,2; 78,7]	44,8 [33,9; 57,7]**	46,7 [36,6; 57,7]**	67,0 [59,0; 70,9]	34,8 [27,5; 42,7]***	46,8 [37,7; 57,7]*
SDNN _n , мс	77,7 [67,5; 80,1]	54,8 [41,6; 65,4]***	51,4 [39,7; 63,8]***	72,8 [63,0; 79,0]	56,4 [44,5; 64,8]***	52,5 [39,7; 63,8]***
RMSSD _d , мс	35,0 [14,2; 38,2]	17,9 [12,0; 29,0]	13,0 [9,0; 25,0]*	33,1 [28,5; 41]	22,8 [18,8; 30,3]	14,5 [12,0; 24,0]*
RMSSD _n , мс	34,8 [22,6; 42,1]	24,9 [15,0; 34,0]	19,0 [11,0; 29,0]*	36,1 [29,4; 39]	31,9 [24,4; 39,9]	19,8 [15,0; 32,0]*
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з групою контролю: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.						

Значення SDNN у хворих на ХЛПЗ як удень (у групі з ХЛЛ на 30,3%, p<0,01; у групі з НХЛ на 48,1%, p<0,001; у групі з ММ на 30,4%, p<0,05), так

і вночі (у групі з ХЛЛ на 33,8%, $p < 0,001$; у групі з НХЛ на 27,4%, $p < 0,001$; у групі з ММ на 32,4%, $p < 0,001$) були нижчими порівняно з контролем. Значення RMSSD вдень (у групі з ХЛЛ на 62,9%, $p < 0,05$; у групі з ММ на 58,6%, $p < 0,05$) і вночі (у групі з ХЛЛ на 45,4%, $p < 0,05$; у групі з ММ на 43,1%, $p < 0,05$) були нижчими порівняно з контрольною групою, що свідчить про зниження варіабельності серцевого ритму.

Значення VLF було достовірно нижчим від контрольної групи як вдень (у групі з ХЛЛ на 57,8%, $p < 0,001$; у групі з ММ на 40,8%, $p < 0,01$), так і вночі (у групі з ХЛЛ на 55,1%, $p < 0,001$; у групі з НХЛ на 35,7%, $p < 0,001$; у групі з ММ на 52,9%, $p < 0,001$) (табл. 3.8).

В усіх групах хворих на ХЛПЗ значення LF було нижчим від контрольної групи як вдень (у групі з ХЛЛ на 53%, $p < 0,001$; у групі з ЛХ на 81%, $p < 0,001$; у групі з НХЛ на 64,7%, $p < 0,001$; у групі з ММ на 39,9%, $p < 0,05$), так і вночі (у групі з ХЛЛ на 53,7%, $p < 0,001$; у групі з ЛХ на 87,4%, $p < 0,001$; у групі з НХЛ на 52,1%, $p < 0,001$; у групі з ММ на 41,9%, $p < 0,001$).

У порівнянні з контрольною групою значення HF вдень були нижчими у хворих на ХЛЛ на 38,7%, $p < 0,05$; у хворих на ЛХ на 77,1%, $p < 0,05$; у хворих на НХЛ на 34,9%, $p < 0,001$ у хворих на ММ на 27,6%, $p < 0,05$; а вночі – у хворих на ХЛЛ на 26,6%, $p < 0,05$; у хворих на ЛХ на 85%, $p < 0,01$; у хворих на НХЛ на 25,6%, $p < 0,05$; у хворих на ММ на 13%, $p < 0,05$.

Визначене зниження абсолютної потужності як низькочастотних, так і високочастотних компонентів засвідчує порушення обох еферентних ланок вегетативної нервової системи. Кореляційний аналіз вказує на прямі зв'язки середньої сили між $SDNN_d$ і VLF_n ($r = +0,32$; $p < 0,05$), $RMSSD_d$ і $RMSSD_n$ ($r = +0,68$; $p < 0,01$), VLF_d ($r = +0,47$; $p < 0,05$), VLF_n ($r = +0,31$; $p < 0,05$), між $RMSSD_n$ і VLF_n ($r = +0,38$; $p < 0,05$), HF_d ($r = +0,35$; $p < 0,05$), HF_n ($r = +0,33$; $p < 0,05$). Виявлені прямі кореляційні зв'язки середньої сили між показниками варіабельності серцевого ритму і діастолічної функції лівого шлуночка, а саме між LF_d і e' ($r = +0,31$; $p < 0,05$), HF_d і E/e' ($r = +0,32$; $p < 0,05$), LF_d/HF_d і E/e' ($r = +0,30$; $p < 0,05$), $SDNN_d$ і ΦB ($r = +0,41$; $p < 0,05$).

Таблиця 3.8 – Показники спектрального аналізу вегетативної регуляції серцевого ритму у хворих на ХЛПЗ в ремісії, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Група контролю (n=14)	Усі хворі на ХЛПЗ (n=363)	Хворі на ХЛЛ (n=157)	Хворі на ЛХ (n=35)	Хворі на НХЛ (n=82)	Хворі на ММ (n=89)
VLF _d , мс ²	1575 [1243; 1958]	856 [682; 1304]*	664 [575; 750]***	1604 [1447; 1772]	1407 [1214; 1578]	932 [839; 1017]**
VLF _n , мс ²	1812 [1785; 1983]	887 [766; 1109]*	814 [720; 917]***	1794 [1699; 1896]	1166 [1008; 1359]***	853 [766; 958]***
LF _d , мс ²	368 [308; 398]	173 [116; 227]***	173 [131; 218]***	70 [54; 88]***	130 [86; 187]***	221 [176; 267]*
LF _n , мс ²	499 [463; 552]	242 [173; 292]***	231 [178; 275]***	63 [45; 86]***	239 [181; 301]***	290 [241; 336]***
HF _d , мс ²	199 [152; 254]	126 [82; 174]*	122 [81; 167]*	45 [25; 171]*	129 [89; 73]***	144 [99; 185]*
HF _n , мс ²	301 [245; 341]	226 [179; 276]*	221 [178; 265]*	45 [30; 223]**	224 [174; 268]*	262 [216; 299]*
LF _d /HF _d	1,77 [1,74; 2,01]	1,43 [1,27; 1,73]**	1,43 [1,31; 1,67]**	1,78 [1,02; 2,29]	1,01 [0,73; 1,22]***	1,55 [1,41; 1,77]*
LF _n /HF _n	1,66 [1,59; 1,85]	1,04; 0,96; 1,15]***	1,01 [0,96; 1,06]***	1,57 [0,28; 2,15]	0,98 [0,89; 1,53]***	1,10 [1,07; 1,15]***

Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з групою контролю:
* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

У хворих на ХЛЛ не виявили статистично значущих розбіжностей при часовому та спектральному аналізі варіабельності серцевого ритму залежно від виникнення кардіоваскулярних подій, що ставить під сумнів

застосування показників варіабельності серцевого ритму для прогнозу кардіоваскулярних подій у цій групі пацієнтів (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Показники часового аналізу вегетативної регуляції серцевого ритму у хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій, що виникли впродовж 3 років спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Підгрупа з кардіоваскулярними подіями впродовж 3 років (n=57)	Підгрупа без кардіоваскулярних подій впродовж 3 років (n=100)
SDNN_d, мс		
Візит I	45,9 [32,8; 60,8]	46,8 [36,7; 55,5]
Візит II	21,6 [15,1; 36,5]#	31,4 [22,6; 41,6]**#
Візит III	18,8 [12,1; 24,0]###	30,9 [18,9; 37,7]**#
SDNN_n, мс		
Візит I	46,8 [35,9; 62,8]	52,8 [41,1; 64,3]
Візит II	40,9 [25,3; 51,8]	46,0 [36,0; 56,0]*
Візит III	19,0 [15,0; 34,8]## §	42,6 [31,0; 54,8]**
RMSSD_d, мс		
Візит I	14,0 [9,5; 24,1]	13,0 [9,0; 26,0]
Візит II	16,0 [8,5; 25,0]	14,0 [6,0; 27,0]
Візит III	13,0 [7,0; 22,4]	10,5 [6,0; 23,0]
RMSSD_n, мс		
Візит I	16,5 [12,4; 29,2]	20,5 [10,5; 29,5]
Візит II	17,0 [10,0; 29,4]	21,0 [12,0; 28,4]
Візит III	15,5 [6,5; 25,5]	17,2 [6,5; 24,5]
Примітка 1. Достовірність відмінностей показників порівняно з підгрупою з кардіоваскулярними подіями: * – p<0,05; ** – p<0,01.		
Примітка 2. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту I: # – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001.		
Примітка 3. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту II: § – p<0,05.		

Проведено спектральний аналіз вегетативної регуляції серцевого ритму у хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій, що виникли впродовж 3 років спостереження (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Показники спектрального аналізу вегетативної регуляції серцевого ритму у хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій, що виникли впродовж 3 років спостереження, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Підгрупа з кардіоваскулярними подіями впродовж 3 років (n=57)	Підгрупа без кардіоваскулярних подій впродовж 3 років (n=100)
VLF _d , мс ²		
Візит I	1128 [655; 1571]	963 [695; 1637]
Візит II	590 [445; 718]	679 [593; 772]*
Візит III	529 [255; 632]	659 [574; 759]*
VLF _n , мс ²		
Візит I	931 [640; 1758]	960 [813; 1758]
Візит II	648 [416; 812]	823 [798; 921]**
Візит III	555 [439; 688]	812 [732; 899]**
LF _d , мс ²		
Візит I	252 [168; 379]	227 [159; 370]
Візит II	126 [80; 163]#	169 [149; 210]*
Візит III	78 [55; 143]##	165 [123; 206]**
LF _n , мс ²		
Візит I	250 [182; 352]	285 [223; 372]
Візит II	138 [120; 197]	239 [196; 270]**
Візит III	110 [83; 139]###§	234 [182; 269]***
HF _d , мс ²		
Візит I	119 [72; 186]	152 [98; 199]
Візит II	78 [34; 130]#	128 [85; 174]*
Візит III	77 [53; 89]#	64 [54; 143]#
HF _n , мс ²		
Візит I	204 [164; 256]	223 [177; 264]
Візит II	169 [120; 235]#	204 [138; 250]
Візит III	77 [44; 142]### §	98 [69; 149]###§
LF _d /HF _d		
Візит I	1,83 [1,42; 3,49]	1,47 [1,30; 2,02]
Візит II	1,45 [1,31; 3,20]	1,33 [1,23; 1,52]
Візит III	1,28 [0,70; 1,78]	1,92 [1,36; 2,80]*#
LF _n /HF _n		
Візит I	0,98 [0,92; 1,83]	1,27 [0,99; 1,66]
Візит II	0,96 [0,78; 1,37]	1,03 [0,98; 1,34]*
Візит III	1,62 [0,84; 2,71]	1,81 [1,30; 3,99]#
Примітка 1. Достовірність відмінностей показників порівняно з підгрупою з кардіоваскулярними подіями: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.		
Примітка 2. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту I: # – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001.		
Примітка 3. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту II: § – p<0,05.		

Через 3 роки спостереження у підгрупі з кардіоваскулярними подіями виявили статистично значущі розбіжності як з показниками на момент включення в дослідження (зниження SDNNd на 65,3%, $p < 0,001$; зниження SDNNn на 59,4%, $p < 0,01$; LFd на 69%, $p < 0,01$; LFn на 56%, $p < 0,001$; HFd на 35,3%, $p < 0,05$; HFn на 62,3%, $p < 0,001$), так і з показниками підгрупи пацієнтів без кардіоваскулярних подій через 3 роки спостереження (SDNNd на 39,2%, $p < 0,05$, SDNNn на 59,4%, $p < 0,01$, VLFd на 19,7%, $p < 0,05$; VLFn на 31,6%, $p < 0,01$; LFd на 52,4%, $p < 0,01$; LFn на 52,8%, $p < 0,001$; LFd/HFd на 33,3%, $p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на ХЛПЗ на момент включення в дослідження показники часового й спектрального аналізів достовірно відрізнялися від контрольної групи, що свідчить про зниження варіабельності серцевого ритму і порушення симпатичної та парасимпатичної еферентних ланок вегетативної нервової системи, що може бути пов'язано з перебігом ХЛПЗ, перенесеним протипухлинним лікуванням. Взаємозв'язки змін варіабельності серцевого ритму з систолічною та діастолічною функцією серця підтверджують кореляційні зв'язки між SDNN_d і ФВ, LFd/HFd і E/e'. Між групами хворих на ХЛПЗ статистичної різниці між показниками систолічної та діастолічної функції міокарда на момент включення в дослідження не виявлено.

У хворих на ХЛПЗ залежно від виникнення кардіоваскулярних подій за період спостереження статистичної різниці часових та спектральних показників на момент включення в дослідження не виявлено.

У хворих із кардіоваскулярними подіями показники спектрального аналізу статистично відрізнялися через 1 рік (LFd, HFd, HFn) та через 3 роки (LFd, LFn, HFd, HFn) від показників на момент включення в дослідження, що свідчить про можливість їх застосування для моніторингу функціонального стану міокарда.

3.3 Якість життя у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання в ремісії

Крім великої кількості соматичної патології, багато пацієнтів після досягнення відповіді на лікування ХЛПЗ внаслідок захворювання та його лікування мають психологічні проблеми, які можуть суттєво знижувати якість життя. У зв'язку з тим, що головною метою лікування хворих на ХЛПЗ є збільшення виживання та покращення якості життя, оцінка якості життя після лікування має принципове значення.

Для оцінки якості життя пацієнтів із ХЛПЗ в ремісії застосовували опитувальники. Одним із найбільш поширених опитувальників для оцінки якості життя є SF-36. Результати аналізу опитувальника SF-36, який заповнювали пацієнти з ХЛПЗ в ремісії, представлені в табл. 3.11. У групах пацієнтів із ХЛПЗ рівень фізичного функціонування був значно нижчим порівняно з практично здоровими особами (у групі хворих із ХЛЛ – на 17,1% ($p < 0,05$), у групі хворих з ММ – на 17,1% ($p < 0,05$), у групі хворих з НХЛ – на 11,6% ($p < 0,05$). Це свідчить про те, що фізична активність пацієнтів обмежена станом їх здоров'я.

Виявлені суттєві відмінності між рівнем фізичного функціонування у хворих на ЛХ і ХЛЛ ($p < 0,05$), у хворих на ЛХ і ММ ($p < 0,05$), що може бути пов'язаним із переважно молодим віком хворих на ЛХ, переважно похилим віком пацієнтів і проведеною хіміотерапією у хворих на ММ. Кореляційний аналіз виявив зворотний взаємозв'язок середньої сили фізичного функціонування з віком ($r = -0,35$; $p < 0,05$), прямі взаємозв'язки середньої сили з життєздатністю ($r = +0,57$; $p < 0,05$), психічним здоров'ям ($r = +0,45$; $p < 0,05$), а також прямі зв'язки з показниками опитувальника QOL-CS, а саме сильний зв'язок із фізичним здоров'ям ($r = +0,86$; $p < 0,01$) та зв'язок середньої сили з психічним здоров'ям ($r = +0,41$; $p < 0,05$).

Таблиця 3.11 – Показники якості життя згідно з опитувальником SF-36 у хворих на ХЛПЗ, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Група контролю (n=21)	Усі хворі на ХЛПЗ (n=363)	Хворі на ХЛЛ (n=157)	Хворі на ЛХ (n=35)	Хворі на НХЛ (n=82)	Хворі на ММ (n=89)
Шкала оцінки фізичного функціонування	90,5 [80,2; 100,0]	80,0 [55,0; 85,0]*	75,0 [60,0; 85,5]*	85,0 [80,0; 100,0]	80,0 [60,0; 85,0]*	75,0 [45,0; 85,0]*
Шкала оцінки рольового фізичного функціонування	94,0 [89,4; 99,0]	35,0 [25,0; 60,5]**	35,0 [25,5; 50,4]***	55,5 [40,8; 84,0]**	35,0 [25,2; 54,0]***	25,0 [35,0; 50,0]***
Шкала болю	90,0 [88,0; 97,5]	94,5 [62,0; 96,0]	96,0 [62,2; 98,0]	90,4 [90,0; 97,5]	92,0 [90,1; 98,5]	64,0 [52,0; 94,0]*
Шкала загального стану здоров'я	97,0 [92,0; 99,0]	52,5 [45,2; 57,0]**	52,0 [45,0; 57,5]***	52,0 [42,5; 61,8]**	51,0 [47,0; 52,0]***	50,0 [45,0; 57,0]***
Шкала життєздатності	90,0 [80,0; 95,0]	65,0 [55,0; 75,0]**	65,2 [55,8; 70,5]***	70,0 [65,0; 75,5]***	65,0 [60,0; 78,0]**	70,0 [50,0; 78,0]**
Шкала соціального функціонування	94,6 [92,8; 98,5]	50,5 [50,0; 75,8]***	62,5 [50,0; 75,0]***	62,0 [50,0; 75,0]***	52,0 [50,0; 62,5]***	50,0 [37,5; 75,0]***
Шкала рольового емоційного функціонування	92,0 [88,7; 99,5]	74,6 [62,8; 88,5]*	55,0 [35,5; 70,4]***	33,3 [28,5; 90,0]*	53,0 [29,0; 87,5]**	66,5 [45,8; 94,0]*
Шкала психологічного здоров'я	70,9 [64,0; 72,2]	68,0 [60,0; 69,4]	64,0 [56,5; 72,0]	68,0 [64,0; 72,5]	63,0 [56,6; 65,0]	58,0 [52,5; 66,0]*
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з групою контролю: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.						

Рівень рольового фізичного функціонування у всіх групах пацієнтів із ХЛПЗ був також значно нижчим у порівнянні з практично здоровими особами (у групі хворих із ХЛЛ – на 62,8% (p<0,001), у групі хворих з ММ – на 73,4% (p<0,001), у групі хворих з НХЛ – на 62,8% (p<0,001), у групі хворих з ЛХ – на 41% (p<0,01)). Це свідчить про те, що щоденна діяльність обмежена фізичним станом пацієнтів. Відмінностей у фізичному

функціонуванні між групами хворих на ХЛПЗ не виявлено. Показник рольового фізичного функціонування був пов'язаний прямим зв'язком середньої сили з рольовим емоційним функціонуванням ($r=+0,31$; $p<0,05$).

За шкалою болю, у порівнянні з контрольною групою, суттєво відрізнялася тільки група пацієнтів із ММ – на 28,9% ($p<0,05$), що свідчить про обмеженість активності пацієнтів, здатності займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу вдома. Виявлені суттєві відмінності між рівнем болю у хворих на ЛХ і ММ ($p<0,05$), у хворих на ХЛЛ і ММ ($p<0,01$), що може бути пов'язаним з переважно похилим та старечим віком хворих на ММ і ХЛЛ, а також зі специфічністю уражень кісток у хворих на ММ.

Показник болю був пов'язаний прямим зв'язком середньої сили з життєздатністю ($r=+0,58$; $p<0,02$), соціальним функціонуванням ($r=+0,39$; $p<0,05$), психічним здоров'ям ($r=0,40$; $p<0,05$), а також із показниками опитувальника QOL-CS, а саме фізичним здоров'ям ($r=+0,66$; $p<0,01$) та психічним станом ($r=+0,38$; $p<0,01$).

За шкалою загального стану здоров'я, у порівнянні із контрольною групою, суттєво відрізнялася більшість пацієнтів з ХЛПЗ, а саме: група хворих із ХЛЛ – на 46,4% ($p<0,001$), група хворих з ММ – на 48,5% ($p<0,001$), група хворих з НХЛ – на 47,4% ($p<0,001$). Ці відмінності характеризують низьку оцінку пацієнтами стану здоров'я та перспективи лікування. Між собою всі групи хворих за шкалою загального стану здоров'я статистично не відрізнялися. Показник загального стану здоров'я був пов'язаний прямим зв'язком середньої сили з соціальним функціонуванням ($r=+0,40$; $p<0,05$), психологічним здоров'ям ($r=+0,49$; $p<0,01$), а також із показником опитувальника QOL-CS, а саме психологічним станом ($r=+0,34$; $p<0,05$).

У всіх групах пацієнтів із ХЛПЗ рівень життєздатності був нижчим у порівнянні з практично здоровими особами, а саме у групі хворих із ХЛЛ – на 27,6% ($p<0,001$), у групі хворих з ММ – на 22,2% ($p<0,01$), у групі хворих з НХЛ – на 27,8% ($p<0,01$), у групі хворих з ЛХ – на 22,2% ($p<0,001$).

Результати свідчать про втомленість пацієнтів, зниження їхньої життєвої активності. Також виявлені суттєві відмінності між рівнем життєздатності у хворих на ЛХ і ХЛЛ ($p < 0,05$), що може бути пов'язаним із похилим віком хворих на ХЛЛ. Показник життєздатності був пов'язаний прямим зв'язком середньої сили з соціальним функціонуванням ($r = +0,58$; $p < 0,01$), психологічним здоров'ям ($r = +0,55$; $p < 0,01$), а також із показниками опитувальника QOL-CS, а саме фізичним ($r = 0,49$; $p < 0,05$) та психологічним станом ($r = +0,47$; $p < 0,05$).

Низькі значення рівня соціального функціонування у всіх групах пацієнтів із ХЛПЗ порівняно з практично здоровими особами (у групі хворих із ХЛЛ – на 33,9% ($p < 0,001$), у групі хворих з ММ – на 47,1% ($p < 0,001$), у групі хворих з НХЛ – на 45% ($p < 0,001$), у групі хворих на ЛХ – на 34,5% ($p < 0,001$) свідчили про обмеження соціальної активності, соціальних контактів у зв'язку з погіршенням фізичного та емоційного стану. Статистично рівень соціального функціонування відрізнявся лише між групами хворих на ХЛЛ і ММ ($p < 0,05$). Показник соціального функціонування був пов'язаний прямим зв'язком середньої сили з психологічним здоров'ям ($r = +0,41$; $p < 0,05$), а також із показниками опитувальника QOL-CS, а саме фізичним станом ($r = +0,37$; $p < 0,05$) психологічним ($r = +0,48$; $p < 0,05$) та соціальним станом ($r = +0,43$; $p < 0,05$).

За шкалою рольового емоційного функціонування, у порівнянні з контрольною групою, відрізнялися всі групи пацієнтів з ХЛПЗ, а саме: група пацієнтів із ХЛЛ – на 40,2% ($p < 0,001$), група пацієнтів із ММ – на 27,7 ($p < 0,05$), група пацієнтів із НХЛ – на 42,4% ($p < 0,01$), група пацієнтів із ЛХ – на 63,8% ($p < 0,05$), що вказує на обмеження щоденної активності, зумовлене погіршенням емоційного стану. За шкалою рольового емоційного функціонування між групами хворих достовірних відмінностей не виявлено. Показник рольового емоційного функціонування був пов'язаний сильним зв'язком із психологічним здоров'ям ($r = +0,81$; $p < 0,01$).

За шкалою психологічного здоров'я, у порівнянні з контрольною групою, відрізнялася група пацієнтів із ММ – на 18,2% ($p < 0,05$), що вказує на наявність депресивних, тривожних станів, психічне неблагополуччя. За рівнем психологічного здоров'я між групами хворих на ХЛПЗ статистичних розбіжностей не виявлено. Показник психологічного здоров'я був пов'язаний зв'язком середньої сили з показниками опитувальника QOL-CS, а саме фізичним ($r = +0,40$; $p < 0,05$) і психологічним станом ($r = +0,41$; $p < 0,05$). Результати аналізу опитувальника QOL-CS представлені в табл. 3.12.

Таблиця 3.12 – Показники якості життя згідно з опитувальником QOL-CS у хворих на ХЛПЗ, Ме [$Q_{25}; Q_{75}$]

Показники	Група контролю (n=21)	Усі хворі на ХЛПЗ (n=363)	Хворі на ХЛЛ (n=157)	Хворі на ЛХ (n=35)	Хворі на НХЛ (n=82)	Хворі на ММ (n=89)
Фізичний стан	9,50 [9,00; 9,63]	7,13 [4,75; 8,00]***	6,75 [4,75; 7,75]***	8,00 [6,63; 8,63]**	7,25 [5,13; 8,00]**	6,38 [3,75; 8,00]**
Психологічний стан	9,58 [9,22; 9,67]	5,00 [4,06; 5,61]***	4,89 [4,06; 5,56]***	5,56 [5,17; 6,67]***	5,14 [4,50; 5,56]***	4,17 [3,33; 5,44]***
Соціальний стан	9,75 [9,50; 9,88]	4,01 [2,13; 4,88]***	3,75 [2,50; 4,38]***	5,88 [1,00; 7,38]***	4,50 [1,00; 5,50]***	3,25 [1,88; 4,75]***
Духовний стан	7,71 [6,57; 9,14]	5,20 [3,14; 6,29]**	4,57 [3,43; 5,71]**	6,14 [2,04; 7,57]*	6,14 [1,43; 7,57]*	5,29 [3,43; 6,43]**
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з групою контролю: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.						

У всіх групах хворих оцінка фізичного стану була нижчою порівняно з практично здоровими особами (у хворих на ХЛЛ – на 15,8% ($p < 0,001$), у хворих на ММ – на 32,8% ($p < 0,01$), у хворих на НХЛ – на 23,7% ($p < 0,01$), у хворих на ЛХ – на 15,8% ($p < 0,01$). Також виявлені суттєві відмінності між рівнем фізичного функціонування у хворих на ЛХ і ХЛЛ ($p < 0,05$), що може бути пов'язано з переважно молодим віком хворих на ЛХ та коморбідною патологією, ураженням опорно-рухового апарату хворих на ММ. Оцінка психологічного стану в пацієнтів із ХЛПЗ була нижчою порівняно з практично здоровими особами (у групі пацієнтів із ХЛЛ – на 49% ($p < 0,001$), у групі пацієнтів з ММ – на 56,5% ($p < 0,001$), у групі пацієнтів з НХЛ – на 46,3% ($p < 0,001$), у групі пацієнтів із ЛХ – на 42,2% ($p < 0,001$). Не виявлено відмінностей психологічного стану між групами хворих на ХЛПЗ. Показник психологічного стану був пов'язаний зв'язком середньої сили з показником фізичного стану ($r = +0,40$; $p < 0,05$).

У пацієнтів із ХЛПЗ оцінка соціального стану була значно нижчою порівняно з практично здоровими особами (у групі пацієнтів із ХЛЛ – на 61,5% ($p < 0,001$), у групі пацієнтів із ММ – на 66,7% ($p < 0,001$), у групі пацієнтів з НХЛ – на 53,8% ($p < 0,001$), у групі пацієнтів із ЛХ – на 39,7% ($p < 0,001$). Також виявлені суттєві відмінності між соціальним станом хворих на ЛХ і ХЛЛ ($p < 0,01$), хворих на ЛХ і ММ ($p < 0,01$), що свідчить про кращі соціальні зв'язки у хворих на ЛХ порівняно з хворими на інші ХЛПЗ.

Серед пацієнтів із ХЛПЗ оцінка духовного стану була нижчою порівняно з практично здоровими особами (у групі пацієнтів із ХЛЛ – на 40,7% ($p < 0,01$), у групі пацієнтів із ММ – на 31,4% ($p < 0,01$), у групі пацієнтів із НХЛ – на 20,4% ($p < 0,05$), у групі пацієнтів із ЛХ – на 20,4% ($p < 0,05$). Не виявлено суттєвих відмінностей між духовним станом хворих на ХЛПЗ різних груп.

Проведена оцінка якості життя хворих на ХЛЛ залежно від виникнення кардіоваскулярних подій впродовж 3 років спостереження за допомогою опитувальника SF-36 (табл. 3.13).

Таблиця 3.13 – Показники якості життя згідно з опитувальником SF-36 у хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій, що виникли впродовж 3 років спостереження, Me[Q₂₅,Q₇₅]

Показники	Підгрупа з кардіоваскулярними подіями впродовж 3 років (n=57)	Підгрупа без кардіоваскулярних подій впродовж 3 років (n=100)
Шкала оцінки фізичного функціонування		
Візит I	75,1 [40,0; 80,0]	77,5 [65,0; 85,0]
Візит II	60,0 [32,5; 70,4]#	80,0 [67,0; 85,0]*
Візит III	58,2 [29,5; 67,5]#	67,5 [65,0; 73,5]*
Шкала болю		
Візит I	94,0 [62,0; 98,0]	98,4 [68,0; 100,0]
Візит II	77,2 [62,0; 99,3]	90,0 [74,0; 97,4]
Візит III	70,4 [62,0; 87,0]	71,7 [64,0; 72,1]§
Шкала загального стану здоров'я		
Візит I	47,0 [42,0; 57,0]	52,4 [45,0; 57,5]
Візит II	52,5 [46,5; 57,1]	52,0 [45,0; 57,0]
Візит III	40,6 [33,5; 42,5]## §§	42,5 [40,0; 48,8]
Шкала соціального функціонування		
Візит I	50,0 [48,0; 62,0]	62,5 [57,0; 67,1]
Візит II	57,0 [37,5; 62,5]	62,5 [50,0; 75,0]
Візит III	50,2 [31,3; 62,5]	61,3 [65,6; 87,5]*
Шкала психологічного здоров'я		
Візит I	64,0 [56,0; 72,0]	64,5 [56, 7; 72,0]
Візит II	60,5 [52,0; 68,0]	68,4 [55,0; 72,1]
Візит III	60,5 [42,0; 66,0]	66,8 [64,4; 68,0]
Примітка 1. Достовірність відмінностей показників порівняно з підгрупою з кардіоваскулярними подіями: * – p<0,05.		
Примітка 2. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту I: # – p<0,05; ## – p<0,01.		
Примітка 3. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту II: § – p<0,05; §§ – p<0,01.		

Хворі з кардіоваскулярними подіями порівняно з хворими без кардіоваскулярних подій через 1 рік спостереження мали нижчі значення за шкалою оцінки фізичного функціонування на 25% (p<0,05) і через 3 роки спостереження за шкалою оцінки фізичного функціонування - на 11,1% (p<0,05), за шкалою соціального функціонування на 18,1%(p<0,05). Через 1 рік спостереження розвиток кардіоваскулярних подій супроводжувався

зниженням якості життя за шкалами оцінки фізичного функціонування на 20,1% ($p < 0,05$) і через 3 роки за шкалами загального стану здоров'я (на 13,8%; $p < 0,01$) і оцінки фізичного функціонування (на 20,1%; $p < 0,05$).

Результати аналізу опитувальника QOL-CS, який заповнювали хворі на ХЛЛ, залежно від виникнення кардіоваскулярних подій представлені в табл. 3.14.

Таблиця 3.14 – Показники якості життя згідно з опитувальником QOL-CS у хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій, що виникли впродовж 3 років спостереження, Me[Q₂₅,Q₇₅]

Показники	Підгрупа з кардіоваскулярними подіями впродовж 3 років (n=57)	Підгрупа без кардіоваскулярних подій впродовж 3 років (n=100)
Фізичний стан		
Візит I	6,51 [4,50; 7,68]	6,81 [5,09; 8,00]
Візит II	4,42 [3,44; 5,14]#	6,21 [4,97; 7,68]*
Візит III	4,90 [3,61; 6,02]	5,61 [4,21; 6,92]
Психологічний стан		
Візит I	4,78 [3,78; 5,33]	4,94 [4,26; 5,75]
Візит II	4,14 [3,14; 5,35]	4,75 [3,81; 5,46]
Візит III	3,95 [3,26; 4,12]#	4,19 [3,50; 5,47]
Соціальний стан		
Візит I	3,38 [2,25; 4,13]	4,00 [2,63; 4,63]
Візит II	3,12 [2,12; 3,78]	3,85 [3,56; 4,59]*
Візит III	3,09 [2,58; 3,78]	3,81 [3,12; 4,48]
Духовний стан		
Візит I	4,57 [3,43; 5,57]	4,59 [3,85; 5,71]
Візит II	4,39 [3,25; 5,17]	4,20 [2,63; 5,63]
Візит III	4,19 [3,02; 4,88]	4,85 [3,56; 4,29]
Примітка 1. Достовірність відмінностей показників порівняно з підгрупою з кардіоваскулярними подіями: * – $p < 0,05$.		
Примітка 2. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту I: # – $p < 0,05$.		

З'ясовано, що хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями, порівняно з хворими на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій, через 1 рік спостереження мали нижчі значення фізичного стану на 28,8% ($p < 0,05$), соціального стану на 19% ($p < 0,05$). Порівняно з показниками якості життя на момент

включення в дослідження у хворих з кардіоваскулярними подіями спостерігали через 1 рік зниження показника фізичного стану на 32,1% ($p < 0,05$) і через 3 роки зниження психологічного стану на 17,4% ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на ХЛПЗ в ремісії на момент включення в дослідження, порівняно з контрольною групою, спостерігали ознаки порушення регіональної скорочувальної функції лівого шлуночка (нижчі значення циркулярної систолічної деформації міокарда у всіх досліджених групах хворих на ХЛПЗ), діастолічної функції лівого шлуночка (нижчі значення E/A у групі хворих на ХЛЛ, ЛХ, ММ; нижчі значення e' в усіх групах хворих), що пов'язано з перебігом ХЛПЗ, віковими особливостями та характером протипухлинного лікування. Виявлені відмінності показників систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка залежно від виду ХЛПЗ, а саме: показника E/A між групами хворих на ЛХ і НХЛ ($p < 0,05$), ЛХ і ММ ($p < 0,05$), ХЛЛ і НХЛ ($p < 0,05$), ХЛЛ і ММ ($p < 0,05$), що може бути пов'язаним із більшою кількістю пацієнтів похилого і старечого віку у групі ХЛЛ та з характером специфічного лікування хворих на ЛХ; циркулярної систолічної деформації міокарда у групі хворих на ЛХ порівняно з групами хворих на ХЛЛ, НХЛ, ММ, що може бути пов'язаним із молодим віком та кращими компенсаторними можливостями у хворих на ЛХ.

На момент включення в дослідження у хворих на ХЛЛ в ремісії залежно від виникнення кардіоваскулярних подій впродовж спостереження спостерігали відмінності показників діастолічної та регіональної скорочувальної функції міокарда лівого шлуночка, що вказує на можливість їх включення в модель прогнозу виникнення кардіоваскулярних подій. Через 3 роки спостереження виявили погіршення показників систолічної, регіональної скорочувальної функції та діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ХЛЛ, більш виражені зміни спостерігали у підгрупі з кардіоваскулярними подіями в порівнянні з підгрупою без кардіоваскулярних подій.

У хворих на ХЛПЗ в ремісії на момент включення в дослідження показники часового та спектрального аналізів вірогідно відрізнялися від

контрольної групи, що свідчить про зниження відносного рівня активності симпатичної ланки системи регуляції, збільшення еферентної вагусної активності вегетативної нервової системи. Значущих розбіжностей показників варіабельності серцевого ритму залежно від виду ХЛПЗ не виявлено. У хворих на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями показники спектрального аналізу статистично відрізнялися через 1 рік та через 3 роки від показників на момент включення в дослідження, що свідчить про можливість їх застосування для моніторингу функціонального стану міокарда цієї категорії хворих.

У хворих на ХЛПЗ на момент включення в дослідження якість життя за даними опитувальників SF-36 і QOL-CS була достовірно нижчого порівняно з практично здоровими особами, що може бути пов'язаним із перебігом ХЛПЗ, перенесеним протипухлинним лікуванням. Більшою мірою були знижені показники психосоціальної оцінки, що вказує на збільшення психологічного стресу. Між групами хворих на ХЛПЗ статистичної різниці між даними опитувальників SF-36 і QOL-CS на момент включення в дослідження не виявлено. На момент включення в дослідження у хворих на ХЛЛ залежно від виникнення кардіоваскулярних подій за період спостереження виявлена достовірна різниця за даними опитувальника QOL-CS і шкалами опитувальника SF-36 (шкала оцінки фізичного функціонування, шкала оцінки рольового фізичного функціонування, шкала болю, шкала життєздатності), що вказує на можливість впливу якості життя на виникнення кардіоваскулярних подій.

Матеріали цього розділу опубліковані в наукових працях [49, 51, 52, 62, 68].

РОЗДІЛ 4

ВМІСТ БІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ В РЕМІСІЇ

4.1 Вміст галектину-3 у досліджуваних хворих

Встановлено, що у всіх досліджених хворих на ХЛПЗ рівень галектину-3 статистично вищий порівняно з контрольною групою на 58,5% ($p < 0,05$), що може бути пов'язано з перебігом ХЛПЗ, продукцією цитокінів, ростом пухлинної маси, кардіоваскулярними подіями (рис. 4.1).

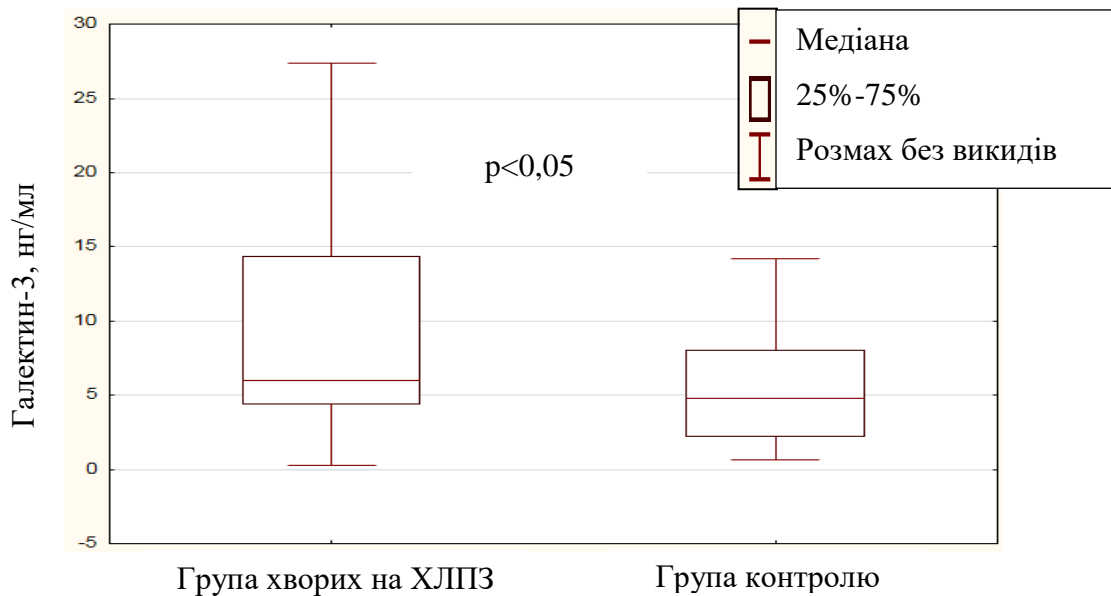


Рисунок 4.1 – Значення галектину-3 у хворих на ХЛПЗ в ремісії порівняно з контрольною групою

Результати дослідження щодо вмісту циркулюючого галектину-3 у хворих на ХЛПЗ у порівнянні з таким у волонтерів залежно від гендерних та вікових особливостей наведені в табл. 4.1.

Таблиця 4.1 – Вміст галектину-3 у хворих на ХЛПЗ в ремісії залежно від віку і статі (нг/мл), Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Група контролю (n=21)	Усі хворі на ХЛПЗ (n=363)	Хворі на ХЛЛ (n=157)	Хворі на ЛХ (n=35)	Хворі на НХЛ (n=82)	Хворі на ММ (n=89)
Загалом у групі	3,78 [2,22; 6,85]	5,99 [4,44; 14,35]*	5,44 [4,44; 13,33]*	9,13 [4,27; 17,50]*	6,86 [4,45; 16,12]	8,04 [4,44; 14,50]*
Чоловіки	4,12 [1,34; 7,01]	7,25 [5,08; 15,80]	5,64 [4,89; 14,29]	14,18 [5,22; 19,9]*	7,40 [6,44; 20,72]*	8,05 [5,94; 19,60]
Жінки	1,23 [0,27; 9,12]	5,34 [4,02; 11,80]	5,26 [4,16; 10,02]	6,14 [3,49; 15,08]	6,52 [4,02; 7,50]	7,44 [0,88; 14,40]
Молодші 45 років	13,20 [5,42; 15,80]	6,48 [4,32; 17,00]	5,44 [4,48; 7,48]	7,96 [3,86; 17,50]	6,52 [6,44; 20,44]	-
45-55 років	5,99 [1,21; 7,01]	5,52 [4,24; 15,57]	5,27 [4,17; 14,78]	-	7,03 [1,98; 7,50]	6,38 [5,56; 24,80]
56 років і старші	1,29 [0,27; 3,43]#	5,78 [4,50; 13,9]***	5,47 [4,5; 13,25]**	15,08 [5,99; 19,90]*	6,80 [4,74; 11,80]*	8,09 [1,93; 14,45]
Примітка 1. Достовірність відмінностей показників порівняно з групою з кардіоваскулярними подіями: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.						
Примітка 2. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з пацієнтами віком молодших 45 років: # – p<0,05.						

При аналізі даних окремо в кожній групі хворих встановлено достовірне збільшення порівняно з практично здоровими особами в пацієнтів із ХЛЛ на 43,9% (p<0,05), у пацієнтів з ЛХ на 141,5% (p<0,05) та в пацієнтів із ММ на 112,7% (p<0,05). У групі хворих на НХЛ значення галектину-3 також були вищі порівняно з контрольною групою, але достовірної значущості не було досягнуто, можливо, внаслідок обмеженої кількості пацієнтів та здорових осіб.

Значення галектину-3 у всіх обстежених чоловіків із ХЛПЗ було дещо вищим порівняно з жінками, але під час аналізу окремо серед груп пацієнтів статистичної різниці залежно від статі хворих не досягнуто. Зміни рівня галектину-3 в жінок груп спостереження були односпрямовані з чоловіками, статистичної різниці досягнуто не було в жодній групі.

Значущих відмінностей рівня галектину-3 різних вікових груп у хворих на ХЛПЗ не виявлено. Звертали на себе увагу більш значущі відмінності від контрольної групи серед хворих на ХЛЛ ($p < 0,001$), НХЛ ($p < 0,05$), ЛХ ($p < 0,05$) віком 56 років і старші. У хворих на ММ відмінності від контрольної групи порівняно з іншими групами хворих на ХЛПЗ були односпрямованими, хоча статистичної достовірності досягнуто не було, що може бути пов'язаним із відносно малою кількістю обстежених пацієнтів з цією нозологією.

Аналіз рівня галектину-3 у хворих на ЛХ віком 45-55 років і хворих на ММ віком до 45 років не проведений у зв'язку з недостатньою кількістю пацієнтів цих вікових категорій.

Таким чином, порівняно з контрольною групою рівень галектину-3 у хворих на ХЛПЗ як загалом у групі ($p < 0,05$), так і у хворих похилого віку ($p < 0,001$) був статистично вищим на момент включення в дослідження, що може бути пов'язаним із перебігом ХЛПЗ, перенесеним протипухлинним лікуванням. Значення галектину-3 у всіх обстежених чоловіків із ХЛПЗ були дещо вищими порівняно з жінками, хоча серед груп хворих значущих відмінностей за статтю не виявлено, що, вірогідно, пов'язано з недостатньою кількістю пацієнтів.

Встановлено, що відмінності рівня галектину-3 серед хворих після протипухлинного лікування ХЛПЗ, а саме: ХЛЛ, ЛХ, НХЛ, ММ порівняно з контрольною групою односпрямовані й суттєво не залежать від статі та віку. У зв'язку з цим аналіз вмісту галектину-3 у хворих на ХЛЛ залежно від виникнення кардіоваскулярних подій може бути екстрапольований на всю групу хворих на ХЛПЗ загалом.

4.2 Вміст VE-кадгерину у досліджуваних хворих

Рівень VE-кадгерину у хворих на ХЛПЗ був статистично більшим, ніж у здорових осіб на 42,9% ($p < 0,05$), що може бути пов'язано з перебігом ХЛПЗ, продукцією цитокінів, ростом пухлинної маси, кардіоваскулярними подіями (рис. 4.2).

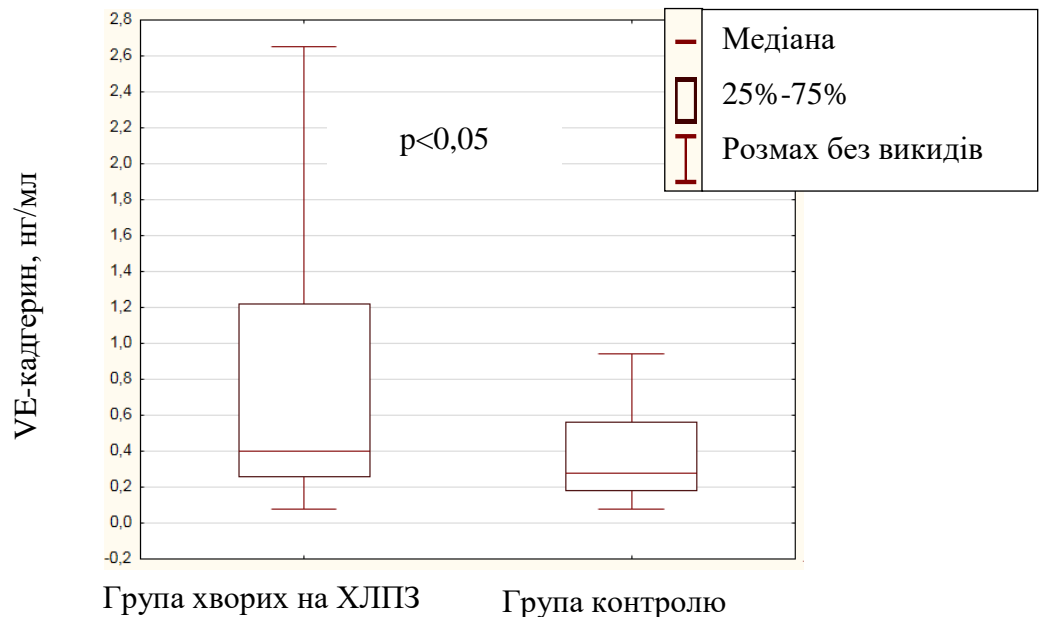


Рисунок 4.2 – Значення VE-кадгерину у хворих на ХЛПЗ в ремісії порівняно з контрольною групою

Дослідження вмісту циркулюючого VE-кадгерину у хворих на ХЛПЗ в ремісії порівняно з таким у здорових осіб залежно від гендерних та вікових особливостей наведені в табл. 4.2. При аналізі даних окремо у кожній групі хворих встановлена достовірна різниця між здоровими особами та пацієнтами з ХЛЛ на 25% ($p < 0,05$), пацієнтами з ЛХ на 128,6% ($p < 0,05$), пацієнтами з НХЛ на 25% ($p < 0,05$) та пацієнтами з ММ на 142,9% ($p < 0,05$). Встановлено, що значення VE-кадгерину у всіх обстежених чоловіків із ХЛПЗ було дещо вищим порівняно з жінками, але при аналізі окремо серед груп пацієнтів статистичної різниці залежно від статі хворих не виявлено.

Таблиця 4.2 – Вміст VE-кадгерину у хворих на ХЛПЗ в ремісії залежно від віку і статі (нг/мл), Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Група контролю (n=21)	Усі хворі на ХЛПЗ (n=363)	Хворі на ХЛЛ (n=157)	Хворі на ЛХ (n=35)	Хворі на НХЛ (n=82)	Хворі на ММ (n=89)
Загалом у групі	0,28 [0,19; 0,34]	0,40 [0,27; 1,22]*	0,35 [0,24; 1,22]*	0,64 [0,38; 1,01] *	0,35 [0,29; 0,55]*	0,68 [0,35; 1,48]*
Чоловіки	0,18 [0,11; 0,25]	0,45 [0,30; 1,38]*	0,36 [0,25; 1,41]*	0,79 [0,56; 1,12]**	0,40 [0,30; 0,45]	0,70 [0,30; 1,74]*
Жінки	0,38 [0,26; 0,39]	0,36 [0,25; 0,73]	0,35 [0,23; 0,66]	0,41 [0,35; 0,67]	0,35 [0,20; 0,60]	0,65 [0,40; 1,48]**
Молодші 45 років	0,38 [0,11; 0,39]	0,41 [0,30; 0,68]	0,35 [0,19; 0,38]	0,67 [0,40; 1,02]*	0,30 [0,25; 0,45]	-
45-55 років	0,44 [0,27; 0,68]	0,42 [0,30; 1,16]	0,37 [0,29; 1,22]	-	0,48 [0,35; 0,60]	0,90 [0,70; 1,61]***
56 років і старші	0,20 [0,16; 0,28]	0,37 [0,24; 1,36]*	0,36 [0,23; 1,34]*	0,67 [0,35; 0,99]**	0,35 [0,20; 0,45]	0,58 [0,38; 1,54]*
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з групою контролю: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.						

Серед чоловіків із ХЛПЗ, у порівнянні з контрольною групою, статистично вищі значення VE-кадгерину отримані в групах хворих на ХЛЛ (p<0,05), ЛХ (p<0,01), ММ (p<0,05). У той же час серед жінок групи хворих

на ХЛПЗ, у порівнянні з контрольною групою, статистично вищі значення VE-кадгерину отримані тільки у групі хворих на ММ ($p < 0,01$). При аналізі рівня VE-кадгерину в групах хворих залежно від статі статистичної відмінності не отримано, що може бути пов'язаним з відносно невеликою когортою спостереження.

Встановлена відсутність значущих відмінностей рівня VE-кадгерину різних вікових груп у хворих на ХЛПЗ. Звертали на себе увагу більш значущі відмінності від контрольної групи серед хворих на ХЛЛ ($p < 0,05$), ММ ($p < 0,05$), ЛХ ($p < 0,01$) віком 56 років і старших, що може бути пов'язаним зі значно більшою кількістю пацієнтів віком 56 років і старших у цих групах. У пацієнтів віком 45-55 років рівень VE-кадгерину був достовірно вищим порівняно з групою контролю ($p < 0,01$).

Аналіз рівня VE-кадгерину у хворих на ЛХ віком 45-55 років і хворих на ММ віком до 45 років не проведений у зв'язку з недостатньою кількістю пацієнтів. Порівняно з контрольною групою, рівень VE-кадгерину у хворих на ХЛПЗ як загалом у групі ($p < 0,001$), так і у хворих похилого віку був статистично вищим ($p < 0,001$) на момент включення в дослідження, що може бути пов'язаним із перебігом ХЛПЗ, перенесеним протипухлинним лікуванням.

Таким чином, у порівнянні з контрольною групою відмінності рівня VE-кадгерину серед хворих після протипухлинного лікування ХЛПЗ, а саме: ХЛЛ, ЛХ, НХЛ, ММ односпрямовані й суттєво не залежать від статі та віку. У зв'язку з цим аналіз вмісту VE-кадгерину у хворих на ХЛЛ залежно від виникнення кардіоваскулярних подій може бути екстрапольований на всю групу хворих на ХЛПЗ загалом.

4.3 Вміст VEGF-1 у досліджуваних хворих

Пацієнти з ХЛПЗ, порівняно з контрольною групою, мали суттєво вищий рівень VEGF-1, що вказує на активацію ангиогенезу (рис. 4.3).

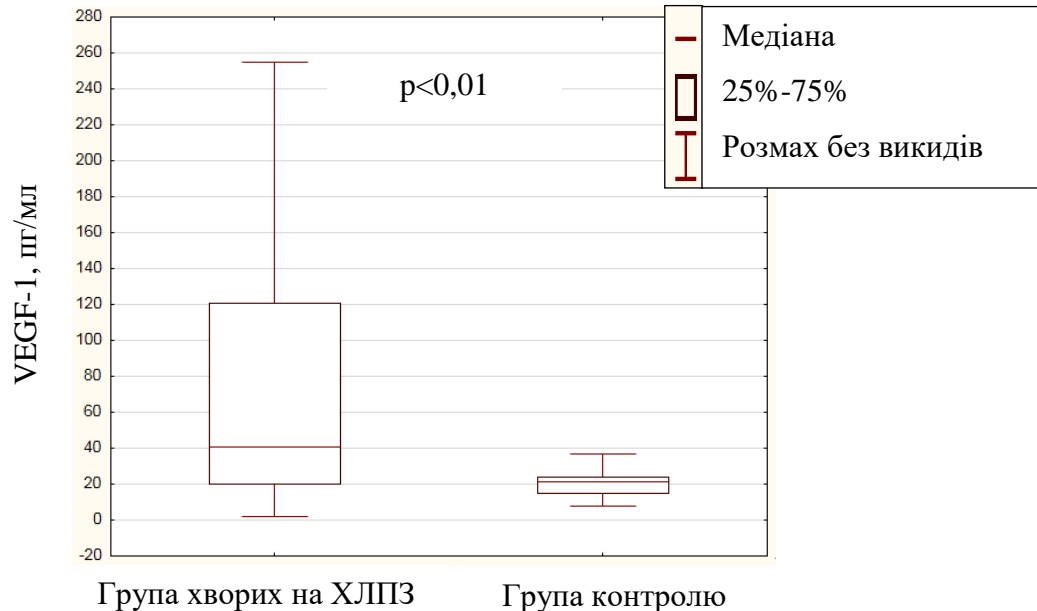


Рисунок 4.3 – Значення VEGF-1 у хворих на ХЛПЗ в ремісії порівняно з контрольною групою

Відповідно до результатів, наведених у табл. 4.3, встановлено, що рівень циркулюючого VEGF-1 був статистично вищим як окремо в кожній групі дослідження, так і серед пацієнтів загалом ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою.

При аналізі залежності від статі встановлено, що значення VEGF-1 у всіх обстежених чоловіків з ХЛПЗ суттєво не відрізнялося від жінок ($p = 0,784$). При аналізі окремо серед груп пацієнтів статистичної різниці залежно від статі також не виявлено. Серед чоловіків із ХЛПЗ, у порівнянні з контрольною групою, статистично вищі значення VEGF-1 отримані у групі пацієнтів із ХЛЛ на 125,5% ($p < 0,05$), у групі пацієнтів з ЛХ на 205,1% ($p < 0,01$), у групі пацієнтів із НХЛ на 357,6% ($p < 0,001$). Серед жінок статистичні відмінності виявлені у групі хворих на ЛХ ($p < 0,05$). Загалом значення VEGF-1 як чоловіків ($p < 0,05$), так і жінок ($p < 0,05$) серед досліджуваних хворих на ХЛПЗ статистично були вищими від значень

VEGF-1 чоловіків та жінок групи контролю. Але відмінностей між чоловіками та жінками як серед усіх груп пацієнтів, так і серед усіх досліджуваних пацієнтів в рівні VEGF-1 не виявлено.

Таблиця 4.3 – Вміст VEGF-1 у хворих на ХЛПЗ в ремісії залежно від віку і статі (пг/мл), Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Група контролю (n=21)	Усі хворі на ХЛПЗ (n=363)	Хворі на ХЛЛ (n=157)	Хворі на ЛХ (n=35)	Хворі на НХЛ (n=82)	Хворі на ММ (n=89)
Загалом у групі	21,61 [14,76; 24,19]	40,80 [20,10; 120,40]**	38,60 [16,24; 120,40]*	54,10 [26,80; 76,90]***	105,01 [33,90; 373,98]**	37,72 [13,37; 209,55]
Чоловіки	18,09 [14,09; 23,64]	41,90 [25,00; 115,30]*	40,80 [18,70; 126,00]*	55,20 [26,80; 80,70]**	82,78 [41,66; 426,82]***	38,20 [10,50; 164,40]
Жінки	21,70 [14,76; 28,98]	38,90 [16,24; 120,40]*	34,60 [14,82; 120,06]	44,90 [23,90; 75,90]*	127,24 [11,76; 321,14]	37,24 [16,24; 254,70]
Молодші 45 років	14,76 [7,91; 24,19]	49,55 [22,35; 100,00]*	121,40 [11,46; 129,80]	44,90 [23,90; 79,20]*	171,66 [41,66; 426,82]**	-
45-55 років	18,09 [17,09; 19,51]	32,90 [11,76; 128,7]	32,90 [18,70; 128,70]*	-	54,58 [11,76; 177,28]	10,50 [9,56; 19,10]
56 років і старші	18,38 [14,98; 26,98]	41,90 [21,96; 122,20]*	39,70 [16,24; 112,80]	56,20 [54,10; 60,90]***	127,24 [37,24; 321,14]*	138,95 [26,74; 301,80]*
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з групою контролю: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.						

Виявлені значущі відмінності від контрольної групи рівня VEGF-1 в усіх вікових групах, а саме: у хворих на ЛХ ($p < 0,01$), які молодші 45 років, у хворих на ХЛЛ ($p < 0,05$) віком 45-55 років, у хворих на ХЛЛ ($p < 0,05$), ЛХ ($p < 0,001$), НХЛ ($p < 0,05$), ММ ($p < 0,05$) віком 56 років і старших. Але достовірна різниця між віковими групами виявлена тільки між хворими на ММ віком 45-55 років та віком 56 років і старших ($p < 0,05$).

Кореляційний аналіз засвідчив прямий зв'язок середньої сили VEGF-1 і галектину-3 ($r = +0,56$; $p < 0,01$). У хворих на ЛХ віком 45-55 років і хворих на ММ віком до 45 років аналіз VEGF-1 не проведений у зв'язку з недостатньою кількістю пацієнтів цих вікових категорій.

Таким чином, у порівнянні з контролем, рівень VEGF-1 у хворих на ХЛПЗ загалом у групі був статистично вищим ($p < 0,01$) на момент включення в дослідження, що може бути пов'язаним із перебігом ХЛПЗ, перенесеним протипухлинним лікуванням. Значення VEGF-1 у обстежених чоловіків із ХЛПЗ суттєво не відрізнялося від жінок. Встановлено, що порівняно з контролем відмінності рівня VEGF-1 серед хворих після протипухлинного лікування ХЛПЗ, а саме: ХЛЛ, ЛХ, НХЛ, ММ односпрямовані і суттєво не залежать від статі та віку. У зв'язку з цим аналіз вмісту VEGF-1 у хворих на ХЛЛ залежно від виникнення кардіоваскулярних подій може бути екстрапольований на всю групу хворих на ХЛПЗ загалом.

4.4 Вміст інтерлейкіну-6 у досліджуваних хворих

Встановлено, що рівень інтерлейкіну-6 у досліджених хворих на ХЛПЗ був трохи вищим порівняно з контрольною групою, але статистичної розбіжності досягнуто не було. При аналізі даних окремо у кожній групі хворих значення інтерлейкіну-6 статистично не відрізнялися від контрольної групи (табл. 4.4).

При аналізі залежності від статі з'ясовано, що значення інтерлейкіну-6 у всіх обстежених чоловіків із ХЛПЗ практично не відрізняється від жінок.

При аналізі окремо серед груп пацієнтів статистичної різниці залежно від статі хворих також не досягнуто. Серед хворих на ХЛПЗ, у порівнянні з контрольною групою, вищі значення інтерлейкіну-6 отримані у групі хворих на НХЛ серед чоловіків ($p < 0,01$). Достовірної різниці рівня інтерлейкіну-6 між чоловіками та жінками не виявлено в жодній групі.

Таблиця 4.4 – Вміст інтерлейкіну-6 у хворих на ХЛПЗ в ремісії залежно від віку і статі (пг/мл), Me [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Група контролю (n=21)	Усі хворі на ХЛПЗ (n=363)	Хворі на ХЛЛ (n=157)	Хворі на ЛХ (n=35)	Хворі на НХЛ (n=82)	Хворі на ММ (n=89)
Загалом у групі	1,22 [1,16; 1,27]	1,43 [0,76; 2,48]	1,38 [0,67; 2,45]	1,26 [0,96; 1,98]	4,72 [0,94; 10,34]	1,50 [0,50; 2,03]
Чоловіки	1,25 [1,19; 1,27]	1,70 [0,68; 2,56]	1,73 [0,64; 2,56]	1,45 [0,98; 1,98]	6,86 [1,66; 25,38]*	1,54 [0,48; 2,06]
Жінки	1,17 [1,15; 1,29]	1,17 [0,76; 2,43]	1,17 [0,76; 2,34]	1,03 [0,76; 2,82]	1,24 [0,78; 6,18]	1,46 [0,98; 2,00]
Молодші 45 років	1,15 [0,98; 1,36]	1,10 [0,90; 1,98]	1,12 [0,76; 2,20]	1,18 [0,96; 1,87]	1,04 [0,98; 6,86]	-
45-55 років	1,19 [1,17; 1,25]	1,35 [0,66 2,30]	1,09 [0,56; 2,20]	-	3,74 [1,24; 6,88]*	1,46 [0,48; 1,54]
56 років і старші	1,26 [1,17; 1,28]	1,63 [0,70; 2,56]	1,43 [0,68; 2,48]	1,94 [0,76; 3,12]	4,72 [0,76; 13,8]	1,98 [0,75; 2,18]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з групою контролю: * – $p < 0,05$.						

Значущих розбіжностей інтерлейкіну-6 у різних вікових групах у хворих на ХЛПЗ не виявлено. Зафіксовані відмінності від контролю серед хворих на НХЛ віком 45-55 років ($p < 0,05$). Аналіз інтерлейкіну-6 у хворих

на ЛХ віком 45-55 років і хворих на ММ віком до 45 років не проведений у зв'язку з недостатньою кількістю пацієнтів цих вікових категорій.

Відмінностей рівня інтерлейкіну-6 залежно від віку і статі серед усіх груп пацієнтів при включенні в дослідження не виявлено.

4.5 Вміст sCD40L у досліджуваних хворих

Пацієнти з ХЛПЗ, порівняно з контрольною групою, мали суттєво вищий рівень sCD40L ($p < 0,001$), що може бути пов'язано з розвитком атеротромботичних подій, процесами запалення та тромбозу (рис. 4.4).

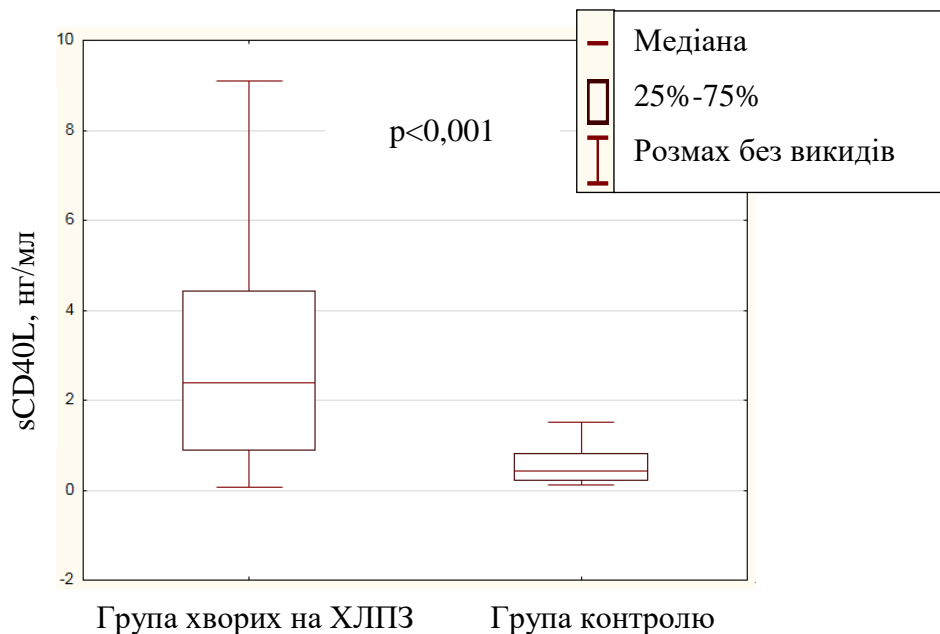


Рисунок 4.4 – Значення sCD40L у хворих на ХЛПЗ в ремісії порівняно з контрольною групою

Дані щодо вмісту sCD40L у хворих на ХЛПЗ в ремісії у порівнянні з такими ж у здорових осіб залежно від гендерних та вікових особливостей наведені в табл. 4.5.

При аналізі даних окремо у кожній групі хворих встановлені достовірно вищі значення в пацієнтів із ХЛЛ на 597,7% ($p < 0,001$), у пацієнтів із ЛХ на 34,9% ($p < 0,05$), у пацієнтів із НХЛ на 211,6% ($p < 0,01$) та в

пацієнтів із ММ на 604,7% ($p < 0,01$) порівняно з практично здоровими особами. У групі хворих на ЛХ значення sCD40L також були вищі порівняно з контрольною групою, але достовірної значущості не було досягнуто, можливо, внаслідок обмеженої кількості пацієнтів.

Таблиця 4.5 – Вміст sCD40L у хворих на ХЛПЗ в ремісії залежно від віку і статі (нг/мл), Me [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Група контролю (n=21)	Усі хворі на ХЛПЗ (n=363)	Хворі на ХЛЛ (n=157)	Хворі на ЛХ (n=35)	Хворі на НХЛ (n=82)	Хворі на ММ (n=89)
Загалом у групі	0,43 [0,21; 0,81]	2,40 [0,90; 4,42]***	3,00 [1,66; 4,70]***	0,58 [0,45; 0,93]*	1,34 [0,90; 2,21]**	3,03 [0,56; 7,10]**
Чоловіки	0,52 [0,24 1,10]	2,84 [0,94; 4,80]**	3,85 [2,13; 5,00]**	0,69 [0,51; 0,93]	1,30 [1,10; 3,28]**	3,16 [0,24; 6,80]
Жінки	0,29 [0,19; 0,81]	2,20 [0,80; 3,60]**	2,60 [1,10; 4,00]**	0,47 [0,34; 0,98]	1,35 [0,64; 2,16]**	2,90 [2,56; 7,40]***
Молодші 45 років	0,62 [0,19; 0,67]	0,86 [0,51; 1,40]	3,90 [0,90; 6,52]	0,67 [0,45; 0,93]	1,40 [1,20 2,16]*	-
45-55 років	0,81 [0,24; 0,91]	2,40 [1,10; 4,70]*	3,00 [2,15; 4,80]*	-	1,29 [0,64; 1,60]	0,42 [0,22; 7,48]
56 років і старші	0,31 [0,19; 0,52]	2,90 [1,25; 4,50]***#	3,00 [1,66; 4,50]***	0,56 [0,45; 0,98]	1,30 [1,25; 2,25]*	4,25 [1,63; 7,10]*

Примітка 1. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з групою контролю: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Примітка 2. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з пацієнтами віком молодших 45 років: # – $p < 0,05$.

При аналізі залежності від статі встановлено, що значення sCD40L у всіх обстежених чоловіків із ХЛПЗ достовірно не відрізнялися від жінок.

Серед чоловіків із ХЛПЗ, у порівнянні з контрольною групою, статистично вищі значення sCD40L отримані у групі хворих на ХЛЛ ($p < 0,01$) та НХЛ ($p < 0,01$). Серед жінок із ХЛПЗ, порівняно з жінками контрольної групи, статистично вищі значення sCD40L отримані у групі хворих на ХЛЛ ($p < 0,01$) та групі хворих на НХЛ ($p < 0,01$) і ММ ($p < 0,001$).

Серед хворих віком 45-55 років, порівняно з контрольною групою, виявлені вищі значення sCD40L у групі ХЛЛ ($p < 0,05$), а серед хворих віком 56 років і старших - у групі ХЛЛ ($p < 0,001$), НХЛ ($p < 0,05$) та ММ ($p < 0,05$).

Достовірні відмінності рівня sCD40L у хворих на ХЛПЗ виявлені між групою пацієнтів молодших 45 років і групою пацієнтів 56 років і старше ($p < 0,05$). Аналіз рівня sCD40L у хворих на ЛХ віком 45-55 років і хворих на ММ віком до 45 років не проведений у зв'язку з недостатньою кількістю пацієнтів цих вікових категорій.

Таким чином, у порівнянні з контрольною групою рівень sCD40L у хворих на ХЛПЗ був достовірно вищим на момент включення в дослідження. Встановлено, що порівняно з контрольною групою відмінності рівня sCD40L серед хворих на ХЛЛ, ЛХ, НХЛ і ММ односпрямовані й суттєво не залежать від статі та віку.

4.6 Вміст NT-pro-BNP у досліджуваних хворих

Встановлено, що у рівень NT-pro-BNP у досліджуваних хворих на ХЛПЗ статистично не відрізняється від контрольної групи (табл. 4.6).

При аналізі залежності від статі встановлено, що рівень NT-pro-BNP статистично не відрізнявся між чоловіками та жінками з ХЛПЗ, які були включені в дослідження. Під час аналізу кожної групи пацієнтів із ХЛПЗ статистичної різниці залежно від статі також не виявлено.

Значущі відмінності рівня NT-pro-BNP у хворих на ХЛПЗ виявлені між віковою групою до 45 років і віковою групою 56 років і старших ($p < 0,05$). У групі хворих на ХЛЛ віком 45-55 років значення NT-pro-BNP достовірно були вищими порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$).

Таблиця 4.6 – Вміст NT-pro-BNP у хворих на ХЛПЗ в ремісії залежно від віку і статі (фмоль/мл), Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Група контролю (n=21)	Усі хворі на ХЛПЗ (n=363)	Хворі на ХЛЛ (n=157)	Хворі на ЛХ (n=35)	Хворі на НХЛ (n=82)	Хворі на ММ (n=89)
Загалом у групі	8,66 [4,92; 17,19]	12,46 [5,16; 18,78]	14,66 [10,85; 20,48]	5,43 [4,07; 11,74]	5,95 [4,21; 13,68]	8,95 [2,96; 16,9]
Чоловіки	12,92 [5,32; 19,00]	13,54 [6,44; 19,87]	15,71 [12,11 21,10]	4,47 [3,21; 14,80]	11,84 [6,19; 12,63]	8,90 [3,31 19,20]
Жінки	6,21 [3,21; 11,19]	11,07 [4,96; 16,95]	13,80 [9,89; 19,70]	5,86 [5,16; 11,34]	4,96 [3,65; 14,74]	9,69 [0,78; 16,70]
Молодші 45 років	3,92 [2,98; 12,92]	6,13 [3,39; 13,60]	15,31 [5,04; 20,80]	5,77 [3,61; 12,71]	6,19 [3,39; 11,84]	-
45-55 років	9,21 [4,92; 11,19]	13,98 [4,96; 17,20]	14,71 [11,70; 17,40]**	-	8,66 [4,96; 14,74]	4,65 [2,65; 16,27]
56 років і старші	12,65 [6,21; 24,32]	13,46 [8,69; 20,18]#	14,63 [10,85; 21,16]	5,18 [5,18; 11,40]	5,71 [4,76; 12,63]	10,39 [3,13; 18,05]

Примітка 1. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з групою контролю: ** – $p < 0,01$.

Примітка 2. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з пацієнтами віком молодших 45 років: # – $p < 0,05$.

Аналіз рівня NT-pro-BNP у хворих на ЛХ віком 45-55 років і хворих на ММ віком до 45 років не проведений у зв'язку з недостатньою кількістю пацієнтів цих вікових категорій. Виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між NT-pro-BNP та інтерлейкіном-6 ($r=+0,33$; $p<0,05$).

Кореляційний аналіз установив прямі взаємозв'язки середньої сили між галектином-3 і VE-кадгерином ($r=+0,56$; $p<0,01$), sCD40L і NT-pro-BNP ($r=+0,32$; $p<0,05$), інтерлейкіном-6 і NT-pro-BNP ($r=+0,34$; $p<0,05$).

Таким чином, на момент включення в дослідження рівень галектину-3 у хворих на ХЛПЗ як загалом у групі, так і у хворих похилого віку, порівняно з контрольною групою був достовірно вищим, що може бути пов'язаним із перебігом ХЛПЗ та перенесеним протипухлинним лікуванням. Вищими були значення галектину-3 в пацієнтів із ХЛПЗ похилого віку порівняно з пацієнтами інших вікових груп, Відмінності рівня галектину-3 серед хворих після протипухлинного лікування ХЛЛ, ЛХ, НХЛ, ММ, порівняно з контрольною групою, були односпрямовані і суттєво не залежали від статі.

На момент включення в дослідження рівень VE-кадгерину у хворих на ХЛПЗ як загалом у групі, так і у хворих похилого віку, порівняно з контрольною групою був достовірно вищим, що може бути пов'язаним із перебігом ХЛПЗ, перенесеним протипухлинним лікуванням. Відмінності рівня VE-кадгерину серед хворих після протипухлинного лікування ХЛЛ, ЛХ, НХЛ, ММ, у порівнянні з контрольною групою, односпрямовані й суттєво не залежать від статі та віку.

У хворих на ХЛПЗ рівень VEGF-1 був достовірно вищим, порівняно з контрольною групою на момент включення в дослідження ($p<0,001$), що пов'язано з перебігом ХЛПЗ, перенесеним протипухлинним лікуванням. Рівень VEGF-1 серед хворих після протипухлинного лікування ХЛЛ, ЛХ, НХЛ, порівняно з контрольною групою, односпрямований і суттєво не залежить від статі та віку. У хворих на ММ значення VEGF-1 були

односпрямованими з іншими досліджуваними групами, але статистична значущість досягнута тільки для пацієнтів 56 років і старших.

Встановлено, що рівень інтерлейкіну-6 у хворих на ХЛПЗ був дещо вищим порівняно з контрольною групою, але статистичної розбіжності не досягнуто. При аналізі даних окремо у кожній групі хворих значення інтерлейкіну-6 статистично не відрізнялися від контрольної групи.

Рівень sCD40L у хворих на ХЛПЗ, був достовірно вищим, порівняно з контрольною групою на момент включення в дослідження. Достовірна різниця між віковими групами досягнута тільки між групою хворих на ХЛПЗ, молодших 45 років та групою 56 років і старших ($p < 0,001$). На момент включення в дослідження рівень NT-про-BNP у хворих на ХЛПЗ статистично не відрізнявся від контрольної групи і суттєво не залежав від статі, але був вищим у пацієнтів похилого віку.

Матеріали цього розділу опубліковані в наукових працях [56, 57, 58, 59, 60, 66, 289, 290, 292].

РОЗДІЛ 5

**ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ БІОЛОГІЧНИМИ
МАРКЕРАМИ ТА КАРДІОВАСКУЛЯРНИМ РИЗИКОМ У ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНУ ЛІМФОЦИТАРНУ ЛЕЙКЕМІЮ В РЕМІСІЇ
ВПРОДОВЖ 3 РОКІВ СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

5.1 Взаємозв'язок між вмістом галектину-3 та кардіоваскулярним ризиком у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії

Наступним етапом дослідження було вивчення діагностичної та прогностичної цінності біологічних маркерів у виникненні кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ у ремісії.

Характеристика пацієнтів за факторами ризику залежно від виникнення кардіоваскулярних подій протягом 3 років спостереження представлена в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 – Характеристика хворих на ХЛЛ за факторами ризику виникнення кардіоваскулярних подій, n (%), M±SD

Фактори ризику	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Артеріальна гіпертензія	12 (12,0)	16 (28,1)	28 (17,8)
Дисліпідемія	37 (37,0)	44 (77,2)	81 (51,9)
Цукровий діабет 2 типу	3 (3,0)	3 (5,3)	6 (3,8)
ІМТ, кг/м ²	27,13±3,37	27,28±3,73	27,25±3,49
Ожиріння	10 (10,0)	10 (17,5)	20 (12,7)
Надмірна маса тіла	24 (22,0)	21 (36,6)	45 (28,7)
Тютюнопаління	6 (6,0)	6 (10,5)	12 (7,6)

Встановлено, що рівень галектину-3 у хворих із кардіоваскулярними подіями (14,45 [7,25; 16,51 нг/мл) був вищим на 176,8% ($p < 0,01$) порівняно з хворими без кардіоваскулярних подій (5,22 [4,22; 5,66] нг/мл), що свідчить про взаємозв'язок та потребує більш детального аналізу (рис. 5.1).

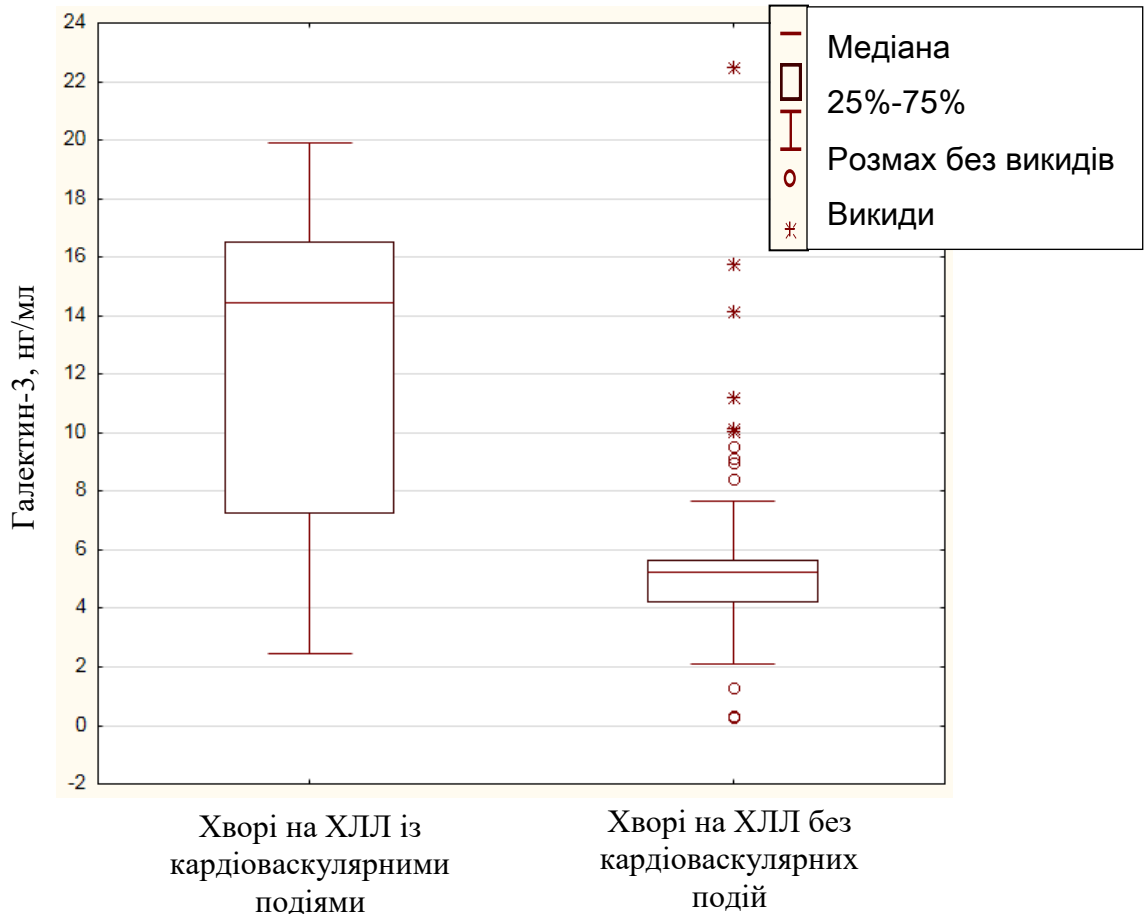


Рисунок 5.1 – Значення галектину-3 у хворих на ХЛЛ залежно від виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження

У хворих на ХЛПЗ в ремісії на виникнення кардіоваскулярних подій можуть впливати стать, вік, протипухлинне лікування та традиційні фактори ризику виникнення серцево-судинних захворювань. Тому проведений аналіз впливу галектину-3 на виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ залежно від статі, віку, перенесеної хіміотерапії та традиційних факторів ризику виникнення серцево-судинних захворювань.

Відповідно до результатів, проаналізовано рівень циркулюючого галектину-3 у хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій порівняно з таким у хворих із кардіоваскулярними подіями залежно від статі та віку.

При аналізі особливостей залежності від статі встановлено, що рівень галектину-3 у всіх обстежених чоловіків із ХЛЛ статистично не відрізнявся від усіх обстежених жінок із ХЛЛ. При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження та з кардіоваскулярними подіями статистичних відмінностей в залежності від статі пацієнтів не виявлено.

Достовірно відрізнялися значення галектину-3 як у чоловіків ($p < 0,001$), так і в жінок ($p < 0,05$) залежно від виникнення кардіоваскулярних подій, що є наслідком відмінностей значень галектину-3 у всіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій. Не виявлено статистично значущих відмінностей рівня галектину-3 серед різних вікових груп у хворих на ХЛЛ загалом, хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій та хворих на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями, що виникли за період спостереження (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Вміст галектину-3 (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від статі та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Стать	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Чоловіки (n=85)	5,26 [4,44; 5,65]	14,96 [12,30; 16,53]***	5,64 [4,89; 14,29]
Жінки (n=72)	5,22 [3,72; 5,68]	13,41 [5,18; 14,6]*	5,26 [4,16; 10,02]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$.			

Достовірно відрізнялися значення рівня галектину-3 хворих віком 45-55 років без кардіоваскулярних подій від значень хворих віком 45-55 років з кардіоваскулярними подіями ($p < 0,001$). Виявлені розбіжності ($p < 0,001$) між хворими віком 56 років і старших без кардіоваскулярних подій і хворими віком 56 років і старших з кардіоваскулярними подіями, що є наслідком відмінностей значень галектину-3 залежно від кардіоваскулярних подій у всіх хворих на ХЛЛ.

Серед пацієнтів віком молодших 45 років не досягнуто відмінностей залежно від виникнення кардіоваскулярних подій у зв'язку з недостатньою кількістю хворих на ХЛЛ цієї вікової групи (табл 5.3).

Таблиця 5.3 – Вміст галектину-3 (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від віку та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [$Q_{25}; Q_{75}$]

Вік	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Молодші 45 років (n=7)	5,42 [4,48; 5,44]	11,89 [5,48; 18,3]	5,44 [4,48; 7,48]
45-55 років (n=33)	4,63 [3,72; 5,39]	16,25 [14,60; 17,83]***	5,27 [4,17; 14,78]
56 років і старші (n=117)	5,22 [4,35; 5,68]	14,15 [7,25; 16,31]***	5,47 [4,50; 13,25]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: *** – $p < 0,001$.			

Результати досліджень вмісту циркулюючого галектину-3 у хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій порівняно із таким у хворих із кардіоваскулярними подіями залежно від перенесеної хіміотерапії наведені в табл. 5.4. У зв'язку з тим, що до найбільш кардіотоксичних ліків, які

застосовуються в лікуванні ХЛПЗ, у тому числі ХЛЛ, відносять антрацикліни, всіх хворих на ХЛЛ було поділено на дві підгрупи залежно від наявності чи відсутності антрациклінів у складі схем поліхіміотерапії з урахуванням кумулятивної дози антрациклінів.

Таблиця 5.4 – Вміст галектину-3 (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від проведеної хіміотерапії та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Хіміотерапія	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Без антрациклінів (n=104)	5,22 [4,22; 5,66]	13,25 [5,38; 14,60]*	5,26 [4,43; 8,41]
З антрациклінами (n=53)	5,29 [3,68; 6,66]	15,80 [12,30; 17,83]***	9,62 [6,98; 16,31]#
Примітка 1. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: * – p<0,05; *** – p<0,001. Примітка 2. Достовірність відмінностей із показниками пацієнтів, яким проведено хіміотерапію без антрациклінів: # – p<0,05.			

Встановлено, що значення галектину-3 у хворих на ХЛЛ після хіміотерапії з антрациклінами були вищими на 82,9% порівняно з хворими після хіміотерапії без антрациклінів (p<0,05). При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження і з кардіоваскулярними подіями статистичних відмінностей залежно від включення антрациклінів до складу хіміотерапії не виявлено.

Значення галектину-3 у хворих на ХЛЛ після поліхіміотерапії без включення антрациклінів та з кардіоваскулярними подіями за період спостереження достовірно відрізнялися від хворих на ХЛЛ після поліхіміотерапії без включення антрациклінів із кардіоваскулярними подіями (p<0,05). Також виявлені статистичні відмінності при порівнянні

значень галектину-3 у хворих на ХЛЛ після хіміотерапії із включенням антрациклінів без кардіоваскулярних подій і у хворих на ХЛЛ після хіміотерапії із включенням антрациклінів із кардіоваскулярними подіями ($p < 0,001$), що є наслідком відмінностей значень галектину-3 всіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Вміст галектину-3 (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від кумулятивної дози антрациклінів та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Кумулятивна доза антрациклінів	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
≤200 мг/м ² (n=36)	5,22 [3,24; 6,66]	14,6 [5,39; 17,34]*	7,55 [4,44; 15,80]
201-325 мг/м ² (n=17)	5,34 [4,48; 6,03]	16,19 [12,30; 17,83]*	14,6 [5,39; 17,05]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: * – $p < 0,05$.			

У хворих на ХЛЛ, які отримували хіміотерапію з антрациклінами, значення галектину-3 відрізнялися залежно від виникнення кардіоваскулярних подій як при кумулятивній дозі антрациклінів 200 мг/м² або менше ($p < 0,05$), так і при кумулятивній дозі від 201 мг/м² до 325 мг/м² ($p < 0,05$), що є наслідком відмінностей значень галектину-3 всіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій. Серед хворих на ХЛЛ загалом, в підгрупі хворих із виниклими кардіоваскулярними подіями за період спостереження і хворих без кардіоваскулярних подій, не виявлено достовірної різниці від кумулятивної дози антрациклінів.

Результати дослідження вмісту циркулюючого галектину-3 у хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій у порівнянні з таким у хворих із

кардіоваскулярними подіями залежно від традиційних факторів ризику виникнення кардіоваскулярних захворювань, а саме артеріальної гіпертензії, наведені в табл. 5.6. Серед 157 хворих на ХЛЛ, яких було включено в дослідження, 129 хворих були з артеріальним тиском у межах нормальних значень та 28 хворих мали артеріальну гіпертензію. Встановлено, що значення галектину-3 в обстежених хворих із ХЛЛ без артеріальної гіпертензії статистично не відрізнялося від хворих із ХЛЛ з артеріальною гіпертензією.

Таблиця 5.6 – Вміст галектину-3 (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від наявності артеріальної гіпертензії та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Артеріальна гіпертензія	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Без артеріальної гіпертензії (n=129)	5,21 [4,15; 5,64]	14,35 [9,10; 16,19]***	5,41[4,44; 12,41]
З артеріальною гіпертензією (n=28)	5,45 [4,83; 6,17]	16,31 [5,98; 17,05]*	5,68[5,18; 16,51]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: * – p<0,05; *** – p<0,001.			

Відрізнялися значення галектину-3 як хворих без артеріальної гіпертензії та кардіоваскулярних подій за період спостереження від хворих без артеріальної гіпертензії з кардіоваскулярними подіями за період спостереження (p<0,001), так і хворих з артеріальною гіпертензією без кардіоваскулярних подій від хворих з артеріальною гіпертензією і з кардіоваскулярними подіями (p<0,05), що є наслідком відмінностей значень галектину-3 всіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій.

Група пацієнтів з ХЛЛ, яких було залучено в дослідження, включала 76 хворих без дисліпідемії і 81 хворий із дисліпідемією. Значення галектину-3 у всіх обстежених хворих із ХЛЛ без дисліпідемії статистично не відрізнялося від усіх обстежених хворих із ХЛЛ з дисліпідемією ($p > 0,05$) (табл. 5.7). При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження і з кардіоваскулярними подіями достовірних відмінностей залежно від наявності дисліпідемії також не виявлено.

Таблиця 5.7 – Вміст галектину-3 (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від наявності дисліпідемії та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Дисліпідемія	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Без дисліпідемії (n=76)	5,24 [4,35; 5,78]	14,32 [7,27; 16,05] ***	5,43 [4,82; 11,20]
З дисліпідемією (n=81)	4,61 [3,61; 5,45]	15,16 [7,25; 17,34] **	5,45 [4,22; 15,78]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.			

Значення рівня галектину-3 достовірно відрізнялись як пацієнтів без дисліпідемії та без кардіоваскулярних подій за період спостереження від пацієнтів без дисліпідемії з кардіоваскулярними подіями за період спостереження ($p < 0,001$), так і пацієнтів із дисліпідемією без кардіоваскулярних подій від пацієнтів із дисліпідемією з кардіоваскулярними подіями ($p < 0,01$), що є наслідком відмінностей значень галектину-3 всіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій.

Серед хворих на ХЛЛ, яких було включено в дослідження, 151 хворий не мав цукрового діабету і 6 хворих були з діагностованим цукровим діабетом 2 типу в стадії компенсації. Визначено, що значення галектину-3 у

всіх обстежених хворих із ХЛЛ без цукрового діабету статистично не відрізнялися від усіх обстежених хворих із ХЛЛ з цукровим діабетом ($p > 0,05$) (табл. 5.8). При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження і з кардіоваскулярними подіями достовірних відмінностей залежно від наявності цукрового діабету також не виявлено.

Достовірно відрізнялися значення рівня галектину-3 у хворих без цукрового діабету та без кардіоваскулярних подій за період спостереження від хворих без цукрового діабету з кардіоваскулярними подіями за період спостереження ($p < 0,001$), що є наслідком відмінностей значень галектину-3 всіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій. Не виявлено статистичної відмінності рівня галектину-3 у хворих із цукровим діабетом залежно від виникнення кардіоваскулярних подій у зв'язку з малою кількістю пацієнтів із цукровим діабетом у цій групі.

Таблиця 5.8 – Вміст галектину-3 (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від наявності цукрового діабету та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Цукровий діабет	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Без цукрового діабету (n=151)	5,22 [4,18; 5,65]	14,42 [7,25; 16,47]***	5,44 [4,44; 13,25]
З цукровим діабетом (n=6)	6,94 [5,47; 8,41]	17,83 [5,39; 18,03]	8,41 [5,47; 17,83]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: *** – $p < 0,001$.			

Серед хворих на ХЛЛ, яких було включено в дослідження, 92 хворих мали ІМТ менше 28, 45 пацієнтів – ІМТ від 28 до 30,9 і 20 пацієнтів були з

ожирінням (ІМТ більше 31). Встановлено, що значення галектину-3 у всіх обстежених хворих із ХЛЛ статистично не відрізнялося залежно від ІМТ (табл. 5.9).

Таблиця 5.9 – Вміст галектину-3 (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від ІМТ та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

ІМТ	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
<28 (n=92)	5,23 [4,34; 5,67]	14,50 [9,10; 16,47]***	5,45 [4,72; 14,12]
28-30,9 (n=45)	5,22 [3,96; 5,47]	14,60 [9,06; 18,03]**	5,44 [4,33; 12,09]
≥31 (n=20)	4,44 [3,24; 5,51]	12,40 [4,96; 16,51]*	5,43 [3,89; 12,40]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.			

При аналізі підгрупи хворих із ІМТ менше 28 виявлені статистичні відмінності значень галектину-3 залежно від виникнення кардіоваскулярних подій за період спостереження (p<0,001). Рівень галектину-3 статистично відрізнявся залежно від виникнення кардіоваскулярних подій також у підгрупі пацієнтів із ІМТ від 28 до 30,9 (p<0,01) і підгрупі пацієнтів із ІМТ 31 і більше (p<0,05).

Із включених у дослідження пацієнтів 145 не палили і 12 пацієнтів палили на момент включення. Встановлено, що значення галектину-3 у всіх обстежених хворих із ХЛЛ без тютюнопаління достовірно не відрізнялися від усіх обстежених хворих із ХЛЛ з тютюнопалінням (p>0,05).

Достовірно відрізнялися значення рівня галектину-3 у хворих без тютюнопаління та без кардіоваскулярних подій за період спостереження від хворих без тютюнопаління з кардіоваскулярними подіями за період

спостереження ($p < 0,001$). Також виявлені відмінності між хворими з тютюнопалінням без кардіоваскулярних подій і хворими з тютюнопалінням і з кардіоваскулярними подіями ($p < 0,05$), що є наслідком відмінностей значень галектину-3 залежно від кардіоваскулярних подій у всіх хворих на ХЛЛ (табл. 5.10).

Таблиця 5.10 – Вміст галектину-3 (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від тютюнопаління та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Тютюнопаління	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Ні (n=145)	5,22 [4,15; 5,66]	14,35 [7,25; 16,31] ***	5,44 [4,48; 12,40]
Так (n=12)	4,93 [4,43; 8,31]	17,05 [7,44; 17,83]*	11,20 [4,44; 17,34]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$.			

Таким чином, при аналізі окремо хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій і з кардіоваскулярними подіями виявлені статистичні відмінності залежно від включення антрациклінів у схеми хіміотерапії. Відмінностей залежно від статі, віку пацієнтів, наявності артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, дози антрациклінів, цукрового діабету, ІМТ, тютюнопаління не виявлено. З'ясовано, що значення рівня галектину-3 у хворих на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями були статистично вищими порівняно з хворими без кардіоваскулярних подій, що потребує більш глибокого аналізу.

5.2 Взаємозв'язок між вмістом VE-кадгерину та кардіоваскулярним ризиком у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії

Для з'ясування діагностичної та прогностичної цінності маркерів ангиогенезу у виникненні кардіоваскулярних подій після досягнення відповіді на лікування деяких форм ХЛПЗ проведений аналіз рівня VE-кадгерину у хворих на ХЛЛ залежно від виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження (рис. 5.2).

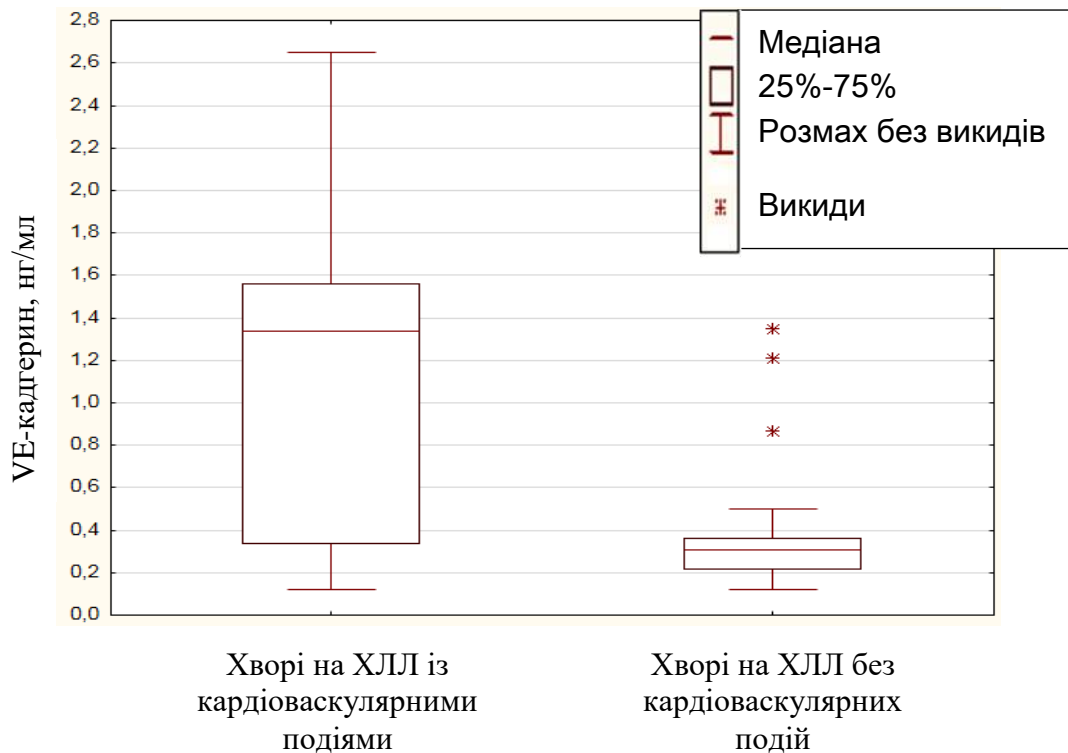


Рисунок 5.2 – Значення VE-кадгерину у хворих на ХЛЛ залежно від виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження

Визначено, що значення рівня VE-кадгерину у хворих із кардіоваскулярними подіями (1,34 [0,34; 1,56] нг/мл) були статистично вищими на 346,7% ($p < 0,01$) у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій (0,30 [0,22; 0,36] нг/мл), що свідчить про взаємозв'язок та потребує більш детального аналізу.

Проведений аналіз впливу VE-кадгерину на виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ залежно від статі, віку, перенесеної хіміотерапії та традиційних факторів ризику виникнення серцево-судинних захворювань.

Результати дослідження вмісту циркулюючого VE-кадгерину у хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій у порівнянні з таким у хворих із кардіоваскулярними подіями залежно від гендерних особливостей наведені в табл. 5.11.

Таблиця 5.11 – Вміст VE-кадгерину (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від статі та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Стать	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Чоловіки (n=85)	0,30 [0,22; 0,35]	1,43 [0,68; 1,59] ***	0,36 [0,25; 1,41]
Жінки (n=72)	0,31 [0,21; 0,39]	0,75 [0,29; 1,36] *	0,35 [0,23; 0,65]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: * – p<0,05; *** – p<0,001.			

При аналізі гендерних особливостей встановлено, що значення VE-кадгерину у всіх обстежених чоловіків із ХЛЛ було дещо вищим порівняно з обстеженими жінками з ХЛЛ, але статистичної різниці не отримано (p>0,05). При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження та з кардіоваскулярними подіями статистичних відмінностей залежно від статі пацієнтів також не виявлено.

Достовірно відрізнялися значення рівня VE-кадгерину як чоловіків без кардіоваскулярних подій від чоловіків із кардіоваскулярними подіями за період спостереження (p<0,001), так і жінок без кардіоваскулярних подій від жінок із кардіоваскулярними подіями (p<0,01), що є наслідком відмінностей

концентрацій VE-кадгерину всіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій.

Не виявлено достовірних відмінностей рівня VE-кадгерину в різних вікових групах хворих на ХЛЛ загалом, хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій та хворих із кардіоваскулярними подіями (табл. 5.12).

Таблиця 5.12 – Вміст VE-кадгерину (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від віку та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Вік	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Молодші 45 років (n=7)	0,35 [0,25; 0,36]	0,71 [0,19; 1,22]	0,35 [0,19; 0,38]
45-55 років (n=33)	0,31 [0,30; 0,39]	1,22 [0,29; 1,55]	0,36 [0,29; 1,22]
56 років і старші (n=117)	0,28 [0,22; 0,36]	1,36 [0,51; 1,56] **	0,36 [0,23; 1,34]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: ** – p<0,01.			

Статистично відрізнялися значення рівня VE-кадгерину хворих віком 56 років і старших без кардіоваскулярних подій від хворих віком 56 років і старших із кардіоваскулярними подіями (p<0,01), що пов'язано з відмінностями рівнів VE-кадгерину залежно від кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ. Серед пацієнтів віком молодших 45 років не досягнуто відмінностей залежно від виникнення кардіоваскулярних подій у зв'язку з недостатньою кількістю хворих на ХЛЛ цієї вікової групи.

Представлені дані щодо вмісту VE-кадгерину у хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій у порівнянні з таким у хворих із кардіоваскулярними подіями залежно від перенесеної хіміотерапії. Встановлено, що значення VE-кадгерину у хворих на ХЛЛ після

хіміотерапії з антрациклінами були вищими на 109,7% порівняно з хворими на ХЛЛ після хіміотерапії без антрациклінів ($p < 0,05$). При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження і з кардіоваскулярними подіями статистичних відмінностей залежно від включення антрациклінів до складу хіміотерапії не виявлено (табл. 5.13).

Достовірно відрізнялися значення VE-кадгерину у хворих на ХЛЛ після хіміотерапії без включення антрациклінів та без кардіоваскулярних подій від хворих на ХЛЛ після хіміотерапії без включення антрациклінів із кардіоваскулярними подіями ($p < 0,05$). При порівнянні значень VE-кадгерину у хворих на ХЛЛ після хіміотерапії з включенням антрациклінів без кардіоваскулярних подій виявлені достовірні відмінності від хворих на ХЛЛ після хіміотерапії з включенням антрациклінів із кардіоваскулярними подіями ($p < 0,01$), що пов'язано з відмінностями рівня VE-кадгерину серед усіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій.

Таблиця 5.13 – Вміст VE-кадгерину (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від проведеної хіміотерапії та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Хіміотерапія	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Без антрациклінів (n=104)	0,27 [0,21; 0,35]	1,12 [0,29; 1,57]*	0,31 [0,22; 0,50]
З антрациклінами (n=53)	0,36 [0,32; 0,39]#	1,35 [0,57; 1,55]**	0,65 [0,53; 1,50]#

Примітка 1. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Примітка 2. Достовірність відмінностей із показниками пацієнтів, яким проведено хіміотерапію без антрациклінів: # – $p < 0,05$.

У хворих на ХЛЛ, які отримували хіміотерапію з включенням антрациклінів, значення VE-кадгерину достовірно відрізнялися залежно від виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження як при кумулятивній дозі антрациклінів 200 мг/м² або менше (p<0,05), так і при кумулятивній дозі від 201 мг/м² до 325 мг/м² (p<0,05), що є наслідком відмінностей значень VE-кадгерину серед усіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій. Серед хворих на ХЛЛ загалом, у підгрупі хворих з виниклими кардіоваскулярними подіями за період спостереження і хворих без кардіоваскулярних подій не виявлено статистичної різниці залежно від кумулятивної дози антрациклінів (табл. 5.14).

Таблиця 5.14 – Вміст VE-кадгерину (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від кумулятивної дози антрациклінів та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Кумулятивна доза антрациклінів	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
≤200 мг/м ² (n=36)	0,36 [0,33; 0,40]	1,25 [0,34; 1,56]*	0,45 [0,34; 1,36]
201-325 мг/м ² (n=17)	0,25 [0,21; 0,30]	1,41 [1,22; 1,55]*	1,40 [0,30; 1,55]

Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: * – p<0,05.

Наведено дані щодо вмісту циркулюючого VE-кадгерину у хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій у порівнянні з таким у хворих із кардіоваскулярними подіями залежно від традиційних факторів ризику виникнення кардіоваскулярних захворювань.

Встановлено, що значення VE-кадгерину у всіх обстежених хворих із ХЛЛ без артеріальної гіпертензії статистично не відрізнялося від усіх

обстежених хворих із ХЛЛ з артеріальною гіпертензією ($p > 0,05$). При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження та з кардіоваскулярними подіями статистичних відмінностей залежно від наявності артеріальної гіпертензії також не виявлено (табл. 5.15).

Таблиця 5.15 – Вміст VE-кадгерину (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від наявності артеріальної гіпертензії та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Артеріальна гіпертензія	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Без артеріальної гіпертензії (n=129)	0,28 [0,22; 0,35]	1,36 [0,55; 1,57]***	0,35 [0,23; 1,16]
З артеріальною гіпертензією (n=28)	0,36 [0,32; 0,39]	0,97 [0,31; 1,55]	0,37 [0,32; 1,36]

Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: *** – $p < 0,001$.

Статистично відрізнялися значення рівня VE-кадгерину хворих без артеріальної гіпертензії та без кардіоваскулярних подій за період спостереження від хворих без артеріальної гіпертензії з кардіоваскулярними подіями за період спостереження ($p < 0,001$), що є наслідком відмінностей VE-кадгерину всіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій.

Значення VE-кадгерину у всіх обстежених хворих із ХЛЛ без дисліпідемії статистично не відрізнялося від усіх обстежених хворих із ХЛЛ з дисліпідемією ($p > 0,05$). При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження та з кардіоваскулярними подіями

статистичних відмінностей залежно від наявності дисліпідемії також не виявлено (табл. 5.16).

Таблиця 5.16 – Вміст VE-кадгерину (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від наявності дисліпідемії та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Дисліпідемія	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Без дисліпідемії (n=76)	0,32 [0,22; 0,38]	1,22 [0,29; 1,57]*	0,35 [0,23; 0,99]
З дисліпідемією (n=81)	0,28 [0,22; 0,34]	1,36 [0,56; 1,55]***	0,35 [0,25; 1,40]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: * – p<0,05; *** – p<0,001.			

Достовірно відрізнялися значення рівня VE-кадгерину як хворих без дисліпідемії та без кардіоваскулярних подій за період спостереження від хворих без дисліпідемії з кардіоваскулярними подіями за період спостереження (p<0,05), так і хворих із дисліпідемією без кардіоваскулярних подій від хворих із дисліпідемією та з кардіоваскулярними подіями (p<0,001), що є наслідком відмінностей рівня VE-кадгерину серед усіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій.

Визначено, що значення VE-кадгерину у всіх обстежених хворих із ХЛЛ без цукрового діабету статистично не відрізнялося від усіх обстежених хворих із ХЛЛ з цукровим діабетом (p>0,05) (табл. 5.17).

Таблиця 5.17 – Вміст VE-кадгерину (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від наявності цукрового діабету та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Цукровий діабет	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Без цукрового діабету (n=151)	0,31 [0,22; 0,36]	1,34 [0,33; 1,57]*	0,35 [0,24; 1,22]
З цукровим діабетом (n=6)	0,25 [0,21; 0,28]	1,09 [0,51; 1,52]	0,51 [0,28; 1,50]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: * – p<0,05.			

При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження і з кардіоваскулярними подіями статистичних відмінностей залежно від наявності цукрового діабету також не виявлено. Достовірно відрізнялися значення рівня VE-кадгерину у хворих без цукрового діабету залежно від виникнення кардіоваскулярних подій за період спостереження (p<0,05), що є наслідком відмінностей VE-кадгерину серед усіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій. У хворих із цукровим діабетом не виявлено статистичної відмінності VE-кадгерину залежно від виникнення кардіоваскулярних подій за період спостереження у зв'язку з малою кількістю пацієнтів із цукровим діабетом у цій групі.

Встановлено, що значення VE-кадгерину у всіх обстежених хворих із ХЛЛ статистично не відрізнялося залежно від ІМТ (табл. 5.18).

Під час аналізу підгрупи хворих з ІМТ менше ніж 28 виявлені статистичні відмінності значень VE-кадгерину залежно від виникнення кардіоваскулярних подій за період спостереження (p<0,01). Рівень VE-кадгерину статистично відрізнявся залежно від виникнення кардіоваскулярних подій також у підгрупі з ІМТ 31 і більше (p<0,05).

Таблиця 5.18 – Вміст VE-кадгерину (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від ІМТ та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

ІМТ	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
<28 (n=92)	0,31 [0,21; 0,35]	1,36 [0,33; 1,55]**	0,35 [0,25; 1,36]
28-30,9 (n=45)	0,32 [0,23; 0,38]	1,50 [0,19; 2,28]	0,35 [0,23; 1,16]
≥31 (n=20)	0,26 [0,15; 0,39]	0,56 [0,47; 1,22]*	0,47 [0,26; 0,87]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: * – p<0,05; ** – p<0,01.			

Встановлено, що значення VE-кадгерину у всіх обстежених хворих із ХЛЛ без тютюнопаління статистично не відрізнялися від VE-кадгерину всіх обстежених хворих на ХЛЛ з тютюнопалінням (p>0,05). При аналізі хворих статистичних відмінностей залежно від наявності тютюнопаління в анамнезі не виявлено.

Достовірно відрізнялися значення рівня VE-кадгерину у хворих без тютюнопаління залежно від кардіоваскулярних подій за період спостереження (p<0,05), що, враховуючи переважну кількість пацієнтів без тютюнопаління в анамнезі серед обстежених хворих, є наслідком відмінностей значень VE-кадгерину всіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій. У хворих із тютюнопалінням в анамнезі різниці рівня VE-кадгерину залежно від кардіоваскулярних подій не виявлено (табл. 5.19).

Таблиця 5.19 – Вміст VE-кадгерину (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від тютюнопаління та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Тютюнопаління	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Ні (n=145)	0,30 [0,22; 0,36]	1,22 [0,34; 1,55]*	0,35 [0,23; 1,14]
Так (n=12)	0,35 [0,32; 1,21]	1,50 [0,47; 1,64]	1,21 [0,35; 1,55]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: * – p<0,05.			

Визначено, що хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій і з кардіоваскулярними подіями мають статистичні відмінності VE-кадгерину залежно від включення антрациклінів у схеми хіміотерапії. Статистичних відмінностей рівня VE-кадгерину залежно від статі, віку пацієнтів, кумулятивної дози антрациклінів, наявності артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, ІМТ, цукрового діабету, тютюнопаління не виявлено.

Значення рівня VE-кадгерину у хворих на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями були статистично вищими порівняно з хворими без кардіоваскулярних подій, що потребує більш глибокого аналізу.

5.3 Взаємозв'язок між вмістом VEGF-1 та кардіоваскулярним ризиком у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії

З метою визначення діагностичної та прогностичної цінності маркерів ангиогенезу у виникненні кардіоваскулярних подій проведений аналіз рівня VEGF-1 у хворих на ХЛЛ в ремісії залежно від виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження.

Значення рівня VEGF-1 у хворих із кардіоваскулярними подіями (92,38 [34,40; 137,94] нг/мл) були вищими на 219,7% (p<0,05) порівняно з

хворими без кардіоваскулярних подій (28,90 [14,80; 68,16] нг/мл), що свідчить про взаємозв'язок та потребує більш детального аналізу (рис. 5.3).

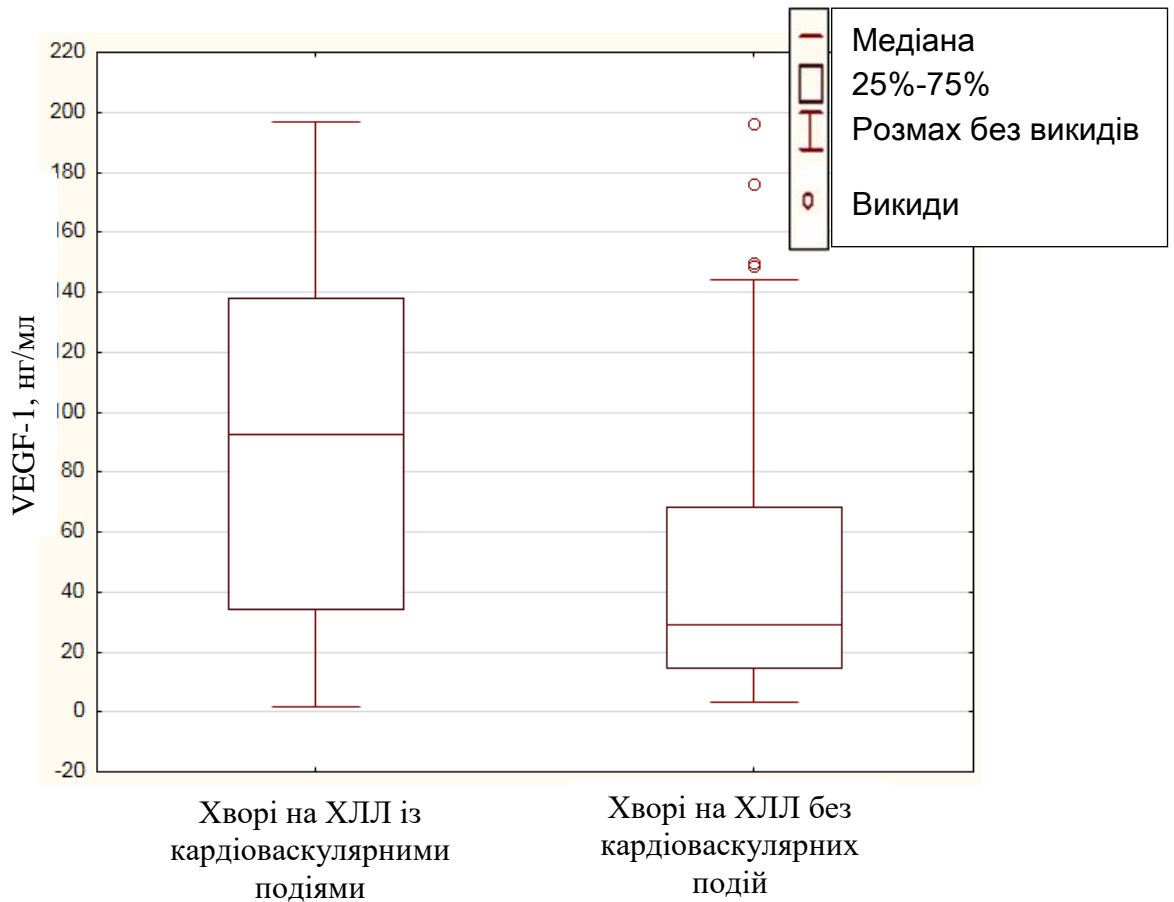


Рисунок 5.3 – Значення VEGF-1 у хворих на ХЛЛ залежно від виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження

Проведений аналіз впливу VEGF-1 на виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ залежно від статі, віку, перенесеної хіміотерапії та традиційних факторів ризику виникнення серцево-судинних захворювань.

У табл. 5.20 наведено дані щодо вмісту циркулюючого VEGF-1 у хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій порівняно з таким же у хворих із кардіоваскулярними подіями залежно від гендерних особливостей. Встановлено, що значення VEGF-1 у всіх обстежених чоловіків із ХЛЛ статистично не відрізнялося від усіх обстежених жінок із ХЛЛ ($p > 0,05$). При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження

та з кардіоваскулярними подіями статистичних відмінностей залежно від статі пацієнтів не виявлено.

Таблиця 5.20 – Вміст VEGF-1 (пг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від статі та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Стать	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Чоловіки (n=85)	32,86 [17,47; 45,30]	93,80 [26,74; 137,88]*	40,80 [18,70; 126,00]
Жінки (n=72)	25,60 [12,40; 98,40]	90,96 [36,30; 138,00]*	34,60 [14,82; 120,06]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: * – p<0,05.			

Вірогідно відрізнялися значення рівня VEGF-1 як чоловіків без кардіоваскулярних подій від чоловіків із кардіоваскулярними подіями за період спостереження (p<0,05), так і жінок без кардіоваскулярних подій від жінок із кардіоваскулярними подіями (p<0,05), що є наслідком відмінностей рівня VEGF-1 усіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій.

Рівні VEGF-1 різних вікових груп у хворих на ХЛЛ загалом, хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій та хворих із кардіоваскулярними подіями, що виникли за період спостереження, статистично не відрізнялися (табл. 5.21).

Таблиця 5.21 – Вміст VEGF-1 (пг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від віку та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Вік	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Молодші 45 років (n=7)	123,40 [15,76; 109,10]	102,47 [8,30; 196,64]	121,40 [11,46; 129,80]
45-55 років (n=33)	25,60 [14,80; 38,90]	126,55 [34,60; 150,14]	32,90 [18,70; 128,70]
56 років і старші (n=117)	30,80 [14,82; 68,16]	74,98 [35,90; 135,60] *	39,70 [16,24; 112,80]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: * – p<0,05.			

Достовірно відрізнялися значення рівня VEGF-1 у хворих віком 56 років і старших з кардіоваскулярними подіями (p<0,05), що є наслідком відмінностей значень VEGF-1 усіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій. Серед пацієнтів віком молодших 45 років та віком від 45 до 55 років не досягнуто відмінностей залежно від виникнення кардіоваскулярних подій.

Представлені дані щодо вмісту циркулюючого VEGF-1 у хворих після на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій у порівнянні з таким у хворих із кардіоваскулярними подіями залежно від перенесеної хіміотерапії. Значення VEGF-1 у хворих на ХЛЛ після хіміотерапії з антрациклінами було дещо більше, але статистично не відрізнялося від хворих на ХЛЛ після хіміотерапії без антрациклінів (p>0,05). При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження та з кардіоваскулярними подіями також статистичних відмінностей залежно від включення антрациклінів до складу хіміотерапії не виявлено (табл. 5.22).

Таблиця 5.22 – Вміст VEGF-1 (пг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від проведеної хіміотерапії та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Хіміотерапія	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Без антрациклінів (n=104)	29,85 [13,05; 56,48]	76,40 [46,49; 131,40]*	36,75 [17,17; 99,15]
З антрациклінами (n=53)	25,80 [16,24; 120,40]	95,88 [20,06; 144,52]	44,80 [16,24; 137,88]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: * – p<0,05.			

Достовірно відрізнялися значення рівня VEGF-1 у хворих на ХЛЛ після хіміотерапії без включення антрациклінів та без кардіоваскулярних подій від хворих на ХЛЛ після хіміотерапії без включення антрациклінів із кардіоваскулярними подіями за період спостереження (p<0,05), що є наслідком відмінностей значень VEGF-1 усіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій. Не визначено достовірної відмінності VEGF-1 у хворих на ХЛЛ після хіміотерапії з включенням антрациклінів без кардіоваскулярних подій від хворих на ХЛЛ після хіміотерапії з включенням антрациклінів із кардіоваскулярними подіями (p>0,05).

У хворих на ХЛЛ, які отримували хіміотерапію з включенням антрациклінів, значення VEGF-1 статистично не відрізнялися залежно від виникнення кардіоваскулярних подій як при кумулятивній дозі антрациклінів 200 мг/м² або менше (p>0,05), так і при кумулятивній дозі антрациклінів 201-325 мг/м² (p>0,05) (табл. 5.23).

Таблиця 5.23 – Вміст VEGF-1 (пг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від кумулятивної дози антрациклінів та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Кумулятивна доза антрациклінів	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
≤200 мг/м ² (n=36)	25,80 [16,24; 120,40]	42,93 [12,80; 115,30]	31,52 [13,38; 120,40]
201-325 мг/м ² (n=17)	26,75 [16,45; 89,50]	141,64 [45,40; 186,60]#	137,88 [34,80; 162,40]
Примітка. Достовірність відмінностей із показниками пацієнтів, які отримали хіміотерапію з антрациклінами в кумулятивній дозі 200 мг/м ² і нижче: # – p<0,05.			

Достовірно відрізнялися хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями залежно від кумулятивної дози антрациклінів (p<0,05).

Представлені дані щодо вмісту циркулюючого VEGF-1 у хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій у порівнянні з таким у хворих із кардіоваскулярними подіями залежно від традиційних факторів ризику виникнення кардіоваскулярних захворювань. Значення VEGF-1 у всіх обстежених хворих із ХЛЛ і артеріальною гіпертензією були вищими на 54,2% порівняно з хворими із ХЛЛ без артеріальної гіпертензії (p<0,05). При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій і з кардіоваскулярними подіями статистичних відмінностей залежно від наявності артеріальної гіпертензії не виявлено (табл. 5.24).

Таблиця 5.24 – Вміст VEGF-1 (пг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від наявності артеріальної гіпертензії та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Артеріальна гіпертензія	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Без артеріальної гіпертензії (n=129)	25,80 [14,80; 68,16]	54,20 [30,56; 120,70]*	34,80 [15,60; 74,80]
З артеріальною гіпертензією (n=28)	31,52 [12,20; 148,90]	132,40 [45,40; 167,90]	53,65 [38,90; 149,90]#
Примітка 1. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій : * – p<0,05. Примітка 2. Достовірність відмінностей із показниками пацієнтів без артеріальної гіпертензії: # – p<0,05.			

Достовірно відрізнялися значення VEGF-1 хворих без артеріальної гіпертензії та без кардіоваскулярних подій від хворих без артеріальної гіпертензії з кардіоваскулярними подіями за період спостереження (p<0,05). У хворих з артеріальною гіпертензією без кардіоваскулярних подій у порівнянні з хворими з артеріальною гіпертензією та з кардіоваскулярними подіями статистичної різниці в рівні VEGF-1 не встановлено (p>0,05).

Рівень VEGF-1 у всіх обстежених хворих із ХЛЛ без дисліпідемії статистично не відрізнявся від усіх обстежених хворих із ХЛЛ з дисліпідемією (p>0,05). При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження та з кардіоваскулярними подіями статистичних відмінностей залежно від наявності дисліпідемії також не виявлено.

Статистично відрізнялися значення VEGF-1 як хворих без дисліпідемії (p<0,05), так і хворих із дисліпідемією (p<0,05) залежно від виникнення кардіоваскулярних подій за період спостереження, що є наслідком відмінностей значень VEGF-1 усіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій (табл. 5.25).

Таблиця 5.25 – Вміст VEGF-1 (пг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від наявності дисліпідемії та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Дисліпідемія	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Без дисліпідемії (n=76)	25,20 [12,30; 79,83]	90,96 [32,90; 134,80]*	32,90 [14,20; 100,80]
З дисліпідемією (n=81)	38,60 [25,80; 45,80]	1,36 [0,56; 1,55]*	45,10 [29,73; 125,10]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими ою без кардіоваскулярних подій: * – p<0,05.			

Рівень VEGF-1 у всіх хворих із ХЛЛ без цукрового діабету достовірно не відрізнявся від усіх хворих із ХЛЛ з цукровим діабетом (p>0,05). Порівняння значень VEGF-1 хворих без кардіоваскулярних подій залежно від наявності цукрового діабету не проводили у зв'язку з нечисленною групою пацієнтів із цукровим діабетом, яких було включено в дослідження (табл. 5.26).

Таблиця 5.26 – Вміст VEGF-1 (пг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від наявності цукрового діабету та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Цукровий діабет	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Без цукрового діабету (n=151)	27,35 [14,50; 79,83]	99,90 [36,30; 138,00] *	38,60 [16,24; 120,70]
З цукровим діабетом (n=6)	29,12 [10,78; 30,80]	26,74 [4,78; 44,80]	34,86 [15,76; 43,89]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: * – p<0,05.			

Достовірно відрізнялися значення рівня VEGF-1 у хворих без цукрового діабету та без кардіоваскулярних подій за період спостереження від хворих без цукрового діабету з кардіоваскулярними подіями за період спостереження ($p < 0,05$), що є наслідком відмінностей значень VEGF-1 усіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій. У хворих із цукровим діабетом не аналізували відмінності рівнів VEGF-1 залежно від виникнення кардіоваскулярних подій у зв'язку з малою кількістю пацієнтів із цукровим діабетом в цій групі пацієнтів.

Рівень VEGF-1 у всіх обстежених хворих із ХЛЛ достовірно не відрізнявся залежно від ІМТ. При аналізі підгрупи хворих із ІМТ менше 28 виявлені статистичні відмінності значень VEGF-1 залежно від виникнення кардіоваскулярних подій за період спостереження ($p < 0,05$).

Рівень VEGF-1 залежно від виникнення кардіоваскулярних подій статистично не відрізнявся в підгрупі з ІМТ від 28 до 30,9 ($p > 0,05$) і підгрупі з ІМТ більше 31 ($p > 0,05$) (табл. 5.27).

Таблиця 5.27 – Вміст VEGF-1 (пг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від ІМТ та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

ІМТ	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
<28 (n=92)	31,55 [16,17; 84,08]	99,90 [44,99; 148,00] *	41,06 [21,96; 128,70]
28-30,9 (n=45)	24,50 [12,10; 41,89]	35,90 [15,60; 120,70]	25,60 [12,20; 45,80]
≥31 (n=20)	38,60 [25,80; 144,00]	72,80 [21,97; 131,35]	44,80 [25,80; 144,00]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: * – $p < 0,05$.			

Встановлено, що рівень VEGF-1 у всіх обстежених хворих із ХЛЛ без тютюнопаління статистично не відрізнявся від усіх обстежених хворих із ХЛЛ з тютюнопалінням ($p > 0,05$). При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій і з кардіоваскулярними подіями за період спостереження статистичних відмінностей залежно від наявності тютюнопаління в анамнезі також не виявлено (табл. 5.28).

Таблиця 5.28 – Вміст VEGF-1 (пг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від тютюнопаління та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Тютюнопаління	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Ні (n=145)	29,85 [14,82; 91,50]	92,38 [34,40; 136,74]*	38,10 [18,14; 120,40]
Так (n=12)	9,56 [5,36; 41,90]	110,03 [21,38; 184,50]	41,06 [5,36; 179,00]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: * – $p < 0,05$.			

Значення VEGF-1 у хворих без тютюнопаління достовірно відрізнялися залежно від кардіоваскулярних подій за період спостереження ($p < 0,05$), що, враховуючи переважну кількість пацієнтів без тютюнопаління в анамнезі серед обстежених хворих, є наслідком відмінностей значень VEGF-1 усіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій. У хворих із тютюнопалінням в анамнезі різниці значень VEGF-1 залежно від кардіоваскулярних подій не виявлено ($p > 0,05$).

Таким чином, значення рівня VEGF-1 у хворих на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями були достовірно вищими порівняно з хворими без кардіоваскулярних подій. Статистичних відмінностей рівня VEGF-1 від статі пацієнтів, призначення антрациклінів, наявності дисліпідемії, цукрового діабету, ІМТ, тютюнопаління не виявлено. Визначено, що хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій за період спостереження та з

кардіоваскулярними подіями мають розбіжності значень VEGF-1 залежно від наявності артеріальної гіпертензії та від кумулятивної дози антрациклінів.

5.4 Взаємозв'язок між вмістом інтерлейкіну-6 та кардіоваскулярним ризиком у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії

Наступним етапом було визначення діагностичної та прогностичної цінності маркерів запалення, з метою чого проведений аналіз рівня інтерлейкіну-6 у хворих на ХЛЛ у ремісії залежно від виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження. Значення рівня інтерлейкіну-6 у хворих із кардіоваскулярними подіями (1,56 [0,98; 3,11] пг/мл) були дещо вищими порівняно з хворими без кардіоваскулярних подій (1,11 [0,60; 2,34] пг/мл), але достовірної різниці досягнуто не було (рис. 5.4).

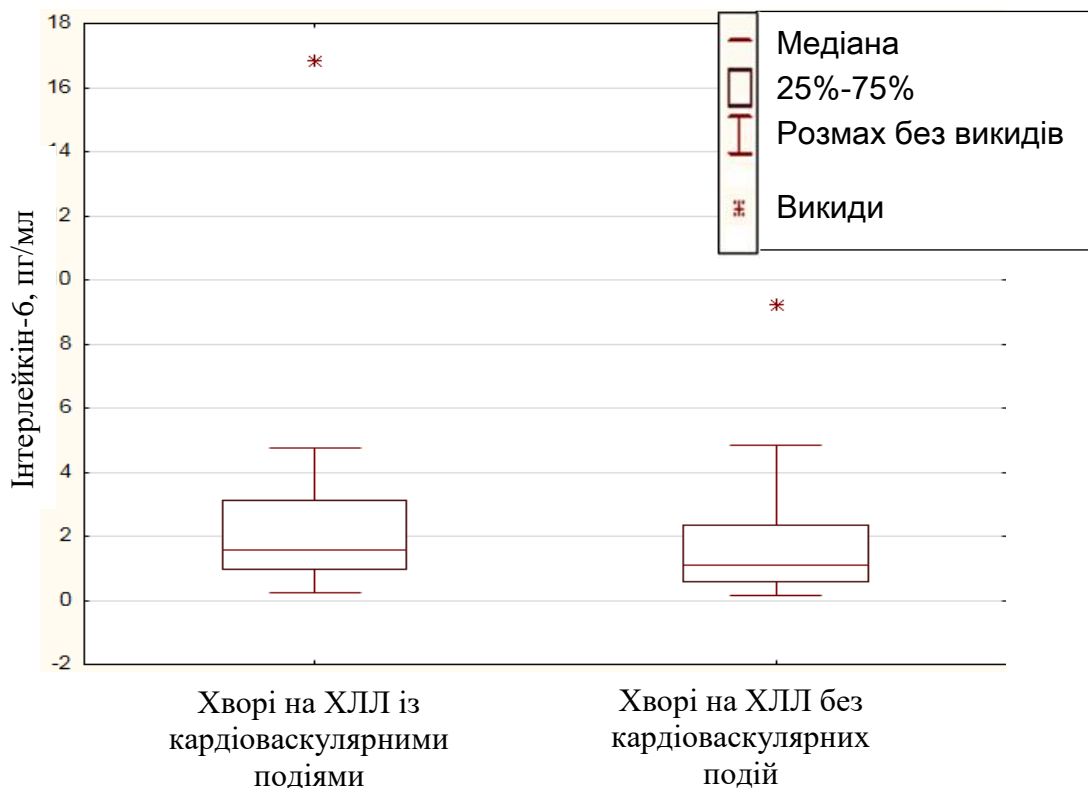


Рисунок 5.4 – Значення інтерлейкіну-6 у хворих на ХЛЛ залежно від виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження

Було проаналізовано вплив інтерлейкіну-6 на виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ залежно від статі, віку, перенесеної хіміотерапії та традиційних факторів ризику виникнення серцево-судинних захворювань.

У табл. 5.29 наведені дані щодо вмісту циркулюючого інтерлейкіну-6 у хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій у порівнянні з таким у хворих із кардіоваскулярними подіями залежно від гендерних особливостей.

Встановлено, що значення інтерлейкіну-6 у всіх обстежених чоловіків із ХЛЛ статистично не відрізнялося від усіх обстежених жінок із ХЛЛ ($p > 0,05$), хоча й визначали тенденцію до більших значень рівня інтерлейкіну-6 у чоловіків. При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження і з кардіоваскулярними подіями статистичних відмінностей залежно від статі пацієнтів не виявлено.

Таблиця 5.29 – Вміст інтерлейкіну-6 (пг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від статі та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Стать	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Чоловіки (n=85)	1,70 [0,56; 2,44]	2,00 [0,68; 2,98]	1,73 [0,64; 2,56]
Жінки (n=72)	1,09 [0,65; 2,13]	1,44 [1,00; 3,11]	1,17 [0,76; 2,34]

Рівень інтерлейкіну-6 у чоловіків без кардіоваскулярних подій практично не відрізнявся від чоловіків із кардіоваскулярними подіями за період спостереження ($p > 0,05$). Не було також виявлено різниці між

жінками без кардіоваскулярних подій та жінками з кардіоваскулярними подіями ($p > 0,05$).

Не виявлено статистично значущих відмінностей рівня інтерлейкіну-6 різних вікових груп у хворих на ХЛЛ загалом, хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій та хворих із кардіоваскулярними подіями, що виникли за період спостереження (табл. 5.30).

Таблиця 5.30 – Вміст інтерлейкіну-6 (пг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від віку та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Вік	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Молодші 45 років (n=7)	0,76 [0,38; 2,22]	2,79 [1,12; 4,46]	1,12 [0,76; 2,20]
45-55 років (n=33)	1,05 [0,49; 1,61]	2,10 [1,00; 3,12]	1,09 [0,56; 2,20]
56 років і старші (n=117)	1,52 [0,66; 2,41]	1,43 [0,98; 2,98]	1,43 [0,68; 2,48]

Серед пацієнтів усіх вікових груп не досягнуто відмінностей рівня інтерлейкіну-6 залежно від виникнення кардіоваскулярних подій.

Представлені дані щодо вмісту циркулюючого інтерлейкіну-6 у хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій у порівнянні з таким у хворих із кардіоваскулярними подіями залежно від перенесеної хіміотерапії. Значення інтерлейкіну-6 у хворих на ХЛЛ після хіміотерапії з антрациклінами статистично не відрізнялося від хворих на ХЛЛ після хіміотерапії без антрациклінів ($p > 0,05$). У хворих без кардіоваскулярних подій і з кардіоваскулярними подіями за період спостереження

статистичних відмінностей залежно від включення антрациклінів до складу хіміотерапії не виявлено (табл. 5.31).

Таблиця 5.31 – Вміст інтерлейкіну-6 (пг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від проведеної хіміотерапії та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Хіміотерапія	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Без антрациклінів (n=104)	1,10 [0,58; 2,21]	1,43 [0,76; 2,98]	1,20 [0,64; 2,34]
З антрациклінами (n=53)	1,23 [0,67; 2,44]	2,00 [1,00; 3,15]	1,50 [1,00; 2,60]

Не відрізнялися значення рівня інтерлейкіну-6 у хворих на ХЛЛ після хіміотерапії без включення антрациклінів та без кардіоваскулярних подій від хворих на ХЛЛ після хіміотерапії без включення антрациклінів із кардіоваскулярними подіями ($p > 0,05$). Не виявлено статистичної відмінності при порівнянні значень інтерлейкіну-6 у хворих на ХЛЛ після хіміотерапії з включенням антрациклінів без кардіоваскулярних подій від хворих на ХЛЛ після хіміотерапії з включенням антрациклінів із кардіоваскулярними подіями ($p > 0,05$).

У хворих на ХЛЛ після хіміотерапії з включеннями антрациклінів не виявлено статистичних відмінностей значень інтерлейкіну-6 залежно від виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження як при кумулятивній дозі антрациклінів 200 мг/м² або менше ($p > 0,05$), так і при кумулятивній дозі від 201 мг/м² до 325 мг/м² ($p > 0,05$). Серед хворих на ХЛЛ загалом, у підгрупі хворих із кардіоваскулярними подіями і хворими без

кардіоваскулярних подій, за період спостереження не виявлено статистичної різниці залежно від кумулятивної дози антрациклінів ($p > 0,05$) (табл. 5.32).

Таблиця 5.32 – Вміст інтерлейкіну-6 (пг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від кумулятивної дози антрациклінів та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Кумулятивна доза антрациклінів	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
≤200 мг/м ² (n=36)	1,16 [0,83; 2,44]	2,00 [1,00; 2,60]	1,43 [1,00; 2,56]
201-325 мг/м ² (n=17)	1,43 [0,67; 2,45]	1,75 [0,87; 3,57]	1,50 [0,68; 3,34]

Наведені дані щодо вмісту циркулюючого інтерлейкіну-6 у хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій у порівнянні з таким у хворих із кардіоваскулярними подіями залежно від традиційних факторів ризику виникнення кардіоваскулярних захворювань.

Визначено, що рівень інтерлейкіну-6 у всіх обстежених хворих із ХЛЛ без артеріальної гіпертензії статистично не відрізнявся від усіх хворих із ХЛЛ з артеріальною гіпертензією ($p > 0,05$).

При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження та з кардіоваскулярними подіями статистичних відмінностей в залежності від наявності артеріальної гіпертензії також не виявлено ($p > 0,05$). Не досягнуто достовірної різниці між значеннями рівня інтерлейкіну-6 у хворих без артеріальної гіпертензії та без кардіоваскулярних подій за період спостереження і хворих без артеріальної гіпертензії з кардіоваскулярними подіями ($p > 0,05$). Також статистично не відрізнялися значення інтерлейкіну-6 у хворих із артеріальною гіпертензією

без кардіоваскулярних подій від хворих з артеріальною гіпертензією та з кардіоваскулярними подіями ($p > 0,05$) (табл. 5.33).

Таблиця 5.33 – Вміст інтерлейкіну-6 (пг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від наявності артеріальної гіпертензії та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Артеріальна гіпертензія	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Без артеріальної гіпертензії (n=129)	1,22 [0,67; 2,34]	2,12 [1,06; 3,11]	1,53 [0,73; 2,47]
З артеріальною гіпертензією (n=28)	0,86 [0,45; 1,65]	1,22 [0,66; 2,80]	1,09 [0,64; 2,00]

Рівень інтерлейкіну-6 у всіх обстежених хворих із ХЛЛ без дисліпідемії статистично не відрізнявся від усіх обстежених хворих із ХЛЛ з дисліпідемією ($p > 0,05$). У хворих без кардіоваскулярних подій і з кардіоваскулярними подіями за період спостереження статистичних відмінностей залежно від наявності дисліпідемії також не виявлено ($p > 0,05$) (табл. 5.34).

Таблиця 5.34 – Вміст інтерлейкіну-6 (пг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від наявності дисліпідемії та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Дисліпідемія	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Без дисліпідемії (n=76)	1,11 [0,60; 2,34]	2,34 [1,09; 3,12]	1,43 [0,67; 2,45]
З дисліпідемією (n=81)	1,34 [0,67; 2,27]	1,2 [0,68; 2,00]	1,20 [0,67; 2,21]

Достовірних відмінностей між рівнем інтерлейкіну-6 у хворих без дисліпідемії та без кардіоваскулярних подій за період спостереження від хворих без дисліпідемії з кардіоваскулярними подіями не виявлено ($p>0,05$). Значення рівня інтерлейкіну-6 у хворих із дисліпідемією без кардіоваскулярних подій і хворих із дисліпідемією з кардіоваскулярними подіями статистично не відрізнялися ($p>0,05$).

Визначено, що значення інтерлейкіну-6 у всіх обстежених хворих із ХЛЛ без цукрового діабету достовірно не відрізнялося від усіх обстежених хворих із ХЛЛ з цукровим діабетом ($p>0,05$). При аналізі окремо хворих із кардіоваскулярними подіями за період спостереження статистичних відмінностей залежно від наявності цукрового діабету також не виявлено ($p>0,05$). У хворих із кардіоваскулярними подіями та з цукровим діабетом виявлено більш високі значення інтерлейкіну-6 в порівнянні з хворими з кардіоваскулярними подіями та без цукрового діабету, але достовірних значень не досягнуто ($p>0,05$) (табл. 5.35).

Таблиця 5.35 – Вміст інтерлейкіну-6 (пг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від наявності цукрового діабету та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Цукровий діабет	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Без цукрового діабету (n=151)	1,14 [0,65; 2,34]	1,43 [0,98; 2,98]	1,28 [0,67; 2,43]
З цукровим діабетом (n=6)	0,51 [0,37; 0,64]	3,38 [2,63; 10,42]	2,63 [0,64; 3,98]

Значення рівня інтерлейкіну-6 у хворих без цукрового діабету та без кардіоваскулярних подій за період спостереження та хворих без цукрового

діабету з кардіоваскулярними подіями за період спостереження статистично не відрізнялись ($p > 0,05$). У хворих із цукровим діабетом також не виявлено статистичної відмінності рівнів інтерлейкіну-6 залежно від виникнення кардіоваскулярних подій за період спостереження ($p > 0,05$).

Відмінності значення інтерлейкіну-6 між іншими підгрупами хворих із ХЛЛ залежно від ІМТ були статистично несуттєвими. При аналізі підгрупи хворих із ІМТ 31 і більше виявлені статистичні відмінності значень інтерлейкіну-6 залежно від виникнення кардіоваскулярних подій за період спостереження ($p < 0,05$). Рівень інтерлейкіну-6 статистично не відрізнявся залежно від виникнення кардіоваскулярних подій у підгрупі з ІМТ від 28 до 30,9 ($p > 0,05$) і підгрупі з ІМТ менше 28 ($p > 0,05$) (табл. 5.36).

Таблиця 5.36 – Вміст інтерлейкіну-6 (пг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від ІМТ та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Ме [$Q_{25}; Q_{75}$]

ІМТ	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
<28 (n=92)	1,65 [0,76; 2,40]	2,00 [0,98; 3,12]	1,76 [0,76; 2,56]
28-30,9 (n=45)	0,81 [0,45; 2,15]	1,09 [0,56; 2,12]	1,00 [0,45; 2,12]
≥ 31 (n=20)	1,08 [0,67; 1,60]	2,63 [1,52; 3,20]*	1,33 [0,88; 2,63]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: * – $p < 0,05$.			

Встановлено, що значення інтерлейкіну-6 у всіх обстежених хворих із ХЛЛ без тютюнопаління статистично не відрізнялися від усіх обстежених хворих із ХЛЛ з тютюнопалінням ($p > 0,05$). Також не виявлено статистичної різниці між хворими без кардіоваскулярних подій і з кардіоваскулярними подіями за період спостереження залежно від тютюнопаління (табл. 5.37).

Таблиця 5.37 – Вміст інтерлейкіну-6 (пг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від тютюнопаління та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Тютюнопаління	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Ні (n=145)	1,12 [0,65; 2,21]	1,78 [1,00; 3,12] *	1,375 [0,68; 2,45]
Так (n=12)	0,56 [0,34; 3,12]	1,43 [0,56; 2,20]	1,21 [0,51; 2,66]
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: * – p<0,05.			

Виявлені достовірні відмінності значень рівня інтерлейкіну-6 у хворих без тютюнопаління залежно від кардіоваскулярних подій за період спостереження (p<0,05), що, враховуючи переважну кількість пацієнтів без тютюнопаління в анамнезі серед обстежених хворих, є наслідком відмінностей значень інтерлейкіну-6 усіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій. У хворих із тютюнопалінням у анамнезі різниці значень інтерлейкіну-6 залежно від кардіоваскулярних подій не виявлено (p>0,05).

Значення рівня інтерлейкіну-6 у хворих на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями статистично не відрізнялися від значень у хворих без кардіоваскулярних подій. Статистичних відмінностей рівня інтерлейкіну-6 від статі, віку пацієнтів, призначення антрациклінів, кумулятивної дози антрациклінів, наявності артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, тютюнопаління не виявлено. Визначено, що хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій за період спостереження та з кардіоваскулярними подіями мають несуттєві розбіжності значень інтерлейкіну-6 залежно від наявності цукрового діабету, ІМТ у хворих без кардіоваскулярних подій.

5.5 Взаємозв'язок між вмістом sCD40L та кардіоваскулярним ризиком у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії

З метою з'ясування діагностичної та прогностичної цінності маркерів запалення проведений аналіз рівня sCD40L у хворих на ХЛЛ в ремісії залежно від виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження.

Визначено, що значення sCD40L у хворих із кардіоваскулярними подіями (3,00 [2,18; 5,80] нг/мл) статистично не відрізняються від хворих без кардіоваскулярних подій (3,10 [1,10; 4,50] нг/мл) ($p > 0,05$) (рис. 5.5).

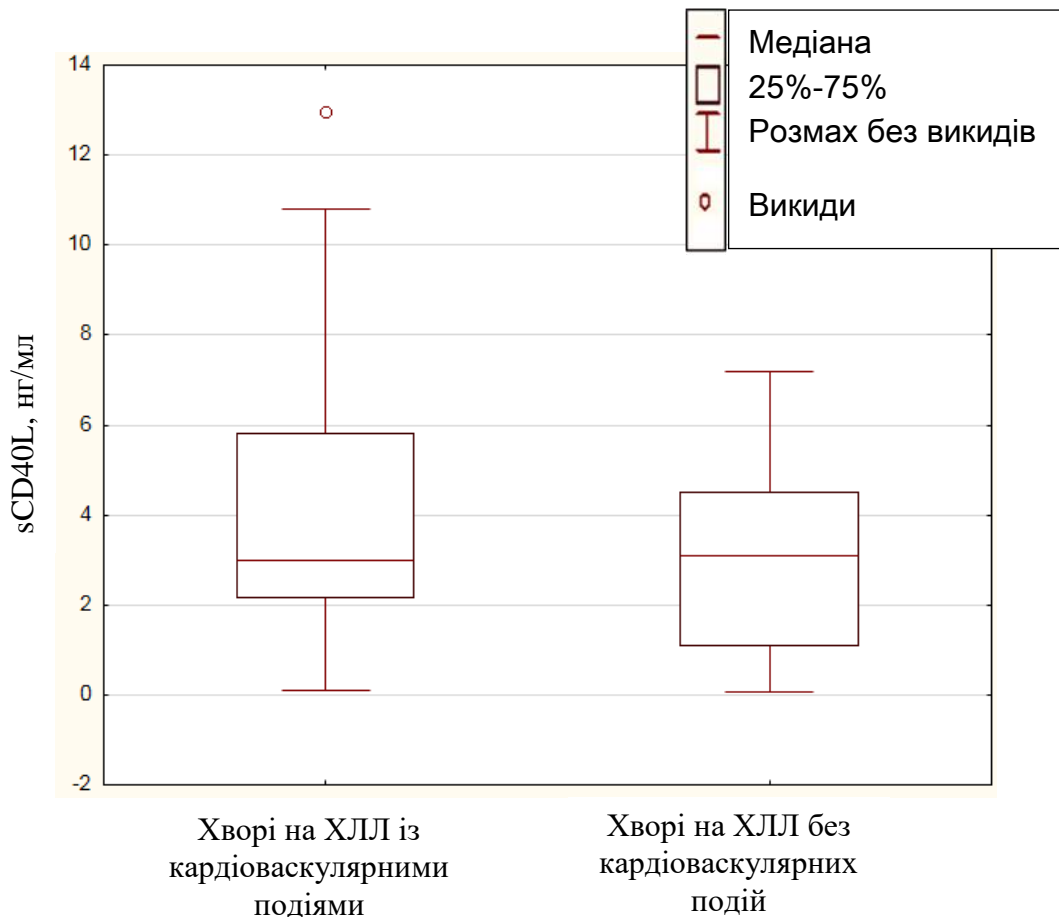


Рисунок 5.5 – Значення sCD40L у хворих на ХЛЛ залежно від виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження

Проведений аналіз впливу sCD40L на виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ залежно від статі, віку, перенесеної хіміотерапії та традиційних факторів ризику виникнення серцево-судинних захворювань.

Представлені дані щодо вмісту циркулюючого sCD40L у хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій у порівнянні з таким у хворих із кардіоваскулярними подіями залежно від статі (табл. 5.38).

Таблиця 5.38 – Вміст sCD40L (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від статі та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Стать	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Чоловіки (n=85)	3,90 [1,76; 4,80]	2,88 [2,15; 6,00]	3,85 [2,13; 5,00]
Жінки (n=72)	2,40 [0,95; 3,60]	3,20 [2,20; 4,80]*	2,60 [1,10; 4,00]
Примітка. Достовірність відмінностей із показниками чоловіків: * – p<0,05.			

Значення sCD40L у всіх обстежених чоловіків із ХЛЛ були дещо вищими порівняно з усіма обстеженими жінками з ХЛЛ переважно за рахунок більш високих значень у чоловіків у підгрупі без кардіоваскулярних подій (p<0,05). Аналіз хворих із кардіоваскулярними подіями статистичних відмінностей в залежності від статі пацієнтів не виявив.

Значення sCD40L у чоловіків без кардіоваскулярних подій достовірно не відрізнялися від чоловіків із кардіоваскулярними подіями (p>0,05). Виявлені статистичні розбіжності в рівні sCD40L при порівнянні жінок без кардіоваскулярних подій із жінками з кардіоваскулярними подіями (p<0,05), що може бути наслідком відмінностей значень sCD40L усіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій.

Не виявлено достовірних відмінностей рівня sCD40L різних вікових груп у хворих на ХЛЛ загалом. Хворі віком молодші 45 років із кардіоваскулярними подіями не мали статистично вищих значень у порівнянні з хворими віком 56 років і старших з кардіоваскулярними подіями. Статистично не відрізнялися значення рівня sCD40L хворих усіх вікових груп залежно від виникнення кардіоваскулярних подій за період спостереження (табл. 5.39).

Таблиця 5.39 – вміст sCD40L (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від віку та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Вік	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Молодші 45 років (n=7)	1,00 [0,90; 3,90]	6,66 [6,52; 6,80]	3,90 [0,90; 6,52]
45-55 років (n=33)	2,70 [1,15; 4,75]	3,82 [2,40; 6,80]	3,00 [2,15; 4,80]
56 років і старші (n=117)	3,18 [1,20; 4,20]	2,88 [1,66; 4,80]	3,00 [1,66; 4,50]

У табл. 5.40 наведені дані щодо вмісту циркулюючого sCD40L у хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій у порівнянні з таким у хворих із кардіоваскулярними подіями залежно від перенесеної хіміотерапії.

Таблиця 5.40 – Вміст sCD40L (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від проведеної хіміотерапії та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Хіміотерапія	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Без антрациклінів (n=104)	2,95 [1,10; 4,45]	3,60 [2,30; 5,30]	3,05 [1,16; 4,50]
З антрациклінами (n=53)	3,80 [1,80; 4,70]	2,80 [1,83; 5,90]	3,00 [1,80; 4,90]

Рівні sCD40L у хворих на ХЛЛ після хіміотерапії з антрациклінами та без застосування антрациклінів статистично не відрізнялися ($p > 0,05$). При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження та з кардіоваскулярними подіями статистичних відмінностей залежно від включення антрациклінів до складу хіміотерапії також не виявлено.

Значення рівня sCD40L у хворих на ХЛЛ після хіміотерапії без включення антрациклінів та без кардіоваскулярних подій за період спостереження не відрізнялися від хворих на ХЛЛ після хіміотерапії без включення антрациклінів із кардіоваскулярними подіями за період спостереження ($p > 0,05$). Статистичної відмінності при порівнянні значень sCD40L у хворих на ХЛЛ після хіміотерапії з включенням антрациклінів без кардіоваскулярних подій від хворих на ХЛЛ після хіміотерапії з включенням антрациклінів із кардіоваскулярними подіями не виявлено ($p > 0,05$).

У хворих після хіміотерапії з включеннями антрациклінів значення sCD40L статистично не відрізнялися залежно від виникнення кардіоваскулярних подій при кумулятивній дозі антрациклінів 200 мг/м² або менше ($p > 0,05$). У хворих, які отримували антрацикліни в дозі від 201 мг/м²

до 325 мг/м², статистично значущих відмінностей також не виявлено ($p>0,05$). Серед хворих на ХЛЛ загалом, у підгрупі хворих із кардіоваскулярними подіями і хворих без кардіоваскулярних подій, не виявлено достовірної різниці залежно від кумулятивної дози антрациклінів ($p>0,05$) (табл. 5.41).

Таблиця 5.41 – Вміст sCD40L (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від кумулятивної дози антрациклінів та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Кумулятивна доза антрациклінів	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
≤200 мг/м ² (n=36)	3,80 [1,80; 3,92]	2,80 [1,52; 4,20]	3,00 [1,66; 4,00]
201-325 мг/м ² (n=17)	3,85 [1,90; 4,80]	3,82 [2,20; 6,74]	3,82 [2,20; 6,52]

Наведені дані щодо вмісту циркулюючого sCD40L у хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій у порівнянні з таким у хворих із кардіоваскулярними подіями залежно від традиційних факторів ризику виникнення кардіоваскулярних захворювань.

Значення sCD40L у всіх обстежених хворих із ХЛЛ без артеріальної гіпертензії були практично на рівні всіх обстежених хворих із ХЛЛ з артеріальною гіпертензією ($p>0,05$). При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій та з кардіоваскулярними подіями статистичних відмінностей залежно від наявності артеріальної гіпертензії не виявлено.

Достовірно відрізнялися значення рівня sCD40L у хворих без артеріальної гіпертензії та без кардіоваскулярних подій за період спостереження від хворих без артеріальної гіпертензії з кардіоваскулярними

подіями за період спостереження ($p > 0,05$). Значення рівня sCD40L у хворих з артеріальною гіпертензією без кардіоваскулярних подій і хворих з артеріальною гіпертензією з кардіоваскулярними подіями достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$) (табл. 5.42).

Таблиця 5.42 – Вміст sCD40L (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від наявності артеріальної гіпертензії та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Артеріальна гіпертензія	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Без артеріальної гіпертензії (n=129)	3,00 [1,10; 4,20]	3,19 [2,20; 6,06]	3,09 [1,60; 4,50]
З артеріальною гіпертензією (n=28)	3,56 [1,43; 4,85]	3,40 [1,83; 4,80]	3,50 [1,71; 4,80]

У всіх обстежених хворих із ХЛЛ без дисліпідемії значення sCD40L статистично не відрізнялися від усіх обстежених хворих із ХЛЛ з дисліпідемією ($p > 0,05$) (табл. 5.43).

Таблиця 5.43 – Вміст sCD40L (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від наявності дисліпідемії та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Дисліпідемія	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Без дисліпідемії (n=76)	3,10 [0,90; 3,50]	4,20 [3,40; 6,12]*	3,52 [1,66; 4,80]
З дисліпідемією (n=81)	3,10 [2,15; 4,20]	2,30 [0,90; 3,00]#	2,60 [1,76; 3,90]

Примітка 1. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій: * – $p < 0,05$.

Примітка 2. Достовірність відмінностей із показниками пацієнтів без дисліпідемії: # – $p < 0,05$.

За рівнем sCD40L хворі без дисліпідемії та без кардіоваскулярних подій за період спостереження суттєво відрізнялися від хворих без дисліпідемії з кардіоваскулярними подіями ($p < 0,05$). У хворих із дисліпідемією без кардіоваскулярних подій не виявлено розбіжностей у рівні sCD40L з хворими з дисліпідемією і з кардіоваскулярними подіями ($p > 0,05$).

Визначено, що значення sCD40L у всіх обстежених хворих із ХЛЛ без цукрового діабету достовірно не відрізнялося від усіх хворих із ХЛЛ з цукровим діабетом ($p > 0,05$). При аналізі окремо хворих із кардіоваскулярними подіями за період спостереження статистичних відмінностей залежно від наявності цукрового діабету також не виявлено ($p > 0,05$). Порівняння значень sCD40L у хворих без кардіоваскулярних подій не проводили у зв'язку з недостатньою кількістю пацієнтів із цукровим діабетом у цій групі (табл. 5.44).

Таблиця 5.44 – Вміст sCD40L (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від наявності цукрового діабету та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Цукровий діабет	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Без цукрового діабету (n=151)	3,13 [1,12; 4,50]	3,00 [2,20; 5,46]	3,05 [1,70; 4,70]
З цукровим діабетом (n=6)	4,92 [2,81; 6,29]	4,82 [1,88; 10,25]	4,60 [1,80; 8,10]

Значення рівня sCD40L у хворих без цукрового діабету та з кардіоваскулярними подіями за період спостереження були дещо вищими порівняно з хворими без цукрового діабету та без кардіоваскулярних подій, але статистичної різниці не досягнуто ($p > 0,05$).

У пацієнтів без кардіоваскулярних подій рівень sCD40L був дещо вищим у хворих із ІМТ 31 і більше порівняно з хворими з ІМТ від 28 до 30,9, але статистична значущість не досягнута ($p>0,05$). Відмінності значення sCD40L між іншими підгрупами хворих із ХЛЛ залежно від ІМТ були статистично несуттєвими (табл. 5.45).

Таблиця 5.45 – Вміст sCD40L (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від ІМТ та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

ІМТ	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
<28 (n=92)	3,00 [1,10; 4,00]	3,41 [2,20; 5,80]	3,0 [1,54; 4,80]
28-30,9 (n=45)	3,71 [1,10; 4,70]	3,90 [2,63; 6,77]	3,71 [2,10; 5,50]
≥31 (n=20)	2,90 [2,30; 3,55]	2,05 [1,50; 3,20]	2,50 [1,70; 3,30]

При аналізі підгрупи хворих з ІМТ менше 28 не було виявлено статистичних відмінностей значень sCD40L залежно від виникнення кардіоваскулярних подій за період спостереження ($p>0,05$). Рівень sCD40L статистично не відрізнявся залежно від виникнення кардіоваскулярних подій у підгрупі пацієнтів із ІМТ від 28 до 30,9 ($p>0,05$) і підгрупі з ІМТ більше 31 ($p>0,05$).

Встановлено, що значення sCD40L у всіх обстежених хворих із ХЛЛ без тютюнопаління практично не відрізнялися від усіх обстежених хворих із ХЛЛ з тютюнопалінням ($p>0,05$). При аналізі хворих без кардіоваскулярних подій і з кардіоваскулярними подіями за період спостереження статистичних відмінностей залежно від наявності тютюнопаління в анамнезі також не виявлено.

Визначено, що рівень sCD40L у хворих без тютюнопаління достовірно не розрізнявся залежно від кардіоваскулярних подій за період

спостереження ($p > 0,05$). У хворих із тютюнопалінням в анамнезі різниці значень sCD40L залежно від кардіоваскулярних подій не виявлено ($p > 0,05$) (табл. 5.46).

Таблиця 5.46 – Вміст sCD40L (нг/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від тютюнопаління та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Тютюнопаління	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Ні (n=145)	3,13 [1,11; 4,50]	3,20 [2,20; 5,80]	3,16 [1,70; 4,70]
Так (n=12)	1,76 [1,10; 3,90]	2,20 [1,50; 5,12]	2,17 [1,50; 3,90]

Таким чином, значення sCD40L у хворих на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями достовірно не відрізнялися від значень у хворих без кардіоваскулярних подій. Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій і з кардіоваскулярними подіями за період спостереження мають розбіжності рівнів sCD40L залежно від статі. Достовірних відмінностей рівня sCD40L від віку, призначення антрациклінів, кумулятивної дози антрациклінів, наявності дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, тютюнопаління не виявлено.

5.6 Взаємозв'язок між вмістом NT-pro-BNP та кардіоваскулярним ризиком у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії

Наступним етапом дослідження було з'ясування діагностичної та прогностичної цінності маркерів міокардіального стресу у виникненні кардіоваскулярних подій, для чого проведений аналіз рівня NT-pro-BNP у

хворих з ремісією ХЛЛ залежно від виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження. Встановлено, що рівень NT-pro-BNP у хворих із кардіоваскулярними подіями (14,56 [11,36; 18,80] фмоль/мл) достовірно не відрізнявся від хворих без кардіоваскулярних подій (15,70 [10,80; 21,50] фмоль/мл) (рис. 5.6).

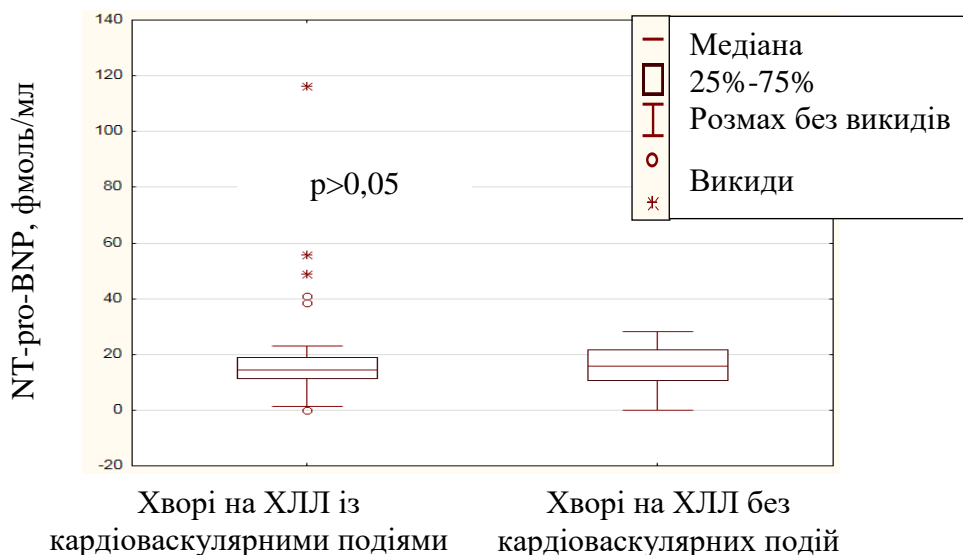


Рисунок 5.6 – Значення NT-pro-BNP у хворих на ХЛЛ залежно від виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження

Проведений аналіз впливу NT-pro-BNP на виникнення кардіоваскулярних подій у хворих після досягнення відповіді на лікування ХЛЛ залежно від статі, віку, перенесеної хіміотерапії та традиційних факторів ризику виникнення серцево-судинних захворювань. У табл. 5.46 наведено дані щодо вмісту циркулюючого NT-pro-BNP у хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій у порівнянні з таким у хворих із кардіоваскулярними подіями залежно від гендерних особливостей.

Встановлено, що значення NT-pro-BNP у всіх обстежених чоловіків із ХЛЛ статистично не відрізнялося від усіх обстежених жінок із ХЛЛ ($p > 0,05$). При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період

спостереження та з кардіоваскулярними подіями статистичних відмінностей в залежності від статі пацієнтів не виявлено (табл. 5.47).

Таблиця 5.47 – Вміст NT-pro-BNP (фмоль/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від статі та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Стать	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Чоловіки (n=85)	17,20 [12,11; 21,50]	14,62 [12,08; 19,47]	15,70 [12,10; 21,10]
Жінки (n=72)	13,44 [6,87; 20,44]	13,99 [10,33; 18,40]	13,80 [9,89; 19,70]

Значення рівня NT-pro-BNP у чоловіків без кардіоваскулярних подій і чоловіків із кардіоваскулярними подіями за період спостереження були майже на одному рівні ($p > 0,05$). Також не виявлено розбіжностей у рівні NT-pro-BNP у жінок без кардіоваскулярних подій і жінок із кардіоваскулярними подіями ($p > 0,05$).

Не виявлено значущих відмінностей рівня NT-pro-BNP в різних вікових групах хворих на ХЛЛ загалом, хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій та хворих із кардіоваскулярними подіями. Вірогідно не відрізнялися значення рівня NT-pro-BNP хворих всіх вікових груп залежно від кардіоваскулярних подій (табл. 5.48).

Наведені дані щодо вмісту циркулюючого NT-pro-BNP у хворих після досягнення ремісії ХЛЛ без кардіоваскулярних подій у порівнянні з таким у хворих із кардіоваскулярними подіями залежно від перенесеної хіміотерапії (табл. 5.49).

Таблиця 5.48 – Вміст NT-pro-BNP (фмоль/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від віку та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Вік	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Молодші 45 років (n=7)	18,60 [10,72; 21,90]	7,75 [1,29; 14,22]	15,31 [5,04; 20,80]
45-55 років (n=33)	11,70 [2,43; 17,20]	16,40 [14,62; 17,40]	14,71 [11,70; 17,40]
56 років і старші (n=117)	16,25 [12,10; 21,58]	14,00 [10,44; 19,47]	14,63 [10,85; 21,16]

Встановлено, що значення NT-pro-BNP у хворих на ХЛЛ після хіміотерапії з антрациклінами не відрізнялося від значень у хворих на ХЛЛ після хіміотерапії без застосування антрациклінів ($p > 0,05$). При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження і з кардіоваскулярними подіями статистичних відмінностей залежно від включення антрациклінів до складу хіміотерапії також не виявлено.

Таблиця 5.49 – Вміст NT-pro-BNP (фмоль/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від проведеної хіміотерапії та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Хіміотерапія	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Без антрациклінів (n=104)	15,20 [10,40; 21,54]	15,80 [12,52; 19,47]	15,55 [12,08; 21,10]
З антрациклінами (n=53)	16,40 [10,90; 20,80]	14,01 [10,22; 17,40]	14,11 [10,44; 19,87]

Значення рівня NT-pro-BNP у хворих на ХЛЛ після хіміотерапії без включення антрациклінів та без кардіоваскулярних подій і хворих на ХЛЛ після хіміотерапії без включення антрациклінів із кардіоваскулярними подіями практично не відрізнялися ($p>0,05$). Відмінності при порівнянні значень NT-pro-BNP у хворих на ХЛЛ після хіміотерапії з включенням антрациклінів без кардіоваскулярних подій від хворих на ХЛЛ після хіміотерапії з включенням антрациклінів із кардіоваскулярними подіями також не знайдено ($p>0,05$).

У хворих на ХЛЛ після хіміотерапії з антрациклінами значення NT-pro-BNP статистично не відрізнялися залежно від виникнення кардіоваскулярних подій як при кумулятивній дозі антрациклінів 200 мг/м^2 або менше ($p>0,05$), так і хворих, які отримували антрацикліни в дозі від 201 мг/м^2 до 325 мг/м^2 ($p>0,05$) (табл. 5.50).

Таблиця 5.50 – Вміст NT-pro-BNP (фмоль/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від кумулятивної дози антрациклінів та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [$Q_{25}; Q_{75}$]

Кумулятивна доза антрациклінів	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
$\leq 200 \text{ мг/м}^2$ (n=36)	17,20 [12,11; 20,80]	12,16 [10,22; 19,87]	13,16 [10,45; 20,49]
201-325 мг/м^2 (n=17)	7,27 [1,04; 13,50]	14,22 [13,98; 17,01]	14,20 [9,89; 17,01]

Серед хворих на ХЛЛ загалом, у підгрупі хворих із виниклими кардіоваскулярними подіями за період спостереження і хворих без кардіоваскулярних подій, не виявлено статистичної різниці залежно від кумулятивної дози антрациклінів.

Наведені дані щодо вмісту циркулюючого NT-pro-BNP у хворих після досягнення ремісії ХЛЛ без кардіоваскулярних подій у порівнянні з таким у

хворих із кардіоваскулярними подіями залежно від традиційних факторів ризику виникнення кардіоваскулярних захворювань. Встановлено, що значення NT-pro-BNP у всіх обстежених хворих із ХЛЛ без артеріальної гіпертензії не відрізнялося від усіх хворих із ХЛЛ з артеріальною гіпертензією ($p > 0,05$). При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження та з кардіоваскулярними подіями статистичних відмінностей залежно від наявності артеріальної гіпертензії також не виявлено (табл. 5.51).

Таблиця 5.51 – Вміст NT-pro-BNP (фмоль/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від наявності артеріальної гіпертензії та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Артеріальна гіпертензія	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Без артеріальної гіпертензії (n=129)	14,45 [7,45; 21,22]	14,20 [10,44; 18,00]	14,20 [10,22; 20,18]
З артеріальною гіпертензією (n=28)	17,60 [13,18; 21,70]	14,80 [13,48; 19,87]	15,41 [13,18; 21,70]

Рівень NT-pro-BNP як у хворих без артеріальної гіпертензії та без кардіоваскулярних подій за період спостереження порівняно з хворими без артеріальної гіпертензії з кардіоваскулярними подіями ($p > 0,05$), так і у хворих з артеріальною гіпертензією без кардіоваскулярних подій у порівнянні з хворими з артеріальною гіпертензією та з кардіоваскулярними подіями ($p > 0,05$) достовірно не відрізнявся.

Значення NT-pro-BNP у всіх обстежених хворих із ХЛЛ без дисліпідемії статистично не відрізнялися від усіх обстежених хворих із ХЛЛ з дисліпідемією ($p > 0,05$). У хворих без кардіоваскулярних подій і з

кардіоваскулярними подіями за період спостереження статистичних відмінностей залежно від наявності дисліпідемії не виявлено (табл. 5.52).

Таблиця 5.52 – Вміст NT-pro-BNP (фмоль/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від наявності дисліпідемії та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Дисліпідемія	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Без дисліпідемії (n=76)	16,80 [12,15; 21,58]	14,20 [12,08; 17,15]	14,66 [12,10; 20,53]
З дисліпідемією (n=81)	12,77 [5,04; 18,83]	15,60 [10,06; 21,19]	14,68 [9,89; 19,87]

Достовірно не відрізнялися значення рівня NT-pro-BNP як хворих без дисліпідемії та без кардіоваскулярних подій за період спостереження від хворих без дисліпідемії з кардіоваскулярними подіями за період спостереження ($p > 0,05$), так і хворих із дисліпідемією без кардіоваскулярних подій від хворих із дисліпідемією та з кардіоваскулярними подіями ($p > 0,05$).

Визначено, що значення NT-pro-BNP у всіх обстежених хворих із ХЛЛ без цукрового діабету статистично не відрізнялося від усіх обстежених хворих із ХЛЛ з цукровим діабетом ($p > 0,05$). У хворих без кардіоваскулярних подій і з кардіоваскулярними подіями за період спостереження статистичних відмінностей залежно від наявності цукрового діабету також не виявлено ($p > 0,05$) (табл. 5.53).

При аналізі окремо хворих із кардіоваскулярними подіями за період спостереження статистичних відмінностей залежно від наявності цукрового діабету також не виявлено ($p > 0,05$). Порівняння значень рівня NT-pro-BNP у

хворих без кардіоваскулярних подій не проводили у зв'язку з недостатньою кількістю пацієнтів із цукровим діабетом у цій групі.

Таблиця 5.53 – Вміст NT-pro-BNP (фмоль/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від наявності цукрового діабету та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Цукровий діабет	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Без цукрового діабету (n=151)	15,20 [10,80; 21,50]	14,56 [10,45; 18,80]	14,62 [10,45; 20,44]
З цукровим діабетом (n=6)	16,01 [13,98; 18,10]	15,10 [12,58; 66,28]	16,40 [13,80; 21,10]

Значення NT-pro-BNP залежно від ІМТ статистично не відрізнялися ($p>0,05$). Залежно від виникнення кардіоваскулярних подій також статистично не відрізнявся рівень NT-pro-BNP у підгрупі пацієнтів з ІМТ менше 28 ($p>0,05$), у підгрупі пацієнтів з ІМТ від 28 до 30,9 ($p>0,05$) і підгрупі пацієнтів із ІМТ більше 31 ($p>0,05$) (табл. 5.54).

Таблиця 5.54 – Вміст NT-pro-BNP (фмоль/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від ІМТ та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

ІМТ	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
<28 (n=92)	14,70 [10,90; 21,58]	15,80 [13,25; 19,58]	15,41 [12,15; 20,8]
28-30,9 (n=45)	14,20 [6,44; 21,70]	13,48 [12,08; 17,15]	13,84 [6,65; 21,40]
≥31 (n=20)	17,20 [15,70; 20,18]	10,90 [10,05; 4,01]	13,80 [10,22; 17,20]

Встановлено, що значення NT-pro-BNP у всіх обстежених хворих із ХЛЛ без тютюнопаління статистично не відрізнялися від усіх обстежених хворих із ХЛЛ з тютюнопалінням ($p > 0,05$). Не було статистичної різниці в рівні NT-pro-BNP також між хворими без кардіоваскулярних подій і з кардіоваскулярними подіями за період спостереження залежно від наявності тютюнопаління в анамнезі ($p > 0,05$) (табл. 5.55).

Таблиця 5.55 – Вміст NT-pro-BNP (фмоль/мл) у хворих на ХЛЛ залежно від тютюнопаління та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Тютюнопаління	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n=100)	Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n=57)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)
Ні (n=145)	15,70 [10,80; 21,22]	14,22 [10,45; 19,47]	14,63 [10,62; 20,48]
Так (n=12)	16,24 [10,90; 21,58]	14,71 [12,16; 16,40]	14,71 [11,53; 18,99]

Таким чином, значення рівня NT-pro-BNP у хворих на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями достовірно не відрізнялися від значень у хворих без кардіоваскулярних подій. Достовірних відмінностей рівня NT-pro-BNP залежно від віку, статі, призначення антрациклінів, кумулятивної дози антрациклінів, наявності артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, цукрового діабету, тютюнопаління не виявлено. Отже, рівні галектину-3, VE-кадгерину, VEGF-1 у хворих на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями були статистично вищими порівняно з хворими без кардіоваскулярних подій.

Наявність антрациклінів у лікуванні ХЛЛ супроводжувалося збільшенням галектину-3 та VE-кадгерину. У пацієнтів із кардіоваскулярними подіями виявили більші значення VEGF-1 за умов наявності артеріальної гіпертензії.

Матеріали цього розділу опубліковані в наукових працях [50, 55, 65, 287].

РОЗДІЛ 6
ПОШУК НОВИХ ЕЛЕМЕНТІВ ПРОГНОЗУ
КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ
ЛІМФОЦИТАРНУ ЛЕЙКЕМІЮ В РЕМІСІЇ

На сьогодні все більше значення має використання біологічних маркерів з метою діагностики кардіоваскулярних порушень. Для визначення спроможності біологічних маркерів прогнозувати кардіоваскулярні події у хворих на ХЛЛ в ремісії був проведений ROC-аналіз. Для чисельної оцінки значущості тесту застосовували площу під ROC-кривою – AUC (Area Under Curve). Встановлено, що галектин-3 суттєво пов'язаний з кардіоваскулярними подіями. (рис. 6.1).

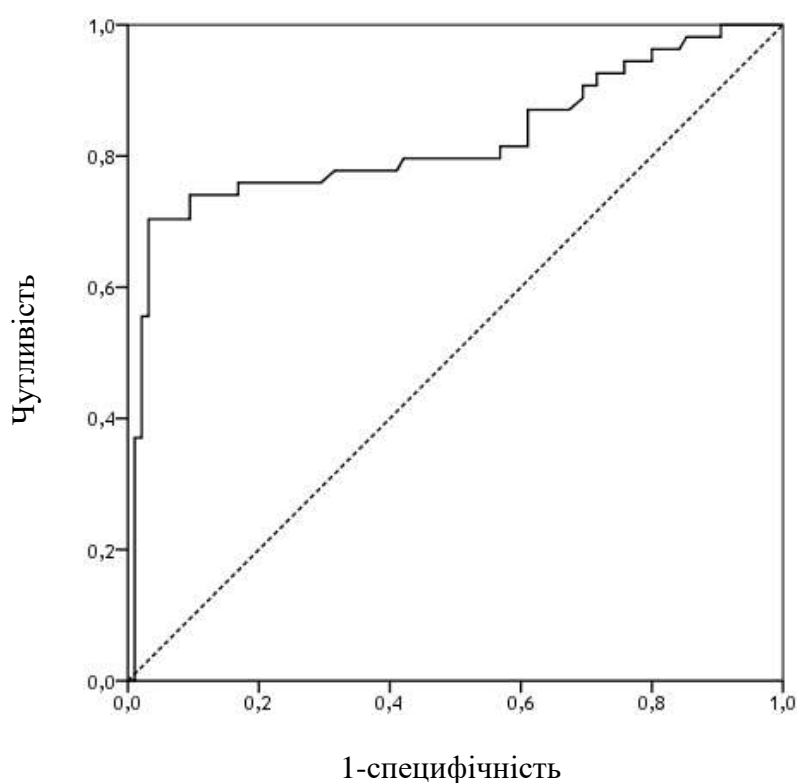


Рисунок 6.1 – ROC-крива застосування галектину-3 для прогнозування кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії

На момент включення в дослідження для галектину-3 на кривій оптимальною точкою поділу є 11,75 нг/мл (AUC ROC = $0,823 \pm 0,041$, $p < 0,001$, чутливість – 70,4%, специфічність – 96,8%).

Для VE-кадгерину точкою поділу була концентрація 0,53 нг/мл (AUC ROC = $0,815 \pm 0,045$, $p < 0,001$; чутливість – 72,6%, специфічність – 95,2%) (рис. 6.2).

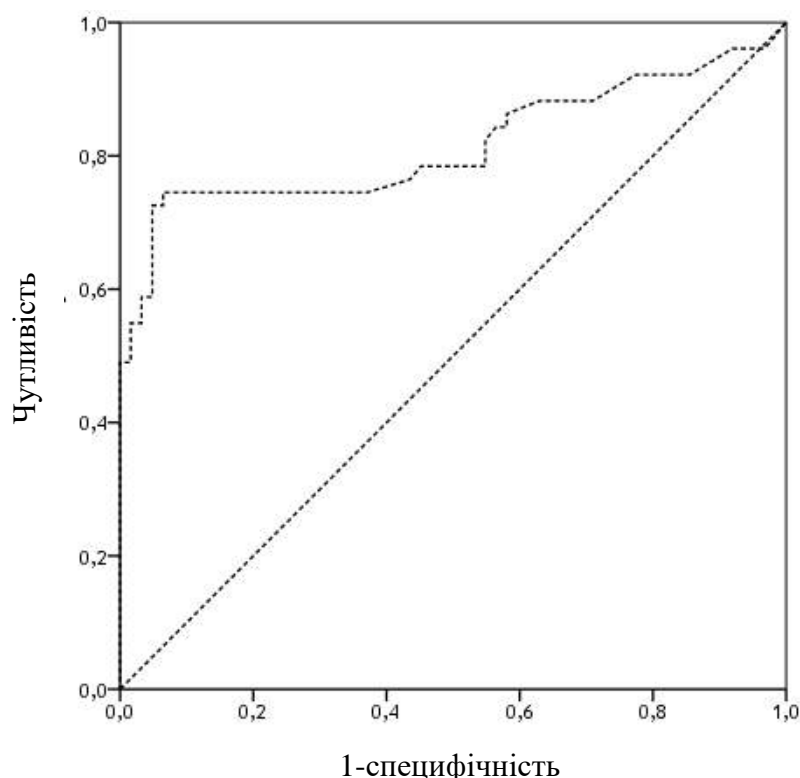


Рисунок 6.2 – ROC-крива застосування VE-кадгерину для прогнозування кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії

Встановлено точку поділу для VEGF-1, яка відповідала його концентрації 40,93 пг/мл (AUC ROC = $0,689 \pm 0,052$, $p < 0,001$; чутливість – 70,5%, специфічність – 69,1%) (рис. 6.3).

Для інтерлейкіну-6, sCD40L і NT-pro-BNP також визначенні точки поділу, але з досить низьким рівнем чутливості та специфічності. Зокрема, для інтерлейкіну-6 точкою поділу була концентрація 1,46 пг/мл (AUC ROC = $0,635 \pm 0,049$, $p = 0,008$; чутливість – 54,5%, специфічність – 55,7%) (рис. 6.4).

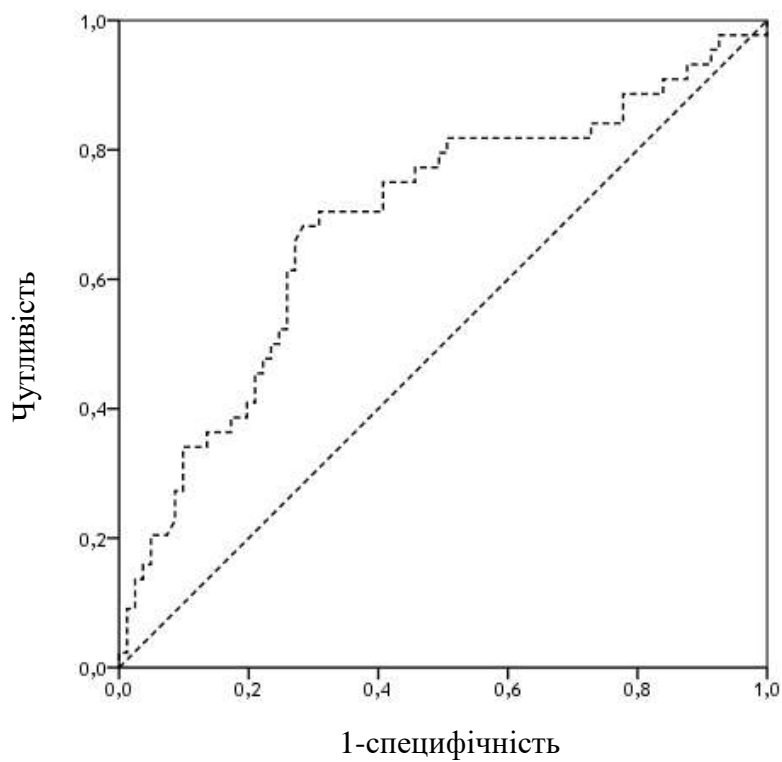


Рисунок 6.3 – ROC-крива застосування VEGF-1 для прогнозування кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії

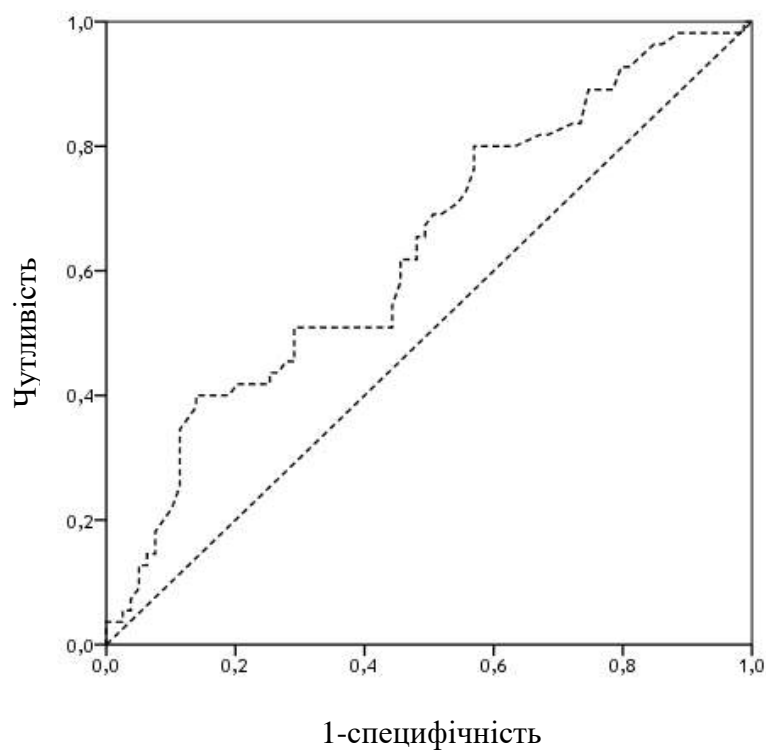


Рисунок 6.4 – ROC-крива застосування інтерлейкіну-6 для прогнозування кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії

Точкою поділу для sCD40L була концентрація 3,81 нг/мл (AUC ROC = $0,585 \pm 0,050$, $p=0,089$; чутливість – 44,6%, специфічність – 63,9%) (рис. 6.5), а для NT-pro-BNP – 13,89 фмоль/мл (AUC ROC = $0,481 \pm 0,059$, $p=0,750$, чутливість – 60,0%, специфічність – 45,5%) (рис. 6.6).

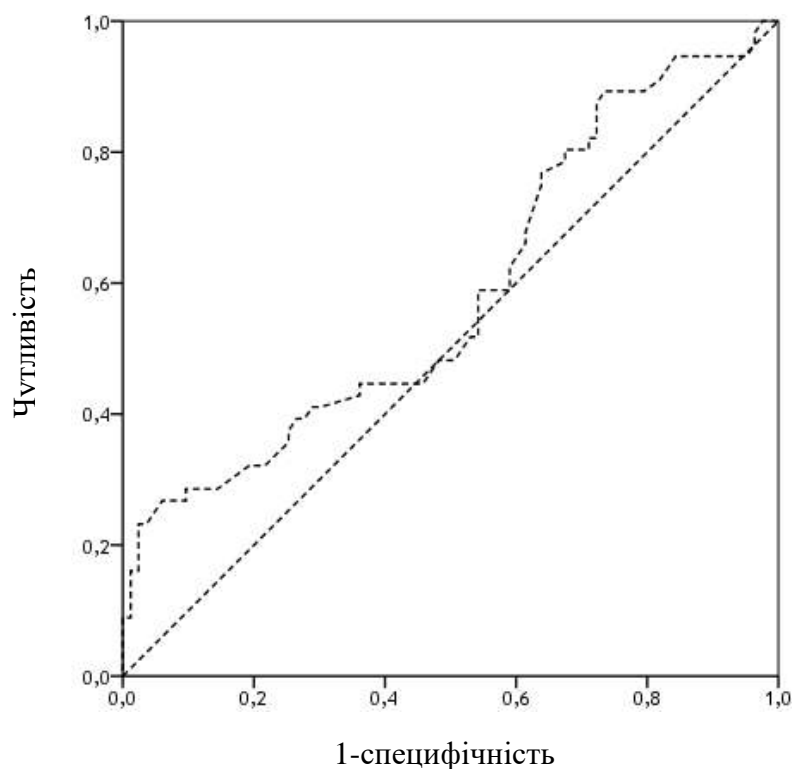


Рисунок 6.5 – ROC-крива застосування sCD40L для прогнозування кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії

Для чисельного порівняння клінічної значущості ROC-кривих біологічних маркерів застосовували показник AUC (табл. 6.1). На підставі аналізу отриманих даних встановили, що прогностична якість моделі для галектину-3, VE-кадгерину є дуже доброю, для VEGF-1 – доброю. Прогностична якість моделі для інтерлейкіну-6, sCD40L та NT-pro-BNP була недостатньою.

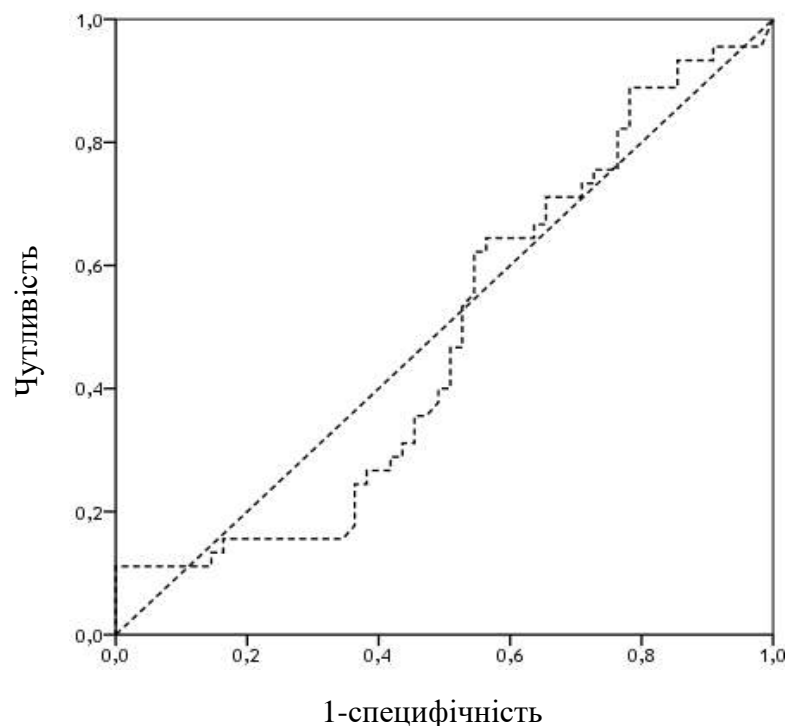


Рисунок 6.6 – ROC-крива застосування NT-pro-BNP для прогнозування кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії

Таблиця 6.1 – Результати ROC-аналізу для біологічних маркерів

Маркери	AUC	95% ДІ	p
Галектин-3	0,823±0,041	0,743-0,903	<0,001
VE-кадгерин	0,815±0,045	0,726-0,904	<0,001
VEGF-1	0,689±0,052	0,588-0,790	<0,001
Інтерлейкін-6	0,635±0,049	0,540-0,731	0,008
sCD40L	0,585±0,050	0,487-0,654	0,089
NT-pro-BNP	0,481±0,059	0,366-0,597	0,750

Аналіз виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ впродовж 3 років спостереження, залежно від рівня галектину-3 менше 11,75 нг/мл і більше 11,75 нг/мл на момент включення в дослідження показав статистично значущі розбіжності між кількістю очікуваних подій

(log-rank тест: $\chi^2=233,800$; $p<0,001$), причому статистична значущість з'являється вже через 2 місяці спостереження (log-rank тест: $\chi^2=6,549$; $p=0,010$) (рис. 6.7). Криві Каплана – Мейера після 3 місяців спостереження продовжують розходитися, що вказує на залежність виникнення кардіоваскулярних подій від концентрації галектину-3 на момент включення в дослідження.

Проведений аналіз виникнення кардіоваскулярних подій у досліджених хворих на ХЛЛ, залежно від концентрації VE-кадгерину менше 0,53 нг/мл і більше 0,53 нг/мл на момент включення в дослідження (рис. 6.8).

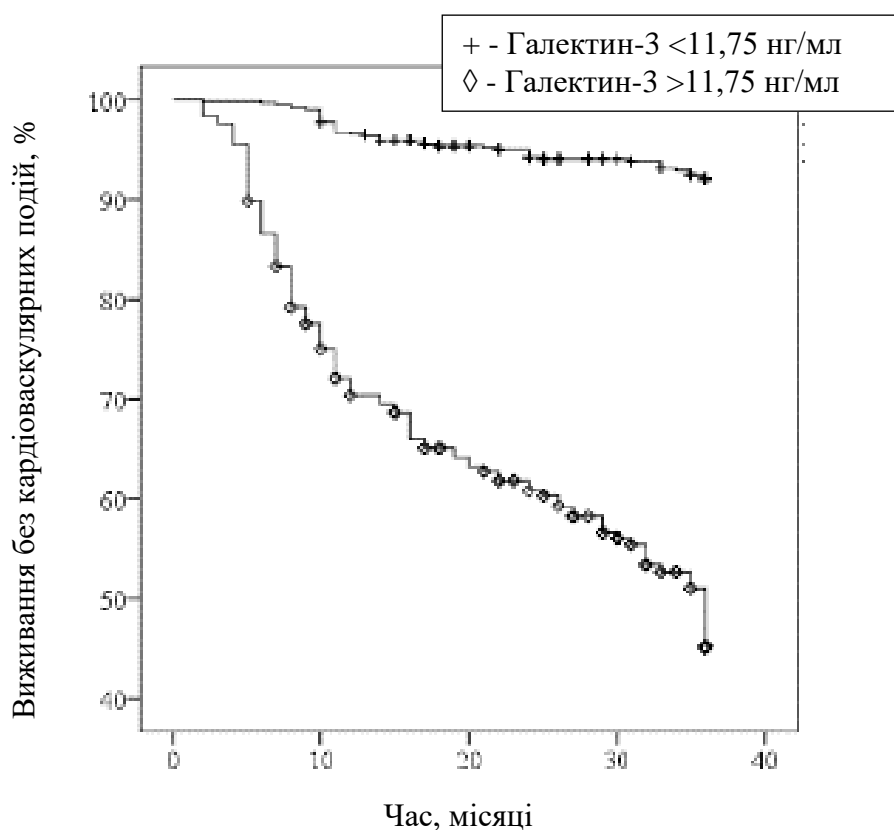


Рисунок 6.7 – Криві Каплана – Мейера виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ впродовж 3 років спостереження залежно від рівня галектину-3

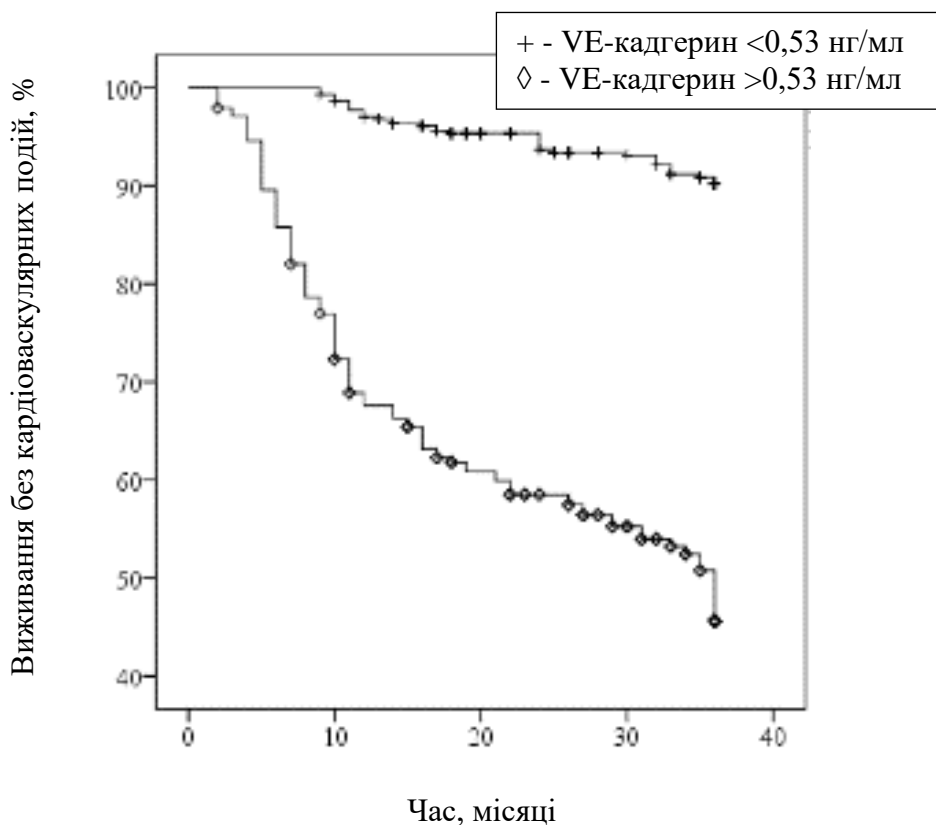


Рисунок 6.8 – Криві Каплана – Мейєра виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ впродовж 3 років спостереження залежно від рівня VE-кадгерину

Встановлено, що достовірна різниця між кривими Каплана – Мейєра виникає через 2 місяці спостереження (log-rank тест: $\chi^2=9,179$; $p=0,002$), після чого криві продовжують розходитися до кінця періоду спостереження (log-rank тест: $\chi^2=172,293$; $p<0,001$), що вказує на збільшення прогностичного потенціалу VE-кадгерину.

Аналіз порівняння між групами з рівнем VEGF-1 менше 40,93 пг/мл і більше 40,93 пг/мл вказує на прогностичне значення VEGF-1 у виникненні кардіоваскулярних подій за весь період спостереження (log-rank тест: $\chi^2=36,786$; $p<0,001$), достовірна різниця досягнута через 6 місяців спостереження (log-rank тест: $\chi^2=12,313$; $p<0,001$) (рис. 6.9).

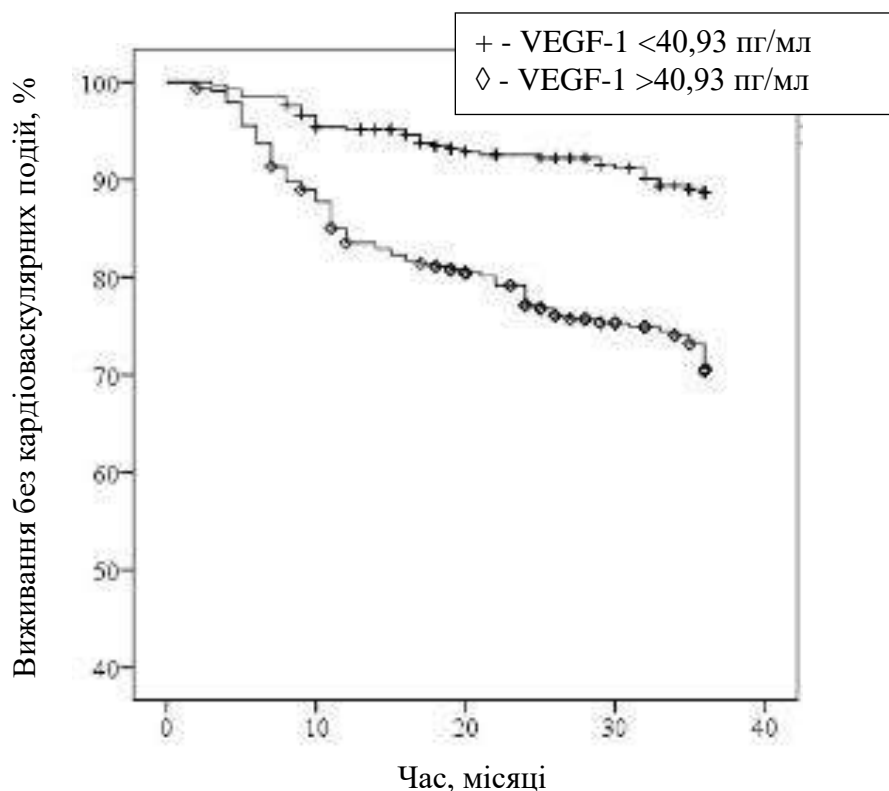


Рисунок 6.9 – Криві Каплана – Мейєра виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ впродовж 3 років спостереження залежно від рівня VEGF-1

Аналіз прогностичного значення інтерлейкіну-6 у виникненні кардіоваскулярних подій показав статистичну розбіжність між групами пацієнтів з його рівнем нижче 1,46 пг/мл і вище 1,46 мг/мл на момент включення в дослідження.

Необхідно зазначити, що криві Каплана – Мейєра ішли практично паралельно з 18 місяців від моменту включення в дослідження і достовірна різниця досягнута лише в кінці періоду спостереження (log-rank тест: $\chi^2=4,770$; $p=0,029$) (рис. 6.10).

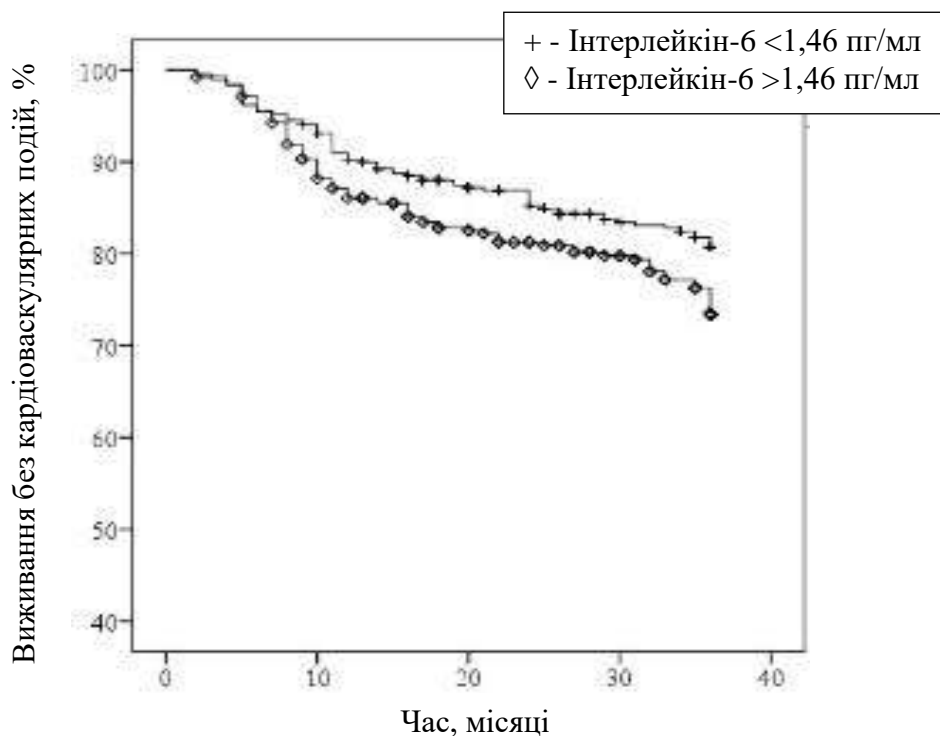


Рисунок 6.10 – Криві Каплана – Мейєра виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ впродовж 3 років спостереження залежно від рівня інтерлейкіну-6

Аналіз кривих Каплана – Мейєра залежно від рівня sCD40L нижче 3,81 нг/мл і вище 3,81 нг/мл не виявив достовірної різниці між двома групами пацієнтів за весь період спостереження (log-rank тест: $\chi^2=2,949$; $p=0,086$), що вказує на відсутність потужного прогностичного потенціалу sCD40L у виникненні кардіоваскулярних подій у популяції хворих після відповіді на лікування ХЛЛ. Можливо, статистична відмінність може бути досягнута при збільшенні кількості пацієнтів і/або терміну спостереження, але це виходить за межі завдань цього дослідження (рис. 6.11).

Аналіз кривих накопичення кардіоваскулярних подій впродовж 36 місяців спостереження залежно від рівня NT-pro-BNP вище та нижче 13,89 фмоль/мл не виявив статистичної різниці (log-rank тест: $\chi^2=1,566$; $p=0,211$). Необхідно зазначити, що статистична значущість у відмінності груп була досягнута через 18 місяців спостереження (log-rank тест: $\chi^2=4,644$; $p=0,031$) і зберігалася до 24 місяців спостереження (log-rank тест: $\chi^2=4,625$; $p=0,032$).

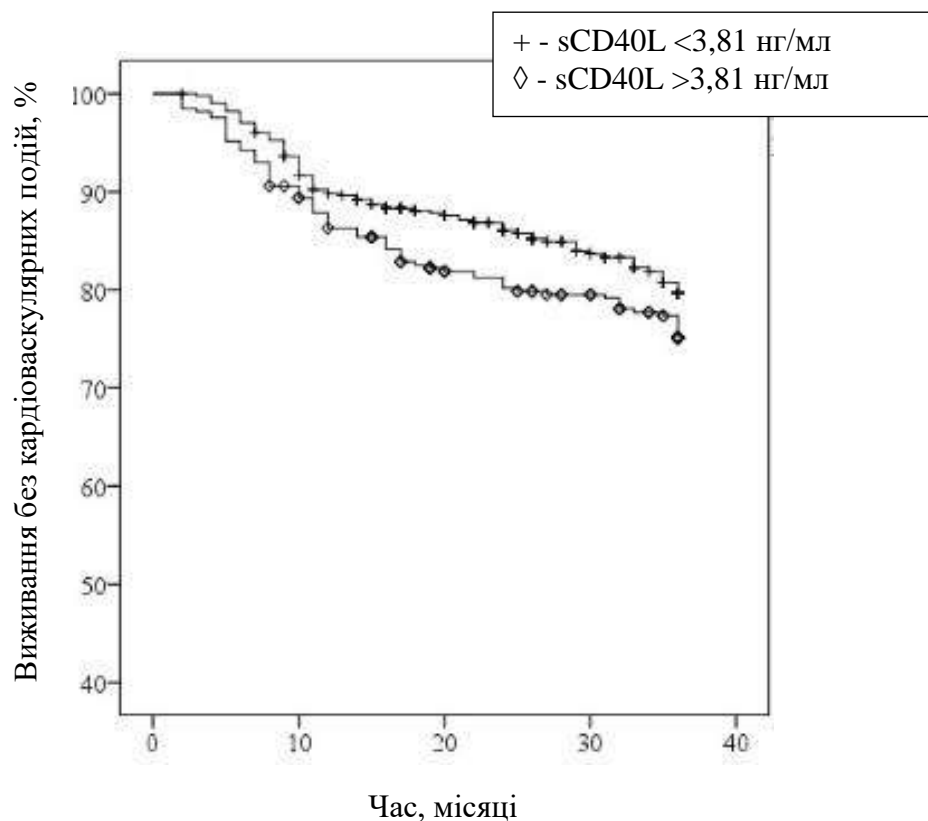


Рисунок 6.11 – Криві Каплана – Мейєра виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ впродовж 3 років спостереження залежно від рівня sCD40L

Криві Каплана – Мейєра з 25 місяця починають сходитися, що вказує на збільшення накопичення кардіоваскулярних подій, первинно не пов'язаних із біологічним маркером NT-pro-BNP (рис. 6.12).

Виявлені розбіжності у виникненні кардіоваскулярних подій у період між візитом II і візитом III залежно від зниження циркулярної систолічної деформації міокарда (log-rank тест: $\chi^2=5,623$; $p=0,021$) і поздовжньої систолічної деформації міокарда (log-rank тест: $\chi^2=4,125$; $p=0,038$) під час візиту II більше або менше ніж на 10% порівняно з візитом I.

Отже, отримані результати свідчать про наявність зв'язку між концентрацією біологічних маркерів у плазмі крові та частотою виникнення кардіоваскулярних подій у хворих із ХЛЛ. Визначені моделі ґрунтуються на припущенні ізольованого впливу маркерів на кінцеві точки дослідження.

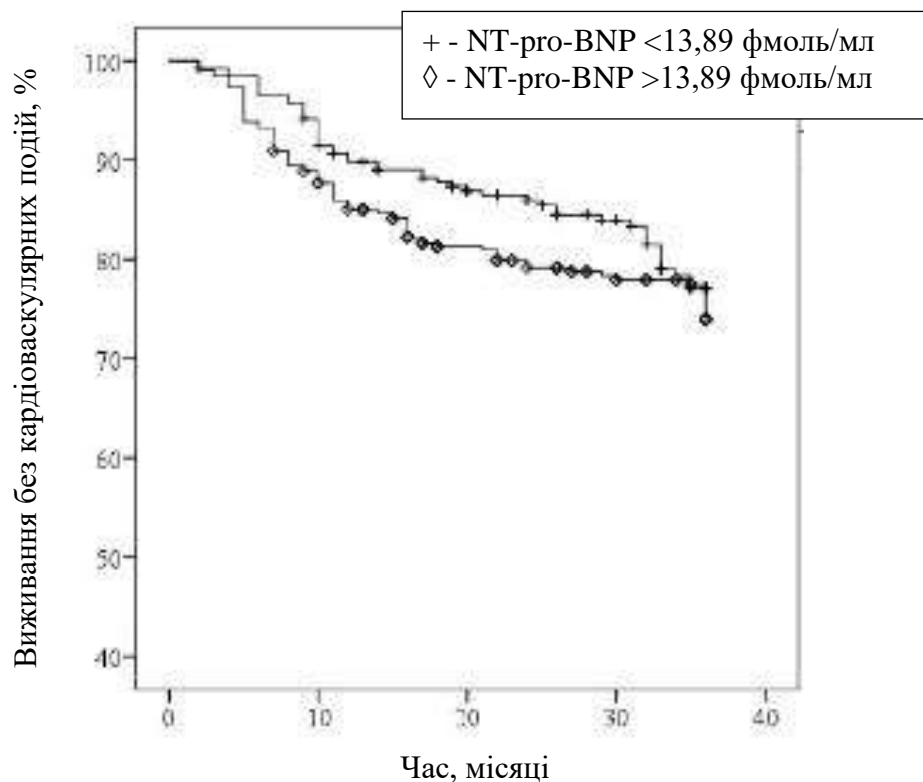


Рисунок 6.12 – Криві Каплана – Мейєра виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ впродовж 3 років спостереження залежно від рівня NT-pro-BNP

Для порівняння результатів ROC-аналізу у хворих на ХЛЛ в ремісії використали показник AUC, який при оцінці окремих біологічних маркерів досягав статистичного значення тільки для галектину-3, VE-кадгерину, VEGF-1 та інтерлейкіну-6. Необхідно зазначити, що AUC тільки для галектину-3 і VE-кадгерину досягла значення вище 0,7, що дало змогу виділити ці біологічні маркери як пріоритетні для формування прогностичної моделі.

При застосуванні двох біомаркерів з'ясовано, що найбільшу AUC мала комбінація VE-кадгерину і галектину-3 (табл. 6.2).

Таблиця 6.2 – Результати ROC-аналізу для комбінацій біологічних маркерів у пацієнтів із ремісією ХЛЛ

Маркери	AUC	95% ДІ	p
VE-кадгерин + галектин-3	0,902±0,034	0,834-0,970	<0,001
VE-кадгерин + VEGF-1	0,836±0,044	0,750-0,922	<0,001
sCD40L + галектин-3	0,791±0,040	0,713-0,869	<0,001
sCD40L + VE-кадгерин	0,791±0,043	0,706-0,877	<0,001
VE-кадгерин + NTproBNP	0,772±0,050	0,673-0,871	<0,001
Інтерлейкін-6 + VE-кадгерин	0,753±0,048	0,658-0,848	<0,001
Інтерлейкін-6 + галектин-3	0,741±0,046	0,650-0,831	<0,001

Визначено позитивну та негативну прогностичну цінність моделей прогнозу кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії (табл. 6.3).

Таблиця 6.3 – Прогностична цінність біомаркерів для прогнозу кардіоваскулярних подій у хворих із ХЛЛ

Біомаркерні моделі	Чутливість, %	Специфічність, %	Позитивна прогностична цінність, %	Негативна прогностична цінність, %
Галектин-3 > 11,75 нг/мл	70,4	96,7	92,7	84,5
VE-кадгерин > 0,53 нг/мл	72,5	95,2	92,5	80,8
VEGF-1 > 40,93 пг/мл	61,4	69,1	51,9	76,7
NT-pro-BNP > 13,89 фмоль/мл	71,1	45,5	51,6	65,8
sCD40L > 3,81 нг/мл	44,6	63,9	45,5	63,1
Інтерлейкін-6 > 1,46 пг/мл	52,7	55,7	45,3	62,9

З'ясовано, що при застосуванні одного біомаркера для прогнозу найбільшу позитивну й негативну прогностичну цінність мали галектин-3 (92,7% і 84,5%) та VE-кадгерин (92,5% і 80,8%). Досить високий рівень

негативної прогностичної цінності мав VEGF-1 (76,7%), але чутливість (61,4%) і специфічність (69,1%) цього маркера були недостатніми. Прогностична цінність NT-pro-BNP, інтерлейкіну-6, sCD40L у виникненні кардіоваскулярних подій впродовж 3 років спостереження була недостатньою.

Проведений аналіз прогностичної цінності комбінацій біологічних маркерів (табл. 6.4). З'ясовано, що найбільшу позитивну й негативну прогностичну цінність мала комбінація VE-кадгерину і галектину-3 (91,1% і 89,1%) з високим рівнем чутливості (85,4%) і специфічності (93,4%) (рис. 6.13).

Таблиця 6.4 – Прогностична цінність комбінацій біомаркерів для прогнозу кардіоваскулярних подій у хворих із ХЛЛ

Біомаркерні моделі	Чутливість, %	Специфічність, %	Позитивна прогностична цінність, %	Негативна прогностична цінність, %
VE-кадгерин + галектин-3	85,4	93,4	91,1	89,1
VE-кадгерин + NT-pro-BNP	93,0	46,9	60,6	88,5
Інтерлейкін-6 + VE-кадгерин	85,7	52,9	63,6	79,4
sCD40L + VE-кадгерин	84,3	61,4	66,2	81,4
VE-кадгерин + VEGF-1	75,0	57,1	63,2	70,0
sCD40L + галектин-3	86,8	60,2	58,2	87,7
Інтерлейкін-6 + галектин-3	78,8	52,0	53,2	78,0
sCD40L + VEGF-1	93,2	45,1	51,3	91,4
sCD40L + інтерлейкін-6	75,9	39,7	50,0	67,5
Інтерлейкін-6 + VEGF-1	86,0	39,4	48,1	81,3
sCD40L + NT-pro-BNP	71,1	28,3	45,7	53,6
Інтерлейкін-6 + NT-pro-BNP	79,1	15,9	47,9	43,8

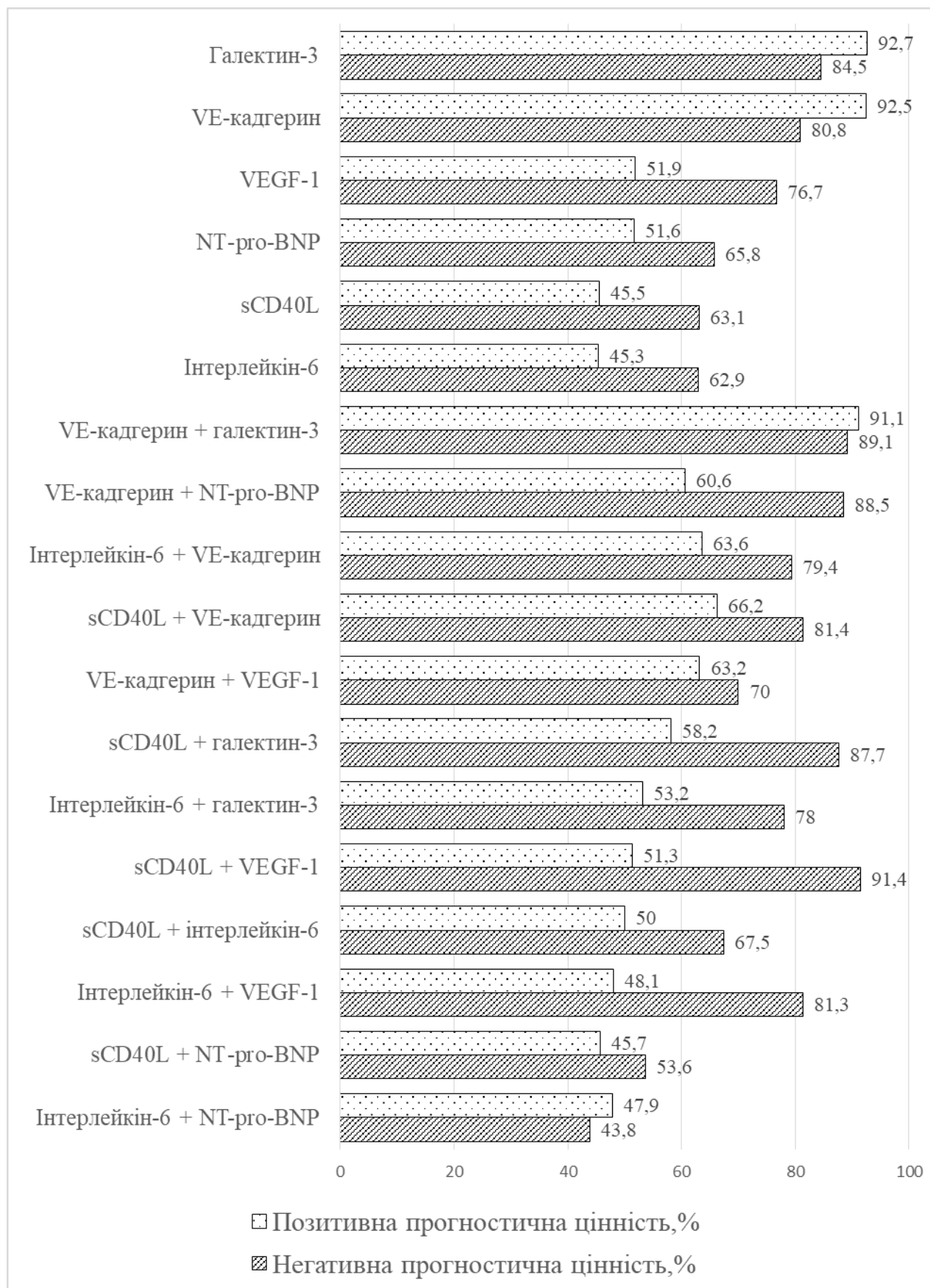


Рисунок 6.13 – Прогностична цінність біомаркерних моделей прогнозу кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ

Високий рівень негативної прогностичної цінності мали комбінації sCD40L і VEGF-1 (91,4%), VE-кадгерин і NT-pro-BNP (88,5%), причому з максимальними значеннями чутливості (93,2% і 93%). Але недостатня специфічність цих комбінацій не дозволила їх застосувати для прогностичної моделі. Комбінації sCD40L і галектину-3 (87,7%), sCD40L і VE-кадгерину (81,4%) мали також високий рівень негативної прогностичної цінності, але їх чутливість і специфічність були недостатніми.

Отже, при порівнянні біологічних моделей прогнозу кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ з'ясовано, що найвища прогностична значущість із високими значеннями чутливості та специфічності була досягнута для галектину-3, VE-кадгерину та їх комбінації.

У зв'язку із залежністю рівнів галектину-3, VE-кадгерину, VEGF-1, інтерлейкіну-6, sCD40L і NT-proBNP від анамнестичних, клінічних, кардіогемодинамічних факторів, що наведено в розділах 4 і 5, необхідно перевірити припущення, що ці фактори можуть впливати на виникнення кардіоваскулярних подій незалежно від вмісту біомаркерів.

Під час уніваріантного аналізу з'ясували, що найбільшу достовірну позитивну прогностичну цінність щодо виникнення кардіоваскулярних подій мали: наявність антрациклінів в курсах хіміотерапії (BP=3,693; 95% ДІ=2,704-5,045; $p=0,011$), VE-кадгерин (BP=3,136; 95% ДІ=2,575-3,820; $p=0,001$), галектин-3 (BP=1,204; 95% ДІ=1,171-1,239; $p=0,004$), циркулярна систолічна деформація міокарда (BP=1,197; 95% ДІ=1,132-1,267; $p=0,009$), поздовжня систолічна деформація міокарда (BP=1,181; 95% ДІ=1,123-1,212; $p=0,008$), sCD40L (BP=1,143; 95% ДІ=1,075-1,216; $p=0,007$), інтерлейкін-6 (BP=1,115; 95% ДІ=1,056-1,177; $p=0,020$), NT-pro-BNP (BP=1,019; 95% ДІ=1,011-1,028; $p=0,026$), VEGF-1 (BP=1,007; 95% ДІ=1,004-1,009; $p=0,018$). У мультиваріантній моделі прогностична цінність збереглася лише для деяких факторів: VE-кадгерин (BP=2,316; 95% ДІ=1,514-3,541; $p=0,002$), інтерлейкін-6 (BP=1,238; 95% ДІ=1,014-1,511; $p=0,046$), галектин-3 (BP=1,055; 95% ДІ=1,003-1,110; $p=0,037$) (табл. 6.5).

Таблиця 6.5 – Результати уніваріантного та мультиваріантного регресійного аналізу деяких анамнестичних, клінічних, гемодинамічних та біологічних факторів у хворих на ХЛЛ в ремісії.

Характеристики	Уніваріантна модель			Мультиваріантна модель		
	ВР	95% ДІ	р	ВР	95% ДІ	р
Вік	1,018	1,001-1,036	0,034	1,022	0,992-1,053	0,133
Чоловіча стать	1,270	0,932-1,731	0,130	-	-	-
Хіміотерапія з антрациклінами	3,693	2,704-5,045	0,011	1,003	0,996-1,032	0,725
Кумулятивна доза антрациклінів >201 мг/м ²	0,777	0,520-1,161	0,218	-	-	-
Дисліпідемія	1,064	0,868-1,277	0,066	-	-	-
Цукровий діабет 2 типу	1,021	0,298-2,412	0,698	-	-	-
ІМТ	1,014	0,971-1,059	0,518	-	-	-
Тютюнопаління	1,062	0,790-1,414	0,157	-	-	-
e'	0,302	0,201-0,906	0,012	0,644	0,003-12,798	0,871
Циркулярна систолічна деформація міокарда	1,197	1,132-1,267	0,009	1,068	0,960-1,187	0,227
Поздовжня систолічна деформація міокарда	1,181	1,123-1,212	0,008	1,089	0,984-1,195	0,091
Галектин-3	1,204	1,171-1,239	0,004	1,055	1,003-1,110	0,037
VE-кадгерин	3,136	2,575-3,820	0,001	2,316	1,514-3,541	0,002
VEGF-1	1,007	1,004-1,009	0,018	0,998	0,994-1,002	0,411
Інтерлейкін-6	1,115	1,056-1,177	0,020	1,238	1,014-1,511	0,046
sCD40L	1,143	1,075-1,216	0,007	1,165	1,005-1,298	0,060
NT-pro-BNP	1,019	1,011-1,028	0,026	0,997	0,983-1,011	0,669
Примітка. ВР – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал						

Необхідно зазначити, що використаний метод пропорційної інтенсивності за Коксом ґрунтується на припущенні щодо незалежного впливу факторів від часу впродовж дослідження. Але про можливість

недооцінки деяких факторів свідчить експотенційний характер розподілу частот кінцевих точок.

На підставі прогностичної моделі оцінки ризику виникнення кардіоваскулярних подій розроблений алгоритм ранньої діагностики несприятливих кардіоваскулярних подій і їх профілактичного лікування у хворих на ХЛЛ в ремісії (рис. 6.14).

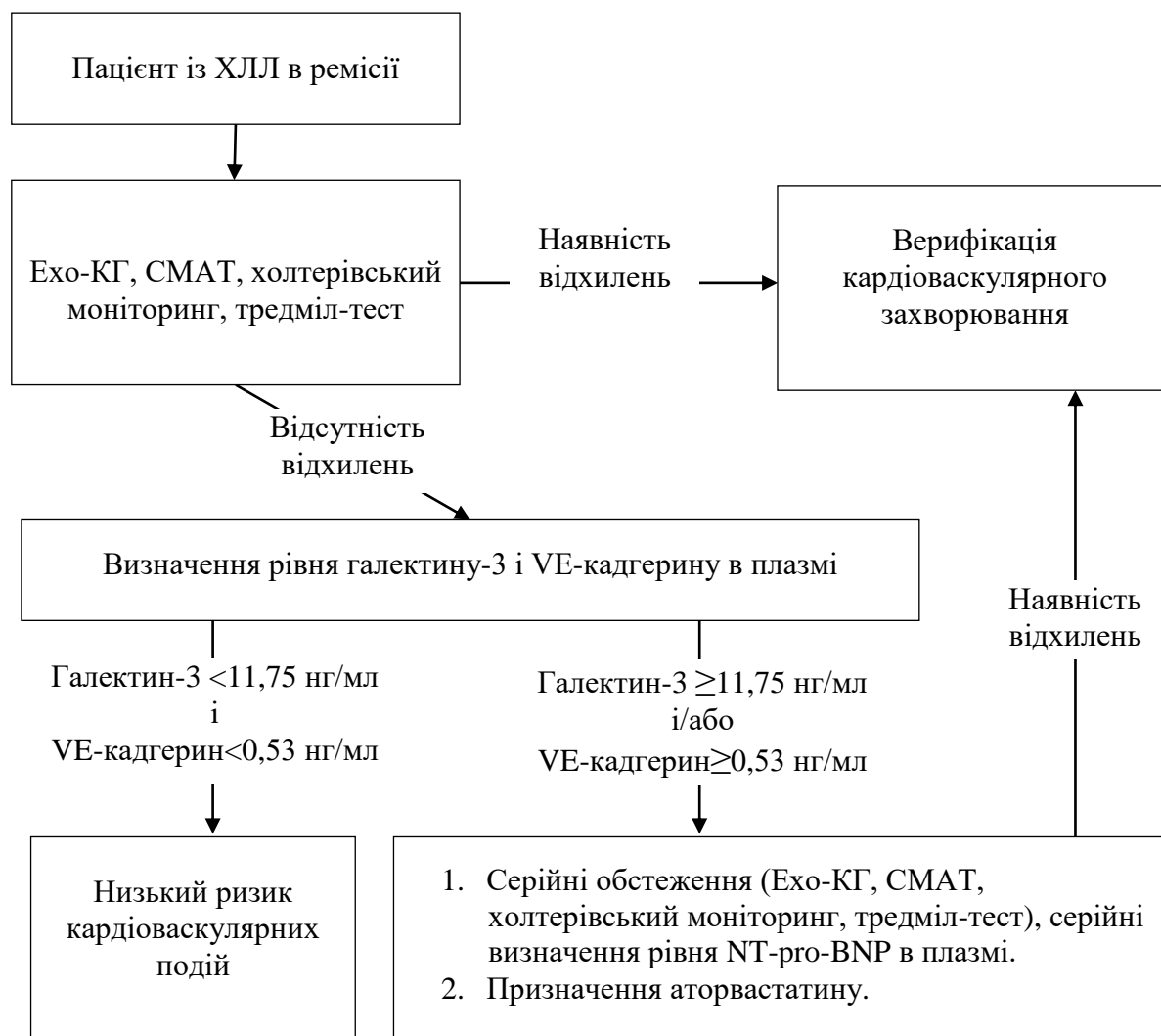


Рисунок 6.14 – Алгоритм ранньої діагностики несприятливих кардіоваскулярних подій і їх профілактики у хворих на ХЛЛ в ремісії

Таким чином, оптимальними точками розподілу на кривій AUC, які мали найбільш високу прогностичну цінність щодо виникнення потенційно несприятливих кардіоваскулярних подій впродовж 3 років, були

концентрації для галектину-3 вищі за 11,75 нг/мл, для VE-кадгерину – більше, ніж 0,53 нг/мл, для VEGF-1 – більше, ніж 40,93 пг/мл, для інтерлейкіну-6 – більше, ніж 1,46 пг/мл, для sCD40L – більше, ніж 3,81 нг/мл та для NT-pro-BNP вищі за 13,89 фмоль/л.

При порівнянні біологічних моделей прогнозу кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ з'ясовано, що найвища позитивна й негативна прогностична значущість щодо виникнення кардіоваскулярних подій впродовж 3 років і була досягнута для галектину-3 (92,7% і 84,5%), VE-кадгерину (92,5% і 80,8%) та їх комбінації (91,1% і 89,1%) з високими значеннями чутливості та специфічності. Високий рівень негативної прогностичної цінності мали комбінації sCD40L і VEGF-1 (91,4%), VE-кадгерин і NT-pro-BNP (88,5%), причому з максимальними значенням чутливості (93,2% і 93%).

Застосування комбінації NT-pro-BNP з галектином-3 або VE-кадгерином з метою оцінки ризику кардіоваскулярних подій впродовж 3 років після досягнення ремісії ХЛЛ не приводить до підвищення прогностичної значущості ізольованої елевації NT-pro-BNP вищої за 13,89 фмоль/л. При застосуванні комбінації галектину-3 і VE-кадгерину виявляється значне підвищення негативної прогностичної цінності до 93,4%.

На підставі прогностичної моделі оцінки ризику виникнення кардіоваскулярних подій розроблений алгоритм ранньої діагностики несприятливих кардіоваскулярних подій і їх профілактичного лікування у хворих на ХЛЛ в ремісії.

Матеріали цього розділу опубліковані в наукових працях та захищені патентами [20, 21, 67, 61, 63, 64].

РОЗДІЛ 7

ВПЛИВ ТЕРАПІЇ АТОРВАСТАТИНОМ У РАНЖОВАНИХ ДОЗАХ НА КАРДІОГЕМОДИНАМІЧНІ ПОКАЗНИКИ, ВЕГЕТАТИВНУ РЕГУЛЯЦІЮ СЕРЦЕВОГО РИТМУ, ЯКІСТЬ ЖИТТЯ, БІОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ, КАРДІОВАСКУЛЯРНИЙ РИЗИК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЛІМФОЦИТАРНУ ЛЕЙКЕМІЮ В РЕМІСІЇ

З метою визначення впливу терапії аторвастатином на кардіогемодинамічні показники, вегетативну регуляцію серцевого ритму, якість життя, кардіоваскулярний ризик у хворих на ХЛЛ після досягнення ремісії був призначений аторвастатин у зв'язку з дисліпідемією, а також за умов наявності факторів ризику ішемічної хвороби серця з метою зниження сумарного ризику смерті, інфаркту міокарда, інсульту, повторних госпіталізацій з приводу кардіоваскулярної причини.

Група хворих на ХЛЛ вибрана для подальшого аналізу з тим, що ХЛЛ - найрозповсюдженіше захворювання серед ХЛПЗ в Європі серед дорослого населення. Група ХЛЛ в цьому дослідженні включила максимальну кількість пацієнтів, була досить однорідною в порівнянні з групою хворих на НХЛ (включила 7 морфологічних варіантів лімфом) і групою хворих на ЛХ (включила 3 морфологічних варіанти лімфом). Хворі з ММ зазвичай мають гірший прогноз для життя та менший час до прогресії захворювання в порівнянні з хворими на ХЛЛ. Крім того, при множинній мієломі є додаткові фактори кардіоваскулярного ризику (додатковий ризик тромбоутворення, вторинний амілоїдоз), що ускладнює аналіз та потребує більшої вибірки.

Із 157 хворих на ХЛЛ, які були включені в дослідження, 50 хворих отримували аторвастатин у дозі 20 мг один раз на добу per os, 18 хворих отримували аторвастатин у дозі 40 мг один раз на добу per os. Курс

лікування аторвастатином був подовжений на весь період спостереження за умов наявності згоди пацієнта на подальшу участь у дослідженні.

Представлені основні клінічні та лабораторні характеристики хворих на ХЛЛ в ремісії залежно від прийому аторвастатину на момент включення в дослідження. З'ясовано, що підгрупа пацієнтів, які отримували аторвастатин, за віком і статтю практично не відрізнялася від підгрупи пацієнтів, які не отримували аторвастатин. Дещо більше пацієнтів молодших 45 років було в підгрупі, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу порівняно з підгрупою без лікування аторвастатином, що пов'язано з призначенням аторвастатину тільки в дозі 20 мг у цій віковій групі (табл. 7.1).

Таблиця 7.1 – Характеристика хворих на ХЛЛ залежно від статі, віку та прийому аторвастатину на момент включення в дослідження, $M \pm SD$, %

Характеристики	Хворі без лікування аторвастатином (n=89)	Хворі, які отримували аторвастатин (n=68)	Хворі, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу (n=50)	Хворі, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу (n=18)
Вік, роки	61,57±8,42	60,65±9,77	59,66±9,74	63,39±9,59
Молодші 45 років (n=7)	2 (2,2)	5 (7,4)	5 (10,0)	0 (0,0)
45-55 років (n=33)	19 (21,3)	14 (20,6)	11 (22,0)	3 (16,7)
56 років і старші (n=117)	68 (76,4)	49 (72,1)	34 (68,0)	15 (83,3)
Чоловіча стать	52 (58,4)	33 (48,5)	21 (42,0)	12 (66,7)

Показники ліпідного профілю дещо відрізнялися між підгрупами пацієнтів, які приймали аторвастатин і пацієнтами, які не лікувалися аторвастатином, у зв'язку з тим, що більшість пацієнтів із дисліпідемією отримували аторвастатин (табл. 7.2).

Таблиця 7.2 – Показники ліпідного обміну хворих на ХЛЛ залежно від прийому аторвастатину на момент включення в дослідження, $M \pm SD$

Характеристики	Хворі без лікування аторвастатином (n=89)	Хворі, які отримували аторвастатин (n=68)	Хворі, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу (n=50)	Хворі, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу (n=18)
Загальний холестерин, ммоль/л	4,85±0,80	5,00±0,83	5,03±0,87	4,91±0,74
Тригліцериди, ммоль/л	1,70±0,40	1,88±0,55*	1,87±0,57*	1,93±0,51*
ЛПВЩ, ммоль/л	1,31±0,40	1,34±0,36	1,34±0,37	1,32±0,36
ЛПНЩ, ммоль/л	3,08±0,72	3,24±0,96	3,23±1,03	3,27±0,77
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без лікування аторвастатином: * – $p < 0,05$.				

Достовірно не відрізнялися групи хворих за наявністю антрациклінів у схемах лікування, їх кумулятивною дозою та факторами ризику виникнення кардіоваскулярних подій, за виключенням дисліпідемії (табл. 7.3 і табл. 7.4).

Таблиця 7.3 – Загальна характеристика специфічного лікування, проведеного пацієнтам із ХЛЛ залежно від прийому аторвастатину, n (%)

Характеристики	Хворі без лікування аторвастатином (n=89)	Хворі, які отримували аторвастатин (n=68)	Хворі, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу (n=50)	Хворі, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу (n=18)
Хіміотерапія				
Без антрациклінів	61 (68,5)	43 (63,2)	32 (64,0)	11 (61,1)
З антрациклінами	28 (31,5)	25 (36,8)	18 (36,0)	7 (38,9)
Кумулятивна доза антрациклінів				
≤200 мг/м ²	20 (22,5)	16 (23,5)	10 (20,0)	6 (33,3)
201-325 мг/м ²	8 (9,0)	9 (13,2)	8 (16,0)	1 (5,6)

Таблиця 7.4 – Характеристика хворих на ХЛЛ залежно від факторів ризику виникнення кардіоваскулярних подій та прийому аторвастатину, n (%), M±SD

Фактори ризику	Хворі без лікування аторвастатином (n=89)	Хворі, які отримували аторвастатин (n=68)	Хворі, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу (n=50)	Хворі, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу (n=18)
Артеріальна гіпертензія	12 (13,5)	16 (23,5)	8 (16,0)	8 (44,4)
Дисліпідемія	13 (14,6)	68 (100)*	50 (100)*	18 (100)*
Цукровий діабет 2 типу	3 (3,4)	3 (4,4)	1 (2,0)	2 (11,1)
ІМТ, кг/м ²	27,49±3,57	26,79±3,37	26,52±3,39	27,53±3,30
Ожиріння	15 (16,9)	5 (7,4)	4 (8,0)	1 (5,6)
Надмірна маса тіла	28 (31,5)	17 (25,0)	11 (22,0)	6 (33,3)
Тютюнопаління	6 (6,7)	6 (8,8)	5 (10,0)	1 (5,6)
Примітка. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими без лікування аторвастатином: * – p<0,05.				

Показники структурно-функціонального стану серця у хворих на ХЛЛ залежно від прийому аторвастатину представлені у табл. 7.5. Під час включення в дослідження у пацієнтів, які отримували аторвастатин, значення КДО (p>0,05), КСО (p>0,05) та ФВ (p>0,05) не відрізнялися, що свідчить про відсутність суттєвих розбіжностей у скорочувальній функції міокарда між групами.

Таблиця 7.5 – Показники структурно-функціонального стану серця у хворих на ХЛЛ залежно від прийому аторвастатину, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Хворі на ХЛЛ без терапії аторвастатином (n=89)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин (n=68)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу (n=50)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу (n=18)
КДО, мл				
Візит I	88,4 [76,8; 105,2]	82,3 [72,0; 98,0]	80,4 [71,2; 95,2]	92,0 [74,3; 104,1]
Візит II	90,5 [78,1; 112,8]	84,7 [73,0; 96,8]*	79,8 [71,3; 91,8]*	93,1 [83,5; 100,1]
Візит III	90,8 [79,3; 113,1]	85,2 [71,7; 90,5]*	78,3 [71,1; 88,4]*	92,5 [86,3; 95,1]
КСО, мл				
Візит I	40,1 [32,8; 46,8]	37,8 [31,1; 45,3]	36,2 [30,8; 41,9]	39,6 [35,7; 49,6]
Візит II	44,2 [34,3; 55,1]	38,4 [32,8; 43,8]*	37,3 [31,7; 41,1]*	42,1 [38,1; 44,5]
Візит III	46,3 [35,4; 56,9]	40,2 [33,6; 44,1]*	38,7 [33,1; 42,1]*	42,3 [38,7; 45,9]
ФВ, %				
Візит I	55,2 [52,5; 58,2]	54,9 [51,9; 58,2]	55,2 [52,4; 58,9]	53,2 [51,3; 56,5]
Візит II	52,5 [48,6; 57,2]	54,8 [52,1; 58,9]*	54,3 [51,7; 58,9]*	55,2 [53,3; 57,7]
Візит III	52,2 [49,5; 55,5]#	52,7 [51,3; 55,0]#	52,6 [50,9; 54,2]#	53,3 [51,8; 57,7]
Примітка 1. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими на ХЛЛ без терапії аторвастатином: * – p<0,05.				
Примітка 2. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту I: # – p<0,05.				

Між пацієнтами, які отримували аторвастатин у добовій дозі 20 мг, та пацієнтами, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу, розбіжностей у КДО (p>0,05), КСО (p>0,05) та ФВ (p>0,05) не виявлено. У хворих, які не отримували аторвастатин, спостерігали зменшення ФВ через 3 роки на 5,4% (p<0,05) у порівнянні з показниками під час включення в дослідження. У підгрупі пацієнтів, які отримували аторвастатин, через 1 рік спостереження змін КДО (p>0,05), КСО (p>0,05) і ФВ (p>0,05) у порівнянні з базовими

показниками не виявлено. Через 3 роки спостереження зменшилася ФВ на 4% ($p < 0,05$), переважно за рахунок пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу ($p < 0,05$). У хворих, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу, статистичних змін показників скорочувальної функції міокарда не виявлено.

Виявлені розбіжності КДО між підгрупою хворих, які не отримували аторвастатин, з підгрупою, які отримували аторвастатин через 1 ($p < 0,05$) і через 3 роки спостереження ($p < 0,05$). Також внаслідок збільшення КСО в пацієнтів без аторвастатину з'явилися розбіжності з підгрупою, яка отримувала аторвастатин через 1 ($p < 0,05$) і через 3 роки ($p < 0,05$) спостереження. У підгрупі хворих, які не отримували аторвастатин, поступово зменшувалася ФВ під час спостереження, але достовірна відмінність при порівнянні з підгрупою хворих, які отримували аторвастатин, виявлена тільки через 1 рік спостереження ($p < 0,05$). Між підгрупами пацієнтів, які отримували аторвастатин у добовій дозі 20 мг і 40 мг, значущих розбіжностей у значеннях КДО, КСО, ФВ впродовж спостереження не виявлено. Аналіз свідчить про погіршення показників систолічної функції лівого шлуночка у підгрупі хворих без аторвастатину та деяке погіршення у підгрупі хворих, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу.

На момент включення в дослідження розбіжностей показників діастолічної функції міокарда (Е, А, Е/А, е', Е/е') між досліджуваними підгрупами хворих на ХЛЛ не виявлено. Через 1 рік у підгрупі пацієнтів без аторвастатину виявлене статистичне зниження Е на 10,2% ($p < 0,05$), А на 5,2% ($p < 0,05$), Е/А на 5,1% ($p < 0,05$). У підгрупі хворих, які отримували лікування аторвастатином, відношення Е/А було достовірно вищим в порівнянні з підгрупою хворих, які не лікувалися аторвастатином ($p < 0,05$).

Через 3 роки спостереження досягнуте зниження Е/А на 6,1% ($p < 0,05$) у підгрупі пацієнтів без аторвастатину та на 8,1% ($p < 0,05$) у підгрупі пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу. Значення Е, А у підгрупі хворих, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу, впродовж спостереження статистично не змінювалися (табл. 7.6).

Таблиця 7.6 – Показники діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ХЛЛ залежно від прийому аторвастатину, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Хворі на ХЛЛ без терапії аторвастатином (n=89)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин (n=68)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу (n=50)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу (n=18)
Е, м/с				
Візит I	0,98 [0,90; 1,04]	0,98 [0,88; 1,03]	0,94 [0,87; 1,01]	1,00 [0,96; 1,12]
Візит II	0,88 [0,81; 0,96]#	0,92 [0,82; 0,97]	0,88 [0,81; 0,95]	0,90 [0,82; 1,03]
Візит III	0,85 [0,78; 0,98]##	0,85 [0,75; 0,91]#	0,81 [0,72; 0,86]###	0,89 [0,84; 1,02]^
А, м/с				
Візит I	0,96 [0,89; 1,04]	0,96 [0,89; 1,03]	0,96 [0,89; 1,02]	0,95 [0,89; 1,11]
Візит II	0,91 [0,84; 0,99]#	0,92 [0,85; 1,00]	0,92 [0,86; 0,99]	0,87 [0,85; 1,05]
Візит III	0,90 [0,82; 1,05]	0,91 [0,85; 1,01]	0,91 [0,85; 1,01]	0,89 [0,86; 1,01]
Е/А, од.				
Візит I	0,99 [0,93; 1,08]	1,02 [0,93; 1,09]	0,99 [0,92; 1,08]	1,03 [0,96; 1,09]
Візит II	0,94 [0,84; 1,00]#	1,01 [0,88; 1,07]*	0,96 [0,76; 1,04]	1,02 [0,94; 1,03]
Візит III	0,93 [0,88; 1,02]#	0,93 [0,78; 1,00]#	0,89 [0,74; 0,99]#	0,98 [0,90; 1,06]
е', м/с				
Візит I	0,14 [0,13; 0,16]	0,14 [0,12; 0,17]	0,13 [0,12; 0,15]	0,15 [0,12; 0,17]
Візит II	0,13 [0,10; 0,16]	0,13 [0,11; 0,15]	0,13 [0,11; 0,14]	0,13 [0,10; 0,14]
Візит III	0,14 [0,11; 0,16]	0,13 [0,10; 0,16]	0,13 [0,11; 0,17]	0,13 [0,10; 0,15]
Е/е', од.				
Візит I	6,92 [6,19; 8,50]	6,86 [5,93; 7,89]	6,98 [6,14; 7,67]	6,73 [5,82; 8,43]
Візит II	6,81 [6,05; 9,00]	6,50 [5,57; 7,75]	6,34 [5,24; 7,42]	6,76 [6,00; 8,77]
Візит III	6,41 [5,59; 7,59]	6,77 [5,18; 7,60]	6,62 [5,05; 7,56]	7,40 [6,04; 8,50]
Примітка 1. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими на ХЛЛ без терапії аторвастатином: * – p<0,05.				
Примітка 2. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу: ^ – p<0,05.				
Примітка 3. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту I: # – p<0,05; ## – p<0,01.				

Отже, аналіз свідчить про погіршення показників діастолічної функції лівого шлуночка у підгрупі хворих без аторвастатину та у підгрупі хворих, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу.

Впродовж спостереження виявлено погіршення регіональної скорочувальної функції міокарда переважно у підгрупі хворих, які не отримували аторвастатину (табл. 7.7).

Таблиця 7.7 – Показники регіональної скорочувальної функції лівого шлуночка у хворих на ХЛЛ залежно від прийому аторвастатину, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Хворі на ХЛЛ без терапії аторвастатином (n=89)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин (n=68)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу (n=50)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу (n=18)
Циркулярна систолічна деформація міокарда, %				
Візит I	-16,6 [-20,0; -15,8]	-16,7 [-20,1; -16,1]	-16,7 [-20,2; -16,1]	-16,9 [-20,1; -15,9]
Візит II	-16,7 [-20,8; -15,7]	-17,5 [-20,7; -16,3]	-17,6 [-20,9; -16,6]	-16,5 [-20,1; -15,5]
Візит III	-17,5 [-20,6; -15,2]	-17,6 [-20,7; -15,8]	-17,8 [-20,7; -16,9]	-15,9 [-18,5; -15,0]
Швидкість систолічної циркулярної деформації міокарда, с ⁻¹				
Візит I	-1,20 [-1,45; -1,12]	-1,22 [-1,41; -1,13]	-1,20 [-1,43; -1,15]	-1,24 [-1,37; -1,11]
Візит II	-1,25 [-1,37; -1,08]	-1,24 [-1,30; -1,15]	-1,28 [-1,31; -1,19]	-1,23 [-1,26; -1,13]
Візит III	-1,12 [-1,37; -0,90]	-1,23 [-1,45; -0,95]	-1,31[-1,50; -1,05]*	-0,89[-1,04; -0,75]#
Поздовжня систолічна деформація міокарда, %				
Візит I	-18,3 [-19,9; -16,4]	-19,4 [-20,6; -15,9]	-19,2 [-20,6; -16,0]	-19,7 [-20,7; -15,3]
Візит II	-17,6[-19,5; -16,2]#	-18,8[-20,1; -17,8]*	-18,9 [-20,4; -17,8]*	-18,8 [-19,8; -16,9]
Візит III	-18,2[-19,7; -16,3]§	-19,0 [-20,1; -17,0]	-18,9 [-20,3; -17,0]	-19,2 [-19,4; -15,8]
Швидкість систолічної поздовжньої деформації міокарда, с ⁻¹				
Візит I	-1,04 [-1,22; -0,85]	-1,11 [-1,29; -0,84]	-1,11 [-1,32; -0,88]	-1,12 [-1,29; -0,80]
Візит II	-0,98 [-1,09; -0,85]	-1,06 [-1,16; -0,89]	-1,06[-1,21; -0,88]*	-1,06 [-1,09; -0,89]
Візит III	-0,88[-1,18; -0,65]#	-1,01 [-1,24; -0,75]	-1,05[-1,36; -0,87]*	-0,74 [-1,00; -0,64]
Примітка 1. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими на ХЛЛ без терапії аторвастатином: * – p<0,05.				
Примітка 2. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту I: # – p<0,05.				
Примітка 3. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту II: § – p<0,05.				

Через 1 рік після включення в дослідження у хворих на ХЛЛ в ремісії, які не отримували аторвастатин, під час спостереження показники регіональної скорочувальної функції міокарда лівого шлуночка погіршувалися, достовірне зниження порівняно з показниками на момент включення в дослідження досягнуто для систолічної поздовжньої деформації міокарда на 3,8% ($p < 0,05$).

Через 3 роки показники регіональної скорочувальної функції міокарда продовжували знижуватися. У підгрупі хворих, які не отримували аторвастатин, виявлено статистичне зниження, у порівнянні з показниками під час візиту II, швидкості систолічної поздовжньої деформації міокарда на 15,4% ($p < 0,05$). У підгрупі пацієнтів, які отримували аторвастатин в дозі 20 мг на добу, визначили кращі значення швидкості систолічної циркулярної деформації міокарда в порівнянні з підгрупою пацієнтів, які не отримували аторвастатин ($p < 0,05$). Через 3 роки значення швидкості систолічної циркулярної деформації міокарда також були кращими в підгрупі пацієнтів, які отримували аторвастатин в дозі 40 мг на добу у порівнянні з базовими показниками ($p < 0,05$). Визначені відмінності вказують на протекторні властивості аторастатину у відношенні розвитку регіональної систолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка, що може мати вплив на прогноз виникнення кардіоваскулярних подій.

У порівнянні з базовими показниками через 1 рік спостереження були статистично нижчими на 32% значення SDNN вдень ($p < 0,05$) у хворих на ХЛЛ, які отримували лікування аторвастатином, та вдень на 40,3% ($p < 0,01$) і вночі на 9,9% ($p < 0,05$) у хворих, які не отримували аторвастатин. Ці співвідношення вказують на зниження відносного рівня активності симпатичної ланки системи регуляції. У підгрупі хворих, які не отримували аторвастатин, через 3 роки спостереження знизилися RMSSD вдень на 23,1% ($p < 0,05$) і вночі на 21,1% ($p < 0,05$) (табл. 7.8).

Таблиця 7.8 – Показники часового аналізу вегетативної регуляції серцевого ритму у хворих на ХЛЛ залежно від прийому аторвастатину, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Хворі на ХЛЛ без терапії аторвастатином (n=89)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин (n=68)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу (n=50)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу (n=18)
SDNN _d , мс				
Візит I	47,4 [36,6; 57,8]	43,8 [33,5; 53,7]	42,4 [32,7; 53,7]	46,4 [38,8; 50,7]
Візит II	28,3 [19,7; 37,8]##	29,8 [20,9; 43,7]#	27,6 [18,2; 40,8]#	37,4 [27,7; 50,9]
Візит III	23,7 [13,6; 34,2]##	32,1 [19,2; 44,7]#	23,7 [13,6; 34,2]##	26,2 [14,6; 37,6]#
SDNN _n , мс				
Візит I	50,7 [40,9; 63,8]	51,5 [38,5; 62,0]	51,6 [38,2; 62,1]	51,5 [40,6; 61,5]
Візит II	45,7 [35,0; 55,9]#	43,9 [35,9; 54,6]	42,6 [36,0; 55,2]	46,4 [32,9; 54,1]
Візит III	34,8 [20,9; 49,6]##§	42,6 [27,4; 55,9]	34,8 [20,9; 49,6]#	36,9 [26,9; 54,7]
RMSSD _d , мс				
Візит I	13,0 [9,0; 21,0]	14,5 [9,0; 26,0]	13,0 [9,0; 24,0]	25,5 [12,0; 41,0]
Візит II	14,0 [7,0; 23,0]	20,0 [6,0; 34,0]	14,0 [6,0; 25,0]	25,0 [20,0; 40,0]
Візит III	10,0 [5,0; 18,0]#	17,5 [6,0; 33,0]	10,0 [5,0; 18,0]	8,0 [5,0; 21,0]
RMSSD _n , мс				
Візит I	19,0 [12,0; 28,0]	20,0 [11,0; 29,0]	17,0 [10,0; 29,5]	23,0 [15,0; 29,0]
Візит II	20,0 [11,0; 28,0]	21,0 [13,0; 29,0]	18,0 [10,0; 29,0]	27,7 [19,0; 29,0]
Візит III	15,0 [6,0; 21,0]#	17,0 [6,0; 27,0]	15,0 [6,0; 25,0]	13,0 [6,0; 21,0]
Примітка 1. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту I: # – p<0,05; ## – p<0,01.				
Примітка 2. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту II: § – p<0,05.				

Виявлене суттєве зниження значень VLF як вдень, так і вночі впродовж спостереження, але розбіжностей залежно від прийому аторвастатину через 1 і через 3 роки не виявлено (табл. 7.9).

Таблиця 7.9 – Показники спектрального аналізу вегетативної регуляції серцевого ритму у хворих на ХЛЛ залежно від прийому аторвастатину, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Хворі на ХЛЛ без терапії аторвастатином (n=89)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин (n=68)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу (n=50)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу (n=18)
VLF _d , мс ²				
Візит I	1204 [715; 1601]	862 [638; 1575]	798 [626; 1481]	1297 [684; 1675]
Візит II	664 [530; 739]#	658 [562; 792]#	629 [560; 742]#	735 [591; 958]
Візит III	653 [520; 736]##	648 [536; 791]#	653 [520; 736]#	621 [536; 735]#
VLF _n , мс ²				
Візит I	1125 [803; 1789]	903 [749; 1721]	903,5 [753; 1686]	901 [726; 1752]
Візит II	801 [666; 907]#	791 [682; 922]#	782 [689; 885]#	814 [657; 945]
Візит III	783 [645; 883]##	783 [591; 918]#	783 [645; 883]#	778 [556; 876]#
LF _d , мс ²				
Візит I	252 [182; 404]	207 [134; 354]	207 [136; 347]	218 [124; 364]
Візит II	165 [101; 204]##	160 [118; 206]	166 [126; 197]	145 [94; 225]
Візит III	146 [82; 197]###	157 [107; 220]	146 [82; 197]	149 [120; 192]
LF _n , мс ²				
Візит I	265 [207; 362]	276 [220; 352]	276 [220; 337]	272 [170; 403]
Візит II	210 [144; 259]##	211 [159; 289]	210 [168; 281]	213 [113; 292]
Візит III	219 [119; 255]##	211 [160; 287]	219 [119; 255]	202 [163; 272]
HF _d , мс ²				
Візит I	153 [92; 199]	120 [84; 197]	120 [87; 197]	119 [74; 192]
Візит II	113 [60; 152]#	114 [78; 180]	105 [77; 172]	144 [92; 256]
Візит III	67 [52; 102]###§	68 [56; 142]#§	67 [53; 102]#§	65 [55; 82]
HF _n , мс ²				
Візит I	222 [178; 262]	208 [160; 265]	206 [163; 267]	219 [150; 251]
Візит II	204 [129; 250]#	192 [118; 235]#	195 [132; 240]	138 [83; 216]
Візит III	116 [65; 148]###§§	80 [53; 152]###§§	116 [65; 148]###§§	92 [54; 157]###§§
LF _d /HF _d				
Візит I	1,59 [1,33; 2,45]	1,58 [1,30; 2,09]	1,52 [1,29; 1,85]	2,04 [1,4; 3,78]
Візит II	1,36 [1,25; 1,81]	1,36 [1,18; 1,61]	1,41 [1,23; 1,86]	1,28 [0,71; 1,41]#
Візит III	1,65 [1,23; 2,54]	1,99 [1,31; 2,58]	1,65 [1,23; 2,54]	2,29 [1,36; 2,83]
LF _n /HF _n				
Візит I	1,04 [0,96; 1,53]	1,23 [0,97; 1,96]	1,19 [0,98; 1,96]	1,31 [0,97; 2,00]
Візит II	1,02 [0,95; 1,11]	1,03 [0,96; 1,74]	1,00 [0,94; 1,30]	1,34 [0,97; 2,37]
Візит III	1,65 [1,04; 2,98]#§	2,57 [1,35; 4,57]#§	1,65 [1,05; 2,98]#§	1,63 [1,20; 4,57]#
Примітка 1. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту I: # – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001.				
Примітка 2. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту II: § – p<0,05; §§ – p<0,01.				

Через 1 рік у підгрупі хворих без аторвастатину нижчими за базові показники як вдень, так і вночі були значення VLF на 44,9% ($p < 0,05$) і 28,8% ($p < 0,05$), LF на 34,5% ($p < 0,05$) і 20,8% ($p < 0,05$). У хворих, які отримували аторвастатин, також достовірно знижувався показник VLF вдень і вночі через 1 рік (на 23,7% ($p < 0,05$) і 12,4% ($p < 0,05$)) і через 3 роки спостереження (на 24,8% ($p < 0,05$) і 13,3% ($p < 0,05$)). У порівнянні з показниками на момент включення в дослідження значення HF були нижчими через 1 рік і через 3 роки спостереження у хворих без аторвастатину як вдень (на 26,1% ($p < 0,05$) і на 56,2% ($p < 0,001$)), так і вночі (на 8,1% ($p < 0,05$) і 47,7% ($p < 0,001$)), що вказує на відносне збільшення еферентної вагусної активності. Для хворих, які отримували аторвастатин, через 3 роки достовірні відмінності HF виявлені вдень на 43,3% ($p < 0,05$) і вночі на 61,5% ($p < 0,001$).

Протягом спостереження встановлена суттєва динаміка варіабельності серцевого ритму зі зниженням основних показників, особливо це стосується показників спектрального аналізу, а саме VLF, LF та HF як вдень, так і вночі, що свідчить про порушення балансу між симпатичною та парасимпатичною активністю вегетативної нервової системи в обох підгрупах пацієнтів.

Аналіз якості життя встановив, що у хворих на ХЛЛ, які не отримували аторвастатин, показник фізичного функціонування знизився порівняно з базовими значеннями через 1 рік спостереження на 6,4% ($p < 0,05$) і через 3 роки спостереження - на 22,5% ($p < 0,01$) (табл. 7.10).

У підгрупі хворих, які отримували аторвастатин, показник фізичного функціонування достовірно знизився лише через 3 роки спостереження на 10% ($p < 0,05$) у порівнянні з базовими показниками. У хворих, які отримували аторвастатин, показник фізичного функціонування був достовірно вищим порівняно з хворими без лікування аторвастатином через 3 роки спостереження ($p < 0,05$).

Таблиця 7.10 – Показники якості життя згідно з опитувальником SF-36 у хворих на ХЛЛ залежно від прийому аторвастатину, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Хворі на ХЛЛ без терапії аторвастатином (n=89)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин (n=68)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу (n=50)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу (n=18)
Фізичне функціонування				
Візит I	80,1 [45,2; 85,0]	75,0 [65,5; 85,2]	75,0 [65,0; 85,3]	80,0 [66,3; 83,8]
Візит II	75,0 [55,0; 80,2]#	70,0 [53,8; 80,0]	72,5 [48,8; 80,1]	62,5 [55,5; 80,4]
Візит III	62,1 [45,0; 75,0]##§	67,5 [58,8; 76,3]*#	70,0 [47,5; 72,5]#	70,0 [65,0; 80,1]*#
Загальний стан здоров'я				
Візит I	52,1 [45,0; 57,1]	52,0 [42,0; 57,3]	52,0 [45,5; 57,3]	44,5 [40,2; 56,5]
Візит II	42,0 [37,2; 47,4]#	51,0 [45,0; 57,0]**	51,1 [45,0; 57,4]*	51,0 [41,5; 64,5]*
Візит III	40,0 [39,0; 45,0]#	50,0 [45,3; 56,3]*	50,0 [42,5; 55,0]*	50,0 [47,1; 55,0]**
Життєздатність				
Візит I	65,0 [50,5; 70,2]	67,5 [55,3; 75,6]	67,5 [55,0; 75,0]	67,5 [65,0; 75,0]
Візит II	64,5 [49,0; 70,0]	65,0 [55,8; 75,0]	67,0 [52,0; 75,0]	65,1 [53,8; 75,2]
Візит III	51,0 [40,0; 65,0]#	52,5 [43,8; 57,5]	51,8 [40,0; 42,5]	55,0 [53,0; 65,0]
Соціальне функціонування				
Візит I	50,0 [48,1; 62,5]	62,5 [50,5; 75,0]	62,5 [50,0; 75,5]*	52,2 [50,5; 71,8]
Візит II	48,4 [46,0; 62,5]	62,2 [49,0; 76,5]	61,0 [46,8; 78,8]	62,5 [50,0; 78,1]
Візит III	48,2 [25,5; 62,5]	68,8 [59,4; 78,1]	60,5 [52,3; 75,0]	65,0 [52,5; 75,0]
Примітка 1. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими на ХЛЛ без терапії аторвастатином: * – p<0,05; ** – p<0,01.				
Примітка 2. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту I: # – p<0,05; ## – p<0,01.				
Примітка 3. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту II: § – p<0,05.				

В підгрупі хворих на ХЛЛ без терапії аторвастатином визначили зниження фізичного функціонування вже під час візиту II в порівнянні з базовими значеннями показника (p<0,05). Через 3 роки спостереження фізичне функціонування в цій підгрупі пацієнтів продовжувало знижуватися

в порівнянні як з показниками під час включення в дослідження ($p < 0,01$), так і з показниками під час візиту II ($p < 0,05$).

За загальним станом здоров'я спостерігали зниження показника у підгрупі хворих без аторвастатину через 1 рік лікування на 19,4% ($p < 0,05$) та через 3 роки – на 23,2% ($p < 0,05$), у порівнянні з базовими показниками. У підгрупі пацієнтів, які отримували аторвастатин, показник залишався кращим порівняно з підгрупою пацієнтів без аторвастатину як через 1 рік ($p < 0,01$), так і через 3 роки спостереження ($p < 0,05$). Відповідні розбіжності отримані з підгрупою пацієнтів без терапії аторвастатином як в підгрупі хворих, які отримували аторвастатин в дозі 20 мг на добу, так і в підгрупі хворих, які отримували аторвастатин в дозі 40 мг на добу.

За шкалою життєздатності у хворих без аторвастатину показник знизився на 21,5% ($p < 0,05$) через 3 роки спостереження. В підгрупі хворих на ХЛЛ, які отримували аторвастатин, в порівнянні з базовими показниками за шкалою життєздатності, не встановлено достовірних розбіжностей як через 1 рік, так і через 3 роки спостереження.

Серед хворих на ХЛЛ не виявлено достовірних розбіжностей за шкалами болю, соціального функціонування, рольового емоційного функціонування, психічного здоров'я.

При оцінюванні якості життя за опитувальником QOL-CS установлені відмінності показника фізичного стану через 3 роки спостереження у підгрупі пацієнтів без аторвастатину порівняно з базовими показниками на 15,4% ($p < 0,05$) (табл. 7.11).

Фізичний стан у хворих, які отримували аторвастатин, через 1 рік був кращим у порівнянні з хворими, які не лікувалися аторвастатином ($p < 0,05$). Не виявлено достовірних відмінностей показників якості життя за шкалами психологічного, соціального та духовного стану серед усіх хворих на ХЛЛ впродовж захворювання.

Таблиця 7.11 – Показники якості життя згідно з опитувальником QOL-CS у хворих на ХЛЛ залежно від прийому аторвастатину, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Хворі на ХЛЛ без терапії аторвастатином (n=89)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин (n=68)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу (n=50)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу (n=18)
Фізичний стан				
Візит I	6,88 [4,38; 7,75]	6,56 [5,55; 7,78]	6,50 [5,63; 7,75]	7,25 [4,25; 7,91]
Візит II	6,02 [4,21; 7,74]	6,30 [4,98; 7,01]*	6,34 [5,09; 7,12]	6,28 [4,89; 6,89]*
Візит III	5,82 [4,12; 6,24]#	6,00 [4,59; 6,88]	5,99 [4,60; 6,71]	6,01 [4,65; 6,69]#§
Психологічний стан				
Візит I	4,83 [4,06; 5,44]	4,97 [4,26; 5,72]	5,06 [4,35; 5,72]	4,81 [3,76; 5,63]
Візит II	4,69 [3,98; 4,99]	4,72 [4,14; 5,83]	4,70 [4,01; 5,24]	4,76 [3,55; 5,00]
Візит III	4,72 [3,29; 4,89]	4,71 [4,01; 5,44]	4,68 [3,98; 5,12]	4,73 [3,12; 4,89]
Соціальний стан				
Візит I	3,63 [2,38; 4,38]	3,98 [2,72; 4,63]	4,01 [2,91; 4,72]	3,25 [1,91; 4,31]
Візит II	3,57 [2,44; 4,30]	3,58 [2,89; 4,86]	3,54 [2,89; 4,51]	3,61 [2,01; 4,04]
Візит III	3,40 [2,01; 4,13]	3,47 [3,01; 4,57]	3,49 [2,80; 4,49]	3,45 [2,25; 4,59]
Духовний стан				
Візит I	4,29 [3,43; 5,57]	4,93 [3,75; 5,71]	4,79 [3,54; 5,71]	5,21 [4,11; 5,68]
Візит II	4,28 [3,52; 5,48]	4,32 [4,18; 5,70]	4,29 [3,00; 5,68]	4,36 [3,95; 5,04]
Візит III	4,02 [3,25; 5,19]	4,15 [3,21; 5,21]	4,12 [3,25; 4,98]	4,19 [3,20; 5,61]
Примітка 1. Достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими на ХЛЛ без терапії аторвастатином: * – p<0,05.				
Примітка 2. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту I: # – p<0,05.				
Примітка 3. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту II: § – p<0,05.				

Аналіз рівня біологічних маркерів залежно від прийому аторвастатину представлений у таблиці 7.12.

Таблиця 7.12 – Біологічні маркери у хворих на ХЛЛ залежно від прийому аторвастатину, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Хворі на ХЛЛ без терапії аторвастатином (n=89)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин (n=68)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу (n=50)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу (n=18)
Галектин-3, нг/мл				
Візит I	5,59 [4,44; 14,29]	5,43 [4,44; 9,13]	5,28 [4,32; 8,41]	5,68 [5,41; 12,30]
Візит II	16,38 [11,11; 19,56]#	4,67 [4,32; 10,34]*	4,60 [4,38; 6,62]*	5,88 [0,86; 13,81]
VE-кадгерин, нг/мл				
Візит I	0,42 [0,25; 1,35]	0,34 [0,24; 0,45]	0,35 [0,24; 0,44]	0,32 [0,22; 0,72]
Візит II	2,18 [0,55; 3,70]#	0,53 [0,40; 0,60]*	0,48 [0,40; 0,55]*	0,58 [0,45; 0,93]
VEGF-1, пг/мл				
Візит I	32,6 [14,9; 100,4]	41,9 [21,9; 128,0]	40,1 [18,1; 122,2]	44,4 [23,9; 128,4]
Візит II	47,2 [32,9; 94,2]	91,5 [31,5; 113,4]	91,5 [31,5; 94,7]	84,3 [41,0; 125,7]
Інтерлейкін-6, пг/мл				
Візит I	1,60 [0,87; 2,58]	1,10 [0,60; 2,34]*	1,09 [0,60; 2,20]*	1,50 [0,51; 3,12]
Візит II	1,90 [1,01; 4,46]	1,54 [0,68; 2,06]	1,82 [1,50; 2,06]	1,02 [0,58; 2,03]
sCD40L, нг/мл				
Візит I	3,16 [1,60; 4,70]	3,00 [1,76; 4,70]	3,00 [2,10; 4,65]	2,43 [1,54; 4,70]
Візит II	1,45 [0,68; 4,98]	1,45 [0,36; 6,48]	0,61 [0,36; 2,26]	4,44 [1,28; 8,12]
NT-pro-BNP, фмоль/мл				
Візит I	15,60 [10,50; 19,90]	14,60 [10,90; 21,20]	14,70 [5,00; 21,70]	14,20 [12,10; 17,60]
Візит II	6,60 [3,10; 23,60]	8,70 [1,50; 20,80]	1,87 [0,98; 37,81]	14,41 [8,65; 18,29]
Примітка 1. достовірність відмінностей показників у порівнянні з хворими на ХЛЛ без терапії аторвастатином: * – p<0,05. Примітка 2. Достовірність відмінностей із показниками під час візиту I: # – p<0,05.				

З'ясовано, що на момент включення в дослідження рівень інтерлейкіну-6 дещо відрізнявся у підгрупі пацієнтів, які отримували аторвастатин, від

пацієнтів, які не отримували аторвастатин ($p < 0,05$). Також виявили розбіжності між рівнем інтерлейкіну-6 у пацієнтів, які отримували аторвастатин у добовій дозі до 20 мг, порівняно з хворими без аторвастатину ($p < 0,05$). Базові значення інших біологічних маркерів у хворих після відповіді на лікування ХЛЛ статистично не відрізнялись між підгрупами.

Через 1 рік спостереження достовірно збільшилися значення галектину-3 на 193% ($p < 0,05$) тільки у підгрупі хворих, які не отримували лікування аторвастатином. При порівнянні рівня галектину-3 у підгрупі хворих, які не отримували аторвастатин, виявлена достовірна різниця як із рівнем галектину-3 в підгрупі хворих, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу (нижче на 71,9%; $p < 0,05$), так загалом із підгрупою хворих, які отримували аторвастатин (нижче на 71,5%; $p < 0,05$) через 1 рік спостереження, що вказує на вірогідність впливу аторвастатину на рівень галектину-3.

Статистично значуще збільшення на 419% ($p < 0,05$) значень VE-кадгерину через 1 рік досягнуте тільки у підгрупі хворих, які не отримували лікування аторвастатином. При порівнянні рівня VE-кадгерину підгрупи хворих, які не отримували аторвастатин, виявлена достовірна різниця як з хворими, які отримували аторвастатин у добовій дозі 20 мг (нижче на 78%; $p < 0,05$), так і загалом з групою хворих, які отримували аторвастатин (нижче на 75,7%; $p < 0,05$) через 1 рік спостереження.

Необхідно зазначити, що через 1 рік спостереження не було виявлено достовірної різниці значень VEGF-1, інтерлейкіну-6, sCD40L, NT-pro-BNP між підгрупами хворих на ХЛЛ залежно від прийому аторвастатину.

Проведений аналіз виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ залежно від прийому аторвастатину (табл. 7.13). За загальною кількістю випадків групи були порівняні та статистично розрізнялися лише за кількістю випадків декомпенсації ХСН, що свідчить про спроможність аторвастатину запобігати розвиткові кардіальної дисфункції у хворих на ХЛЛ ($p < 0,01$).

Таблиця 7.13 – Кардіоваскулярні події, які виникли у хворих на ХЛЛ впродовж 3 років спостереження

Кардіоваскулярні події	Хворі на ХЛЛ без терапії аторвастатином (n=89)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин (n=68)	Усі хворі на ХЛЛ (n=157)	p ₁₋₂
	1	2	3	
Смерть внаслідок кардіоваскулярної причини, n	9	3	12	0,183
Аритмії, що потребували медикаментозного лікування, n	12	5	17	0,221
Гострий коронарний синдром, n	21	15	36	0,820
Інсульт головного мозку, n	7	2	9	0,188
Декомпенсація ХСН, n	29	9	38	0,005
Госпіталізація внаслідок кардіоваскулярної причини, n	36	22	58	0,298
Всього, n	114	56	170	

У таблиці 7.14 наведені результати уніваріантного та мультіваріантного регресійного аналізу, корегованого за добовими дозами аторвастатину та наявністю антрациклінів у схемах хіміотерапії щодо факторів ризику виникнення кінцевої клінічної точки у хворих на ХЛЛ у стадії ремісії. Аналіз отриманих даних показав, що найбільш вагомими факторами щодо клінічних подій були ФВ ЛШ < 50%, NT-pro-BNP, галектин-3, VE-кадгерин.

Таблиця 7.14 – Вплив деяких анамнестичних, клінічних, гемодинамічних та біологічних факторів на сумарну частоту кінцевої точки у хворих на ХЛЛ у ремісії. Результати уніваріантного та мультиваріантного регресійного аналізу корегованого за добовими дозами аторвастатину та антрациклінів

Характеристики	Уніваріантна модель			Мультиваріантна модель		
	ВР	95% ДІ	p	ВР	95% ДІ	p
1	2	3	4	5	6	7
Вік	1,10	1,0-1,3	0,120	-	-	-
Чоловіча стать	1,12	0,96-1,20	0,130	-	-	-
Дисліпідемія	1,40	1,08-1,60	0,061	-	-	-
Цукровий діабет 2 типу	1,60	1,02-2,40	0,074	-	-	-
Ожиріння	1,14	1,01-1,22	0,065	-	-	-
Тютюнопаління	1,02	0,90-1,14	0,47	-	-	-
КДО	1,03	1,01-1,05	0,044	1,00	0,98-1,05	0,360
КСО	1,02	1,00-1,10	0,260	-	-	-
ФВ ЛШ	1,04	1,02-1,08	0,022	1,03	1,01-1,05	0,046

Продовження таблиці 7.14

Характеристики	Уніваріантна модель			Мультиваріантна модель		
	BP	95% ДІ	p	BP	95% ДІ	p
1	2	3	4	5	6	7
e'	1,03	1,01-1,06	0,016	1,02	1,00-1,05	0,52
LF _d /HF _d	1,06	1,02-1,11	0,072	-	-	-
LF _n /HF _n	1,04	1,00-1,09	0,120	-	-	-
NT-pro-BNP	1,24	1,10-1,38	0,001	1,18	1,12-1,24	0,001
Галектин-3	1,32	1,22-1,54	0,003	1,25	1,13-1,38	0,003
VE-кадгерин	1,26	1,15-3,10	0,003	1,26	1,14-2,90	0,002
VEGF-1	1,07	1,00-1,13	0,050	1,05	1,00-1,12	0,140
sCD40L	1,03	1,00-1,06	0,120	-	-	-
Інтерлейкін-6	1,02	1,00-1,05	0,240	-	-	-
Примітка. BP – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал.						

Як показано на рисунку 7.1, характер виникнення кардіоваскулярних подій суттєво відрізнявся між підгрупами хворих згідно з кривими Каплана – Мейера (log-rank тест: $\chi^2 = 11,775$; $p = 0,001$). Призначення аторвастатину асоціювалося зі зниженням кумулятивної вірогідності виникнення кардіоваскулярних подій упродовж 3 років з раннім розмежуванням виникнення подій між двома підгрупами пацієнтів.

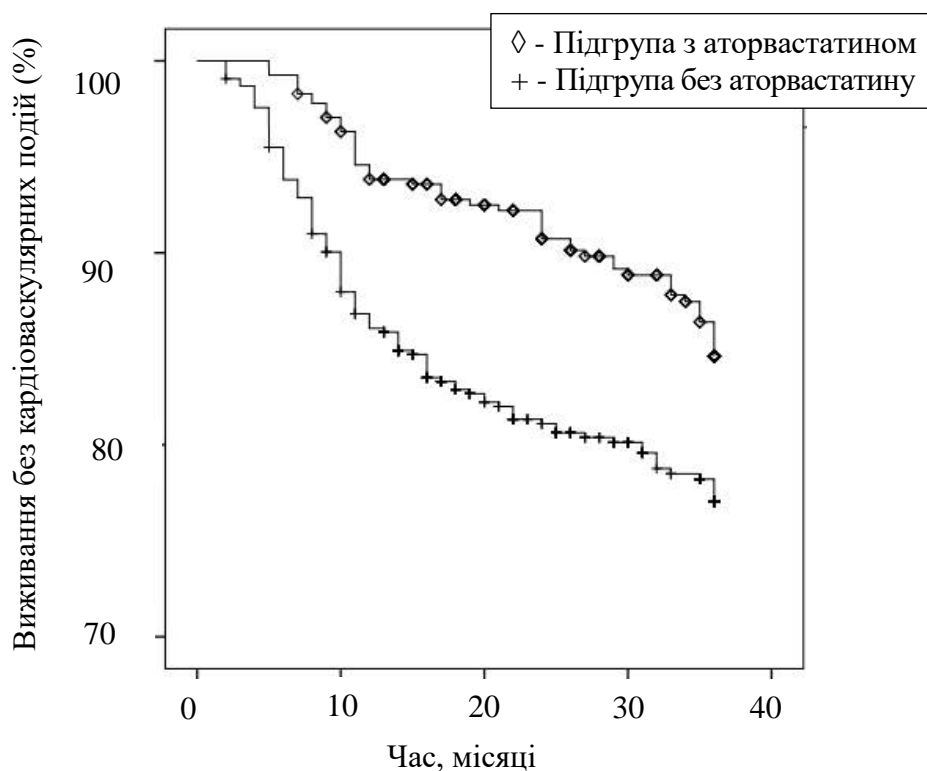


Рисунок 7.1 – Крива Каплана – Мейера виживання без кардіоваскулярних подій хворих на ХЛЛ у підгрупах з аторвастатином і без аторвастатину

Проведений аналіз виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ у ранжованих дозах аторвастатину 20 мг і 40 мг на добу. Як показано на рисунку 7.2, характер виникнення кардіоваскулярних подій суттєво не відрізнявся між підгрупами хворих згідно з кривими Каплана – Мейера (log-rank тест: $\chi^2 < 0,001$; $p = 0,996$) упродовж 3 років спостереження. Однак призначення аторвастатину в дозі 40 мг супроводжувалося меншою

кумулятивною вірогідністю виникнення кардіоваскулярних подій упродовж першого року спостереження (log-rank тест: $\chi^2 = 6,147$; $p = 0,013$).

Можливо, у зв'язку з відносно невеликою кількістю хворих, які отримували аторвастатин, не виявлено переваг призначення аторвастатину в дозі 40 мг на добу порівняно з дозою 20 мг на добу щодо зниження кумулятивної вірогідності виникнення кардіоваскулярних подій упродовж 3 років.

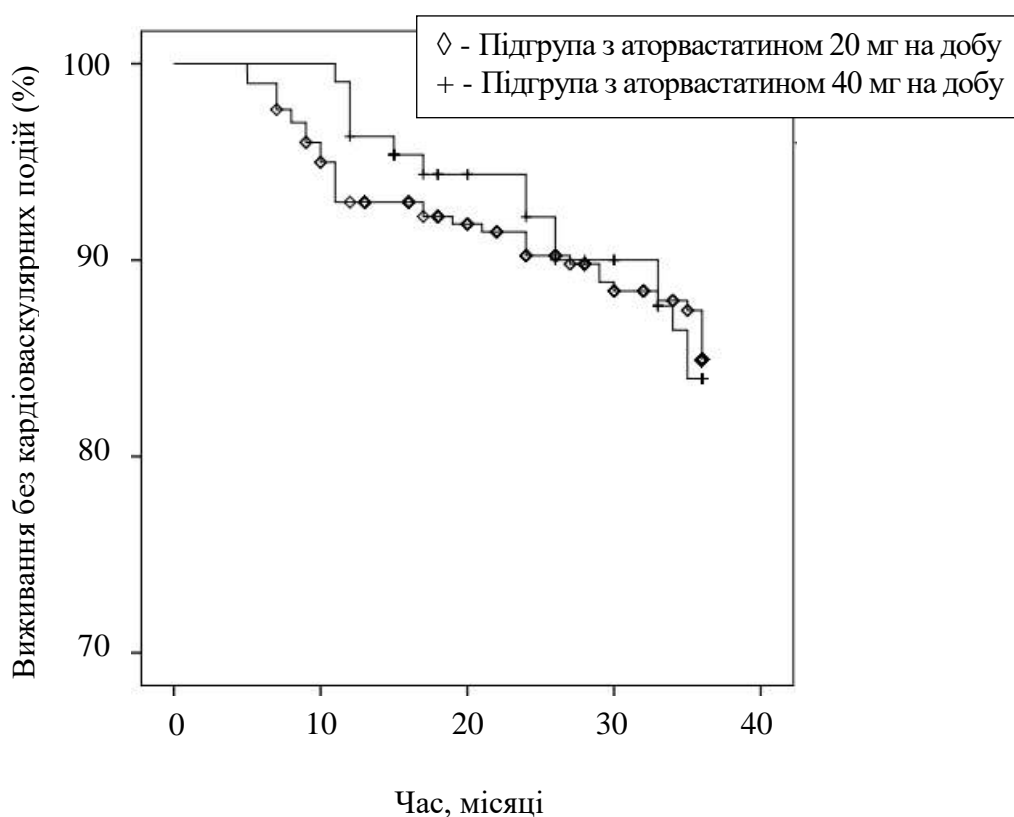


Рисунок 7.2 – Крива Каплана – Мейєра виживання без кардіоваскулярних подій хворих на ХЛЛ в підгрупі з аторвастатином 20 мг на добу і в підгрупі з аторвастатином 40 мг на добу

Під час періоду спостереження у підгрупі пацієнтів, які приймали аторвастатин, спостерігали декілька випадків підвищення АЛТ, АСТ вище верхнього рівня норми (ВРН), але це підвищення не досягало критичних цифр і тому не впливало на тривалість лікування аторвастатином. Не встановлено достовірної різниці у виникненні побічних дій між

ранжованими дозами аторвастатину. У дослідженні не було випадків припинення лікування аторвастатином як в дозі 20 мг на добу, так і в дозі 40 мг на добу внаслідок виникнення побічних дій (табл. 7.15).

Таблиця 7.15 – Клінічні та біохімічні побічні ефекти аторвастатину у хворих на ХЛЛ, n (%)

Побічні дії	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу (n=50)	Хворі на ХЛЛ, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу (n=18)	Усього (n=68)	p ₁₋₂
	1	2		
Міопатія	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Рабдоміоліз	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Креатинкіназа > 1 × ВРН	0 (0)	1 (5,5%)	1 (1,5%)	0,093
Креатинкіназа > 5 × ВРН	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
АСТ > 1 × ВРН	2 (4,0)	2 (11,1)	6 (8,8)	0,272
АСТ > 3 × ВРН	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
АЛТ > 1 × ВРН	2 (4,0)	3 (16,7)	5 (7,4)	0,077
АЛТ > 3 × ВРН	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Креатинін > ВРН	1 (2,0)	1 (5,6)	2 (2,9)	0,444

Таким чином, групи хворих на ХЛЛ за віком, статтю, показниками систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка, показниками варіабельності серцевого ритму, рівнем галектину-3, VE-кадгерину, VEGF-1, sCD40L, NT-pro-BNP, включенням антрациклінів у схеми хіміотерапії та кумулятивними дозами антрациклінів не відрізнялися залежно від прийому аторвастатину на момент включення в дослідження.

Зменшення ФВ ($p < 0,05$) через 3 роки спостереження у хворих без лікування аторвастатином у порівнянні з хворими, які отримували аторвастатин, свідчить про спроможність аторвастатину запобігати розвиткові систолічної дисфункції в цій категорії пацієнтів. Регіональна скорочувальна функція лівого шлуночка також змінювалась переважно у підгрупі хворих, які не отримували аторвастатину. Зниження E на 10,2% ($p < 0,05$) і A на 5,2% ($p < 0,05$) у підгрупі хворих без лікування аторвастатином, зниження E на 11,2% ($p < 0,05$) у підгрупі хворих, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу через 1 рік спостереження, зниження E/A у підгрупі пацієнтів без аторвастатину ($p < 0,05$) та відсутність достовірного зниження E/A у підгрупі пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу через 3 роки спостереження, порівняно з базовими показниками, свідчить про спроможність аторвастатину запобігати розвиткові діастолічної дисфункції в цій категорії пацієнтів, причому цей ефект відрізняється в ранжованих дозах.

Виявлені достовірні відмінності поздовжньої систолічної деформації міокарда ($p < 0,05$), швидкості систолічної поздовжньої деформації міокарда ($p < 0,05$), швидкості систолічної циркулярної деформації міокарда ($p < 0,05$) у хворих, які отримували аторвастатин, у порівнянні з хворими без терапії аторвастатином, що свідчить про спроможність аторвастатину запобігати погіршенню регіональної систолічної функції.

Протягом періоду спостереження встановлена суттєва динаміка варіабельності серцевого ритму зі зниженням основних показників, але ці зміни були односпрямованими і статистично не відрізнялися між групами хворих на ХЛЛ залежно від лікування аторвастатином.

Аналіз якості життя через 3 роки порівняно з базовими показниками встановив зниження фізичного функціонування, загального стану здоров'я, життєздатності за опитувальником SF-36 та шкалою фізичного стану за опитувальником QOL-CS переважно у підгрупі хворих, які не отримували аторвастатин. У пацієнтів, які приймали аторвастатин, через 1 рік

спостереження виявили більші значення показників загального стану здоров'я на 14,5% ($p < 0,05$), життєздатності на 6,6% ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками пацієнтів без терапії аторвастатином.

Через 1 рік спостереження визначено збільшення значень галектину-3 ($p < 0,05$) і VE-кадгерину ($p < 0,05$) у підгрупі хворих, які не отримували лікування аторвастатином. Відсутність статистичних змін галектину-3, VE-кадгерину у хворих після лікування аторвастатином вказує на його спроможність стабілізувати рівень медіаторів кардіального фіброгенезу та патологічного ангиогенезу.

Призначення аторвастатину асоціювалося зі зниженням кумулятивної вірогідності виникнення кардіоваскулярних подій упродовж 3 років з раннім розмежуванням виникнення подій між двома групами пацієнтів (log-rank тест: $\chi^2 = 11,775$; $p = 0,001$). Дозозалежний вплив аторвастатину на ризик виникнення кардіоваскулярних подій спостерігали впродовж першого року дослідження.

Матеріали цього розділу опубліковані в наукових працях [49, 53, 54, 291].

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ХЛПЗ становлять найбільш поширену групу серед усієї онкогематологічної патології дорослого населення, мають високий рівень інвалідизації та смертності [43]. Успіхи сучасної терапії ХЛПЗ за останні десятиріччя сприяли значному подовженню безрецидивного виживання та загального виживання, на тлі чого серед причин смерті та зниження якості життя збільшується значення патологічних станів, безпосередньо не пов'язаних із прогресією ХЛПЗ [117].

Проблемним питанням ХЛПЗ є коморбідні стани, які впливають на загальне виживання пацієнтів та частоту госпіталізацій [197]. Кардіоваскулярні події є обмежувальним чинником у лікуванні онкогематологічних захворювань, у тому числі ХЛПЗ, у зв'язку зі зниженням якості життя, смерті пацієнтів, які вижили після лікування основного захворювання [173]. Зв'язок патології серцево-судинної системи та ХЛПЗ, протипухлинним лікуванням і кардіоваскулярними факторами ризику підтверджено у великій кількості досліджень [117, 173, 240, 223]. ХЛПЗ можуть прискорювати розвиток кардіоваскулярних захворювань, особливо за умов наявності традиційних кардіоваскулярних факторів ризику [228, 229, 254]. Відомо, що при ХЛПЗ навіть під час регресії клітини мікрооточення можуть синтезувати біологічно активні речовини, у тому числі інтерлейкін-6 і CD40-ліганд (CD40L) [285], що може впливати не тільки на проліферацію пухлинного клону, але й бути одним із механізмів виникнення кардіоваскулярних подій.

Хоча за останні роки зростає увага до проблем на межі кардіології та онкогематології, багато аспектів взаємозв'язку між протипухлинним лікуванням та кардіоваскулярними подіями залишаються невивченими. Більшість досліджень щодо виникнення кардіоваскулярних подій у хворих

на ХЛПЗ стосується епідеміології, методів їх діагностики та лікування. Але неможливість спрогнозувати довготривалі наслідки протипухлинного лікування призводить до недостатньої діагностики або гіпердіагностики кардіоваскулярних захворювань, що може бути причиною невдалої їх профілактики та лікування [170].

Відповідно до сучасних міжнародних та національних рекомендацій, для діагностики кардіоваскулярних подій застосовують кардіальні методи візуалізації та біологічні маркери [35, 39, 84, 170]. Мозковий натрійуретичний пептид (BNP) і термінальний фрагмент його попередника (NT-pro-BNP) є визнаними біомаркерами оцінки функції серця [239]. Вміст NT-pro-BNP і BNP в плазмі крові підвищується впродовж першого року після хіміотерапії, особливо при включенні антрациклінів [163], але їх прогностична роль щодо виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ залишається невизначеною. Запропоновано визначення рівня тропоніну I і NT-pro-BNP після кожного циклу хіміотерапії, але ця стратегія виявила спроможність спрогнозувати тільки ранні кардіоваскулярні події [331]. Крім того, результати дослідження, особливо це стосується аналітичних систем для визначення тропоніну першої генерації, можуть залежати від ступеня гепаринізації плазми або сироватки, що є причиною розбіжностей отриманих результатів [156]. Відомо, що ці маркери мають суттєву варіативність значень і залежать від віку, наявності коморбідних станів та ускладнень [234], що потребує з'ясування діагностичного значення їх змін у хворих на ХЛПЗ в ремісії за наявності факторів ризику несприятливих кардіоваскулярних подій.

Відомо, що у формуванні кардіоваскулярних подій провідну роль у патогенезі відіграють фіброгенез, ангиогенез та запалення [149, 194, 326]. Галетин-3, який є медіатором кардіального фіброгенезу, був запропонований для прогнозу небажаних подій та затверджений Управлінням із продовольства і медикаментів США для застосування в комбінації з клінічними даними [179]. Збільшення рівня галектину-3

асоціюється з розвитком СН та пов'язане з погіршенням прогнозу смерті й повторних госпіталізацій [74, 159]. Проте практично відсутні дослідження, які б дозволяли комплексно визначити закономірності змін процесів фіброгенезу, ангиогенезу та запалення у хворих на ХЛПЗ в ремісії для з'ясування їх діагностичної ролі та прогностичного значення при оцінці ризику кардіоваскулярних подій саме у цій категорії пацієнтів.

Корекції серцево-судинних порушень у хворих, які отримують хіміотерапію, присвячено значну кількість досліджень [124]. Однак залишається відкритим питання запобігання та ефективного лікування кардіоваскулярних подій після досягнення ремісії ХЛПЗ. Загальновідомо, що статини є ефективними ліками для запобігання атеросклерозу та ішемічної хвороби серця [104, 193]. Проте дані сучасної літератури щодо доцільності застосування статинів при онкологічній патології суперечливі [85, 303, 321]. Останнім часом з'явилися поодинокі повідомлення про застосування статинів при ХЛПЗ [157, 304], однак відсутні клінічні дослідження щодо віддаленого прогнозу виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ в ремісії, зокрема за умов застосування цих засобів.

Узагальнення наведених фактів свідчить, що комплексне визначення клініко-патогенетичної ролі маркерів кардіального фіброгенезу, ангиогенезу, біомеханічного стресу, запалення в розвитку кардіоваскулярних подій із подальшою розробкою нового напрямку їх прогнозування й профілактики у хворих на ХЛПЗ в ремісії є актуальною проблемою сучасної внутрішньої медицини, що зумовило потребу проведення цього наукового дослідження.

Метою дослідження було удосконалити ранню діагностику та індивідуалізувати медикаментозну профілактику кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ в ремісії шляхом з'ясування прогностичного значення структурно-функціонального стану серця, вегетативної регуляції серцевого ритму, якості життя, біологічних маркерів кардіального фіброгенезу, ангиогенезу, біомеханічного стресу та запалення при їх комплексному визначенні.

До відкритого, проспективного, когортного дослідження в паралельних групах включено 363 хворих на ХЛПЗ, серед яких 157 хворих на ХЛЛ, 82 хворих на НХЛ, 35 хворих на ЛХ, 89 хворих на ММ.

Критеріями включення були: документоване ХЛПЗ згідно з міжнародними та національними рекомендаціями [36, 38, 39]; статус пацієнта згідно з ECOG 2 і нижче; досягнення часткової або повної відповіді на лікування ХЛПЗ після курсів хіміотерапії і/або променевої терапії, що свідчило про часткову або повну ремісію і дозволяло припинити активне лікування [216]; вік старше 18 років; відсутність кардіоваскулярних подій під час хіміотерапії або променевої терапії та впродовж 4 тижнів після їх закінчення; підписана інформована згода про участь у дослідженні. Критеріями виключення з дослідження були: прогресування основного захворювання; неконтрольована артеріальна гіпертензія; гостра й хронічна СН, ФВ ЛШ менше 50% на момент включення в дослідження; клінічні ознаки ІХС, у тому числі під час тесту 6-хвилинної ходьби, на момент включення в дослідження; інфаркт міокарда до включення в дослідження; перенесений мозковий інсульт до включення в дослідження; черепно-мозкова травма впродовж 3 місяців до включення в дослідження; декомпенсований цукровий діабет; важкі захворювання печінки і нирок; попередня трансплантація органів; інші онкологічні захворювання; фібриляція або тріпотіння передсердь; гострі інфекційні захворювання на момент включення в дослідження; ВІЧ-інфекція; сино-аурикулярна або атріо-вентрикулярна блокада серця II-III ст.; гостре порушення мозкового кровообігу; вроджені або набуті вади серця; рівень креатиніну плазми крові більше 200 мкмоль/л; рівень загального білірубіну більше 30 мкмоль/л; ШКФ менше 35 мл/хв./м²; вагітність або лактація; необхідність призначення інгібіторів цитохрому Р450 3А4 та конкурентів транспортера OATP1B1; психічні захворювання та інші будь-які стани, які обмежують здатність хворого розуміти інформовану згоду; відома гіперчутливість до препаратів, що досліджуються; відсутність пацієнта на черговому візиті; смерть

пацієнта; відмова пацієнта від участі в дослідженні з будь-якої причини, не передбаченої критеріями виключення.

Клінічними точками дослідження вважали: смерть внаслідок кардіоваскулярної причини; аритмії, що потребували медикаментозного лікування; гострий коронарний синдром; інсульт головного мозку; декомпенсація ХСН; госпіталізація внаслідок кардіоваскулярної причини. Аналіз обставин і причин кардіоваскулярних подій, летальних випадків проводили згідно з даними, отриманими при контакті з пацієнтами, їхніми родичами, а також з медичних документів (медична карта амбулаторного хворого, медична карта стаціонарного хворого, витяг з медичної карти стаціонарного хворого, протокол патолого-анатомічного дослідження).

Згідно з метою, завданнями та дизайном дослідження, всі хворі після підписання інформованої згоди були обстежені фізикально, використані загальноклінічні методи інструментальної та лабораторної діагностики на момент включення в дослідження (візит I), а також через 12 місяців (візит II) і 36 місяців (візит III) після візиту I. Відбиралися зразки крові для вимірювання вмісту галектину-3, VE-кадгерину, NT-pro-BNP, VEGF-1, інтерлейкіну-6 і sCD40L.

Оцінка кардіогемодинаміки та товщини ТІМ здійснювалася за допомогою трансторакальної Ехо-КГ за загальноприйнятою методикою на сканері "MyLab 50" (Італія) в М- і В-режимах ехолокації з парастернальної, субкостальної та апікальної позицій по короткій і довгій осі фазованим датчиком РА 230Е з частотою 2,0-4,0 МГц та лінійним датчиком LA523 50 мм з частотою 7,5-10,0 МГц [93, 177]. Добовий моніторинг електрокардіограми проводили за допомогою портативної системи «Кардіосенс» (Україна) [22]. Дослідження якості життя проводили згідно з протоколом, який відповідає стандартам міжнародної методології досліджень якості життя із застосуванням опитувальників SF-36 і QOL-CS [101, 332]. Імуноферментним методом здійснювали визначення рівня галектину-3 з використанням оригінального набору реактивів фірми

eBioscience (Human Galectin-3 Platinum ELISA BMS279/2), VE-кадгерину з використанням набору реактивів фірми eBioscience (Human sVE-cadherin Platinum ELISA BMS253), інтерлейкіну-6 з використанням набору реактивів фірми eBioscience (Human IL-6 High Sensitivity ELISA BMS213HS), sCD40L з використанням набору реактивів фірми eBioscience (Human sCD40L Platinum ELISA BMS293), VEGF-1 з використанням набору реактивів фірми Invitrogen (Human VEGF-1 ELISA LOT1097511A), NT-pro-BNP з використанням набору реактивів фірми Biomedica Slovakia (CAT.NO.SK-1204) у плазмі крові.

Статистична обробка даних проводилась із застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № JPZ8O41382130ARCN10J). Для кожної з безперервних величин залежно від їх типу розподілу визначали або середнє значення (M) і стандартне відхилення (SD), або медіану (Me) і квартилі розподілу [Q₂₅; Q₇₅]. Критерій Шапіро–Уїлка застосовували для перевірки нормальності розподілу в малих вибірках, Колмогорова–Смірнова – у великих. При порівнянні груп пацієнтів за основними показниками (залежно від типу розподілу показників, які аналізувалися) застосовували t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок або U-критерій Манна – Уїтні. Для залежних вибірок використовували відповідний t-критерій або критерій Вілкоксона.

Для аналізу таблиць спряженості 2×2 застосовували двобічний точний критерій Фішера і критерій χ^2 . Для аналізу спрямованості й сили зв'язку між певними показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона при нормальному розподілі та Спірмена - за умов відхилення від нормального розподілу. Потенційні соціодемографічні (вік, коморбідні стани, сімейний стан, освіта, робота) і клінічні чинники (час від встановлення діагнозу, лікування), які можуть асоціюватися з кардіоваскулярними подіями, ідентифікували спочатку за допомогою уніваріантного аналізу (ANOVA), після чого за допомогою мультиваріантного регресійного аналізу. При $p < 0,05$ відмінності даних

вважали статистично достовірними [27]. Був застосований ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic curve analysis) з розрахунком площі під ROC-кривою, чутливості та специфічності, а також порогової точки або точки відсічення. Якість моделі вважали відмінною при значенні AUC 0,9-1,0; дуже хорошою – при значенні 0,8-0,9; хорошою – при значенні 0,7-0,8; середньою – при значенні 0,6-0,7; незадовільною – при значенні <0,6. Вживання без кардіоваскулярних подій оцінювали за допомогою методу Каплана – Мейера і log-rank тесту.

Для визначення особливостей стану гемодинаміки в пацієнтів із ХЛПЗ в ремісії при включенні в дослідження виконана ехо-доплер-кардіографія. У хворих на ХЛПЗ спостерігали вищі значення КСО (при ХЛЛ на 17,6%, $p<0,05$; при ЛХ на 7,8%, $p<0,05$) і нижчі значення ФВ (при ХЛЛ на 8,0%, $p<0,01$; при ЛХ на 5,1%, $p<0,05$; при НХЛ на 5,2%, $p<0,05$; при ММ на 4,7%, $p<0,05$) у порівнянні з контрольною групою, що свідчило про порушення скорочувальної функції міокарда.

Суттєво відрізнялися від контрольної групи показники діастолічної функції міокарда (табл. 3.2), а саме: спостерігали нижчі значення Е/А у групі хворих на ХЛЛ на 19,4% ($p<0,001$), у групі хворих на ЛХ на 17,4% ($p<0,01$), у групі хворих на НХЛ на 8,9% ($p<0,05$).

У хворих на ХЛПЗ на момент включення в дослідження були ознаки діастолічної дисфункції, про що свідчать достовірно нижчі значення e' у хворих на ХЛЛ на 17,7% ($p<0,01$), ЛХ на 23,5% ($p<0,01$), НХЛ на 17,6% ($p<0,05$), ММ на 11,8% ($p<0,05$) порівняно з контрольною групою. Встановлено достовірну різницю показника Е/А між групами хворих на ЛХ і НХЛ ($p<0,05$), ЛХ і ММ ($p<0,05$), ХЛЛ і НХЛ ($p<0,05$), ХЛЛ і ММ ($p<0,05$), що пов'язано з більшою кількістю пацієнтів похилого і старечого віку у групі ХЛЛ та з характером специфічного лікування хворих на ЛХ. Усі пацієнти з групи ЛХ отримували хіміотерапію з антрациклінами, 42,9% з них отримували променеви терапію з опроміненням середостіння.

Вірогідність розвитку систолічної та діастолічної дисфункції у пацієнтів із ХЛПЗ підтверджується іншими дослідженнями [116].

У порівнянні з контрольною групою, циркулярна систолічна деформація міокарда була меншою у хворих на ХЛЛ на 37,0% ($p < 0,01$), ЛХ на 29,1% ($p < 0,05$), НХЛ на 37,4% ($p < 0,01$), ММ на 37,4% ($p < 0,01$). Швидкість систолічної циркулярної деформації міокарда у групі хворих на ММ достовірно була гіршою порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$).

Порушення регіональної скорочувальної функції міокарда є наслідком проведеної хіміотерапії і пов'язане з діастолічною дисфункцією, про що свідчить прямий кореляційний зв'язок середньої сили між показником E і швидкістю систолічної поздовжньої деформації міокарда ($r = +0,37$; $p < 0,05$), показником e' ($r = +0,34$; $p < 0,05$).

Зниження циркулярної систолічної та поздовжньої систолічної деформації міокарда більше ніж на 10% свідчить про збільшення ризику виникнення кардіоваскулярних подій [64], що вказує на доцільність серійних досліджень поздовжньої систолічної деформації міокарда та циркулярної систолічної деформації міокарда для визначення кардіоваскулярного ризику у хворих на ХЛЛ в ремісії.

Наступним етапом дослідження було вивчення діагностичної та прогностичної цінності маркерів у виникненні кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії впродовж 3 років спостереження.

Було зафіксовано 170 кардіоваскулярних подій у 57 пацієнтів (36,3%): 12 смертей внаслідок кардіоваскулярних причин, 17 аритмій, що потребували медикаментозного лікування, 36 ішемічних подій, 9 інсультів, 38 випадків декомпенсації хронічної серцевої недостатності, 58 госпіталізацій, пов'язаних із кардіоваскулярними причинами. Протягом періоду спостереження виявили прогресію основного захворювання у 29 пацієнтів, 5 пацієнтів було виключено з дослідження у зв'язку з їх відсутністю на черговому візиті. 29 хворих померло з причин, не пов'язаних із серцево-судинною патологією.

Розвиток кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії супроводжувався зниженням показників систолічної, регіональної скорочувальної та діастолічної функції лівого шлуночка. У порівнянні з даними на момент включення в дослідження підгрупа з кардіоваскулярними подіями через 3 роки спостереження показала значущі розбіжності показників скорочувальної функції міокарда, а саме: медіана КСО збільшилася на 17,9% ($p < 0,05$), медіана ФВ зменшилася на 12,5% ($p < 0,05$). Через 3 роки спостереження показники пацієнтів з кардіоваскулярними подіями суттєво відрізнялися ($p < 0,05-0,001$) від показників на момент включення в дослідження за деякими показниками діастолічної функції, а саме: E/A на 16,5%, E на 16,5%, e' на 15,4%.

У підгрупі пацієнтів із кардіоваскулярними подіями через 1 рік спостереження були достовірно нижчими ($p < 0,05-0,001$) значення E на 10,1%, значення E/e' на 3,3% і значення E/A на 3,9%, а через 3 роки - значення E на 11,1%, значення E/e' на 4,5% і значення E/A на 5,9% у порівнянні з підгрупою пацієнтів без кардіоваскулярних подій.

У пацієнтів з кардіоваскулярними подіями показники регіональної скорочувальної функції міокарда через 3 роки спостереження суттєво відрізнялися ($p < 0,01$) від базових показників (циркулярна систолічна деформація міокарда на 4,8%, швидкість циркулярної систолічної деформації міокарда на 7,1%, поздовжня систолічна деформація міокарда на 6,5%, швидкість поздовжньої систолічної деформації міокарда на 22,5%.

Виявлена достовірна різниця показників регіональної скорочувальної функції міокарда між підгрупами хворих на ХЛЛ через 1 рік спостереження, а саме: циркулярної систолічної деформації міокарда ($p < 0,05$), поздовжньої систолічної деформації міокарда ($p < 0,05$), швидкості систолічної поздовжньої деформації міокарда ($p < 0,01$). На момент візиту III циркулярна систолічна деформації міокарда в пацієнтів із кардіоваскулярними подіями була достовірно нижчою ($p < 0,01$) у порівнянні з підгрупою без кардіоваскулярних подій.

Отже, у хворих на ХЛПЗ на момент включення в дослідження показники систолічної функції (КСО, ФВ) і діастолічної функції (Е, А, Е/А, е') та циркулярної систолічної деформації міокарда статистично відрізнялися від контрольної групи, що може бути пов'язаним із перебігом ХЛПЗ, перенесеним протипухлинним лікуванням. Між групами хворих на ХЛПЗ статистичної різниці між показниками систолічної та діастолічної функції міокарда на момент включення в дослідження не виявлено.

Найбільш сильними предикторними властивостями в детекції кардіотоксичності вважають глобальну поздовжню систолічну деформацію міокарда [224]. При аналізі гемодинамічних показників на момент включення в дослідження у хворих на ХЛПЗ залежно від виникнення кардіоваскулярних подій за період спостереження виявлена достовірна різниця показників діастолічної дисфункції (е', Е/е'), регіональної скорочувальної функції міокарда. Поширеність та особливості клінічного стану когорти наших пацієнтів узгоджується з результатами попередніх досліджень [24, 220, 269]. Поздовжня систолічна деформація міокарда може прогнозувати зниження фракції викиду лівого шлуночка [212, 103], що вказує на можливість їх застосування як прогностичних маркерів та потребує проведення подальшого аналізу.

Для оцінки вегетативної регуляції застосовувалося холтерівське моніторування з оцінкою варіабельності серцевого ритму.

Аналіз показників часового та спектрального аналізу вказує на порушення обох еферентних ланок вегетативної нервової системи. Зокрема, значення SDNN у хворих на ХЛПЗ як вдень (у групі з ХЛЛ на 30,3%, у групі з НХЛ на 48,1%, у групі з ММ на 30,4%), так і вночі (у групі з ХЛЛ на 33,8%, у групі з НХЛ на 27,4%, у групі з ММ на 32,4%) були нижчими ($p < 0,05-0,001$) порівняно з контрольною групою. Значення RMSSD вдень (у групі з ХЛЛ на 62,9%, у групі з ММ на 58,6%) і вночі (у групі з ХЛЛ на 45,4%, у групі з ММ на 43,1%) були нижчими ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою, що свідчить про зниження варіабельності серцевого ритму.

Значення VLF було нижчим ($p < 0,01-0,001$) від контрольної групи як вдень (у групі з ХЛЛ на 57,8%, у групі з ММ на 40,8%), так і вночі (у групі з ХЛЛ на 55,1%, у групі з НХЛ на 35,7%, у групі з ММ на 52,9%). В усіх групах хворих на ХЛПЗ значення LF було нижчим ($p < 0,05-0,001$) від контрольної групи як вдень (у групі з ХЛЛ на 53%, у групі з ЛХ на 81%, у групі з НХЛ на 64,7%, у групі з ММ на 39,9%), так і вночі (у групі з ХЛЛ на 53,7%, у групі з ЛХ на 87,4%, у групі з НХЛ на 52,1%, у групі з ММ на 41,9%). У порівнянні з контрольною групою значення HF вдень були нижчими ($p < 0,05-0,001$) у хворих на ХЛЛ на 38,7%, у хворих на ЛХ на 77,1%, у хворих на НХЛ на 34,9%, у хворих на ММ на 27,6%, а вночі – у хворих на ХЛЛ на 26,6%, у хворих на ЛХ на 85%, у хворих на НХЛ на 25,6%, у хворих на ММ на 13%), що не суперечить даним літератури [81].

Визначене зниження абсолютної потужності як низькочастотних, так і високочастотних компонентів вказує на порушення обох еферентних ланок вегетативної нервової системи. Взаємовідносини між спектральними компонентами були складними і, враховуючи клінічні ознаки симпатичної активації, мали суперечливий характер, що може бути пов'язаним зі зниженням чутливості синусового вузла до впливу вегетативної нервової системи.

Кореляційний аналіз вказує на прямі зв'язки середньої сили між $SDNN_d$ і VLF_n ($r = +0,32$; $p < 0,05$), $RMSSD_d$ і $RMSSD_n$ ($r = +0,68$; $p < 0,01$), VLF_d ($r = +0,47$; $p < 0,05$), VLF_n ($r = +0,30$; $p < 0,05$), між $RMSSD_n$ і VLF_n ($r = +0,38$; $p < 0,05$), HF_d ($r = +0,35$; $p < 0,05$), HF_n ($r = +0,33$; $p < 0,05$). Виявлені прямі кореляційні зв'язки середньої сили між показниками варіабельності серцевого ритму та діастолічної функції лівого шлуночка, а саме: між LF_d і e' ($r = +0,31$; $p < 0,05$), HF_d і E/e' ($r = +0,32$; $p < 0,05$), LF_d/HF_d і E/e' ($r = +0,30$; $p < 0,05$), $SDNN_d$ і ΦB ($r = +0,41$; $p < 0,05$).

Через 3 роки спостереження у підгрупі з кардіоваскулярними подіями пацієнти показали статистично значущі розбіжності ($p < 0,01-0,001$) як із показниками на момент включення в дослідження (зниження $SDNN_d$ на

65,3%, SDNNn на 59,4%, LFd на 69%, LFn на 56%, HFd на 35,3%, HFn на 62,3%), так і з показниками підгрупи пацієнтів без кардіоваскулярних подій через 3 роки спостереження (SDNNd на 39,2%, SDNNn на 59,4%, VLFd на 19,7%, VLFn на 31,6%, LFd на 52,4%, LFn на 52,8%, LFd/HFd на 33,3%).

Отже, у хворих на ХЛПЗ на момент включення в дослідження показники часового й спектрального аналізів достовірно відрізнялися від контрольної групи, що свідчить про зниження варіабельності серцевого ритму і порушення симпатичної та парасимпатичної еферентних ланок вегетативної нервової системи, що може бути пов'язаним з перебігом ХЛПЗ, перенесеним протипухлинним лікуванням [111, 207, 311]. Між групами хворих на ХЛПЗ статистичної різниці між показниками систолічної та діастолічної функції міокарда на момент включення в дослідження не виявлено.

У хворих із кардіоваскулярними подіями деякі показники спектрального аналізу статистично відрізнялися через 1 рік (LFd, HFd, HFn) та через 3 роки (LFd, LFn, HFd, HFn) від показників на момент включення в дослідження, що свідчить про можливість їх застосування для моніторингу функціонального стану міокарда.

Для оцінки якості життя хворих на ХЛПЗ після досягнення відповіді на лікування застосовували опитувальники. За результатами аналізу опитувальника SF-36 у всіх групах пацієнтів із ХЛПЗ рівень фізичного функціонування був значно нижчим ($p < 0,05$) у порівнянні з практично здоровими особами (у групі хворих із ХЛЛ – на 17,1%, у групі хворих із ММ – на 17,1%, у групі хворих із НХЛ – на 11,6%). Це свідчить про те, що фізична активність пацієнтів обмежена станом їхнього здоров'я.

Виявлені суттєві відмінності між рівнем фізичного функціонування у хворих на ЛХ і ХЛЛ ($p < 0,05$), у хворих на ЛХ і ММ ($p < 0,05$), що може бути пов'язаним з переважно молодим віком хворих на ЛХ, переважно похилим віком пацієнтів і проведеною хіміотерапією у хворих на ММ [38]. Кореляційний аналіз виявив зворотний взаємозв'язок середньої сили

фізичного функціонування з віком ($r=-0,35$; $p<0,05$), прямі взаємозв'язки середньої сили із життєздатністю ($r=+0,57$; $p<0,05$), психічним здоров'ям ($r=+0,45$; $p<0,05$), а також прямі зв'язки з показниками опитувальника QOL-CS, а саме: сильний зв'язок з фізичним здоров'ям ($r=+0,86$; $p<0,01$) та зв'язок середньої сили з психічним здоров'ям ($r=+0,40$; $p<0,05$).

Рівень рольового фізичного функціонування у всіх групах пацієнтів із ХЛПЗ був також значно нижчим ($p<0,01-0,001$) у порівнянні з практично здоровими особами (при ХЛЛ – на 62,8%, при ММ – на 73,4%, при НХЛ – на 62,8%, при ЛХ – на 41%). Це свідчить про те, що щоденна діяльність обмежена фізичним станом пацієнтів. Відмінностей у фізичному функціонуванні між групами хворих на ХЛПЗ не виявлено. Показник рольового фізичного функціонування був пов'язаний прямим зв'язком середньої сили з рольовим емоційним функціонуванням ($r=+0,31$; $p<0,05$).

За шкалою болю, у порівнянні з контрольною групою, суттєво відрізнялася група пацієнтів із ММ – на 28,9% ($p<0,05$), що свідчить про обмеження активності пацієнтів, здатності займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу вдома. Виявлені суттєві відмінності між рівнем болю у хворих на ЛХ і ММ ($p<0,05$) та у хворих на ХЛЛ і ММ ($p<0,01$), що може бути пов'язаним із переважно похилим та старечим віком хворих на ММ і ХЛЛ, а також зі специфічністю уражень кісток у хворих на ММ.

Показник болю був пов'язаний із життєздатністю ($r=+0,58$; $p<0,02$), соціальним функціонуванням ($r=+0,39$; $p<0,05$), психічним здоров'ям ($r=0,40$; $p<0,05$), а також із показниками опитувальника QOL-CS, зокрема з фізичним здоров'ям ($r=+0,66$; $p<0,01$) та психічним станом ($r=+0,38$; $p<0,01$). За шкалою загального стану здоров'я, порівняно з контрольною групою, суттєво відрізнялася більшість групи пацієнтів із ХЛПЗ, а саме: група хворих із ХЛЛ – на 46,4% ($p<0,001$), група хворих із ММ – 48,5% ($p<0,001$), група хворих із НХЛ – на 47,4% ($p<0,001$).

Ці відмінності засвідчують низьку оцінку пацієнтами стану здоров'я та перспективи лікування. Між собою всі групи хворих за шкалою

загального стану здоров'я статистично не відрізнялися. Показник загального стану здоров'я був пов'язаний прямим зв'язком середньої сили із соціальним функціонуванням ($r=+0,40$; $p<0,05$), психологічним здоров'ям ($r=+0,49$; $p<0,01$), а також з показником опитувальника QOL-CS, зокрема з психологічним станом ($r=+0,34$; $p<0,05$).

У всіх групах пацієнтів із ХЛПЗ рівень життєздатності був нижчим ($p<0,01-0,001$) у порівнянні з практично здоровими особами, а саме: у групі хворих із ХЛЛ – на 27,6%, у групі хворих із ММ – на 22,2%, у групі хворих із НХЛ – на 27,8%, у групі хворих із ЛХ – на 22,2%. Результати свідчать про стомлюваність пацієнтів, зниження їхньої життєвої активності. Також виявлені суттєві відмінності між рівнем життєздатності у хворих на ЛХ і ХЛЛ ($p<0,05$), що може бути пов'язаним із похилим віком хворих на ХЛЛ [40], переважно молодим віком хворих на ЛХ та коморбідною патологією, ураженням опорно-рухового апарату хворих на ММ [19].

Показник життєздатності був пов'язаний прямим зв'язком середньої сили із соціальним функціонуванням ($r=+0,58$; $p<0,01$), психологічним здоров'ям ($r=+0,55$; $p<0,01$), а також із показниками опитувальника QOL-CS, зокрема з фізичним ($r=0,49$; $p<0,05$) та психологічним станом ($r=+0,48$; $p<0,05$).

Низькі значення рівня соціального функціонування ($p<0,01-0,001$) у всіх групах пацієнтів із ХЛПЗ у порівнянні з практично здоровими особами (у групі хворих із ХЛЛ – на 33,9%, у групі хворих із ММ – на 47,1%, у групі хворих із НХЛ – на 45%, у групі хворих на ЛХ – на 34,5%) свідчили про обмеження соціальної активності, соціальних контактів у зв'язку з погіршенням фізичного та емоційного стану. Статистично рівень соціального функціонування відрізнявся лише між групами хворих на ХЛЛ і ММ ($p<0,05$). Показник соціального функціонування був пов'язаний прямим зв'язком середньої сили із психологічним здоров'ям ($r=+0,41$; $p<0,05$), а також з показниками опитувальника QOL-CS, а саме: з фізичним ($r=+0,37$; $p<0,05$), психологічним ($r=+0,48$; $p<0,05$) та соціальним станом ($r=+0,43$; $p<0,05$).

За шкалою рольового емоційного функціонування, у порівнянні з контрольною групою, відрізнялися всі групи пацієнтів із ХЛПЗ ($p < 0,05-0,001$), а саме: група пацієнтів із ХЛЛ – на 40,2%, група пацієнтів із ММ – на 27,7%, група пацієнтів із НХЛ – на 42,4%, група пацієнтів із ЛХ – на 63,8%, що вказує на обмеження щоденної активності, зумовлене погіршенням емоційного стану. За шкалою рольового емоційного функціонування між групами хворих достовірних відмінностей не виявлено. Показник рольового емоційного функціонування був пов'язаний сильним зв'язком з психологічним здоров'ям ($r = +0,81$; $p < 0,01$).

За шкалою психологічного здоров'я, у порівнянні з контрольною групою, відрізнялася група пацієнтів із ММ – на 18,2% ($p < 0,05$), що вказує на наявність депресивних, тривожних станів, психічне неблагополуччя. За рівнем психологічного здоров'я між групами хворих на ХЛПЗ статистичних розбіжностей не виявлено. Показник психологічного здоров'я був пов'язаний зв'язком середньої сили з показниками опитувальника QOL-CS, а саме з фізичним ($r = +0,40$; $p < 0,05$) і психологічним станом ($r = +0,41$; $p < 0,05$).

Результати аналізу опитувальника QOL-CS представлені в табл. 3.12. У всіх групах хворих оцінка фізичного стану була нижчою ($p < 0,01-0,001$) у порівнянні з практично здоровими особами (у хворих на ХЛЛ – на 15,8%, у хворих на ММ – на 32,8%, у хворих на НХЛ – на 23,7%, у хворих на ЛХ – на 15,8%). Також виявлені суттєві відмінності між рівнем фізичного функціонування у хворих на ЛХ і ХЛЛ ($p < 0,05$), що може бути пов'язаним з переважно молодим віком хворих на ЛХ та коморбідною патологією, ураженням опорно-рухового апарату хворих на ММ. Оцінка психологічного стану в пацієнтів із ХЛПЗ була нижчою ($p < 0,001$) у порівнянні з практично здоровими особами (у групі пацієнтів із ХЛЛ – на 49%, у групі пацієнтів із ММ – на 56,5%, у групі пацієнтів із НХЛ – на 46,3%, у групі пацієнтів із ЛХ – на 42,2%). Не виявлено суттєвих відмінностей психологічного стану між групами хворих на ХЛПЗ. Показник психологічного стану був пов'язаний зв'язком середньої сили з показником фізичного стану ($r = +0,40$; $p < 0,05$).

У пацієнтів із ХЛПЗ оцінка соціального стану була значно нижчою ($p < 0,001$) у порівнянні з практично здоровими особами (у групі пацієнтів із ХЛЛ – на 61,5%, у групі пацієнтів із ММ – на 66,7%, у групі пацієнтів із НХЛ – на 53,8%, у групі пацієнтів із ЛХ – на 39,7%). Також виявлені суттєві відмінності між соціальним станом хворих на ЛХ і ХЛЛ ($p < 0,01$), хворих на ЛХ і ММ ($p < 0,01$), що свідчить про кращі соціальні зв'язки у хворих на ЛХ порівняно з хворими на інші ХЛПЗ.

Серед пацієнтів із ХЛПЗ оцінка духовного стану була нижчою ($p < 0,05-0,01$) у порівнянні з практично здоровими особами (у групі пацієнтів із ХЛЛ – на 40,7%, у групі пацієнтів із ММ – на 31,4%, у групі пацієнтів із НХЛ – на 20,4%, у групі пацієнтів із ЛХ – на 20,4%). Не виявлено суттєвих відмінностей між духовним станом хворих на ХЛПЗ різних груп.

Суперечливим є питання про роль психологічного стресу в зниженні якості життя у хворих на онкогематологічні захворювання [151, 276, 252]. У дослідженій групі хворих на ХЛПЗ, у порівнянні з практично здоровими особами, знижені більшою мірою показники психосоціальної оцінки, що вказує на збільшення психологічного стресу [252].

З'ясовано, що хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями, порівняно з хворими на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій, через 1 рік спостереження мали нижчі значення за шкалою оцінки фізичного функціонування на 25% ($p < 0,05$), і через 3 роки спостереження за шкалою оцінки фізичного функціонування на 11,1% ($p < 0,05$), за шкалою соціального функціонування на 18,1% ($p < 0,05$).

Розвиток кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ порівняно з показниками на момент досягнення ремісії через 1 рік спостереження супроводжувався зниженням якості життя ($p < 0,05-0,01$) за шкалою оцінки фізичного функціонування на 20,1%, і через 3 роки – за шкалою загального стану здоров'я на 13,8% та оцінки фізичного функціонування на 20,1%.

Результати аналізу опитувальника QOL-CS, який заповнювали пацієнти з ХЛЛ, залежно від виникнення кардіоваскулярних подій

представлені в табл. 3.8. З'ясовано, що хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями порівняно з хворими на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій через 1 рік спостереження мали нижчі ($p < 0,05$) значення фізичного стану на 28,8%, соціального стану – на 19%. У порівнянні з показниками якості життя на момент включення в дослідження у хворих на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями через 1 рік спостерігали зниження ($p < 0,05$) показника фізичного стану на 32,1% і через 3 роки – зниження психологічного стану на 17,4%.

У хворих на ХЛПЗ на момент включення в дослідження якість життя за даними опитувальників SF-36 і QOL-CS була гіршою порівняно з контрольною групою, що може бути пов'язаним з особливостями перебігу ХЛПЗ, віком, коморбідною патологією, перенесеним протипухлинним лікуванням.

При аналізі якості життя на момент включення в дослідження у хворих на ХЛПЗ залежно від виникнення кардіоваскулярних подій за період спостереження виявлена достовірна різниця за даними опитувальника QOL-CS і шкалами опитувальника SF-36 (шкала оцінки фізичного функціонування, шкала оцінки рольового фізичного функціонування, шкала болю, шкала життєздатності), що вказує на можливість впливу якості життя на виникнення кардіоваскулярних подій та співвідноситься з даними інших досліджень [252].

Отже, у хворих на ХЛПЗ на момент включення в дослідження, у порівнянні з контрольною групою, спостерігали ознаки порушення систолічної функції (вищі значення КСО, нижчі значення ФВ, циркулярної систолічної деформації міокарда), діастолічної функції (нижчі значення E, A, E/A, e', вищі значення E/e'), що може бути пов'язаним із перебігом ХЛПЗ, перенесеним протипухлинним лікуванням.

Виявлені відмінності деяких показників систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка залежно від виду ХЛПЗ, а саме: показника E/A між групами хворих на ЛХ і НХЛ ($p < 0,05$), ЛХ і ММ ($p < 0,05$), ХЛЛ і НХЛ ($p < 0,05$), ХЛЛ і ММ ($p < 0,05$), що може бути пов'язаним з більшою кількістю

пацієнтів похилого й старечого віку у групі ХЛЛ та з характером специфічного лікування хворих на ЛХ; циркулярної систолічної деформації міокарда у групі хворих на ЛХ порівняно з групами хворих на ХЛЛ, НХЛ, ММ, що може бути пов'язаним з молодим віком та кращими компенсаторними можливостями у хворих на ЛХ.

На момент включення в дослідження у хворих на ХЛЛ в ремісії залежно від виникнення кардіоваскулярних подій упродовж спостереження зафіксували відмінності показників діастолічної функції, показників регіональної скорочувальної функції міокарда лівого шлуночка, що вказує на можливість їх включення в модель прогнозу виникнення кардіоваскулярних подій. Через 3 роки спостереження виявили погіршення показників систолічної, регіональної скорочувальної функції та діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ХЛЛ, більш виражені зміни спостерігали у підгрупі з кардіоваскулярними подіями порівняно з підгрупою без кардіоваскулярних подій.

У хворих на ХЛПЗ в ремісії на момент включення в дослідження показники часового та спектрального аналізів вірогідно відрізнялися від контрольної групи, що свідчить про зниження відносного рівня активності симпатичної ланки системи регуляції, збільшення еферентної вагусної активності вегетативної нервової системи. Значущих розбіжностей показників варіабельності серцевого ритму залежно від виду ХЛПЗ не виявлено.

У хворих на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями показники спектрального аналізу статистично відрізнялися через 1 рік та через 3 роки від показників на момент включення в дослідження, що свідчить про можливість їх застосування для моніторингу функціонального стану міокарда цієї категорії хворих.

У хворих на ХЛПЗ на момент включення в дослідження якість життя за даними опитувальників SF-36 і QOL-CS була достовірно нижчою порівняно з практично здоровими особами, що може бути пов'язаним з

перебігом ХЛПЗ, перенесеним протипухлинним лікуванням. Більшою мірою були знижені показники психосоціальної оцінки, що вказує на збільшення психологічного стресу [252]. Між групами хворих на ХЛПЗ статистичної різниці між даними опитувальників SF-36 і QOL-CS на момент включення в дослідження не виявлено.

У хворих із ХЛЛ залежно від виникнення кардіоваскулярних подій за період спостереження виявлена достовірна різниця якості життя за шкалами опитувальника QOL-CS (шкала фізичного стану, шкала психологічного стану, шкала соціального стану) і шкалами опитувальника SF-36 (шкала оцінки фізичного функціонування, шкала болю, шкала загального стану, шкала соціального функціонування, шкала психологічного здоров'я), що вказує на можливість впливу якості життя на виникнення кардіоваскулярних подій.

Відомо, що у формуванні кардіоваскулярних подій провідну роль у патогенезі відіграють фіброгенез, ангиогенез та запалення [149, 194, 326].

Результати дослідження значення нового маркера фіброгенезу галектину-3 в прогнозуванні виживання при багатьох онкологічних захворюваннях, включаючи лейкемію і лімфоми, суперечливі [185]. У хворих на ХЛЛ зниження рівня галектину-3 вказувало на погіршення прогнозу [287]. У всіх досліджених хворих на ХЛПЗ рівень галектину-3 вищий на 58,5% ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. При аналізі даних окремо у кожній групі хворих встановлена достовірна різниця між здоровими особами та хворими з ХЛЛ на 43,9% ($p < 0,05$), ЛХ на 141,5% ($p < 0,05$) та ММ на 112,7% ($p < 0,05$).

Значення галектину-3 у всіх обстежених чоловіків із ХЛПЗ було дещо вищим порівняно з жінками, але при аналізі окремо серед груп пацієнтів статистичної різниці залежно від статі хворих не досягнуто.

Значущих відмінностей рівня галектину-3 різних вікових груп у хворих на ХЛПЗ не виявлено. Звертали на себе увагу більш значущі відмінності від контрольної групи серед хворих на ХЛЛ ($p < 0,001$), НХЛ ($p < 0,05$), ЛХ ($p < 0,05$) віком 56 років і старших [56]. У хворих на ЛХ

відмінності від контрольної групи порівняно з іншими групами хворих на ХЛПЗ були односпрямовані, хоча статистичної різниці досягнуто не було ($p > 0,05$), що може бути пов'язаним із відносно малою кількістю обстежених пацієнтів з цією нозологією [66].

Отже, у порівнянні з контрольною групою, рівень галектину-3 у хворих на ХЛПЗ як загалом у групі ($p < 0,05$), так і у хворих похилого віку ($p < 0,001$) був статистично вищим на момент включення в дослідження, що може бути пов'язаним з перебігом ХЛПЗ, перенесеним протипухлинним лікуванням. Значення галектину-3 у всіх обстежених чоловіків із ХЛПЗ були дещо вищими порівняно з жінками, хоча серед груп хворих значущих відмінностей за статтю не виявлено, що, вірогідно, пов'язано з недостатньою кількістю пацієнтів. Встановлено, що відмінності рівня галектину-3 серед хворих після протипухлинного лікування ХЛПЗ, а саме: ХЛЛ, ЛХ, НХЛ, ММ, порівняно з контрольною групою односпрямовані та суттєво не залежать від статі й віку [67, 56].

VE-кадгерин є перспективним біомаркером ендотеліальної дисфункції при великій панелі захворювань [114]. Але в доступній літературі відсутні дані про значення VE-кадгерину як прогностичного маркера кардіоваскулярних подій при ХЛПЗ. Збільшення рівня циркулюючого VE-кадгерину виявлено при онкогематологічних захворюваннях, включаючи мієлому [335] і лімфоми [161]. У хворих на ММ, які не отримували лікування, рівень циркулюючого VE-кадгерину був значно вищий не тільки порівняно з практично здоровими особами, але й з хворими з частковою ремісією ММ. У всіх хворих на ХЛПЗ рівень VE-кадгерину був статистично вищий на 42,9% ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. При аналізі даних окремо кожної групи хворих встановлена достовірна різниця між здоровими особами та пацієнтами з ХЛЛ на 25% ($p < 0,05$), пацієнтами з ЛХ на 128,6% ($p < 0,05$), пацієнтами з НХЛ на 25% ($p < 0,05$) та пацієнтами з ММ на 142,9% ($p < 0,05$) [57]. Встановлено, що значення VE-кадгерину у всіх обстежених чоловіків із ХЛПЗ було дещо вищим порівняно з жінками,

але при аналізі окремо серед груп пацієнтів статистичної різниці залежно від статі хворих не досягнуто.

Серед чоловіків із ХЛПЗ, у порівнянні з контрольною групою, статистично вищі значення VE-кадгерину отримані в групах хворих на ХЛЛ ($p < 0,05$), ЛХ ($p < 0,01$), ММ ($p < 0,05$). У той же час серед жінок групи хворих на ХЛПЗ, порівняно з контрольною групою, статистично вищі значення VE-кадгерину отримані тільки у групі хворих на ММ ($p < 0,01$).

Встановлена відсутність значущих відмінностей рівня VE-кадгерину різних вікових груп у хворих на ХЛПЗ. Звертали на себе увагу більш значущі відмінності від контрольної групи серед хворих на ХЛЛ ($p < 0,05$), ММ ($p < 0,05$), ЛХ ($p < 0,01$) віком 56 років і старших, що може бути пов'язаним зі значно більшою кількістю пацієнтів віком 56 років і старших у цих групах [65]. Виявлено, що, порівняно з контрольною групою, рівень VE-кадгерину у хворих на ХЛПЗ як загалом у групі ($p < 0,001$), так і у хворих похилого віку був статистично вищим ($p < 0,001$) на момент включення в дослідження, що може бути пов'язаним із перебігом ХЛПЗ, перенесеним протипухлинним лікуванням.

Отже, у порівнянні з контрольною групою, відмінності рівня VE-кадгерину серед хворих після протипухлинного лікування ХЛПЗ, а саме: ХЛЛ, ЛХ, НХЛ, ММ, односпрямовані й суттєво не залежать від статі та віку. У зв'язку з цим аналіз вмісту VE-кадгерину у хворих на ХЛЛ залежно від виникнення кардіоваскулярних подій може бути екстрапольований на всю групу хворих на ХЛПЗ загалом.

Встановлено, що рівень циркулюючого VEGF-1 був статистично вищий як окремо в кожній групі дослідження, так і серед усіх пацієнтів загалом ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою.

Серед чоловіків із ХЛПЗ, у порівнянні з контрольною групою, статистично вищі значення VEGF-1 отримані у групі пацієнтів із ХЛЛ на 125,5% ($p < 0,05$), у групі пацієнтів із ЛХ на 205,1% ($p < 0,01$), у групі пацієнтів із НХЛ на 357,6% ($p < 0,001$), що співвідноситься з даними інших

досліджень [329]. Серед жінок статистичні відмінності виявлені у групі хворих на ЛХ ($p < 0,05$). Загалом значення VEGF-1 як чоловіків ($p < 0,05$), так і жінок ($p < 0,05$) серед досліджуваних хворих на ХЛПЗ статистично були вищими від значень VEGF-1 чоловіків та жінок групи контролю.

Виявлені значущі відмінності від контрольної групи рівня VEGF-1 в усіх вікових групах, а саме: у хворих на ЛХ ($p < 0,01$), молодших 45 років, у хворих на ХЛЛ ($p < 0,05$) віком 45-55 років, у хворих на ХЛЛ ($p < 0,05$), ЛХ ($p < 0,001$), НХЛ ($p < 0,05$), ММ ($p < 0,05$) віком 56 років і старших. Але достовірна різниця між віковими групами виявлена тільки у хворих на ММ віком 45-55 років та 56 років і старших ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз виявив прямий зв'язок середньої сили VEGF-1 і галектину-3 ($r = +0,56$; $p < 0,01$).

Отже, у порівнянні з контролем рівень VEGF-1 у хворих на ХЛПЗ загалом у групі був статистично вищим ($p < 0,01$) на момент включення в дослідження, що може бути пов'язаним із перебігом ХЛПЗ, перенесеним протипухлинним лікуванням. Значення VEGF-1 в обстежених чоловіків із ХЛПЗ суттєво не відрізнялося від жінок. Встановлено, що порівняно з контролем наявні відмінності рівня VEGF-1 серед хворих після протипухлинного лікування ХЛПЗ, а саме: ХЛЛ, ЛХ, НХЛ, ММ, односпрямовані та суттєво не залежать від статі й віку. У зв'язку з цим аналіз вмісту VEGF-1 у хворих на ХЛЛ залежно від виникнення кардіоваскулярних подій може бути екстрапольований на всю групу хворих на ХЛПЗ загалом.

Рівень інтерлейкіну-6 у досліджених хворих на ХЛПЗ був дещо вищим порівняно з контрольною групою, але статистичної розбіжності досягнуто не було. Достовірної різниці між рівнем інтерлейкіну-6 між чоловіками і жінками не виявлено в жодній групі. Відтак, значущих розбіжностей інтерлейкіну-6 у різних вікових групах у хворих на ХЛПЗ не виявлено. Серед хворих на ХЛПЗ, порівняно з контрольною групою, вищі значення інтерлейкіну-6 отримані у групі хворих на НХЛ серед чоловіків ($p < 0,01$) та у хворих на НХЛ віком 45-55 років ($p < 0,05$), що збігається з

трендом його підвищення в інших дослідженнях і може бути пов'язаним із клітинами мікрооточення [46, 266].

У досліджених хворих на ХЛПЗ рівень sCD40L вищий, порівняно з контролем ($p < 0,001$). При аналізі даних окремо у кожній групі хворих встановлені достовірно вищі значення в пацієнтів із ХЛЛ на 597,7% ($p < 0,001$), у пацієнтів із ЛХ на 34,9% ($p < 0,05$), у пацієнтів із НХЛ на 211,6% ($p < 0,01$) та у пацієнтів із ММ на 604,7% ($p < 0,01$) порівняно з практично здоровими особами.

Серед чоловіків із ХЛПЗ, порівняно з контрольною групою, статистично вищі значення sCD40L отримані у групі хворих на ХЛЛ ($p < 0,01$) та НХЛ ($p < 0,01$). Серед жінок із ХЛПЗ, порівняно із жінками контрольної групи, статистично вищі значення sCD40L отримані у групі хворих на ХЛЛ ($p < 0,01$) та групі хворих на НХЛ ($p < 0,01$) і ММ ($p < 0,001$).

Серед хворих віком 45-55 років, порівняно з контрольною групою, виявлені вищі значення sCD40L у групі ХЛЛ ($p < 0,05$), а серед хворих віком 56 років і старших - у групі ХЛЛ ($p < 0,001$), НХЛ ($p < 0,05$), ММ ($p < 0,05$). Достовірні відмінності рівня sCD40L у хворих на ХЛПЗ виявлені між групою пацієнтів молодших 45 років і групою пацієнтів 56 років і старших ($p < 0,05$).

Отже, у порівнянні з контрольною групою, рівень sCD40L у хворих на ХЛПЗ був достовірно вищим на момент включення в дослідження, що може бути пов'язаним із клітинами мікрооточення [46, 266]. Встановлено, що, у порівнянні з контрольною групою, відмінності рівня sCD40L серед хворих на ХЛПЗ, а саме: ХЛЛ, ЛХ, НХЛ, ММ, односпрямовані та суттєво не залежать від статі й віку [44, 45].

Встановлено, що рівень NT-pro-BNP в досліджуваних хворих на ХЛПЗ достовірно не відрізняється від контрольної групи, хоча в деяких дослідженнях показано збільшення концентрації NT-pro-BNP і BNP в плазмі крові у хворих після хіміотерапії, особливо при включенні антрациклінів [163, 269]. При аналізі залежності від статі встановлено, що рівень NT-pro-BNP статистично не відрізнявся між чоловіками та жінками з ХЛПЗ,

які були включені в дослідження. При аналізі кожної групи пацієнтів із ХЛПЗ статистичної різниці залежно від статі також не виявлено [43, 258]. Кореляційний аналіз установив прямі взаємозв'язки середньої сили між галектином-3 і VE-кадгеріном ($r=+0,56$; $p<0,01$), sCD40L і NT-pro-BNP ($r=+0,32$; $p<0,05$), інтерлейкіном-6 і NT-pro-BNP ($r=+0,34$; $p<0,05$).

З метою з'ясування діагностичної та прогностичної цінності біологічних маркерів у виникненні кардіоваскулярних подій після досягнення відповіді на лікування деяких форм ХЛПЗ, зокрема ХЛЛ, проведений аналіз значень галектину-3 залежно від виникнення кардіоваскулярних подій упродовж періоду спостереження.

З'ясовано, що рівень галектину-3 у хворих із кардіоваскулярними подіями (14,45 [7,25; 16,51 нг/мл) був вищий на 176,8% ($p<0,01$) у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій (5,22 [4,22; 5,66] нг/мл), що свідчить про взаємозв'язок та потребує більш детального аналізу [20]. Ці результати співвідносяться з даними, отриманими в інших трьох когортних дослідженнях галектину-3 (COACH, PRIDE, UMD H-23258), де вказані суттєві незалежні предикторні властивості відносно серцевої недостатності та госпіталізацій, пов'язаних із ХСН [165]. Цей біомаркер пов'язаний зі збільшенням ризику виникнення ХСН у здорових людей, у хворих на гострий інфаркт міокарда зі зниженою ФВ лівого шлуночка [186].

На виникнення кардіоваскулярних подій у хворих після лікування ХЛПЗ можуть впливати стать, вік, протипухлинне лікування та традиційні фактори ризику виникнення серцево-судинних захворювань. Тому проведений аналіз впливу галектину-3 на виникнення кардіоваскулярних подій у хворих після досягнення відповіді на лікування ХЛЛ залежно від статі, віку, перенесеної хіміотерапії та традиційних факторів ризику виникнення серцево-судинних захворювань.

При аналізі особливостей залежності від статі встановлено, що рівень галектину-3 у всіх обстежених чоловіків із ХЛЛ статистично не відрізнявся від усіх обстежених жінок із ХЛЛ. При аналізі окремо хворих без

кардіоваскулярних подій за період спостереження та з кардіоваскулярними подіями статистичних відмінностей від статі пацієнтів не виявлено.

Не виявлено статистично значущих відмінностей рівня галектину-3 серед різних вікових груп у хворих на ХЛЛ загалом, хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій та хворих на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями, що виникли за період спостереження.

Достовірно відрізнялись як значення рівня галектину-3 хворих віком 45-55 років з кардіоваскулярними подіями від хворих віком 45-55 років без кардіоваскулярних подій ($p < 0,001$), так і хворих віком 56 років і старших без кардіоваскулярних подій від хворих віком 56 років і старших із кардіоваскулярними подіями ($p < 0,001$), що є наслідком відмінностей значень галектину-3 всіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій.

Значення галектину-3 у хворих на ХЛЛ після хіміотерапії з антрациклінами були вищими на 82,9% порівняно з хворими після хіміотерапії без антрациклінів ($p < 0,05$). При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження та з кардіоваскулярними подіями статистичних відмінностей залежно від включення антрациклінів до складу хіміотерапії не виявлено.

У хворих на ХЛЛ, які отримували хіміотерапію з включенням антрациклінів, значення галектину-3 достовірно відрізнялися залежно від виникнення кардіоваскулярних подій упродовж періоду спостереження як при кумулятивній дозі антрациклінів 200 мг/м² або менше ($p < 0,05$), так і при кумулятивній дозі від 201 мг/м² до 325 мг/м² ($p < 0,05$), що є наслідком відмінностей значень галектину-3 всіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій [37].

Встановлено, що значення галектину-3 у всіх хворих після досягнення відповіді на лікування ХЛЛ достовірно не залежало від наявності артеріальної гіпертензії ($p > 0,05$). Рівень галектину-3 у хворих із ХЛЛ не залежав від наявності дисліпідемії, цукрового діабету, ІМТ, тютюнопаління.

Значення рівня VE-кадгерину у хворих із кардіоваскулярними подіями (1,34 [0,34; 1,56] нг/мл) були вищими на 346,7% ($p < 0,01$) порівняно з хворими без кардіоваскулярних подій (0,30 [0,22; 0,36] нг/мл), що свідчить про взаємозв'язок та потребує більш детального аналізу. При аналізі гендерних особливостей встановлено, що значення VE-кадгерину у всіх обстежених чоловіків із ХЛЛ було дещо вищим порівняно з обстеженими жінками з ХЛЛ, але статистичної різниці не отримано. Не виявлено статистично значущих відмінностей рівня VE-кадгерину різних вікових груп у хворих на ХЛЛ загалом, хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій та хворих із кардіоваскулярними подіями, що виникли за період спостереження.

Встановлено, що значення VE-кадгерину у хворих на ХЛЛ після хіміотерапії з антрациклінами були вищими на 109,7% порівняно з хворими на ХЛЛ після хіміотерапії без антрациклінів ($p < 0,05$). При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження та з кардіоваскулярними подіями статистичних відмінностей залежно від включення антрациклінів до складу хіміотерапії не виявлено.

Значення VE-кадгерину достовірно відрізнялися залежно від виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження як при кумулятивній дозі антрациклінів 200 мг/м² або менше ($p < 0,05$), так і при кумулятивній дозі від 201 мг/м² до 325 мг/м² ($p < 0,05$), що є наслідком відмінностей значень VE-кадгерину серед усіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій. Серед хворих на ХЛЛ загалом, у підгрупі хворих з кардіоваскулярними подіями, що виникли за період спостереження, і хворих без кардіоваскулярних подій не виявлено достовірної різниці залежно від кумулятивної дози антрациклінів. Встановлено, що значення VE-кадгерину у всіх хворих із ХЛЛ достовірно не відрізнялося залежно від наявності артеріальної гіпертензії.

Отже, статистичних відмінностей рівня VE-кадгерину залежно від статі, віку пацієнтів, наявності артеріальної гіпертензії, дисліпідемії,

цукрового діабету, кумулятивної дози антрациклінів, ІМТ, тютюнопаління не виявлено.

Спостерігали більші на 219,7% ($p < 0,05$) значення рівня VEGF-1 у хворих із кардіоваскулярними подіями (92,38 [34,40; 137,94] нг/мл) порівняно з хворими без кардіоваскулярних подій (28,90 [14,80; 68,16] нг/мл), що свідчить про взаємозв'язок та потребує більш детального аналізу. Вірогідно відрізнялися значення рівня VEGF-1 як чоловіків без кардіоваскулярних подій від чоловіків із кардіоваскулярними подіями за період спостереження ($p < 0,05$), так і жінок без кардіоваскулярних подій від жінок із кардіоваскулярними подіями ($p < 0,05$), що є наслідком відмінностей рівня VEGF-1 усіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій і співвідноситься з даними, отриманими в пацієнтів з ішемічним інсультом, інфарктом міокарда [92, 222].

Статистичних відмінностей рівня VEGF-1 залежно від віку пацієнтів, призначення антрациклінів, кумулятивної дози антрациклінів, наявності дисліпідемії, цукрового діабету, ІМТ, тютюнопаління не виявлено. Визначено, що хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій за період спостереження та з кардіоваскулярними подіями мають розбіжності значень VEGF-1 залежно від наявності артеріальної гіпертензії ($p < 0,05$).

Не досягнуто статистичної різниці між значеннями рівня інтерлейкіну-6 у хворих залежно від кардіоваскулярних подій, хоча в деяких дослідженнях вказується на його прогностичні властивості у виникненні кардіоваскулярних подій у хворих із захворюваннями периферичних судин [262], у хворих з хронічним захворюванням нирок, які не потребують гемодіалізу [160], у хворих на ХСН [253]. Значення рівня інтерлейкіну-6 у хворих із кардіоваскулярними подіями (1,56 [0,98; 3,11] пг/мл) були дещо вищими порівняно з хворими без кардіоваскулярних подій (1,11 [0,60; 2,34] пг/мл), але достовірної різниці досягнуто не було. Статистичних відмінностей рівня інтерлейкіну-6 залежно від статі, віку пацієнтів, призначення антрациклінів, кумулятивної дози антрациклінів, наявності

артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, тютюнопаління не виявлено. Визначено, що хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій за період спостереження та з кардіоваскулярними подіями мають несуттєві розбіжності значень інтерлейкіну-6 залежно від наявності цукрового діабету, ІМТ у хворих без кардіоваскулярних подій.

Визначено, що значення sCD40L у хворих із кардіоваскулярними подіями (3,00 [2,18; 5,80] нг/мл) статистично не відрізняються від значень у хворих без кардіоваскулярних подій (3,10 [1,10; 4,50] нг/мл) ($p > 0,05$).

sCD40L відіграє важливу роль в атерогенезі та дестабілізації атеросклеротичної бляшки, хоча прогностична цінність sCD40L досить суперечлива [108]. Є поодинокі дослідження щодо його використання як маркера кардіоваскулярних подій [105].

Значення sCD40L у всіх обстежених чоловіків із ХЛЛ було статистично вищим у порівнянні з усіма обстеженими жінками з ХЛЛ ($p < 0,05$), переважно за рахунок більш високих значень у чоловіків у підгрупі без кардіоваскулярних подій ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей рівня sCD40L залежно від віку, призначення антрациклінів, кумулятивної дози антрациклінів, наявності дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, тютюнопаління не виявлено.

Значення рівня NT-pro-BNP у хворих із кардіоваскулярними подіями (14,56 [11,36; 18,80] фмоль/мл) статистично не відрізнялися від значень у хворих без кардіоваскулярних подій (15,70 [10,80; 21,50] фмоль/мл). Рівень NT-pro-BNP у хворих на ХЛЛ суттєво не залежить від статі, віку, виду хіміотерапії, традиційних факторів ризику виникнення кардіоваскулярних захворювань.

Отже, рівень галектину-3, VE-кадгерину, VEGF-1 у хворих на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями був статистично вищим у порівнянні з хворими без кардіоваскулярних подій. Наявність антрациклінів у лікуванні ХЛЛ супроводжувалася збільшенням галектину-3 та VE-кадгерину. У

пацієнтів із кардіоваскулярними подіями виявили більші значення VEGF-1 за умов наявності артеріальної гіпертензії.

Для визначення спроможності біологічних маркерів прогнозувати кардіоваскулярні події був проведений ROC-аналіз. Для чисельної оцінки значущості тесту застосовували AUC (Area Under Curve). Встановлено, що галектин-3 суттєво пов'язаний із кардіоваскулярними подіями і що на момент включення в дослідження для галектину-3 на кривій оптимальною точкою поділу є 11,75 нг/мл (AUC ROC = 0,823±0,041, p<0,001, чутливість – 70,4%, специфічність – 96,8%). Для VE-кадгерину точкою поділу була концентрація 0,53 нг/мл (AUC ROC = 0,815±0,045, p<0,001; чутливість – 72,6%, специфічність – 95,2%). Точкою поділу для VEGF-1 була концентрація 40,93 пг/мл (AUC ROC = 0,689±0,052, p<0,001; чутливість – 70,5%, специфічність – 69,1%). Для інтерлейкіну-6 точкою поділу була концентрація 1,46 пг/мл (AUC ROC = 0,635±0,049, p=0,008; чутливість – 54,5%, специфічність – 55,7%). Точкою поділу для sCD40L була концентрація 3,81 нг/мл (AUC ROC = 0,585±0,050, p=0,089; чутливість – 44,6%, специфічність – 63,9%), а для NT-pro-BNP – 13,89 фмоль/мл (AUC ROC = 0,481±0,059 p=0,750, чутливість – 60,0%, специфічність – 45,5%).

На підставі аналізу отриманих даних встановили, що прогностична якість моделі для галектину-3, VE-кадгерину є дуже доброю, для VEGF-1 – доброю. Прогностична якість моделі для інтерлейкіну-6, sCD40L та NT-pro-BNP була недостатньою.

Аналіз виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ впродовж 3 років спостереження залежно від рівня галектину-3 менше 11,75 нг/мл і більше 11,75 нг/мл на момент включення в дослідження показав статистично значущі розбіжності між кількістю очікуваних подій (log-rank тест: $\chi^2=233,800$; p<0,001), причому статистична значущість з'явилася вже через 2 місяці спостереження (log-rank тест: $\chi^2=6,549$; p=0,01). Криві Каплана – Мейєра після 3 місяців спостереження продовжували розходитись,

що вказувало на залежність виникнення кардіоваскулярних подій від концентрації галектину-3 на момент включення в дослідження [18].

Проведений аналіз виникнення кардіоваскулярних подій у досліджених хворих на ХЛЛ залежно від концентрації VE-кадгерину менше 0,53 нг/мл і більше 0,53 нг/мл на момент включення в дослідження. З'ясовано, що достовірна різниця між кривими Каплана – Мейера виникає через 2 місяці спостереження (log-rank тест: $\chi^2=9,179$; $p=0,002$), після чого криві продовжують розходитися до кінця періоду спостереження (log-rank тест: $\chi^2=172,293$; $p<0,001$), що вказує на збільшення прогностичного потенціалу рівня VE-кадгерину на момент включення в дослідження.

Аналіз порівняння між групами з рівнем VEGF-1 менше 40,93 пг/мл і більше 40,93 пг/мл вказує на прогностичне значення VEGF-1 у виникненні кардіоваскулярних подій за весь період спостереження (log-rank тест: $\chi^2=36,786$; $p<0,001$), достовірна різниця досягнута через 6 місяців спостереження (log-rank тест: $\chi^2=12,313$; $p<0,001$).

Аналіз прогностичного значення інтерлейкіну-6 у виникненні кардіоваскулярних подій показав статистичну розбіжність між групами пацієнтів з його рівнем нижче 1,46 пг/мл і вище 1,46 мг/мл на момент включення в дослідження. Необхідно зазначити, що криві накопичення кінцевих точок йшли практично паралельно з 18 місяців від моменту включення в дослідження і достовірна різниця досягнута лише в кінці періоду спостереження (log-rank тест: $\chi^2=4,770$; $p=0,029$).

Аналіз кривих накопичення кардіоваскулярних подій залежно від рівня sCD40L нижче 3,81 нг/мл і вище 3,81 нг/мл не виявив статистичної різниці між двома когортами пацієнтів за весь період спостереження (log-rank тест: $\chi^2=2,949$; $p=0,086$), що вказує на відсутність потужного прогностичного потенціалу sCD40L у виникненні кардіоваскулярних подій у популяції хворих на ХЛЛ. Можливо, статистична відмінність може бути досягнута при збільшенні кількості пацієнтів і/або терміну спостереження, але це виходить за межі завдань цього дослідження.

Аналіз кривих накопичення кардіоваскулярних подій впродовж 36 місяців спостереження не виявив статистичної різниці залежно від рівня NT-pro-BNP вище чи нижче 13,89 фмоль/мл (log-rank тест: $\chi^2=1,566$; $p=0,211$). Необхідно зазначити, що статистична значущість у відмінності груп була досягнута через 18 місяців спостереження (log-rank тест: $\chi^2=4,644$; $p=0,031$) і зберігалася до 24 місяців спостереження (log-rank тест: $\chi^2=4,625$; $p=0,032$). Криві Каплана – Мейєра з 25 місяця починають сходитися, що вказує на збільшення накопичення кардіоваскулярних подій, первинно не пов'язаних із біологічним маркером NT-pro-BNP.

Виявлені розбіжності у виникненні кардіоваскулярних подій у період між візитом II і візитом III залежно від зниження циркулярної систолічної деформації міокарда (log-rank тест: $\chi^2=5,623$; $p=0,021$) і поздовжньої систолічної деформації міокарда (log-rank тест: $\chi^2=4,125$; $p=0,038$) під час візиту II більше або менше ніж на 10% порівняно з візитом I свідчать про доцільність серійних досліджень поздовжньої систолічної деформації міокарда й циркулярної систолічної деформації міокарда для визначення кардіоваскулярного ризику у хворих на ХЛЛ в ремісії.

Отже, отримані результати свідчать про наявність зв'язку між концентрацією біологічних маркерів у плазмі крові та частотою виникнення кардіоваскулярних подій у хворих із ХЛЛ упродовж 3 років спостереження. Проте отримані моделі ґрунтуються на припущенні ізольованого впливу маркерів на кінцеві точки дослідження.

Для чисельного порівняння клінічної значущості результатів ROC-аналізу використали показник AUC, який при оцінці окремих біологічних маркерів досягав статистичного значення тільки для галектину-3, VE-кадгерину, VEGF-1 та інтерлейкіну-6. Необхідно зазначити, що AUC тільки для галектину-3 і VE-кадгерину досягла значення вище 0,7, що дає змогу виділити ці маркери як пріоритетні для формування прогностичної моделі.

Таким чином, оптимальними точками розподілу на кривій AUC, які мали найбільш високу прогностичну цінність щодо виникнення потенційно

несприятливих кардіоваскулярних подій, були концентрації для галектину-3 вищі за 11,75 нг/мл (чутливість – 70,4%, специфічність – 96,7%), для VE-кадгерину – більше, ніж 0,53 нг/мл (чутливість – 72,5%, специфічність – 95,2%), для VEGF-1 – більше, ніж 40,93 пг/мл (чутливість – 61,4%, специфічність – 69,1%), для інтерлейкіну-6 – більше, ніж 1,46 пг/мл (чутливість – 52,7%, специфічність – 55,7%), для sCD40L – більше, ніж 3,81 нг/мл (чутливість – 44,6%, специфічність – 63,9%) та для NT-pro-BNP вищі за 13,89 фмоль/л (чутливість – 70,1%, специфічність – 45,5%).

З'ясовано, що при застосуванні одного біомаркера для прогнозу найбільшу позитивну й негативну прогностичну цінність мали галектин-3 (92,7% і 84,5%) і VE-кадгерин (92,5% і 80,8%). Прогностична цінність VEGF-1, NT-pro-BNP, інтерлейкіну-6, sCD40L у виникненні кардіоваскулярних подій упродовж 3 років спостереження була недостатньою.

При застосуванні двох біомаркерів з'ясовано, що найбільшу позитивну й негативну прогностичну цінність мала комбінація VE-кадгерину та галектину-3 (91,1% і 89,1%) з високим рівнем чутливості (85,4%) і специфічності (93,4%) (табл. 6.3). Високий рівень негативної прогностичної цінності мали комбінації sCD40L і VEGF-1 (91,4%), VE-кадгерин і NT-pro-BNP (88,5%), причому з максимальними значенням чутливості (93,2% і 93%). Але недостатня специфічність цих комбінацій не дозволила їх використати для прогностичної моделі. Комбінації sCD40L і галектину-3 (87,7%), sCD40L і VE-кадгерину (81,4%) мали також високий рівень негативної прогностичної цінності, але їх чутливість і специфічність були також недостатніми.

Під час уніваріантного аналізу з'ясували, що найбільшу достовірну позитивну прогностичну цінність щодо виникнення кардіоваскулярних подій мали: наявність антрациклінів в курсах хіміотерапії (BP=3,693; 95% ДІ=2,704-5,045; $p=0,011$), VE-кадгерин (BP=3,136; 95% ДІ=2,575-3,820; $p=0,001$), галектин-3 (BP=1,204; 95% ДІ=1,171-1,239; $p=0,004$), циркулярна

систолічна деформація міокарда (BP=1,197; 95% ДІ=1,132-1,267; p=0,009), поздовжня систолічна деформація міокарда (BP=1,181; 95% ДІ=1,123-1,212; p=0,008), sCD40L (BP=1,143; 95% ДІ=1,075-1,216; p=0,007), інтерлейкін-6 (BP=1,115; 95% ДІ=1,056-1,177; p=0,020), NT-pro-BNP (BP=1,019; 95% ДІ=1,011-1,028; p=0,026), VEGF-1 (BP=1,007; 95% ДІ=1,004-1,009; p=0,018). У мультиваріантній моделі прогностична цінність збереглася тільки для деяких факторів: VE-кадгерин (BP=2,316; 95% ДІ=1,514-3,541; p<0,01), інтерлейкін-6 (BP=1,238; 95% ДІ=1,014-1,511; p=0,046), галектин-3 (BP=1,055; 95% ДІ=1,003-1,110; p=0,037). Отже, виявлені фактори ризику можуть мати незалежний вплив щодо виникнення кардіоваскулярних подій. У деяких дослідженнях вказується на високу прогностичну цінність зниження ВСР відносно смерті внаслідок СН, серцевої аритмії, інфаркту міокарда [264, 270]. Але в нашому дослідженні показники ВСР не виявили достовірних прогностичних властивостей щодо виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій.

Застосування комбінації NT-pro-BNP з галектином-3 або VE-кадгерином з метою оцінки ризику кардіоваскулярних подій після досягнення відповіді на лікування ХЛЛ не приводить до підвищення прогностичної значущості ізольованої елевації NT-pro-BNP вищої за 13,89 фмоль/л.

З метою визначення впливу статинів на кардіогемодинамічні показники, вегетативну регуляцію серцевого ритму, якість життя, кардіоваскулярний ризик після досягнення відповіді на лікування ХЛЛ хворим був призначений аторвастатин за умов наявності дисліпідемії, факторів ризику ішемічної хвороби серця з метою зниження сумарного ризику смерті, інфаркту міокарда, інсульту, повторних госпіталізацій з приводу кардіоваскулярних причин. Європейське мультицентрове дослідження EPILYMPH показало зв'язок статинів зі зниженням ризику лімфоми [303], хоча ці результати суперечать дослідженням, які були проведені в Японії [321].

З'ясовано, що підгрупа пацієнтів, які отримували аторвастатин, за віком і статтю практично не відрізнялася від підгрупи пацієнтів, які не отримували аторвастатин. Дещо відрізнялися показники ліпідного профілю між підгрупами пацієнтів, які приймали аторвастатин і пацієнтами, які не лікувалися статинами, але статистично вищі значення досягнуті тільки в рівні тригліцеридів, що пов'язано з більшою кількістю пацієнтів із дисліпідемією у підгрупі лікування аторвастатином. Частіше траплялася гіперхолестеринемія у хворих, які отримували аторвастатин, особливо в добовій дозі 40 мг, що пов'язано з більш частотою потребою призначення високих доз аторвастатину хворим із дисліпідемією.

Під час включення в дослідження у пацієнтів, які отримували аторвастатин, КДО, КСО і ФВ не відрізнялися, що свідчить про відсутність суттєвих розбіжностей у скорочувальній функції міокарда між підгрупами.

У підгрупі хворих, які не отримували аторвастатин, та у підгрупі хворих, які отримували аторвастатин у добовій дозі 20 мг, спостерігали зменшення ФВ через 3 роки ($p < 0,05$) порівняно з базовими показниками. У підгрупі пацієнтів, які отримували аторвастатин у добовій дозі 40 мг, через 3 роки спостереження КДО, КСО і ФВ статистично не відрізнялися від базових показників.

Виявлені розбіжності КДО і КСО між підгрупою хворих, які не отримували аторвастатин з підгрупою хворих, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу, через 1 ($p < 0,05$) та через 3 роки спостереження ($p < 0,05$). У підгрупі хворих, які не отримували аторвастатин, статистичні відмінності ФВ при порівнянні з підгрупою хворих, які отримували аторвастатин, виявлені тільки через 1 рік спостереження ($p < 0,05$). Аналіз свідчить про погіршення показників систолічної функції лівого шлуночка у підгрупі хворих без аторвастатину та деяке погіршення у підгрупі хворих, які отримували аторвастатин в дозі 20 мг на добу.

Через 1 рік спостереження у підгрупі пацієнтів без аторвастатину виявлене статистичне зниження E ($p < 0,05$), A ($p < 0,05$) та відношення E/A

($p < 0,05$) у порівнянні з базовими показниками та для Е/А - з підгрупою пацієнтів, які отримували аторвастатин ($p < 0,05$). Через 3 роки досягнуте статистичне зниження Е/А у підгрупі пацієнтів без аторвастатину ($p < 0,05$) та у підгрупі пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу ($p < 0,05$). Аналіз свідчить про погіршення показників діастолічної функції лівого шлуночка у підгрупі хворих без аторвастатину через 1 рік спостереження та у підгрупі хворих, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу, через 3 роки спостереження.

Впродовж спостереження виявлено погіршення регіональної скорочувальної функції міокарда переважно у підгрупі хворих, які не отримували аторвастатину. Зокрема, через 1 рік після включення в дослідження знизилася, порівняно з базовими показниками, поздовжня систолічна деформація міокарда на 3,8% ($p < 0,05$) у підгрупі хворих без терапії аторвастатином. Через 3 роки показники регіональної скорочувальної функції міокарда продовжували знижуватися, у підгрупі хворих, які не отримували аторвастатин, виявлено зниження порівняно з базовими показниками швидкості систолічної поздовжньої деформації міокарда на 15,4% ($p < 0,05$).

У порівнянні з базовими показниками, через 1 рік спостереження були нижчими на 32% значення SDNN вдень ($p < 0,05$) у хворих на ХЛЛ, які отримували лікування аторвастатином, та вдень на 40,3% ($p < 0,01$) і вночі на 9,9% ($p < 0,05$) у хворих, які не отримували аторвастатин. Ці співвідношення вказують на зниження відносного рівня активності симпатичної ланки системи регуляції. У підгрупі хворих, які не отримували аторвастатин, через 3 роки спостереження знизилися RMSSD вдень на 23,1% ($p < 0,05$) і вночі на 21,1% ($p < 0,05$).

Через 1 рік у підгрупі хворих без аторвастатину нижчими від базових показників як вдень, так і вночі були значення VLF на 44,9% ($p < 0,05$) і 28,8% ($p < 0,05$), LF на 34,5% ($p < 0,05$) і 20,8% ($p < 0,05$). У хворих, які отримували аторвастатин, також достовірно знижувався показник VLF

вдень і вночі через 1 рік на 23,7% і 12,4% і через 3 роки спостереження на 24,8% і 13,3% відповідно. У порівнянні з показниками на момент включення в дослідження, значення HF були достовірно нижчими через 1 рік і через 3 роки спостереження у хворих без аторвастину як вдень на 26,1% і на 56,2%, так і вночі на 8,1% і 47,7%, відповідно, що вказує на відносне збільшення еферентної вагусної активності. Для хворих, які отримували аторвастатин, через 3 роки достовірні відмінності HF виявлені вдень на 43,3% і вночі на 61,5%. Встановлена суттєва динаміка варіабельності серцевого ритму зі зниженням основних показників, особливо це стосується показників спектрального аналізу, що свідчить про порушення балансу між симпатичною та парасимпатичною активністю вегетативної нервової системи в обох групах пацієнтів.

Аналіз якості життя через 3 роки, порівняно з базовими показниками, встановив зниження фізичного функціонування, загального стану здоров'я, життєздатності та шкалою фізичного стану переважно у підгрупі хворих, які не отримували аторвастатин.

Серед біологічних маркерів виявлені відмінності значень між підгрупами хворих упродовж спостереження. Визначено збільшення в плазмі галектину-3 ($p < 0,05$), VE-кадгерину ($p < 0,05$) лише у підгрупі хворих, які не отримували гіполіпідемічне лікування, що свідчить про стимулювальний вплив аторвастатину щодо зростання маркерів екстрацелюлярного матриксу і може бути віднесене до плеїотропних ефектів статинів [257]. Водночас рівень таких маркерів біомеханічного стресу й запалення, як VEGF-1, інтерлейкін-6, sCD40L, NT-pro-BNP суттєво не залежав від призначення аторвастатину, що вказує на відсутність прямого впливу статинів на ці біологічні речовини. Найбільш вагомими прогностичними факторами щодо виникнення клінічних подій були ФВ ЛШ $< 50\%$, NT-pro-BNP, галектин-3, VE-кадгерин.

Проведений аналіз виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ залежно від прийому аторвастатину. За загальною кількістю випадків

групи були порівняні та статистично розрізнялися лише за кількістю випадків декомпенсації ХСН. Характер виникнення кардіоваскулярних подій суттєво відрізнявся між групами хворих згідно з кривими Каплана – Мейера (log-rank тест: $\chi^2 = 11,775$, $p = 0,001$). Призначення аторвастатину асоціювалося зі зниженням кумулятивної вірогідності виникнення кардіоваскулярних подій упродовж 3 років з раннім розмежуванням виникнення подій між двома групами пацієнтів. Отримані дані співвідносяться з результатами дослідження застосування статинів для профілактики кардіоваскулярних пошкоджень при інших захворюваннях, зокрема симвастатину у хворих на рак молочної залози після поліхіміотерапії з антрациклінами [18].

Хоча призначення аторвастатину в дозі 40 мг на добу супроводжувалося меншою вірогідністю виникнення кардіоваскулярних подій упродовж першого року (log-rank тест: $\chi^2 = 6,147$, $p = 0,013$), характер виникнення кардіоваскулярних подій суттєво не відрізнявся між підгрупами хворих, які отримували аторвастатин у ранжованих дозах упродовж 3 років (log-rank тест: $\chi^2 < 0,001$, $p = 0,996$), що свідчить про збільшення ролі традиційних факторів ризику, безпосередньо не пов'язаних із дією аторвастатину.

Відсутність суттєвих переваг призначення аторвастатину в добовій дозі 40 мг порівняно з аторвастатином в дозі 20 мг на добу щодо зниження кумулятивної вірогідності виникнення кардіоваскулярних подій може бути пов'язана з відносно невеликою кількістю хворих і вказує на потребу подальших досліджень із включенням більшої кількості пацієнтів.

У підгрупі пацієнтів, які приймали аторвастатин, спостерігали декілька випадків підвищення АЛТ, АСТ, але це підвищення не досягало критичних цифр і тому не впливало на тривалість лікування аторвастатином. Не встановлено достовірної різниці у виникненні побічних дій між ранжованими дозами аторвастатину. У дослідженні не було

випадків припинення лікування аторвастатином як в дозі 20 мг на добу, так і в дозі 40 мг на добу внаслідок виникнення побічних дій.

Включення аторвастатину в лікування хворих на ХЛЛ в ремісії сприяло запобіганню розвитку систолічної та діастолічної дисфункції, покращенню якості життя, що супроводжувалося достовірно нижчими рівнями галектину-3 та VE-кадгерину через 1 рік лікування порівняно з пацієнтами, які не лікувалися аторвастатином. Призначення аторвастатину асоціювалося зі зниженням кумулятивної вірогідності виникнення кардіоваскулярних подій упродовж 3-х років із раннім розмежуванням виникнення подій між двома групами пацієнтів. Ефективною профілактичною дозою аторвастатину щодо виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ упродовж першого року спостереження є доза 40 мг на добу, що підтверджує менша кумулятивна вірогідність виникнення несприятливих подій.

Таким чином, визначена роль біологічних маркерів в індивідуалізованому підході до оцінки ризику настання несприятливих клінічних подій у хворих на ХЛПЗ в ремісії. Отримані результати свідчать про виражений ефект аторвастатину щодо стабілізації плазмового вмісту галектину-3 та VE-кадгерину, що асоціюється з покращенням прогнозу захворювання та зниженням сумарної частоти кардіоваскулярних подій упродовж трьох років спостереження у хворих на ХЛЛ в ремісії.

ВИСНОВКИ

1. ХЛПЗ є найбільш поширеними серед онкогематологічної патології дорослого населення, частка яких у країнах Європи сягає 30-35 %. Успіхи сучасної терапії ХЛПЗ сприяли значному подовженню безрецидивного виживання, проте серед причин смерті в періоді ремісії збільшується значення кардіоваскулярних подій, виникнення яких пов'язане з ХЛПЗ, попереднім застосуванням певних хімотерапевтичних засобів у період загострення та наявності в пацієнтів кардіоваскулярних факторів ризику. Незважаючи на численні методи діагностики та лікування кардіоваскулярних подій, досі не розроблені критерії їх ранньої діагностики та прогнозування саме для хворих на ХЛПЗ. При цьому залишається нерозробленим індивідуальний підхід до медикаментозної профілактики кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ з урахуванням прогностичних факторів ризику їх розвитку. У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та вирішення актуальної проблеми сучасної медицини, а саме розробка нового напрямку ранньої діагностики та медикаментозної профілактики кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ в ремісії на підставі вивчення прогностичного значення структурно-функціонального стану серця, вегетативної регуляції серцевого ритму, якості життя, біологічних маркерів кардіального фіброгенезу, ангиогенезу, біомеханічного стресу та запалення.

2. Структурно-функціональний стан серця у хворих на ХЛПЗ в ремісії, незалежно від клінічної форми, характеризувався порушенням регіональної скорочувальної функції лівого шлуночка (нижчі значення циркулярної систолічної деформації міокарда у хворих на ХЛЛ на 37,0%, ЛХ на 29,1%, НХЛ на 37,4%, ММ на 36,6%) та діастолічної функції лівого шлуночка (нижчі значення E/A у групі хворих на ХЛЛ на 19,4%, ЛХ на 17,4%, НХЛ на 8,9%; нижчі значення e' у хворих на ХЛЛ на 17,7%, ЛХ на 23,5%, НХЛ на

17,6%, ММ на 11,8%) порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,05$). Найбільш виражені відмінності структурно-функціонального стану серця виявилися у хворих на ХЛЛ і ЛХ за рахунок нижчих показників E/A , e' та циркулярної систолічної деформації міокарда в порівнянні з хворими на інші клінічні форми ХЛПЗ.

3. У хворих на ХЛПЗ знижена варіабельність серцевого ритму з порушенням обох еферентних ланок вегетативної нервової системи за рахунок зниження SDNN вдень і вночі у хворих на ХЛЛ (на 30,3% і 33,8%), НХЛ (на 48,1% і 27,4%), ММ (на 30,4% і 32,4%), потужності спектра LF вдень і вночі у хворих на ХЛЛ (на 53,0% і 53,7%), ЛХ (на 81,0% і 87,4%), НХЛ (на 64,7% і 52,1%), ММ (на 39,9% і 41,9%) та потужності спектра HF вдень і вночі у хворих на ХЛЛ (на 38,7% і 26,6%), ЛХ (на 77,1% і 85,0%), НХЛ (на 34,9% і 25,6%) ММ (на 27,6% і 13,0%) порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,05$). Взаємозв'язки змін варіабельності серцевого ритму із систолічною та діастолічною функцією серця підтверджують кореляційні зв'язки між SDNNd і ФВ ($r = +0,41$; $p < 0,05$), LFd/HFd і E/e' ($r = +0,32$; $p < 0,05$).

4. У хворих на ХЛПЗ в ремісії, порівняно з практично здоровими особами, знижені показники якості життя ($p < 0,05$), більшою мірою - показники оцінки рольового фізичного функціонування (при ХЛЛ на 62,8%, при ЛХ на 41,0%, при НХЛ на 62,8%, при ММ 73,4%), соціального функціонування (при ХЛЛ на 33,9%, при ЛХ на 34,5%, при НХЛ на 45,0%, при ММ на 47,1%), рольового емоційного функціонування (при ХЛЛ на 40,2%, при ЛХ на 63,8%, при НХЛ на 42,4%, при ММ на 27,7%), оцінки психологічного (при ХЛЛ на 49,0%, при ЛХ на 42,0%, при НХЛ на 46,3%, при ММ на 56,5%) і соціального (при ХЛЛ на 61,5%, при ЛХ на 39,7%, при НХЛ на 53,8%, при ММ на 66,7%) станів.

5. У хворих на ХЛПЗ в ремісії вищі ($p < 0,05$) рівні маркерів кардіального фіброгенезу (галектину-3 при ХЛЛ – на 43,9%, при ЛХ – в 2,4 рази, при ММ – в 2,1 рази), ангіогенезу (VE-кадгерину при ХЛЛ – на 25,0%,

при ЛХ – в 2,3 рази, при НХЛ – на 25,0%, при ММ – в 2,4 рази і VEGF-1 при ХЛЛ – на 78,6%, при ЛХ – в 2,5 рази, при НХЛ – в 3,9 разів) та запалення (sCD40L при ХЛЛ – в 6 разів, при ЛХ – на 34,9%, при НХЛ – в 3,1 рази, при ММ – в 7 разів) порівняно зі здоровими людьми.

6. Розвиток кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії супроводжувався зниженням ($p < 0,05-0,01$) показників систолічної функції (ФВ на 12,5 %), регіональної скорочувальної функції (циркулярної систолічної деформації міокарда на 4,8 %, поздовжньої систолічної деформації міокарда на 6,5%), діастолічної функції лівого шлуночка (Е/А на 16,5%), показників ВРС вдень і вночі (SDNN – 65,3% і 59,4%, LF – 69,0% і 56,0%), якості життя за шкалами оцінки фізичного функціонування (на 22,5%), загального стану здоров'я (на 13,6%), психологічного стану (на 17,4%) у динаміці трирічного спостереження, порівняно з показниками на момент досягнення ремісії.

7. Виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ протягом 3-х років після досягнення ремісії асоціювалося з вищими ($p < 0,05$) вихідними рівнями галектину-3 (на 176,8%), VE-кадгерину (на 346,7%) та VEGF-1 (на 219,7%) порівняно з хворими без кардіоваскулярних подій. На ступінь вираженості вищезазначених змін негативно впливали такі чинники, як наявність антрациклінів у проведених курсах хіміотерапії (вищі значення галектину-3 на 82,9% і VE-кадгерину в 2,1 рази) та наявність артеріальної гіпертензії (вищі значення VEGF-1 на 54,2%).

8. Найбільшу прогностичну цінність щодо виникнення кардіоваскулярних подій мають рівень галектину-3 $> 11,75$ нг/мл (чутливість – 70,4%, специфічність – 96,7%), VE-кадгерину $> 0,53$ нг/мл (чутливість – 72,5%, специфічність – 95,2%). Галектин-3, VE-кадгерин та NT-pro-BNP незалежно впливають на виникнення кардіоваскулярних подій ($p < 0,01$). Позитивна й негативна прогностична цінність галектину-3 (92,7% і 84,5%), VE-кадгерину (92,5% і 80,8%) і комбінації галектину-3 й VE-кадгерину (91,1% і 89,1%) перевищувала прогностичний потенціал інших біологічних

маркерів та їх комбінацій у виникненні кардіоваскулярних подій протягом 3-х років у хворих на ХЛЛ в ремісії, що дозволило використати їх при створенні прогностичної моделі.

9. Включення аторвастатину до лікування хворих на ХЛЛ в ремісії сприяє запобіганню розвитку систолічної та діастолічної дисфункції, покращенню якості життя, що супроводжувалося вірогідно ($p < 0,05$) нижчими рівнями галектину-3 (на 71,5%) та VE-кадгерину (на 75,7%) через 1 рік лікування порівняно з пацієнтами, які не лікувалися аторвастатином. Призначення аторвастатину асоціюється зі зниженням кумулятивної вірогідності виникнення кардіоваскулярних подій упродовж 3-х років (log-rank тест: $\chi^2 = 11,775$; $p = 0,001$) з раннім розмежуванням виникнення подій між двома групами пацієнтів. Ефективною профілактичною добовою дозою аторвастатину щодо виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ протягом першого року спостереження є доза 40 мг на добу, що підтверджує менша кумулятивна вірогідність виникнення цих несприятливих подій порівняно з дозою 20 мг на добу (log-rank тест: $\chi^2 = 6,147$; $p = 0,013$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для визначення кардіоваскулярного ризику у хворих на ХЛЛ в ремісії доцільно використовувати серійні вимірювання концентрації NT-pro-BNP. За наявності зростання цього показника в умовах динамічного спостереження слід вважати, що пацієнт потрапив до зони підвищеного ризику виникнення несприятливих кардіальних подій.

2. Для оцінки ризику виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ у період ремісії поряд із визначенням систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка доцільним є додаткове вимірювання імуноферментним методом у плазмі крові концентрації галектину-3 та VE-кадгерину. Якщо рівень галектину-3 $< 11,75$ нг/мл і рівень VE-кадгерину $< 0,53$ нг/мл, ризик виникнення кардіоваскулярних подій вважати низьким.

3. Для покращення віддаленого прогнозу виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії при рівні галектину-3 $\geq 11,75$ нг/мл та/або рівні VE-кадгерину $\geq 0,53$ нг/мл рекомендується призначати впродовж 1-го року аторвастатин в оптимальній добовій дозі 40 мг.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Амосова К. М. Кардіоміопатії: сучасний погляд на питання класифікації, етіології, діагностики та диференціальної діагностики. Ч. I. *Серце і судини*. 2016. № 2. С. 7–18.
2. Анохин В. Н., Чушкин М. И., Колганов А. В. Антрациклиновая кардиомиопатия. *Терапевт. арх.* 2011. № 10. С. 72–76.
3. Бабак С. В. Нежелательные побочные реакции противоопухолевых препаратов в лечении детей с острым лимфобластным лейкозом. *Вопр. онкологии*. 2016. № 5. С. 597–605.
4. Березин А. Е. Биологические маркеры в диагностике, прогнозировании и оценке эффективности терапии сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной контрактильной функцией. *Серцева недостатність*. 2015. № 2. С. 16–27.
5. Бессмельцев С. С. Множественная миелома : лекция. *Вестн. гематологии*. 2014. № 3 (10). С. 6–38.
6. Биомаркеры при сердечной недостаточности – новые ориентиры лечебной тактики? / В. А. Визир, В. В. Попов, Н. П. Копица, И. Н. Волошина. *Сердце и сосуды*. 2011. № 2 (34). С. 108–113.
7. Бондаренко І. М., Завізіон В. Ф., Артеменко М. В. Можливості удосконалення терапії супроводу при цитостатичному лікуванні пухлин. *Медичні перспективи*. 2012. № 4. С. 48–53.
8. Бюлетень національного канцер-реєстру України / З. П. Федоренко, Ю. Й. Михайлович, Л. О. Гулак та ін. *Рак в Україні*. 2018. № 20. С. 64–71.
9. Васюк Ю. А., Школьник Е. Л., Несветов В. В. Кардиоонкология: современные аспекты профилактики антрациклиновой кардиотоксичности. *Кардиоонкология*. 2016. № 12. С. 72–79.
10. Ватутин Н. Т., Складная Е. В., Шевелек А. Н. Препараты, вызывающие или ухудшающие течение сердечной недостаточности. Обзор

рекомендаций Американской ассоциации сердца. *Практична ангіологія*. 2017. № 1 (76). С. 52–56.

11. Влияние верапамила и пропранолола на безболеую ишемию миокарда, вызванную применением высоких доз антрациклиновых антибиотиков / Н. Т. Ватутин, Е. В. Кетинг, Н. В. Калинин и др. *Укр. мед. альманах*. 2001. № 1. С. 32–35.

12. Гончаренко Т. С. Применение кверцетина для предупреждения острой кардиотоксичности антрациклиновых антибиотиков. *Вестн. неотложной и восстановит. медицины*. 2007. № 2. С. 259–261.

13. Ершов В. И. Литвицкий П. Ф., Кочкарева Ю. Б. Свободнорадикальные перекисные процессы и кардиотоксичность при лечении злокачественных лимфом. *Клинич. медицина*. 2006. № 9. С. 47–51.

14. Журавльова Л. В., Кулікова М. В. Біомаркери серцевої недостатності: нові можливості діагностики. *Ліки України*. 2019. №3 (229). С.10–13.

15. Исследование цитокинового баланса при лимфопролиферативных заболеваниях / Н. П. Домникова, Е. Ю. Долгих, Ю. А. Дьячкова и др. *Сиб. науч. мед. журн*. 2013. № 33 (1). С. 20–27.

16. Калинин Н. В. Влияние небиволола на систолическую функцию левого желудочка у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики. *Укр. мед. альманах*. 2008. № 1. С. 1–12.

17. Калинин Н. В. Влияние триметазидина на безболеую ишемию миокарда и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики. *Вестн. неотложной и восстановит. медицины*. 2006. № 2. С. 195–198.

18. Клинико-лабораторное обоснование применения симвастатина для профилактики кардиоваскулярных повреждений, обусловленных антрациклинсодержащей полихимиотерапией рака молочной железы / И. М. Радюкова, Г. И. Нечаева, О. Ю. Кореннова. *Лечащий врач*. 2012. №5. С. 80–83.

19. Клиническое значение кардиотоксичности антрациклинов: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению / О. А. Фандеев, С. С. Васечкин, М. Н. Алехин и др. *Кардиология*. 2011. № 7. С. 40–46.

20. Колесник Ю. М., Самура Б. Б. Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після досягнення регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії : пат. на корисну модель 99828 Україна, МПК G01N 33/49, (2006/01), А61К 39/395 (2006.01). № и 2014 14206 ; заявл. 31.12.14 ; опубл. 25.06.15, Бюл. № 12.

21. Колесник Ю. М., Самура Б. Б. Спосіб прогнозування кардіоваскулярних подій протягом одного року після хіміотерапії лімфопроліферативних захворювань : пат. на винахід 110443 Україна, МПК (2015.01), А61В 5/00, G01N 33/49 (2006/01). № а 2014 11490 ; заявл. 22.10.14 ; опубл. 25.12.15, Бюл. № 24.

22. Краснов Л. А., Олейник В. П. Мониторирование и анализ ритма сердца. Технические средства электронной и компьютерной диагностики в медицине : учеб. пособие. Х. : Нац. аэрокосм. ун-т им. Н.Е. Жуковского «Харьк. авиац. ин-т», 2014. 84 с.

23. Крячок И. А. Хронический лимфолейкоз: новое в лечении. Подходы к терапии первой линии и их эволюция. *Онкогематология*. 2013. № 3. С. 121–129.

24. Крячок І. А., Титоренко І. Б. Кардіотоксичність при проведенні хіміотерапевтичного лікування у пацієнтів похилого віку із неходжкінськими лімфомами. *Клинич. онкологія*. 2014. № 1 (13). С. 69–73.

25. Кузнєцова Л. П., Панасенко М. О. Коморбідна патологія у хворих на множинну мієлому. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2019. № 2 (30). С. 222–227.

26. Лакомкин В. Л., Абрамов А. А., Грамович В. В. Динамика формирования систолической дисфункции сердца при доксорубициновой кардиомиопатии. *Кардиология*. 2017. № 1. С. 59–64.

27. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистика в науке и бизнесе. К. : Морион, 2002. 640 с.

28. Лікування онкологічних захворювань і серцево-судинна токсичність: Точка зору Європейського товариства кардіологів. Ч. I. *Серце і судини*. 2017. № 2. С. 11–19.

29. Лікування онкологічних захворювань і серцево-судинна токсичність: Точка зору Європейського товариства кардіологів. Ч. II. *Серце і судини*. 2017. № 3. С. 32–38.

30. Лікування онкологічних захворювань і серцево-судинна токсичність: Точка зору Європейського товариства кардіологів. Ч. III. *Серце і судини*. 2017. № 4. С. 7–14.

31. Маркери ендогенної інтоксикації та інфузійно-трансфузійна терапія хворих на гострі лейкози в процесі інтенсивної хіміотерапії / С. В. Видиборець, І. Р. Гартовська, Є. О. Борисенко, О. В. Майко. *Семейная медицина*. 2014. № 6. С. 111–114.

32. Медикаментозное поражение клапанного аппарата сердца: современный взгляд на проблему. *Medicine Review. Кардиология*. 2013. № 3. С. 60–65.

33. Множественная миелома: патогенез и новые подходы к терапии / Т. Ю. Пазина, Е. А. Корнеева, Д. С. Орлов и др. *Патогенез*. 2017. № 1 (15). С. 4–10.

34. Множинна міелома серед учасників ліквідації наслідків Чорнобильської аварії / Д. А. Базика, Н. А. Гудзенко, І. С. Дягіль та ін. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2013. № 18. С. 169–172.

35. Наказ МОЗ України № 164 від 03.03.2016 «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST». URL : <http://www.dec.gov.ua>.

36. Наказ МОЗ України № 439 від 12.05.2016 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Хронічний лімфоїдний лейкоз». URL : <http://www.dec.gov.ua>.

37. Наказ МОЗ України № 455 від 02.07.2014 «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST». URL : <http://www.dec.gov.ua>.

38. Наказ МОЗ України № 710 від 02.11.2015 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Множинна мієлома». URL : <http://www.dec.gov.ua>.

39. Наказ МОЗ України № 866 від 08.10.2013 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна». – [Електронний документ]. URL : <http://www.dec.gov.ua>.

40. Несен А. О. Хронічні неінфекційні захворювання: акцент на коморбідність і підвищений кардіоваскулярний ризик. *Укр. терапевт. журн.* 2014. № 2. С. 26–32.

41. Перехрестенко Т. П. Особенности течения В-клеточного хронического лимфолейкоза у больных разных возрастных групп. *Онкологія.* 2007. № 9 (2). С. 154–158.

42. Показники діяльності гематологічної служби України в 2015 році / В. Л. Новак, З. В. Масляк, Ю. В. Войціцький та ін. Львів, 2016. 44 с.

43. Показники діяльності гематологічної служби України в 2016 році / В. Л. Новак, З. В. Масляк, С. В. Клименко та ін. Львів, 2017. 44 с.

44. Постников С. С., Грацианская А. Н., Костылева М. Н. Лекарственные болезни сердца и сосудов. *Педиатрия.* 2015. № 2. С. 169–174.

45. Практическая эхокардиография: руководство по эхокардиографической диагностике / под ред. Ф. А. Флаксампфа. Пер. с нем. под общ. ред. В. А. Сандрикова. М. : МЕДпресс-информ, 2013. 872 с.

46. Прогностичне значення маркерів системного запалення для перебігу негоджкінських лімфом і хронічної лімфоцитарної лейкемії / І. Є. Дзісь, О. Я. Томашевська, Є. І. Дзісь, О. Й. Даниш. *Укр. мед. часопис*. 2017. № 3 (119). С. 153–156.

47. Профілактика ранньої антрациклін-індукованої кардіотоксичності поліхіміотерапії у хворих на рак грудної залози / А. В. Аскольський, Л. А. Сивак, О. Й. Жарінов та ін. *Клинич. онкологія*. 2017. № 1 (25). С. 45–50.

48. Решина И. В., Калягин А. Н., Серeda Н. Н. Применение ивабрадина с целью купирования кардиотоксических эффектов у больных онкологическими заболеваниями, получающих полихимиотерапию. *Consilium Medicum*. 2010. № 5. С. 110–113.

49. Самура Б. Б. Варіабельність серцевого ритму в пацієнтів з регресією лімфопроліферативних захворювань. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2018. № 2 (27). С. 190–196.

50. Самура Б. Б. Взаємозв'язки між галектином-3 та кардіоваскулярним ризиком у хворих із ремісією хронічної лімфоцитарної лейкемії: результати 3-річного проспективного дослідження. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2018. № 3 (28). С. 326–331.

51. Самура Б. Б. Влияние программ химиотерапии на качество жизни пациентов с множественной миеломой: результаты 3-летнего проспективного исследования. *Запорож. мед. журн*. 2016. № 4 (97). С. 77–82.

52. Самура Б. Б. Вплив лікування лімфоми Ходжкіна на якість життя пацієнтів: результати 3-річного проспективного дослідження. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. № 2 (24). С. 196–200.

53. Самура Б. Б. Вплив терапії аторвастатином на плазмові біологічні маркери та кардіоваскулярний ризик у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії. *Запорож. мед. журн*. 2019. № 1 (112). С. 21–26.

54. Самура Б. Б. Вплив терапії аторвастатином на функцію серця та варіабельність серцевого ритму у хворих з ремісією хронічної лімфоцитарної лейкемії. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2019. № 1 (29). С. 59–62.

55. Самура Б. Б. Дослідження прогностичної значущості прозапальної активації у виникненні кардіоваскулярних подій після лікування хронічної лімфоїдної лейкемії. *Запорозж. мед. журн.* 2017. № 3 (102). С. 282–286.

56. Самура Б. Б. Прогностическая роль галектина-3 у пациентов со множественной миеломой в ремиссии. *Запорозж. мед. журн.* 2015. № 4 (91). С. 11–16.

57. Самура Б. Б. Прогностическая роль циркулирующего VE-кадгерина у пациентов с множественной миеломой в ремиссии. *Гематология и трансфузиология. Восточная Европа*. 2015. № 1 (1). С. 80–87.

58. Самура Б. Б. Прогностическая роль циркулирующего терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида у пациентов после лечения множественной миеломы. *Медицина неотложных состояний*. 2017. № 6 (85). С. 57–61.

59. Самура Б. Б. Прогностическое значение циркулирующего N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида у пациентов после лечения лимфомы Ходжкина (по результатам трехлетнего наблюдения). *Патологія*. 2017. № 3 (14). С. 293–207.

60. Самура Б. Б. Роль циркулирующего N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида как маркера прогноза кардиоваскулярных событий у пациентов с неходжкинскими лимфомами в ремиссии. *Патологія*. 2015. № 3 (35). С. 78–83.

61. Самура Б. Б. Роль циркулирующего N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида как маркера прогноза кардиоваскулярных событий у пациентов с хронической лимфоцитарной

лейкемией в ремиссии. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2014. № 2 (31). С. 81–87.

62. Самура Б. Б. Сердечно-сосудистые события и качество жизни у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в ремиссии. *Медицина неотложных состояний*. 2015. № 6 (69). С. 36–43.

63. Самура Б. Б. Спосіб прогнозування кардіоваскулярних подій протягом одного року після регресії лімфопроліферативних захворювань : пат. на винахід 108449 Україна, МПК (2015.01), А61В 10/00, G01N 33/48 (2006/01). № а 2014 03551 ; заявл. 07.04.14 ; опубл. 27.04.15, Бюл. № 8.

64. Самура Б. Б. Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після терапії антрациклінами : пат. на корисну модель 87999 Україна, МПК (2014.01). А61В 8/00. Спосіб прогнозування серцево-судинних подій упродовж одного року після терапії антрациклінами / Б. Б. Самура. № u 2013 11675 ; заявл. 03.10.13 ; опубл. 25.02.14, Бюл. № 4.

65. Самура Б. Б. Уровень циркулирующего VE-кадгерина как предиктор сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в стадии ремиссии. *Серце і судини*. 2014. № 4 (48). С. 62–66.

66. Самура Б. Б. Циркулирующие биомаркеры как предикторы кардиоваскулярных событий у пациентов после лечения лимфомы Ходжкина. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. № 3 (25). С. 296–301.

67. Самура Б. Б., Колесник Ю. М., Сиволап В. В. Значення циркулюючого галектину-3 в прогнозуванні кардіоваскулярних подій у пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією в ремісії. *Запорозж. мед. журн.* 2014. № 6 (86). С. 44–47.

68. Самура Б. Б., Сиволап В. В. Качество жизни у пациентов после регрессии неходжкинских лимфом. *Запорозж. мед. журн.* 2015. № 2 (89). С. 46–52.

69. Сивкович С. А., Губарева А.А. Неходжкинские лимфомы. *Мистецтво лікування*. 2006. №1 (27). С. 77–81.

70. Сіренко Т. В., Коліушко К. Г., Стародубцева О. Є. Використання комплексу кардіопротективних препаратів у супровідній терапії в онкологічних хворих на тлі хіміотерапії. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2005. № 3. С. 54.

71. Скрипник І. М., Маслова Г. С., Лиманець Т. В. Ішемічна хвороба серця як фактор ризику антрациклініндукованої кардіотоксичності. *Врачеб. дело*. 2016. № 5-6. С. 47–52.

72. Солодянникова О. И., Головки Т. С., Лаврик Г. В. Возможности эхокардиографии в оценке кардиотоксичности химиотерапевтического лечения больных онкологического профиля: состояние проблемы в литературе, результаты собственных исследований. *Клинич. онкология*. 2012. № 8. С. 144–150.

73. Солодянникова О. И., Шевчук Л. А. Состояние систолической и диастолической функции левого желудочка сердца у онкологических больных при разных режимах химиотерапевтического лечения (состояние проблемы и собственные результаты). *Укр. радіологіч. журн*. 2016. № 3. С. 9–14.

74. Сыволап В. Д., Лашкул Д. А. Взаимосвязи между уровнем маркеров фиброза ST2, галектина-3, структурно-функциональными параметрами левого желудочка и функцией почек при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза. *Запорож. мед. журн*. 2014. № 5 (86). С. 13–17.

75. Фандеев О. А., Васечкин С. С., Алехин М. Н. Клиническое значение кардиотоксичности антрациклинов: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению. *Кардиология*. 2011. № 7. С. 40–46.

76. Хронічна лімфоцитарна лейкемія у людей похилого та старечого віку: власний досвід / О. Я. Виговська, Я. І. Виговська, О. О. Шалай та ін. *Львівський клінічний вісник*. 2017. № 1. С. 26–31.

77. Целуйко В. Й., Радченко О. В. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических больных. *Ліки України*. 2018. № 3. С. 7–20.

78. Целуйко В. Й., Радченко О. В. Холтеровское мониторирование в диагностике нарушений ритма и проводимости сердца. *Ліки України*. 2016. № 5-6 (201-202). С. 21–34.
79. Чернов В. И. Радионуклидные методы исследования в оценке кардиотоксичности антрациклина. *Кардиология*. 2015. № 7. С. 57–62.
80. Шатинська Т. В., Синоверська О. Б. Діагностичне значення маркерів міокардіального пошкодження у дітей із антрацикліновою кардіоміопатією. *Педіатрія, акушерство і гінекологія*. 2014. № 5-6. С. 122.
81. Шатинська Т. В., Синоверська О. Б., Шкандрій С. Б. Стан вегетативного гомеостазу в дітей із антрацикліновою кардіоміопатією. *Здоров'я ребенка*. 2014. № 2. С. 39–43.
82. Шевченко А. И., Сидоренко А. М., Крохмальня Е. Р. Эпидемиология неходжкинских лимфом в XX и в начале XXI века. *Патология*. 2014. № 3 (32). С. 4–9.
83. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias / A. L. Catapano, I. Graham, G. D. Backer et al. *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37 (39). P. 2999–3058.
84. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski, A. Voors, S. Anker et al. *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37 (27). P. 2129–2200.
85. Abdullah M.I. The poor design of clinical trials of statins in oncology may explain their failure – Lessons for drug repurposing. *Cancer Treat. Rev.* 2018. Vol. 69. P. 84–89.
86. Acute doxorubicin cardiotoxicity involves cardiomyocyte apoptosis / O. J. Arola, A. Saraste, K. Pulkki et al. *Cancer Res.* 2000. Vol. 60. P. 1789–1792.
87. Acute left ventricular failure following melphalan and fludarabine conditioning / D. S. Ritchie, J. F. Seymour, A. W. Roberts et al. *Bone Marrow Transplant.* 2001. Vol. 28 (1). P. 101–103.
88. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3

trial / M. Hallek, K. Fischer, G. Fingerle-Rowson et al. *Lancet*. 2010. Vol. 376 (9747). P. 1164–1174.

89. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention / P. K. Singal, N. Iliskovic, T. Li et al. *FASEB J*. 1997. Vol. 11. P. 931–936.

90. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients / C. Praga, G. Beretta, P. L. Vigo et al. *Cancer Treat. Rep*. 1979. Vol. 63. P. 827–834.

91. Akazawa H. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy – mechanisms and Therapeutic Approach. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2017. Vol. 44 (13). P. 2058–2063.

92. Albuminuria and VEGF as early markers of cardiovascular disturbances in young type 1 diabetic patients / D. Naskret, D. A. Zozulinska-Ziolkiewicz, R. Dankowski et al. *Microvasc. Res*. 2010. Vol. 80 (3). P. 440–444.

93. American society of echocardiography. 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 / J. M. Gardin, D. B. Adams, P. S. Douglas et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2002. Vol. 15 (3). P. 275–290.

94. Amin H. Z., Wijaya I. P. Galectin-3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure. *Chujul. Med*. 2017. Vol. 90 (2). P. 129–132.

95. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer. National Cancer Institute. URL : <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>.

96. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy / D. Cardinale, A. Colombo, G. Lamantia et al. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010. Vol. 55 (3). P. 213–20.

97. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management / E. Barry, J. A. Alvarez, R. E. Scully et al. *Expert. Opin. Pharmacother*. 2007. Vol. 8 (8). P. 1039–1058.

98. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity / G. Minotti, P. Menna, E. Salvatorelli et al. *Pharmacol. Rev.* 2004. Vol. 56 (2). P. 185–229.

99. Are Hodgkin and non-Hodgkin patients at a greater risk of atherosclerosis? A follow-up of 3 years / F. Bilora, F. Pietrogrande, E. Campagnolo et al. *Eur. J. Cancer Care.* 2010. Vol. 19 (3). P. 417–419.

100. Arico M., Pedroni E. Severe and fatal anthracycline cardiotoxicity at doses below 400 mg/m²: evidence for enhanced toxicity with multiagent chemotherapy. *Am. J. Haematol.* 1991. Vol. 36 (3). P. 217–218.

101. Assessing quality of life in adult cancer survivors (QLACS) / N. E. Avis, K. W. Smith, S. McGraw et al. *Qual. Life. Res.* 2005. Vol. 14. P. 1007–1023.

102. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukemia: long-term follow-up of a prospective, randomized, multi-centre trial / S. E. Lipshultz, R. E. Scully, S. R. Lipsitz et al. *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11 (10). P. 950–961.

103. 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. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2012. Vol. 5 (5). P. 596–603.

104. Association between use of statins and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: prospective propensity score matched cohort study of 21 864 patients in the Swedish Heart Failure Registry / U. Alehagen, L. Benson, M. Edner et al. *Circ. Heart Fail.* 2015. Vol. 8 (2). P. 252–260.

105. Association of CD40 ligand levels in the culprit coronary arteries with subsequent prognosis of acute myocardial infarction / T. Yoshioka, H. Funayama, H. Hoshino et al. *Atherosclerosis.* 2010. Vol. 213 (1). P. 268–272.

106. 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.* 2013. Vol. 309 (9). P. 896–908.

107. Association of interleukin-6 and interleukin-8 with poor prognosis in elderly patients with chronic lymphocytic leukemia / J. Y. Yoon, S. Lafarge, D. Dawe et al. *Leuk. Lymphoma*. 2012. Vol. 53 (9). P. 1735–1742.

108. Associations between soluble CD40 ligand, atherosclerosis risk factors, and subclinical atherosclerosis: results from the Dallas Heart Study / J. A. de Lemos, A. Zirlik, U. Schönbeck et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25 (10). P. 2192–2196.

109. Atrophic nerve fibres in regions of reduced MIBG uptake in doxorubicin cardiomyopathy / H. Takano, H. Ozawa, I. Kobayashi et al. *J. Nucl. Med.* 1995. Vol. 36. P. 2060–2061.

110. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 166 (1). P. 111–117.

111. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability / L. C. M. Vanderlei, C. M. Pastre, R. A. Hoshi et al. *Brazil. J. Cardiovasc. Surg.* 2009. Vol. 24 (2). P. 205–217.

112. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: A multicenter Phase II study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group / K. Fischer, P. Cramer, R. Busch et al. *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. P. 3209–3216.

113. Bhattacharya S. Lahiri A. Clinical role of indium-111 antimyosin imaging. *Eur. J. Nucl. Med.* 1991. Vol. 18. P. 889–885.

114. Blaise S., Polena H., Vilgrain I. Soluble vascular endothelial-cadherin and auto-antibodies to human vascular endothelial-cadherin in human diseases: Two new biomarkers of endothelial dysfunction. *Vasc. Med.* 2015. Vol. 20 (6). P. 557–565.

115. Breier G., Grosser M., Rezaei M. Endothelial cadherins in cancer. *Cell Tissue Res.* 2014. Vol. 355 (3). P. 523–527.

116. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues / M. G. Khouri, P. S. Douglas, J. R. Mackey et al. *Circulation*. 2012. Vol. 126 (23). P. 2749–2763.

117. Cancer treatment and survivorship statistics / R. Siegel, C. DeSantis, K. Virgo et al. *Cancer J. Clin.* 2012. Vol. 62 (4). P. 220–221.

118. Cardiac complications of thoracic irradiation / C. Jaworski, G. Wheeler, D. M. Kaye et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 61 (23). P. 2319–2328.

119. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review / P. Thavendiranathan, B. J. Wintersperger, S. D. Flamm, T. H. Marwick. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2013. Vol. 6 (6). P. 1080–1091.

120. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy / J. J. Monsuez, J. C. Charniot, N. Vignat et al. *Int. J. Cardiol.* 2010. Vol. 144 (1). P. 3–15.

121. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy / P. Morandi, P. A. Ruffini, G. M. Benvenuto et al. *Bone Marrow Transplant.* 2005. Vol. 35 (4). P. 323–334.

122. Cardioncology: state of the heart / M. C. Todaro, L. Oreto, R. Qamar et al. *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 168 (2). P. 680–687.

123. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up / P. Georgakopoulos, P. Roussou, E. Matsakas et al. *Am. J. Hematol.* 2010. Vol. 85 (11). P. 894–896.

124. Cardiotoxic effects of chemotherapy: A review of both cytotoxic and molecular targeted oncology therapies and their effect on the cardiovascular system / H. M. Babiker, A. McBride, M. Newton et al. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2018. Vol. 126. P. 186–200.

125. Cardiotoxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy / L. J. Steinhertz, P. G. Steinhertz, C. T. C. Tan et al. *JAMA*. 1991. Vol. 266. P. 1672–1677.

126. Cardiovascular adverse events complicating the administration of rituximab: report of two cases / C. Passalia, P. Minetto, E. Arboscello et al. *Tumori*. 2013. Vol. 99(6). P. 288–92.

127. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk / F. A. van Nimwegen, M. Schaapveld, C. P. Janus et al. *JAMA Intern. Med.* 2015. Vol. 175 (6). P. 1007–1017.

128. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / T. Eschenhagen, T. Force, M. S. Ewer et al. *Eur. J. Heart. Fail.* 2011. Vol. 13 (1). P. 1–10.

129. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy / M. J. Adams, S. R. Lipsitz, S. D. Colan et al. *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22 (31). P. 39–48.

130. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines / G. Curigliano, D. Cardinale, T. Suter et al. *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 7. P. 155–66.

131. Cardiovascular toxicity of the first line cancer chemotherapeutic agents: doxorubicin, cyclophosphamide, streptozotocin and bevacizumab / J. Drímal, J. Zúrová-Nedelcevoová, V. Knezl et al. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2006. Vol. 27, suppl 2. P. 176–179.

132. Cardotoxicity of chemotherapy / M. Castel, F. Despas, A. Modesto et al. *Presse Med.* 2012. Vol. 6. P. 21.

133. Cavallaro U., Liebner S., Dejana E. Endothelial cadherins and tumor angiogenesis. *Exp. Cell. Res.* 2006. Vol. 312 (5). P. 659–667.

134. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: association with long-term echocardiographic outcomes / S. E. Lipshultz, T. L. Miller, R. E. Scully et al. *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30 (10). P. 1042–1049.

135. Changes in the survival of older patients with hematologic malignancies in the early 21st century / D. Pulte, L. Jansen, F. A. Castro et al. *Cancer*. 2016. Vol. 122 (13). P. 2031–2040.

136. Chen M. H., Colan S. D., Diller L. Cardiovascular disease: cause of morbidity and mortality in adult survivors of childhood cancers. *Circ. Res.* 2011. Vol. 108 (5). P. 619–28.

137. Chiorazzi N., Rai K. R., Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352 (8). P. 804–815.

138. Cholesterol targeting alters lipid raft composition and cell survival in prostate cancer cells and xenografts / L. Zhuang, J. Kim, R. M. Adam et al. *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115. P. 959–968.

139. Chow E. J., Chen Y., Kremer L. C. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33 (5). P. 394–402.

140. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer / K. C. Oeffinger, A. C. Mertens, C. A. Sklar et al. *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355 (15). P. 1572–1582.

141. Clark G. M. Interpreting and integrating risk factors for patients with primary breast cancer. *J. Natl. Cancer. Inst. Monographs*. 2001. Vol. 30. P. 17–21.

142. Combination therapy with probucol prevents adriamycin-induced cardiomyopathy / P. K. Singal, N. Siveski-Ilskovic, M. Hillet al. *J. Mol. Cell Cardiol.* 1995. Vol. 27. P. 1055–1063.

143. 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. *Eur. Heart J.* 2000. Vol. 21. P. 1387–1396.

144. Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages / H. Sano, D. K. Hsu, J. R. Apgar et al. *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112 (3). P. 389–397.

145. Cumulative and irreversible cardiac mitochondrial dysfunction induced by doxorubicin / S. Zhou, A. Starkov, M. K. Froberg et al. *Cancer Res.* 2001. Vol. 61. P. 771–777.

146. Curran C. F., Narang P. K., Reynolds R. D. Toxicity profile of dexrazoxane (Zinecard, ICRF-187, ADR-529, NSC-169780), a modulator of doxorubicin cardiotoxicity. *Cancer Treat. Rev.* 1991. Vol. 18. P. 241–252.

147. de Gregorio C., Potenza G., Ferraro G. Effectiveness of the combination therapy with lisinopril, ivabradine and multivitamin supplementation in anthracycline-induced severe cardiotoxicity. *Int. J. Cardiol.* 2014. Vol. 176 (3). P. 1374–1376.

148. 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. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imag.* 2015. Vol. 16 (1). P. 1–11.

149. Del Pinto R., Ferri C. Inflammation-Accelerated Senescence and the Cardiovascular System: Mechanisms and Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19 (12). P. 1–18.

150. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy / P. Ponikowski, S. D. Anker, T. P. Chua et al. *Am. J. Cardiol.* 1997. Vol. 79. P. 1645–1650.

151. Determinants of health-related quality of life in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma / L. Wettergren, M. Bjorkholm, U. Axdorph et al. *Qual. Life Res.* 2004. Vol. 13. P. 1369–1379.

152. Dexrazoxane prevents doxorubicin-induced long-term cardiotoxicity and protects myocardial mitochondria from genetic and functional lesions in rats / D. Lebrecht, A. Geist, U. P. Ketelsen et al. *Br. J. Pharmacol.* 2007. Vol. 151 (6). P. 771–778.

153. Diverging trends in incidence and mortality, and improved survival of non-Hodgkin's lymphoma, in the Netherlands, 1989–2007 / S. A. van de Schans, D. E. Issa, O. Visser et al. *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23 (1). P. 171–182.

154. DNA damage is an early event in doxorubicin-induced cardiac myocyte death / T. L'Ecuyer, S. Sanjeev, R. Thomas et al. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. Vol. 291(3). P. H1273–H1280.

155. Do male lymphoma survivors have impaired sexual function? / C. E. Kiserud, L. R. Schover, A. A. Dahl et al. *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 6019–6026.

156. Dorizzi R. M., Caputo M., Ferrari A. Comparison of serum and heparin-plasma samples in different generations of dimension troponin I assay. *Clin. Chem.* 2002. Vol. 48 (12). P. 2294–2296.

157. Dose-finding study of high-dose simvastatin combined with standard chemotherapy in patients with relapsed or refractory myeloma or lymphoma / E. van der Spek, A. C. Bloem, N. W. van de Donk et al. *Haematologica.* 2006. Vol. 91. P. 542–545.

158. Doxorubicin-induced lipid peroxidation and glutathione peroxidase activity in tumor cell lines selected for resistance to doxorubicin / M. N. Benchekroun, P. Pourquier, B. Schott et al. *Eur. J. Biochem.* 1993. Vol. 211 (1-2). P. 141–146.

159. Dumic J. Dabelic S., Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. Vol. 60 (4). P. 616–635.

160. Effects of external irradiation of the neck region on intima media thickness of the common carotid artery / M. E. Gianicolo, E. A. Gianicolo, F. Tramacere et al. *Cardiovasc. Ultrasound.* 2010. Vol. 19 (8). P. 8.

161. Eissa L. A., Esmael M. I. Relevance of some serum biomarkers (E cadherin, GAGs & MDA in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2008. Vol. 21 (1). P. 29–35.

162. Electrocardiographic and biochemical evidence for the cardioprotective effect of vitamin E in doxorubicin-induced acute cardiotoxicity in rats / A. Puri,

S. K. Maulik, R. Ray, V. Bhatnagar et al. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2005. Vol. 15 (6). P. 387–391.

163. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration / T. Suzuki, D. Hayashi, T. Yamazaki et al. *Am. Heart J.* 2002. Vol. 136. P. 362–363.

164. Elevated concentration of soluble vascular endothelial cadherin is associated with coronary atherosclerosis / T. Soeki, Y. Tamura, H. Shinohara et al. *Circ. J.* 2004. Vol. 68 (1). P. 1–5.

165. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials / W. C. Meijers, J. L. Januzzi, C. deFilippi et al. *Am. Heart. J.* 2014. Vol. 167 (6). P. 853–860.

166. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines / J. H. Silber, A. Cnaan, B. J. Clark et al. *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. P. 820–828.

167. End points to establish the efficacy of new agents in the treatment of acute leukemia / F. R. Appelbaum, D. Rosenblum, R. J. Arceci et al. *Blood.* 2007. Vol. 109 (5). P. 1810–1816.

168. EORTC QLQ-C30 and FACT-Lym for the assessment of health-related quality of life of newly diagnosed lymphoma patients undergoing chemotherapy / A. Georgakopoulos, N. Kontodimopoulos, S. Chatziioannou et al. *Eur. J. Oncol. Nurs.* 2013. Vol. 17 (6). P. 849–855.

169. Erythropoietin activates SIRT1 to protect human cardiomyocytes against doxorubicin-induced mitochondrial dysfunction and toxicity / L. Cui, J. Guo, Q. Zhang et al. *Toxicol. Lett.* 2017. Vol. 275. P. 28–38.

170. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) /

J. L. Zamorano, P. Lancellotti, D. Rodriguez Muñoz et al. *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37 (36). P. 2768–2801.

171. Estevez M. D., Wolf A., Schramm U. Effect of PSC 833, verapamil and amiodarone on adriamycin toxicity in cultured rat cardiomyocytes. *Toxicol. In Vitro.* 2000. Vol. 14. P. 17–23.

172. Evidence for post-translational processing of vascular endothelial (VE)-cadherin in brain tumors: towards a candidate biomarker / I. Vilgrain, A. Sidibé, H. Polena et al. *PloS One.* 2013. Vol. 8 (12). P. e80056.

173. Ewer M. S., Ewer S. M. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015. Vol. 12 (11). P. 620.

174. 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. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imag.* 2014. Vol. 15 (10). P. 1063–1093.

175. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography / P. Lancellotti, V. T. Nkomo, L. P. Badano et al. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imag.* 2013. Vol. 14 (8). P. 721–740.

176. Ezaz G., Long J. B., Gross C. P. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J. Am. Heart Assoc.* 2014. Vol. 3 (1). P. e000472.

177. Factors of carotid arterial enlargement in a population aged 59 to 71 years: the EVA study / C. Bonithon-Kopp, P. J. Touboul, C. Berr et al. *Stroke.* 1996. Vol. 27 (4). P. 654–660.

178. Fatigue and psychiatric morbidity among Hodgkin's disease survivors / J. H. Loge, A. F. Abrahamsen, S. Ekeberg et al. *J. Pain. Symptom. Manage.* 2000. Vol. 19. P. 91–99.

179. FDA.510(k) Substantial equivalence determination decision summary. Review memorandum K093758. URL : http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K093758.pdf.

180. Fertility and sexual function in long-term survivors of haematological malignancy: using patient-reported outcome measures to assess a neglected area of need in the late effects clinic / P. Greaves, S. J. Sarker, K. Chowdhury et al. *Brit. J. Haematol.* 2014. Vol. 164. P. 526–535.

181. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study / H. R. Junlén, S. Peterson, E. Kimby et al. *Leukemia.* 2015. Vol. 29 (3). P. 668–676.

182. For the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate / A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid et al. *Ann. Intern. Med.* 2009. Vol. 5 (150). P. 604–612.

183. Franco V. I., Lipshultz S. E. Cardiac complications in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cardiol. Young.* 2015. Vol. 25, suppl. 2. P. 107–116.

184. Frangogiannis N. G. The immune system and cardiac repair. *Pharmacol. Res.* 2008. Vol. 58 (2). P. 88–111.

185. Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic review / V. L. Thijssen, R. Heusschen, J. Caers et al. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. Vol. 1855 (2). P. 235–247.

186. Galectin-3 and cardiac function in survivors of acute myocardial infarction / R. A. Weir, C. J. Petrie, C. A. Murphy et al. *Circ. Heart Fail.* 2013. Vol. 6 (3). P. 492–498.

187. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study / G. M. Felker, M. Fiuzat, L. Shaw et al. *Circ. Heart. Fail.* 2012. Vol. 5 (1). P. 72–78.

188. Galectin-3 induces endothelial cell morphogenesis and angiogenesis / P. Nangia-Makker, Y. Honjo, R. Sarvis et al. *Am. J. Pathol.* 2000. Vol. 156 (3). P. 899–909.

189. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure / D. J. Lok, S. I. Lok, P. W. Bruggink-André de la Porte et al. *Clin. Res. Cardiol.* 2013. Vol. 102 (2). P. 103–10.

190. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction / U. C. Sharma, S. Pokharel, T. J. van Brakel et al. *Circulation.* 2004. Vol. 110 (19). P. 3121–3128.

191. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis / L. Calvier, M. Miana, P. Reboul et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013. Vol. 33 (1). P. 67–75.

192. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression / R. A. de Boer, A. A. Voors, P. Muntendam et al. *Eur. J. Heart. Fail.* 2009. Vol. 11 (9). P. 811–817.

193. Garshick M., Underberg J. A. The use of primary prevention statin therapy in those predisposed to atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2017. Vol. 19 (12). P. 48.

194. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis / L. Yu, W. P. Ruirok, M. Meissner et al. *Circ. Heart Fail.* 2013. Vol. 6 (1). P. 107–117.

195. Ghosh A. K., Rai R., Flevaris P. Epigenetics in Reactive and Reparative Cardiac Fibrogenesis: The Promise of Epigenetic Therapy. *J. Cell Physiol.* 2017. Vol. 232 (8). P. 1941–1956.

196. Gielen W., Cleophas T. J., Agrawal R. Nebivolol: a review of its clinical and pharmacological characteristics. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 44. P. 344–357.

197. Goede V., Cramer P., Busch R. German CLL Study Group. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica*. 2014. Vol. 99 (6). P. 1095–1100.

198. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines / M. Hallek, B. D. Cheson, D. Catovsky et al. *Blood*. 2008. Vol. 111 (12). P. 5446–5456.

199. Hassan G. S., Merhi Y., Mourad W. CD40 ligand: a neo-inflammatory molecule in vascular diseases. *Immunobiology*. 2012. Vol. 217 (5). P. 521–532.

200. Health-related quality of life assessment and reported outcomes in leukaemia randomised controlled trials – a systematic review to evaluate the added value in supporting clinical decision making / F. Efficace, G. Kemmler, M. Vignetti et al. *Eur. J. Cancer*. 2008. Vol. 44 (11). P. 1497–1506.

201. Health-related quality of life in Hodgkin lymphoma: a systematic review / N. Linendoll, T. Saunders, R. Burns et al. *Outcomes*. 2016. Vol. 14. P. 114.

202. Heart rate variability and diastolic heart failure / R. Arora, A. Krummerman, P. Vijayaraman et al. *Pacing Clin. Electrophysiol*. 2004. Vol. 27. P. 299–303.

203. Heart Rate Variability(HRV) in kidney failure: measurement and consequences of reduced HRV / R. Reena, H. Martica, T. C. Chris et al. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2008. Vol. 23. P. 444–449.

204. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996. Vol. 93. P. 1043–1065.

205. Ho-Tin-Noé B., Michel J. B. Initiation of angiogenesis in atherosclerosis: smooth muscle cells as mediators of the angiogenic response to atheroma formation. *Trends Cardiovasc. Med.* 2011. Vol. 21 (7). P. 183–187.

206. Hsueh W. A., Lyon C. J., Quiñones M. J. Insulin resistance and the endothelium. *Am. J. Med.* 2004. Vol. 117 (2). P. 109–117.

207. Huikuri H. V., Raatikainen M. J. P., Moerc-Joergensen R. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30 (6). P. 689–698.

208. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity / S. Zhang, X. Liu, T. Bawa-Khalfe et al. *Nat. Med.* 2012. Vol. 18 (11). P. 1639–1642.

209. Immunoglobulin G subclass deficiency and infection risk in 150 patients with chronic lymphocytic leukemia / J. A. Freeman, K. R. Crassini, O. G. Best et al. *Leuk. Lymphoma.* 2013. Vol. 54 (1). P. 99–104.

210. Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping / P. Thavendiranathan, M. Walls, S. Giri et al. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2012. Vol. 5 (1). P. 102–110.

211. Increased levels of soluble vascular endothelial cadherin are associated with poor outcome in severe sepsis / R. Y. Zhang, Y. Y. Liu, L. Li et al. *J. Int. Med. Res.* 2010. Vol. 8 (4). P. 1497–1506.

212. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity / K. Negishi, T. Negishi, J. L. Hare et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2013. Vol. 26 (5). P. 493–498.

213. Interleukin-6 dependent survival of multiple myeloma cells involves the Stat3-mediated induction of microRNA-21 through a highly conserved enhancer / D. Loffler, K. Brocke-Heidrich, G. Pfeifer et al. *Blood.* 2007. Vol. 110 (4). P. 1330–1333.

214. Intraindividual interleukin-6 variations on the cardiovascular prognosis of patients with chronic renal disease / M. Goicoechea, B. Quiroga, S. García de Vinuesa et al. *Ren. Fail.* 2012. Vol. 34 (8). P. 1002–1009.

215. Iruela-Arispe M. L. Dvorak H. F. Angiogenesis: a dynamic balance of stimulators and inhibitors. *Thromb. Haemost.* 1997. Vol. 78 (1). P. 672–677.

216. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL / M. Hallek, B. D. Cheson, D. Catovsky et al. *Blood.* 2018. Vol. 131 (25). P. 2745–2760.

217. Jakobisiak M., Golab J. Potential antitumor effects of statins : review. *Int. J. Oncol.* 2003. Vol. 23. P. 1055–1069.

218. Jensin B. V., Neilson S. L., Skovsgaard T. Treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitor for epirubicin induced cardiomyopathy. *Lancet.* 1996. Vol. 347. P. 297–299.

219. Katano H., Pesnicak L., Cohen J. I. Simvastatin induces apoptosis of Epstein-Barr virus (EBV)-transformed lymphoblastoid cell lines and delays development of EBV lymphomas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 101. P. 4960–4965.

220. Krześlak A. Lipińska A. Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2004. Vol. 9 (2). P. 305–328.

221. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma / B. M. Aleman, A. W. Belt-Dusebout, M. L. De Bruin et al. *Blood.* 2007. Vol. 109 (5). P. 1878–1886.

222. Lee S. C., Lee K. Y., Kim Y. J. Serum VEGF levels in acute ischaemic strokes are correlated with long-term prognosis. *Eur. J. Neurol.* 2010. Vol. 17 (1). P. 45–51.

223. Leeuwen F. E. Flora E. Ng A. K. Long-term risk of second malignancy and cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment. *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Probram.* 2016. 2016. Vol. 1. P. 323–330.

224. Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated

by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy / H. R. Tsai, O. Gjesdal, T. Wethal, et al. *Am. J. Cardiol.* 2011. Vol. 107 (3). P. 472–477.

225. 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. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2006. Vol. 30 (3). P. 426–432.

226. Long term selective beta 1 blockade for a patient with anthracycline induced cardiomyopathy / M. Okamoto, H. Miyazaki, M. Tsuzuki et al. *Jpn. J. Clin. Haematol.* 1995. Vol. 36. P. 1305–1310.

227. 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, M. J. Adams, S. D. Colan et al. *Circulation.* 2013. Vol. 128 (17). P. 1927–1995.

228. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease / B. M. Aleman, A. W. Belt-Dusebout, W. J. Klokman et al. *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21 (18). P. 3431–3439.

229. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger / A. K. Ng, M. P. Bernardo, E. Weller et al. *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20 (8). P. 2101–2108.

230. Lou H., Danelisen I., Singal P. K. Cytokines are not upregulated in adriamycin-induced cardiomyopathy and heart failure. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2004. Vol. 36. P. 683–690.

231. Lovastatin potentiates antitumor effects of saquinavir against human lymphoma cells / T. Issat, D. Nowis, M. Jakobisiak et al. *Oncol. Rep.* 2004. Vol. 12. P. 1371–1375.

232. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease / B. C. Drafts, K. M. Twomley, R. Jr. D'Agostino et al. *ACC Cardiovasc. Imaging.* 2013. Vol. 6 (8). P. 877–885.

233. Ma S. F., Guan S. D., Zhu Y. Effect of soybean isoflavones on heart function of rats with adriamycin-induced heart failure. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2004. Vol. 2. P. 278–280.

234. Maries L., Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovasc. J. Afr*. 2013. Vol. 24 (7). P. 286–289.

235. Mawad W., Friedberg M. K. The continuing challenge of evaluating diastolic function by echocardiography in children: developing concepts and newer modalities. *Curr. Opin. Cardiol*. 2017. Vol. 32 (1). P. 93–100.

236. McCullough P. A. Practical experience using galectin-3 in heart failure. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2014. Vol. 52 (10). P. 1425–1431.

237. Measurement of the quality of life in cancer survivors / B. R. Ferrell, K. H. Dow, M. Grant et al. *Qual. Life. Res*. 1995. Vol. 4 (6). P. 523–531.

238. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? / D. B. Sawyer, X. Peng, B. Chen et al. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2010. Vol. 53 (2). P. 105–113.

239. Michel L., Rassaf T., Totzeck M. Biomarkers for the detection of apparent and subclinical cancer therapy-related cardiotoxicity. *J. Thorac. Dis*. 2018. Vol. 10 (suppl. 35). P. S4282–S4295.

240. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer / G. T. Armstrong, K. C. Oeffinger, Y. Chen et al. *J. Clin. Oncol*. 2013. Vol. 31 (29). P. 3673–3680.

241. Mohamed H. E., El-Swefy S. E., Hagar H. H. The protective effect of glutathione administration on adriamycin-induced acute cardiac toxicity in rats. *Pharmacol. Res*. 2000. Vol. 42. P. 115–121.

242. Mols F., Vingerhoets A. J. Quality of life among long-term non-Hodgkin lymphoma survivors: a population-based study. *Cancer*. 2007. Vol. 109 (8). P. 1659–1667.

243. Monitoring of cardiac function on the basis of serum troponin I levels in patients with acute leukemia treated with anthracyclines / G. Specchia, C. Buquicchio, N. Pansini et al. *Lab. Clin. Med.* 2005. Vol. 145 (4). P. 212–220.

244. Moreno P. R., Purushothaman M., Purushothaman K. R. Plaque neovascularization: defense mechanisms, betrayal, or a war in progress. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2012. Vol. 1254. P. 7–17.

245. Mortality is persistently increased in Hodgkin's lymphoma survivors / C. E. Kiserud, J. H. Loge, A. Fosså et al. *Eur. J. Cancer.* 2010. Vol. 46 (9). P. 1632–1639.

246. Myeloma relapse involving the heart and presenting as acute cardiac failure / B. Kevane, M. P. Crowley, O. Gilligan et al. *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32 (18). P. 67–68.

247. Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction / G. Daugaard., U. Lassen, P. Bie et al. *Eur. J. Heart Fail.* 2000. Vol. 7. P. 87–93.

248. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans / R. P. Mason, L. Kalinowski, R. F. Jacob et al. *Circulation.* 2005. Vol. 112. P. 3795–3801.

249. Ng K. H. Dearden C., Gruber P. Rituximab-induced Takotsubo syndrome: more cardiotoxic than it appears? *BMJ. Case. Rep.* 2015. Vol. 2. P. 201–205.

250. Norman G. R., Sloan J. A., Wyrwich K. W. Interpretation of changes in health-related quality of life: The remarkable universality of half a standard deviation. *Med. Care.* 2003. Vol. 41 (5). P. 582–592.

251. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone / H. Nakamae, K. Tsumura, Y. Terada et al. *Cancer.* 2005. Vol. 104 (11). P. 2492–2498.

252. Oerlemans S., Mols F., Nijziel M. R. The course of anxiety and depression for patients with Hodgkin's lymphoma or diffuse large B cell

lymphoma: a longitudinal study of the PROFILES registry. *J. Cancer. Surviv.* 2014. Vol. 8. P. 555–564.

253. Pan J. P., Liu T. Y., Chiang S. C. The value of plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in predicting the severity and prognosis in patients with congestive heart failure. *J. Chin. Med. Assoc.* 2004. Vol. 67 (5). P. 222–228.

254. Patel V. G., Cornell R. F. Cardiovascular Complications Associated with Multiple Myeloma Therapies: Incidence, Pathophysiology, and Management. *Curr. Oncol. Rep.* 2019. Vol. 21 (4). P. 29.

255. Penugonda N. Cardiac M. RI in infiltrative disorders: a concise review *Curr. Cardiol. Rev.* 2010. Vol. 6 (2). P. 134–6.

256. Platelet CD40L mediates thrombotic and inflammatory processes in atherosclerosis / D. Lievens, A. Zerneck, T. Seijkens et al. *Blood.* 2010. Vol. 116 (20). P. 4317–27.

257. Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc. Med.* 2004. Vol. 9 (1). P. 46–54.

258. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction / R. A. de Boer, D. J. Lok, T. Jaarsma et al. *Ann. Med.* 2011. Vol. 43 (1). P. 60–68.

259. Prevention of chemotherapy-induced left ventricular dysfunction with enalapril and carvedilol: rationale and design of the OVERCOME trial / X. Bosch, J. Esteve, M. Sitgens et al. *J. Card. Fail.* 2011. Vol. 17. P. 643–648.

260. Proapoptotic and antitumor activities of the HMG-CoA reductase inhibitor, lovastatin, against Dalton's lymphoma ascites tumor in mice / T. A. Ajith, H. K. Barikumar, H. Thasna et al. *Clin. Chim. Acta.* 2006. Vol. 366. P. 322–328.

261. Production of IL-8, VEGF and elastase by circulating and intraplaque neutrophils in patients with carotid atherosclerosis / F. Marino, M. Tozzi, L. Schembri et al. *PloS One.* 2017. Vol. 12 (7). P. 124–129.

262. Prognostic significance of interleukin-6 measurement in the diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department / P. Ferroni, A. Rosa, M. Di Franco et al. *Clin. Chim. Acta*. 2007. Vol. 381 (2). P. 151–156.

263. 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. *Circ. Heart Fail*. 2013. Vol. 6 (2). P. 219–226.

264. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans affairs survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure) / K. C. Bilchick, B. Fetcs, R. Djoukeng et al. *Am. J. Cardiol*. 2002. Vol. 90. P. 24–28.

265. Prognostic value of heart rate variability in time domain analysis in congestive heart failure patients / S. Boveda, M. Galinier, A. Pathak et al. *J. Interv. Card. Electrophysiol*. 2001. Vol. 5 (2). P.181–187.

266. Prognostic value of plasma interleukin-6 levels in patients with chronic lymphocytic leukemia / R. Lai, S. O'Brien, T. Maushouri et al. *Cancer*. 2002. Vol. 95 (5). P. 1071–1075.

267. Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: a meta-analysis / A. Chen, W. Hou, Y. Zhang et al. *Int. J. Cardiol*. 2015. Vol. 182. P. 168–170.

268. Propionyl-L-carnitine as potential protective agent against adriamycin-induced impairment of fatty acid betaoxidation in isolated heart mitochondria / M. M. Sayed-Ahmed, S. A. Shouman, B. M. Rezk et al. *Pharmacol. Res*. 2000. Vol. 41. P. 143–150.

269. Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients / M. T. Meinardi, D. J. van Veldhuise, J. A. Gietema et al. *J. Clin. Oncol*. 2004. Vol. 19. P. 2746–2753.

270. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and

assessment of risk trial (UK-Heart) / J. Nolan, P. D. Batin, R. Andrews et al. *Circulation*. 1998. Vol. 98. P. 1510–1516.

271. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy / N. Kalay, E. Basar, I. Ozdogru et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 48. P. 2258–2262.

272. Protective role of DLalpha-lipoic acid against adriamycin-induced cardiac lipid peroxidation / A. V. Balachandar, K. P. Malarkodi, P. Varalakshmi et al. *Hum. Exp. Toxicol.* 2003. Vol. 22. P. 249–254.

273. Protein geranylgeranylation is critical for the regulation of survival and proliferation of lymphoma tumor cells / N. W. Van de Donk, D. Schotte, M. M. Kamphuis et al. *Clin. Cancer Res.* 2003. Vol. 9. P. 5735–5748.

274. QT dispersion and late potentials during doxorubicin therapy for non-Hodgkin's lymphoma / T. Nousiainen, E. Vanninen, A. Rantala et al. *J. Intern. Med.* 1999. Vol. 245 (4). P. 359–364.

275. Quality of life after successful treatment of early-stage Hodgkin's lymphoma: 10-year follow-up of the EORTC-GELA H8 randomised controlled trial / N. Heutte, H. H. Flechtner, N. Mounier et al. *Lancet. Oncol.* 2009. Vol. 10. P. 1160–1170.

276. Quality of life and psychological well-being in Spanish long-term survivors of Hodgkin's disease: results of a controlled pilot study / J. Gil-Fernandez, C. Ramos, T. Tamayo et al. *Ann. Hematol.* 2003. Vol. 82. P. 14–18.

277. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: A follow-up study / P. A. Ganz, K. A. Desmond, B. Leedham et al. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2002. Vol. 94 (1). P. 39–49.

278. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. J. Mor-Avi et al. *Am. Soc. Echocardiogr.* 2015. Vol. 28 (1). P. 1–39.

279. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group / S. H. Armenian, M. M. Hudson, R. L. Mulder et al. *Lancet. Oncol.* 2015. Vol. 16 (3). P. e123–e136.

280. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen: a prospective randomized evaluation / J. Shapira, M. Gotfried, M. Lishner et al. *Cancer.* 1990. Vol. 65. P. 870–873.

281. Relationships between VEGF protein expression and pathological characteristics of diffuse large B cell lymphoma: a meta-analysis / L. Sui, K. Liu, W. Shen et al. *Tumour. Biol.* 2014. Vol. 35 (9). P. 9085–9093.

282. 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. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 61 (1). P. 77–84.

283. Reproducibility of speckle-tracking based strain measures of left ventricular function in a community based study / S. Cheng, M. G. Larson, E. L. McCabe et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2013. Vol. 26 (11). P. 258–266.

284. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma / J. Radford, T. Illidge, N. Counsell et al. *Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372 (17). P. 1598–1607.

285. 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 (5). P. 531–540.

286. Rossi D., Gaidano G. Richter syndrome: pathogenesis and management. *Semin. Oncol.* 2016. Vol. 43 (2). P. 311–319.

287. Ruvolo P. P. Galectin 3 as a guardian of the tumor microenvironment. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016. Vol. 1863 (3). P. 427–437.

288. Samura B. B. Circulating Galectin-3 as a prognostic biomarker in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Biological Markers and Guided Therapy.* 2015. Vol. 21. P. 69–77.

289. Samura B. B. Galectin-3 as a predictor of statin treatment efficacy in patients with multiple myeloma. *Georgian Medical News*. 2016. Vol. 255 (6). P. 56–61.

290. Samura B. B. Galectin-3 as a prognostic biomarker in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Georgian Medical News*. 2015. Vol. 248. P. 7–11.

291. Samura B. B. Galectin-3 as predictor of higher statin treatment efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2016. Vol. 3 (1). P. 23–31.

292. Samura B. B. Predictive value of circulating N-Terminal ProBrain Natriuretic Protein and VE-Catherin in patients with regression of multiple myeloma. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2016. Vol. 3 (1). C. 125–132.

293. Schaapveld M., Aleman B. M., van Eggermond A. M. Second cancer risk up to 40 years after treatment for hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373 (26). P. 2499–2511.

294. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging / G. T. Armstrong, J. C. Plana, N. Zhang et al. *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30 (23). P. 2876–2884.

295. Seifert C. F., Nesser M. E., Thompson D. F. Dexrazoxane in the prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Ann. Pharmacother.* 1994. Vol. 28. P. 1063–1072.

296. Sex-specific cardiac cardi lipidin remodelling after doxorubicin treatment / M. Moulin, A. Solgadi, V. Veksler et al. *Biol. Sex. Differ.* 2015. Vol. 15. P. 6–20.

297. Sexual quality of life in Hodgkin lymphoma: a longitudinal analysis by the German Hodgkin Study Group / K. Behringer, H. Muller, H. Gorgen et al. *Br. J. Cancer.* 2013. Vol. 108. P. 49–57.

298. Shan K., Lincoff A. M., Young J. B. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann. Intern. Med.* 1996. Vol. 125. P. 47–58.

299. Singal P. K., Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 900–905.

300. 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 Med. J.* 2005. Vol. 26. P. 1197–1202.

301. Soluble VE-cadherin in rheumatoid arthritis patients correlates with disease activity: evidence for tumor necrosis factor α -induced VE-cadherin cleavage / A. Sidibé, T. Mannic, M. Arboleas et al. *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64 (1). P. 77–87.

302. State of the art review: Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children / R. W. Loar, C. V. Noel, H. Tunuguntla et al. *Congenit. Heart. Dis.* 2018. Vol. 13 (1). P. 5–15.

303. Statin use and risk of lymphoid neoplasms: Results from the European Case-Control Study EPILYMPH / J. Fortuny, de Sanjose, N. Becker et al. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006. Vol. 15. P. 921–925.

304. Statins Are Associated With Reduced Mortality in Multiple Myeloma / K. M. Sanfilippo, J. Keller, B. F. Gage et al. *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34 (33). P. 4008–4014.

305. Statins impair antitumor effects of rituximab by inducing conformational changes of CD20 / M. Winiarska, J. Bil, E. Wilczek et al. *PLoS Med.* 2008. Vol. 5 (3). P. e64.

306. Survival after Hodgkin lymphoma: causes of death and excess mortality in patients treated in 8 consecutive trials / O. Favier, N. Heutte, A. Stamatoullas-Bastard et al. *Cancer.* 2009. Vol. 115 (8). P. 1680–1691.

307. Suter T. M., Ewer M. S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34 (15). P. 1102–1111.

308. Swain S. M., Whaley F. S., Ewer M. S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003. Vol. 97 (11). P. 2869–2879.

309. Swerdlow A. J., Higgins C. D., Smith P. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2007. Vol. 99 (3). P. 206–214.

310. Szmit S., Jurczak W., Zaucha J. M. Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2014. Vol. 8 (11). P. 791–799.

311. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur. Heart J.* 1996. Vol. 17. P. 354–381.

312. T-cadherin mediates low-density lipoprotein-initiated cell proliferation via the Ca(2+)-tyrosine kinase-Erk1/2 pathway / D. Kipmen-Korgun, K. Osibow, C. Zoratti et al. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2005. Vol. 45 (5). P. 418–430.

313. Teo K. K., Burton J. R. Who should receive HMG CoA reductase inhibitors? *Drugs.* 2002. Vol. 62. P. 1707–1715.

314. The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis / C. Antoniades, C. Bakogiannis, D. Tousoulis et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54 (8). P. 669–677.

315. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia / S. E. Lipshultz, N. Rifai, V. M. Dalton et al. *New Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351 (2). P. 145–153.

316. The endothelium in the metabolic syndrome / L. Bahia, L.G. de Aguiar, N. R. Villela et al. *Endocrinol. Metabol.* 2006. Vol. 50 (2). P. 291–303.

317. The European Hematology Association Roadmap for European Hematology Research: a consensus document / A. Engert, C. Balduini, A. Brand et al. *Haematologica.* 2016. Vol. 101 (2). P. 115–208.

318. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology / N. K. Aaronson, S. Ahmedzai, B. Bergman et al. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993. Vol. 85 (5). P. 365–376.

319. The role of differential VE-cadherin dynamics in cell rearrangement during angiogenesis / K. Bentley, C. A. Franco, A. Philippides et al. *Nat. Cell. Biol.* 2014. Vol. 16 (4). P. 309–321.

320. 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 (1). P. 496.

321. Use of hydroxy-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors is associated with risk of lymphoid malignancies / H. Iwata, K. Matsuo, S. Hara et al. *Cancer Sci.* 2006. Vol. 97. P. 133–138.

322. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review / P. Thavendiranathan, F. Poulin, K. D. Lim et al. *JACC.* 2014. Vol. 63 (25). P. 2751–2768.

323. Using biomarkers to predict and to prevent cardiotoxicity of cancer therapy / D. Cardinale, M. T. Sandri, A. Colombo et al. *Circulation.* 2004. Vol. 109 (22). P. 2749–2754.

324. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of hodgkin lymphoma treated with radiation therapy / M. C. Hull, C. G. Morris, C. J. Pepine et al. *JAMA.* 2003. Vol. 290 (21). P. 2831–2837.

325. Variability of global left ventricular deformation analysis using vendor dependent and independent two-dimensional speckle-tracking software in adults / N. Risum, S. Ali, N. T. Olsen et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2012. Vol. 25 (11). P. 1195–1203.

326. Vasa Vasorum Angiogenesis: Key Player in the Initiation and Progression of Atherosclerosis and Potential Target for the Treatment of Cardiovascular Disease / D. G. Sedding, E. C. Boyle, J. A. F. Demandt et al. *Front. Immunol.* 2018. Vol. 17 (9). P. 706.

327. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis / C. S. Melincovici, A. B. Boşca, S. Şuşman et al. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2018. Vol. 59 (2). P. 455–467.

328. VEGF and colon cancer growth beyond angiogenesis: does VEGF directly mediate colon cancer growth via a non-angiogenic mechanism? / A. Ahluwalia, M. K. Jones, T. Matysiak-Budnik et al. *Curr. Pharm. Des.* 2014. Vol. 20 (7). P. 1041–1044.

329. VEGF overexpression is a valuable prognostic factor for non-Hodgkin's lymphoma evidence from a systemic meta-analysis / J. Yang, W. Li, X. He et al. *Dis. Markers.* 2015. Vol. 2015. P. 1–9.

330. Vejpongsa P., Yeh E. T. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 64 (9). P. 938–945.

331. Wang Y., Bao L., Chu B. Progressive Elevation of NT-ProBNP During Chemotherapy Is Related to Asymptomatic Cardiovascular Events in Patients With Multiple Myeloma. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019. Vol. 19(3). P. 167–176.

332. Ware J. E., Kosinski M. SF-36 Physical and mental health summary scales: a manual for users of version 1. Ed. 2. Lincoln, RI : QualityMetric, 2005. 312 p.

333. Weiss R. B. The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? *Semin. Oncol.* 1992. Vol. 19. P. 670–686.

334. Willis M. S., Patterson C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction- Alzheimer's disease of the heart? *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368 (5). P. 455–464.

335. Wrobel T., Mazur G., Wolowiec D. sVE-cadherin and sCD146 serum levels in patients with multiple myeloma. *Clin. Lab. Haematol.* 2006. Vol. 28 (1). P. 36–39.

336. Yaris N., Ceviz N., Coskun T. Serum carnitine levels during the doxorubicin therapy. Its role in cardiotoxicity. *J. Exl. Clin. Cancer Res.* 2002. Vol. 21. P. 165–170.

337. Zhou Q., Liao J. K. Pleiotropic effects of statins: basic research and clinical perspectives. *Circ. J.* 2010. Vol. 74 (5). P. 818–826.

Додаток А
СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА
ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1 Самура Б. Б. Влияние программ химиотерапии на качество жизни пациентов с множественной миеломой: результаты 3-летнего проспективного исследования. *Запорож. мед. журн.* 2016. № 4 (97). С. 77–82.

2 Самура Б. Б. Сердечно-сосудистые события и качество жизни у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в ремиссии. *Медицина неотложных состояний.* 2015. № 6 (69). С. 36–43.

3 Самура Б. Б., Сиволап В. В. Качество жизни у пациентов после регрессии неходжкинских лимфом. *Запорож. мед. журн.* 2015. № 2 (89). С. 46–52. (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка результатів, оформлення статті до друку).

4 Самура Б. Б. Вплив лікування лімфоми Ходжкіна на якість життя пацієнтів: результати 3-річного проспективного дослідження. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики.* 2017. № 2 (24). С. 196–200.

5 Самура Б. Б. Прогностическая роль циркулирующего терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида у пациентов после лечения множественной миеломы. *Медицина неотложных состояний.* 2017. № 6 (85). С. 57–61.

6 Самура Б. Б. Прогностическое значение циркулирующего N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида у пациентов после лечения лимфомы Ходжкина (по результатам трехлетнего наблюдения). *Патологія.* 2017. № 3 (14). С. 293–207.

7 Самура Б. Б. Роль циркулирующего N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида как маркера прогноза

кардиоваскулярних подій у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами в ремісії. *Патологія*. 2015. № 3 (35). С. 78–83.

8 Самура Б. Б. Роль циркулюючого N-термінального фрагмента мозкового натрийуретического пептида як маркера прогноза кардиоваскулярних подій у пацієнтів з хронічною лімфоцитарною лейкоїєю в ремісії. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2014. № 2(31). С. 81–87.

9 Самура Б. Б. Взаємозв'язки між галектином-3 та кардиоваскулярним ризиком у хворих із ремісією хронічної лімфоцитарної лейкоїї: результати 3-річного проспективного дослідження. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2018. № 3 (28). С. 326–331.

10 Самура Б. Б., Колесник Ю. М., Сиволап В. В. Значення циркулюючого галектину-3 в прогнозуванні кардиоваскулярних подій у пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкоїєю в ремісії. *Запорозж. мед. журн.* 2014. № 6 (86). С. 44–47. (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка результатів, оформлення заявки).

11 Samura B. B. Galectin-3 and N-terminal of prohormone brain natriuretic peptide as prognostic biomarkers in patients with regression of chronic lymphocytic leukemia. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2015. Vol. 2, n. 1. P. 1–11.

12 Самура Б. Б. Прогностическа роль галектина-3 у пацієнтів со множинною мієломою в ремісії. *Запорозж. мед. журн.* 2015. № 4 (91). С. 11–16.

13 Samura B. B. Galectin-3 as a predictor of statin treatment efficacy in patients with multiple myeloma. *Georgian medical news*. 2016. Vol. 255 (6). P. 56–61.

14 Samura B. B. Galectin-3 as predictor of higher statin treatment efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2016. Vol. 3 (1). P. 23–31.

15 Samura B. B. Galectin-3 as a prognostic biomarker in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Georgian medical news*. 2015. Vol. 248. P. 7–11.

16 Самура Б. Б. Прогностическая роль циркулирующего VE-кадгерина у пациентов с множественной миеломой в ремиссии. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. Минск, 2015. № 1 (1). С. 80–87.

17 Samura B. B. Predictive value of circulating N-Terminal ProBrain Natriuretic Protein and VE-Catherin in patients with regression of multiple myeloma. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2016. Vol. 3, n. 1. P. 125–132.

18 Самура Б. Б. Уровень циркулирующего VE-кадгерина как предиктор сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в стадии ремиссии. *Серце і судини*. 2014. № 4 (48). С. 62–66.

19 Самура Б. Б. Циркулирующие биомаркеры как предикторы кардиоваскулярных событий у пациентов после лечения лимфомы Ходжкина. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. № 3 (25). С. 296–301.

20 Самура Б. Б. Варіабельність серцевого ритму в пацієнтів з регресією лімфопроліферативних захворювань. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2018. № 2 (27). С. 190–196.

21 Самура Б. Б. Дослідження прогностичної значущості прозапальної активації у виникненні кардіоваскулярних подій після лікування хронічної лімфоїдної лейкемії. *Запорозж. мед. журн.* 2017. № 3 (102). С. 282–286.

22 Самура Б. Б. Вплив терапії аторвастатином на плазмові біологічні маркери та кардіоваскулярний ризик у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії. *Запорозж. мед. журн.* 2019. № 1 (112). С. 21–26.

23 Самура Б. Б. Вплив терапії аторвастатином на функцію серця та варіабельність серцевого ритму у хворих з ремісією хронічної лімфоцитарної лейкемії. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2019. № 1 (29). С. 59–62.

24 Пат. на винахід 110443 Україна, МПК (2015.01), А61В 5/00, G01N 33/49 (2006/01). Спосіб прогнозування кардіоваскулярних подій протягом одного року після хіміотерапії лімфопроліферативних захворювань / Ю. М. Колесник, Б. Б. Самура. № а 2014 11490 ; заявл. 22.10.14 ; опубл. 25.12.15, Бюл. № 24. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка результатів, оформлення заявки).*

25 Пат. на винахід 108449 Україна, МПК (2015.01), А61В 10/00, G01N 33/48 (2006/01). Спосіб прогнозування кардіоваскулярних подій протягом одного року після регресії лімфопроліферативних захворювань / Б. Б. Самура. № а 2014 03551 ; заявл. 07.04.14 ; опубл. 27.04.15, Бюл. № 8.

Опубліковані праці апробаційного характеру:

26 Пат. на корисну модель 99828 Україна, МПК G01N 33/49, (2006/01), А61К 39/395 (2006.01). Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після досягнення регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії / Ю. М. Колесник, Б. Б. Самура. № u 2014 14206 ; заявл. 31.12.14 ; опубл. 25.06.15, Бюл. № 12. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка результатів, оформлення заявки).*

27 Пат. на корисну модель 87999 Україна, МПК (2014.01). А61В 8/00. Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після терапії антрациклінами / Б. Б. Самура. № u 2013 11675 ; заявл. 03.10.13 ; опубл. 25.02.14, Бюл. № 4.

28 Самура Б. Б. Сердечно-сосудистые осложнения полихимиотерапии онкогематологических заболеваний: современные подходы к диагностике. *Запорж. мед. журн.* 2012. № 6 (102). С. 31–38.

29 Samura B. Immunochemotherapy-induced cardiovascular complications in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: response to carvedilol. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2012. Vol. 19 (suppl. 1). S. 116.

30 Samura B. Immunochemotherapy-induced heart failure in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: response to bisoprolol. *European Journal of Heart Failure Supplements*. 2012. Vol. 11. (S1). P. S23.

31 Samura B. B. Prevention of heart failure in patients after regression of chronic B-cell lymphoid leukemia: response to zofenopril. *EuroPrevent 2014*. Amsterdam, Netherlands, 8-10 May. Amsterdam, 2014. P. 486.

32 Samura B. B. Prevention of heart failure in patients after regression of diffuse large B-cell lymphoma: response to zofenopril. *Heart Failure 2014*. Athens, Greece, 17-20 May. Athens, 2014. P. 1636. *European Journal of Heart Failure. Abstracts Supplement*. 2014. Vol. 16 (suppl. 2). P. 324.

33 Samura B. Value of circulating galectin-3 for prognosis of cardiovascular events in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission. *Haematologica*. 2015. Vol. 100 (s1). P. 680.

34 Samura B. Immunochemotherapy-induced cardiovascular complications in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: response to carvedilol. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2012. Vol. 19 (suppl. 1). S. 116.

35 Samura B. B. New therapeutic perspectives in prevention of cardiovascular events in patients with chronic lymphocytic leukemia. *The 4th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice dedicated to the 75th anniversary of Lithuanian Pharmacopoeia*. Kaunas, 2013. P. 91–92.

36 Самура Б. Б. Прогноз сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали XXXII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів. Харків, 2016. С. 454–456.

37 VE-cadherin in multiple myeloma: an independent prognostic factor for progression-free survival / B. Samura, Y. Kolesnyk, V. Syvolap, A. Abramov. *Haematologica*. 2017. Vol. 102 (s1). P. 796–797.

Додаток Б**АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

1. XXVIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів», м. Харків, 2011 р. *(публікація, усна доповідь)*.
2. Конгрес Європейського товариства кардіологів «EuroPrevent 2012», м. Дублін, Ірландія, 2012 р. *(публікація, стендова доповідь)*.
3. II Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України», м. Київ, 2013 р. *(публікація, усна доповідь)*.
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Екстрена медична допомога при невідкладних станах в умовах реорганізації системи охорони здоров'я України», Запоріжжя, 2014 р. *(усна доповідь)*.
5. XXXII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів», м. Харків, 2015 р. *(публікація, усна доповідь)*.
6. VI з'їзд гематологів і трансфузіологів України, м. Львів, 2015 р. *(стендова доповідь)*.
7. XXXIII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів», м. Харків, 2016 р. *(публікація, усна доповідь)*.
8. V Ювілейний Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», м. Київ, 2016 р. *(публікація, усна доповідь)*.
9. I Міжнародна науково-практична конференція «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів», м. Харків, 2017 р. *(публікація, усна доповідь)*.

10. II Міжнародна науково-практична конференція «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів», м. Харків, 2018 р. (*публікація, усна доповідь*).

11. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики», м. Харків, 2018 р. (*стендова доповідь*).

12. VIII науково-практична конференція «Перспективи діагностики та лікування гематологічних захворювань», м. Київ, 2018 р. (*усна доповідь*).

13. Науково-практична конференція «Трансфузіологія та гематологія: новітні тенденції розвитку та прикладні питання» в межах VII Міжнародного медичного конгресу, м. Київ, 2018 р. (*публікація, усна доповідь*).

14. VIII науково-практична конференція Української асоціації фахівців із серцевої недостатності «Серцева недостатність та коморбідні стани: мультидисциплінарна проблема та шляхи її подолання», м. Київ, 2018 р. (*усна доповідь, за підсумками конкурсу молодих вчених нагороджений дипломом III ступеня*).

Апробація дисертаційної роботи проводилася на спільному засіданні кафедр: кафедри внутрішніх хвороб №1, кафедри внутрішніх хвороб № 2, кафедри внутрішніх хвороб № 3, кафедри мультимодальної діагностики та пропедевтики, кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології, кафедри загальної практики – сімейної медицини, кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, кафедри дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету МОЗ України 4 лютого 2019 року.

Додаток В

**АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЇ, КОПІЇ
ПАТЕНТІВ УКРАЇНИ НА ВИНАХІД ТА ПАТЕНТІВ УКРАЇНИ НА
КОРИСНУ МОДЕЛЬ В СИСТЕМУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник головного лікаря КУ “ЗОКЛ” ЗОР

О.В.Кулинич

“ 30 ” _____ 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження Методика прогнозування кардіоваскулярних подій у пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією за допомогою визначення циркулюючого галектину-3.
2. Ким запроваджено, адреса:
 - Самура Б.Б., завідувач гематологічного відділення КУ «ЗОКЛ» ЗОР;
3. Термін впровадження: з 1.03.2014 по 10.02.2015.
4. Джерела інформації:
 - Самура Б.Б. Значення циркулюючого галектину-3 в прогнозуванні кардіоваскулярних подій у пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією в ремісії Запорізький медичний журнал.-2014.-№ 6 (86). – С. 44–47
5. Загальна кількість спостережень: 28 пацієнтів.
6. Ефективність впровадження:

Показники	Ефективність
Тривалість лікування	Своєчасне прогнозування кардіоваскулярних подій дозволить застосувати найбільш раціональну тактику лікування і скоротити тривалість лікування

7. Зауваження, пропозиції: методика достатньо ефективна, може застосовуватися в клінічній практиці.

29.04.2015

Завідувач гематологічного відділення

Самура Б.Б.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник головного лікаря КУ “ЗОКЛ” ЗОР

О.В.Кулинич

“ 30 ” 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Методика прогнозування кардіоваскулярних подій у пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкомією за допомогою визначення VE-кадгерину.
2. Ким запроваджено, адреса:
 - Самура Б.Б., завідувач гематологічного відділення КУ «ЗОКЛ» ЗОР;
3. Термін впровадження: з 1.03.2014 по 10.02.2015.
4. Джерела інформації:
 - Самура Б.Б. Циркулюючий VE-кадгерин у пацієнтів после регресии хронической лимфоцитарной лейкомии. - Патологія. – 2014. – № 2 (31). – С. 34–38
5. Загальна кількість спостережень: 28 пацієнтів.
6. Ефективність впровадження:

Показники	Ефективність
Тривалість лікування	Своєчасне прогнозування кардіоваскулярних подій дозволить застосувати найбільш раціональну тактику лікування і скоротити тривалість лікування

7. Зауваження, пропозиції: методика достатньо ефективна, може застосовуватися в клінічній практиці.

29.04.2015

Завідувач гематологічного відділення

Самура Б.Б.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник головного лікаря КУ “ЗОКЛ” ЗОР

О.В. Кулинич

2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: методика прогнозування кардіоваскулярних подій у пацієнтів на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії за допомогою визначення циркулюючих галектину-3 і NT-pro-BNP в плазмі крові.
2. Ким запроваджено:
Самура Б.Б., завідувач гематологічного відділення КУ «ЗОКЛ» ЗОР;
3. Термін впровадження: з 23.05.2018 по 17.10.2018.
4. Джерела інформації: Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після досягнення регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії / Ю.М. Колесник, Б.Б. Самура // Патент України на корисну модель № 99828. 25.06.2015, Бюл. № 12.
5. Загальна кількість спостережень: 12 пацієнтів.
6. Ефективність впровадження:

Показники	Ефективність
Тривалість лікування	Своєчасне прогнозування кардіоваскулярних подій дозволить застосувати найбільш раціональну тактику лікування і скоротити тривалість лікування

7. Зауваження, пропозиції: методика достатньо ефективна, може застосовуватися в клінічній практиці.

21.12.2018

Завідувач гематологічного відділення

Самура Б.Б.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор

КУ «Обласний медичний центр
серцево-судинних захворювань» ЗОР

Курпаяніді І.М.



2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після терапії антрациклінами.
2. Ким запроваджено: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26; автор: Самура Борис Борисович.
3. Термін впровадження: з 6.09.2018 по 17.12.2018.
4. Джерела інформації: Самура Б.Б. Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після терапії антрациклінами / Б.Б. Самура // Патент України на корисну модель № 87999. 25.02.2014, Бюл. № 4.
5. Загальна кількість спостережень: 7 пацієнтів.
6. Ефективність впровадження:

Показники	Ефективність
Тривалість лікування	Своєчасне прогнозування кардіоваскулярних подій дозволить застосувати найбільш раціональну тактику лікування і скоротити тривалість лікування.

7. Зауваження, пропозиції: методика достатньо ефективна, може застосовуватися в клінічній практиці.

Завідувач відділення аритмій

Гуляш Ю.В.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар МСЧ «Мотор Січ»

Л.І. Завгородня

“ 23 ” 01 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після терапії антрациклінами.
2. Ким запроваджено: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26; автор: Самура Борис Борисович.
3. Термін впровадження: з 2.10.2018 по 23.01.2019.
4. Джерела інформації: Самура Б.Б. Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після терапії антрациклінами / Б.Б. Самура // Патент України на корисну модель № 87999. 25.02.2014, Бюл. № 4.
5. Загальна кількість спостережень: 6 пацієнтів.
6. Ефективність впровадження:

Показники	Ефективність
Тривалість лікування	Своєчасне прогнозування кардіоваскулярних подій дозволить застосувати найбільш раціональну тактику лікування і скоротити тривалість лікування.

7. Зауваження, пропозиції: методика достатньо ефективна, може застосовуватися в клінічній практиці.

13.02.2019

Завідувач терапевтичного відділення №1



Шукало А.В.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після терапії антрациклінами.
2. Ким запроваджено: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26; автор: Самура Борис Борисович.
3. Термін впровадження: з 29.08.2018 по 6.12.2018.
4. Джерела інформації: Самура Б.Б. Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після терапії антрациклінами / Б.Б. Самура // Патент України на корисну модель № 87999. 25.02.2014, Бюл. № 4.
5. Загальна кількість спостережень: 8 пацієнтів.
6. Ефективність впровадження:

Показники	Ефективність
Тривалість лікування	Своєчасне прогнозування кардіоваскулярних подій дозволить застосувати найбільш раціональну тактику лікування і скоротити тривалість лікування.

7. Зауваження, пропозиції: методика достатньо ефективна, може застосовуватися в клінічній практиці.

Завідувач терапевтичного відділення		Марченко Л.І.
-------------------------------------	---	---------------

ЗАТВЕРДЖУЮ:

Голова комісії з прийняття
КУ "Міська лікарня №8"
головний лікарН.О. Севальнева
"06" 2019р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після терапії антрациклінами.
2. Ким запроваджено: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26; автор: Самура Борис Борисович.
3. Термін впровадження: з 27.09.2018 по 05.12.2018.
4. Джерела інформації: Самура Б.Б. Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після терапії антрациклінами // Патент України на корисну модель № 87999, 25.02.2014, Бюл. №4.
5. Загальна кількість спостережень: 5 пацієнтів.
6. Ефективність впровадження:

Показники	Ефективність
Тривалість лікування	Своєчасне прогнозування кардіоваскулярних подій дозволить застосувати найбільш раціональну тактику лікування і скоротити тривалість лікування.

7. Зауваження, пропозиції: методика достатньо ефективна, може застосовуватися в клінічній практиці.

Завідувач терапевтичного відділення

М.А. Хок



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
 КЗ « Дніпропетровська
 МБКЛ №4» ДОР»
 К.О.Чебанов

“ 26 ” 02 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після терапії антрациклінами.
2. Ким запроваджено: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26; автор: Самура Борис Борисович.
3. Термін впровадження: з 18.10.2018 по 19.12.2018.
4. Джерела інформації: Самура Б.Б. Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після терапії антрациклінами / Б.Б. Самура // Патент України на корисну модель № 87999. 25.02.2014, Бюл. № 4.
5. Загальна кількість спостережень: 7 пацієнтів.
6. Ефективність впровадження:

Показники	Ефективність
Тривалість лікування	Своєчасне прогнозування кардіоваскулярних подій дозволить застосувати найбільш раціональну тактику лікування і скоротити тривалість лікування.

7. Зауваження, пропозиції: методика достатньо ефективна, може застосовуватися в клінічній практиці.

Т.в.о. завідувач гематологічним центром

І.О.Селіна

Головний лікар КЗ « Дніпропетровська МБКЛ №4» ДОР»

К.О.Чебанов



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Захва санскі претимши Комуністичної
5 м.ж.д. м. Львова шиком перетворення
у Комуністичне некомерс. підприємство
59 м.ж.д. м. Львова Матвієв В.М.

“  2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження Спосіб прогнозування серцево-су динних подій протягом одного року після досягнення регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії.
2. Ким запроваджено: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26; автор: Самура Борис Борисович.
3. Термін впровадження: з 20.11.2017 по 22.02.2018.
4. Джерела інформації:
Самура Б.Б. Спосіб прогнозування серцево-су динних подій протягом одного року після досягнення регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії Патент України на корисну модель № 99828. 25.06.2015, Бюл. № 12.
5. Загальна кількість спостережень: 9.
6. Ефективність впровадження:

Показники	Ефективність
Тривалість лікування	Своєчасне прогнозування кардіоваскулярних подій дозволить застосувати найбільш раціональну тактику лікування і скоротити тривалість лікування

7. Зауваження, пропозиції: немає.

« 01 » 03 2018 р.

ГУМЕН
Ігор Львович
Зав. гематологічним відділенням
вул. Ген. Чупринки, 45; т.р. 237-44-6



“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор КУ БМР "Бердянське ТМО"
 Д.В. Єгоров
 “ 12 грудня 2019 р.”



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після терапії антрациклінами.
2. Ким запроваджено: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26; автор: Самура Борис Борисович.
3. Термін впровадження: з 19.06.2018 по 12.12.2018.
4. Джерела інформації: Самура Б.Б. Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після терапії антрациклінами / Б.Б. Самура // Патент України на корисну модель № 87999, 25.02.2014, Бюл. № 4.
5. Загальна кількість спостережень: 11 пацієнтів.
6. Ефективність впровадження:

Показники	Ефективність
Тривалість лікування	Своєчасне прогнозування кардіоваскулярних подій дозволить застосувати найбільш раціональну тактику лікування і скоротити тривалість лікування.

7. Зауваження, пропозиції: методика достатньо ефективна, може застосовуватися в клінічній практиці.

Завідувач терапевтичного відділення №1



Коломієць З.А.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
 КУ "Одеська обласна
 клінічна лікарня"
 Ю. І. Гудьченко
 « 27 » 02 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після досягнення регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії.
2. Ким запроваджено: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26; автор: Самура Борис Борисович.
3. Термін впровадження: з 20.11.2017 по 22.02.2018.
4. Джерела інформації:
 Самура Б.Б. Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після досягнення регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії Патент України на корисну модель № 99828. 25.06.2015, Бюл. № 12.
5. Загальна кількість спостережень: 7.
6. Ефективність впровадження:

Показники	Ефективність
Тривалість лікування	Своєчасне прогнозування кардіоваскулярних подій дозволить застосувати найбільш раціональну тактику лікування і скоротити тривалість лікування

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Зав. гематологічним відд.

« 27 » 02 2018 р.

Козлов В. П.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
Закарпатської обласної
клінічної лікарні
Луцке Юрій Юрійович

“ 30 ” квітня 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження Спосіб прогнозування серцево-су динних подій протягом одного року після досягнення регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії.
2. Ким запроваджено: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26; автор: Самура Борис Борисович.
3. Термін впровадження: з 21.11.2017 по 6.03.2018.
4. Джерела інформації:
Самура Б.Б. Спосіб прогнозування серцево-су динних подій протягом одного року після досягнення регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії Патент України на корисну модель № 99828. 25.06.2015, Бюл. № 12.
5. Загальна кількість спостережень: 10.
6. Ефективність впровадження:

Показники	Ефективність
Тривалість лікування	Своєчасне прогнозування кардіоваскулярних подій дозволить застосувати найбільш раціональну тактику лікування і скоротити тривалість лікування

7. Зауваження, пропозиції: немає.

« 30 » квітня 2018 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

В.о. головного лікаря

КУ «Кам'янської міської лікарні №9 ДОС

Н.В. Ктіторова

“ 25 ” 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб прогнозування кардіоваскулярних подій протягом одного року після регресії лімфопроліферативних захворювань.
2. Ким запроваджено: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26; автор: Самура Борис Борисович.
3. Термін впровадження: з 14.05.2018 по 22.11.2018.

1 Джерела інформації: Самура Б.Б. Спосіб прогнозування кардіоваскулярних подій протягом одного року після регресії лімфопроліферативних захворювань / Б.Б. Самура // Патент України на винахід № 108449. 27.04.2015, Бюл. № 8.

4. Загальна кількість спостережень: 12 пацієнтів.
5. Ефективність впровадження:

Показники	Ефективність
Тривалість лікування	Своєчасне прогнозування кардіоваскулярних подій дозволить застосувати найбільш раціональну тактику лікування і скоротити тривалість лікування.

6. Зауваження, пропозиції: методика достатньо ефективна, може застосовуватися в клінічній практиці.

Завідувач гематологічним відділенням



Лозинський К.Б.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
Запорізького державного медичного
університету, д. мед. н., професор

В.О. Туманський

12 2018 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва впровадження: Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після досягнення регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії.
 2. Ким запроваджено: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26; автори: Доценко Сергій Яковлевич, Самура Борис Борисович.
 3. Джерела інформації: Колесник Ю.М. Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після досягнення регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії / Ю.М. Колесник, Б.Б. Самура // Патент України на корисну модель № 99828. 25.06.2015, Бюл. № 12.
 4. Впроваджено за 2018 р. у навчальний процес кафедри внутрішніх хвороб №3 Запорізького державного медичного університету
 5. Термін впровадження: з 4.09.2018 по 26.12.2018.
 6. Загальна кількість спостережень: 30.
 7. Ефективність впровадження: отримані результати впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів.
 8. Зауваження, пропозиції: немає.
- Відповідальні за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішніх
хвороб №3 Запорізького державного
медичного університету, д. мед. н., професор

Доценко С.Я.

Доцент кафедри внутрішніх
хвороб №3 Запорізького державного
медичного університету, к. мед. н.

Самура Б.Б.

“Затверджую”

керівник закладу, в якому проведено
впровадження
“ 16 ” 2018р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Спосіб прогнозування розвитку серцево-судинних подій протягом одного року після терапії антрациклінами

2. Ким і коли запропонований:

Самура Б.Б., доцент кафедри внутрішніх хвороб №3 Запорізького державного медичного університету, завідувач гематологічного відділення КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР.

3. Джерело інформації:

Патент на корисну модель UA 87999, опубл. 25.02. 2014, бюл. № 4 Спосіб прогнозування серцево-судинних ускладнень протягом одного року після хіміотерапії з антрациклінами. Самура Б.Б.

4. Де і коли впроваджено: ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», клініко-діагностичне терапевтичне відділення, 16.01.2017р.- 16.05.2018р.

Загальна кількість спостережень 34

5. Результати застосування за період з 16.01.2017р.-16.05.2018р.
кількість позитивних результатів 34
кількість невизначених результатів 0
кількість негативних результатів 0

6. Ефективність впровадження

Своєчасне прогнозування кардіоваскулярних подій дозволяє застосувати найбільш раціональну тактику лікування та скоротити тривалість лікування.

7. Зауваження та пропозиції:

Методика достатньо ефективна, може застосовуватися в клінічній практиці.

“ 16 ” листопада 2018р.

В.В. (Самура Б.Б.)
(відповідальний за впровадження)



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

В.о. зав. кафедри
бу. «ІНСТ.М.НАМН
Інститут» м. Львів
к.м.н. Додоцький І.М.
“ 02 ” 03 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження Спосіб прогнозування серцево-су динних подій протягом одного року після досягнення регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії.
2. Ким запроваджено: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26; автор: Самура Борис Борисович.
3. Термін впровадження: з 20.11.2017 по 22.02.2018.
4. Джерела інформації:
Самура Б.Б. Спосіб прогнозування серцево-су динних подій протягом одного року після досягнення регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії Патент України на корисну модель № 99828. 25.06.2015, Бюл. № 12.
5. Загальна кількість спостережень: 9.
6. Ефективність впровадження:

Показники	Ефективність
Тривалість лікування	Своєчасне прогнозування кардіоваскулярних подій дозволить застосувати найбільш раціональну тактику лікування і скоротити тривалість лікування

7. Зауваження, пропозиції: немає.



03

2018 р.

В.о. зав. кафедри
фізіології клінічної
інституту.



“ЗАТВЕРДЖУЮ”



Проректор з наукової роботи
 Національного фармацевтичного
 університету України
 професор Т.В. Крутських
 01 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб прогнозування кардіоваскулярних подій у пацієнтів з лімфопрولیферативними захворюваннями за допомогою визначення циркулюючого VE-кадгерину в плазмі крові.
2. Ким запроваджено: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26; автор: Самура Борис Борисович.
3. Термін впровадження: з 11.09.2017 по 20.01.2018.
4. Джерела інформації:
 Самура Б.Б. Спосіб прогнозування кардіоваскулярних подій протягом одного року після регресії лімфопрولیферативних захворювань Патент України на винахід № 108449. 27.04.2015, Бюл. № 8.
5. Загальна кількість спостережень: 12.
6. Ефективність впровадження: отримані результати впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів.
7. Зауваження, пропозиції: немає.

Завідувач кафедри фармакоterapiї
 Національного фармацевтичного
 університету, д.мед.н., професор

I.V. Кіреєв

«23» 01 2018 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”



Ректор Чигиродського
національного університету
Шибанке Володимир
Валентинович
30 " квітня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після терапії антрациклінами.
2. Ким запроваджено: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26; автор: Самура Борис Борисович.
3. Термін впровадження: з 12.10.2017 по 12.03.2018.
4. Джерела інформації:
Самура Б.Б. Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після терапії антрациклінами Патент України на корисну модель № 87999. 25.02.2015, Бюл. № 4.
5. Загальна кількість спостережень: 10.
6. Ефективність впровадження: отримані результати впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів.
7. Зауваження, пропозиції: немає.

«30» квітня 2018 р.



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110443** (13) **C2**

(51) МПК (2015.01)

A61B 5/00**G01N 33/49** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2014 11490**
 (22) Дата подання заявки: **22.10.2014**
 (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.12.2015**
 (41) Публікація відомостей про заяву: **10.03.2015, Бюл.№ 5**
 (46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.12.2015, Бюл.№ 24**

(72) Винахідник(и):
**Колесник Юрій Михайлович (UA),
Самура Борис Борисович (UA)**

(73) Власник(и):
**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035
(UA),
Колесник Юрій Михайлович,
вул. Бородинська, 3, кв. 42, м. Запоріжжя,
69121 (UA),
Самура Борис Борисович,
вул. Грязнова, 88-б, кв. 13, м. Запоріжжя,
69068 (UA)**

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
 ЕА 201270316 А1, 28.09.2012
 Дзяк Г.В. Анемія - комобридний стан / Г.В. Дзяк, Т.О. Перцева, В.І. Потабашній, А.П. Кузьміна, С.І. Сміян; МОЗ України, Дніпропетр. мед. акад.- Дніпропетровськ : ДЗДМА, 2013. - С. 181-184
 Сівкович С.О. Вуглеводзв'язуючі білки при злоякісних лімфопрліферативних захворюваннях / С.О. Сівкович, У.І. Мельник, Т.Б. Зубрицька, І.М. Сербін // Гематологія і переливання крові, міжвідомчий збірник. - К.: - 2012. - Вип. 36. - С. 250-255
 Вашакідзе З.С. Галектин-3 – новый биомаркер сердечной недостаточности, воспаления и фиброза / З.С. Вашакідзе, В.И. Целуйко, Т.Р. Брегадзе // Серцева недостатність. - 2011. - №3. - С. 73-76

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ ПРОТЯГОМ ОДНОГО РОКУ ПІСЛЯ ХІМІОТЕРАПІЇ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**(57) Реферат:**

Винахід стосується способу прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після хіміотерапії лімфопрліферативних захворювань, який полягає у проведенні імуноферментного аналізу крові з визначенням галектину-3, і якщо рівень галектину-3 складає 10,8 нг/мл та більше, то прогнозують виникнення серцево-судинних подій.

UA 110443 C2



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108449** (13) **C2**

(51) МПК (2015.01)

A61B 10/00**G01N 33/48** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2014 03551</p> <p>(22) Дата подання заявки: 07.04.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 27.04.2015</p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: 27.10.2014, Бюл.№ 20</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.04.2015, Бюл.№ 8</p>	<p>(72) Винахідник(и): Самура Борис Борисович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Самура Борис Борисович, вул. Грязнова, 88-б, кв. 13, м. Запоріжжя, 69068 (UA)</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 7919084 B2, 05.04.2011 UA 56187 U, 10.01.2011 UA 55271 U, 10.12.2010</p>
---	--

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ПОДІЙ ПРОТЯГОМ ОДНОГО РОКУ ПІСЛЯ РЕГРЕСІЇ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**(57) Реферат:**

Винахід стосується способу прогнозування кардіоваскулярних подій протягом одного року після регресії лімфопроліферативних захворювань, за яким імуноферментним аналізом крові визначають рівень VE-кадгерину.

UA 108449 C2



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **99828** (13) **U**

(51) МПК

G01N 33/49 (2006.01)**A61K 39/395** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2014 14206</p> <p>(22) Дата подання заявки: 31.12.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.06.2015</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.06.2015, Бюл.№ 12</p>	<p>(72) Винахідник(и): Колесник Юрій Михайлович (UA), Самура Борис Борисович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Колесник Юрій Михайлович, вул. Бородинська, 3, кв. 42, м. Запоріжжя, 69121 (UA), Самура Борис Борисович, вул. Грязнова, 88-б, кв. 13, м. Запоріжжя, 69068 (UA)</p>
--	--

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ ПРОТЯГОМ ОДНОГО РОКУ ПІСЛЯ ДОСЯГНЕННЯ РЕГРЕСІЇ ХРОНІЧНОЇ ЛІМФОЦИТАРНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ**(57) Реферат:**

Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після досягнення регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії шляхом проведення імуноферментного аналізу крові, причому визначають галектин-3 та NT-pro-BNP, і якщо рівень галектину-3 складає 10,8 нг/мл та більше і NT-pro-BNP 15,3 фмоль/мл та більше, то прогнозують виникнення кардіоваскулярних подій, а саме раптової серцевої смерті, фатальних і нефатальних аритмій, фатального і нефатального інфаркту міокарда, фатального і нефатального інсульту, серцевої недостатності протягом року після регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії.

UA 99828 U



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87999** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61B 8/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2013 11675</p> <p>(22) Дата подання заявки: 03.10.2013</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.02.2014</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2014, Бюл.№ 4</p>	<p>(72) Винахідник(и): Самура Борис Борисович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Самура Борис Борисович, вул. Грязнова, 88-б, кв. 13, м. Запоріжжя, 69068 (UA)</p>
---	---

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРОТЯГОМ ОДНОГО РОКУ ПІСЛЯ ХІМІОТЕРАПІЇ З АНТРАЦИКЛІНАМИ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування серцево-судинних ускладнень протягом одного року після хіміотерапії з антрациклінами шляхом проведення ехокардіографії. Під час ехокардіографічного дослідження проводять векторний аналіз з визначенням глобального поздовжнього стрейна і глобального радіального стрейна, і, якщо хоча б один з показників знижується на 10 % і більше після хіміотерапії з антрациклінами в порівнянні з показниками до хіміотерапії, то прогнозують високий ризик виникнення серцево-судинних ускладнень, а саме раптової серцевої смерті, фатальних і нефатальних аритмій, фатального і нефатального інфаркту міокарда, фатального і нефатального інсульту, серцевої недостатності, що виникла вперше.

UA 87999 U