



9444779274579187

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Міністерство охорони здоров'я України

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПАНАСЕНКО МАРІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.11/14-02:616.15-006-085.28-06]-037

ДИСЕРТАЦІЯ
УДОСКОНАЛЕННЯ ПРОГНОЗУВАННЯ НЕСПРИЯТЛИВИХ
КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ПОДІЙ У ХВОРИХ НА МНОЖИННУ
МІЄЛОМУ ПІСЛЯ ПРОТИПУХЛИННОГО ЛІКУВАННЯ

222 «Медицина»

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ М.О. Панасенко

Науковий керівник – Доценко Сергій Якович, доктор медичних наук,
професор

Запоріжжя 2024



9444779274579187

АНОТАЦІЯ

Панасенко М.О. Удосконалення прогнозування несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2024.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя 2024.

Множинна мієлома (ММ) є однією з найпоширеніших форм хронічних лімфопроліферативних захворювань. Підвищення в'язкості крові, проведення протипухлинного лікування при наявності вже існуючих факторів ризику для серцево-судинної системи призводить до зростання вірогідності виникнення кардіоваскулярних подій, що впливають на погіршення прогнозу та якість життя пацієнтів.

Дисертаційна робота покликана підвищити ефективність прогнозування несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування на підставі з'ясування особливостей структурно-функціонального стану серця, вегетативної регуляції серцевого ритму, якості життя та діагностичної значущості біологічних маркерів.

Участь у дослідженні взяло 125 учасників, з них 107 були хворими на множинну мієлому та група контролю з 18 практично здорових осіб, які пройшли стаціонарне обстеження та лікування з досягненням ремісії захворювання в гематологічному відділенні або звертались за амбулаторною допомогою в поліклініку КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР. Всі обстежені особи, які включені у дослідження, були розподілені на групи залежно від таких факторів, як вік та стать. У групі хворих із множинною мієломою переважали представниці жіночої статі (71,2%), а також особи похилого віку (83,2%).



Відповідно до мети та завдань використано загальні клінічні методи: (включаючи обстеження, огляд пацієнтів та складання клінічних карток), оцінка якості життя здійснювалась за допомогою анкети SF-36 та QOL-CS, а інструментальні методи включали двомірну, тканинну та імпульсно-хвильову ехокардіографію, тест на 6-хвилинну ходьбу, дослідження товщини комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій, показники варіабельності серцевого ритму, доплерографію сонних артерій, а також добовий моніторинг ЕКГ за Холтером для оцінки показників системної та інтракардіальної гемодинаміки та функціонального стану серця. Для визначення рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 (sST2), P-селектину використовувалися імуноферментні методи. Для опрацювання отриманих даних застосовувалися статистичні методи, такі як параметрична та непараметрична статистика, уніваріантний аналіз (ANOVA), ROC-аналіз, мультіваріантний регресійний аналіз, метод Каплана–Мейера та log-rank тест.

Для визначення маркерів виникнення серцево-судинних подій проводили спостереження за 107 хворими на ММ впродовж 12 місяців після досягнення ремісії. Було зафіксовано 65 серцево-судинних подій у 29 пацієнтів (27,1%): 4 смерті внаслідок серцево-судинних причин, 15 аритмій, що потребували медикаментозного лікування, 8 ішемічних подій, 2 інсульти, 4 тромбоемболії легеневої артерії, 2 тромбози глибоких вен, 11 випадків декомпенсації хронічної серцевої недостатності, 19 госпіталізацій, пов'язаних із серцево-судинними причинами. Структурно-функціональний стан серця у хворих на ММ після протипухлинного лікування характеризувався порушенням регіональної скорочувальної функції лівого шлуночка (нижчі значення циркулярної систолічної деформації міокарда на 38,1%) та діастолічної функції лівого шлуночка (нижчі значення e' на 17,6%; нижчі значення E на 14,0%, порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,05-0,001$)). Найбільш виражені відмінності структурно-функціонального стану серця виявилися у хворих на ММ після перенесеної маніфестної форми



коронавірусної хвороби (COVID-19) за рахунок нижчих показників E , e' в порівнянні з хворими ММ без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19).

У хворих на ММ знижена варіабельність серцевого ритму з порушенням обох еферентних ланок вегетативної нервової системи за рахунок зниження SDNN вдень і вночі (на 26,1% і 31,1), потужності спектра RMSSD вночі (на 38,3%), потужності спектра VLF вдень і вночі (на 34,9% і 41,1%) та потужності спектра LF вдень і вночі (на 52,9% і 60,7%) порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,05-0,001$). Найбільш виражені відмінності варіабельності серцевого ритму виявилися у хворих на ММ після перенесеної маніфестної коронавірусної хвороби (COVID-19) за рахунок нижчих показників SDNN вдень і вночі, LF вдень в порівнянні з хворими ММ без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19). Взаємозв'язки змін варіабельності серцевого ритму із систолічною та діастолічною функцією серця підтверджують кореляційні зв'язки між SDNNd і E/A ($r = +0,37$; $p < 0,05$), RMSSDn і ФВ ($r = +0,30$; $p < 0,05$). Розвиток кардіоваскулярних подій у хворих на ММ після протипухлинного лікування супроводжувався зниженням ($p < 0,05-0,01$) показників систолічної функції (ФВ на 13,3%), діастолічної функції лівого шлуночка (E/A на 12,4%, E на 19,6%, e' на 18,2%), регіональної скорочувальної функції (швидкість циркулярної систолічної деформації міокарда на 21,1%, швидкість поздовжньої систолічної деформації міокарда на 20,2%), показників ВРС вдень і вночі (SDNN – 36,2% і 26,7%), якості життя за шкалами загального стану здоров'я (на 11,5%), оцінки фізичного функціонування (на 15,4%), фізичного стану на 25,7% протягом 12 місяців спостереження, порівняно з показниками на момент включення в дослідження.

Під час розгляду параметрів гемодинаміки, з урахуванням виникнення серцево-судинних подій протягом періоду спостереження у пацієнтів з ММ, виявлено відмінності у показниках регіональної функції серця. Це свідчить про можливість їх використання як прогностичних маркерів і вимагає подальшого дослідження. Цікавим напрямком дослідження є можливість поєднання цих показників з біологічними маркерами для передбачення



серцево-судинних подій після успішного лікування множинної мієломи. Через три та дванадцять місяців спостереження це підтверджується статистично значущою різницею між базовими показниками, що свідчить про можливість використання їх для моніторингу.

Поміж іншою соматичною патологією, багато пацієнтів, які досягли відповіді на лікування ММ, також стикаються з психологічними проблемами, що можуть значно погіршувати їх якість життя. Оскільки основною метою лікування пацієнтів з ММ є покращення якості життя та збільшення тривалості їхнього життя, оцінка якості життя після лікування відіграє важливу роль. У хворих на ММ після протипухлинного лікування, порівняно з практично здоровими людьми, знижені показники якості життя ($p < 0,01-0,001$), більшою мірою – показники оцінки рольового фізичного функціонування (на 72,2%), оцінки загального стану здоров'я на 53,6%, оцінки життєздатності на 44,5%, оцінки соціального функціонування на 48,5%), за шкалою болю на 22,1%, оцінки фізичного (на 24,9%) психологічного (на 51,2%), і соціального (на 55,1%) станів. У хворих на ММ після протипухлинного лікування вищі ($p < 0,05-0,01$) рівні маркеру кардіальної механічної напруги (sST2 – на 57,3%), ризику тромбозу (P-селектину – на 64,1%) порівняно зі здоровими особами.

Встановлено, що у всіх досліджених хворих на ММ рівень sST2 статистично вищий, порівняно з контрольною групою на 57,3% ($p < 0,05$), що може бути пов'язано з перебігом ММ, продукцією цитокінів, ростом пухлинної маси, кардіоваскулярними подіями. Виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ММ протягом 12 місяців після протипухлинного лікування асоціювалося з вищими ($p < 0,05$) вихідними рівнями sST2 (на 81,1%) та P-селектину (на 38,5%) порівняно з хворими без кардіоваскулярних подій. На ступінь вираженості вищезазначених змін негативно впливали такі чинники, як наявність антрациклінів у проведених курсах хіміотерапії (вищі значення sST2 на 49,9%, перенесена маніфестна форма коронавірусної хвороби (COVID-19) (вищі значення P-селектину на 25,1%).



Найбільшу прогностичну цінність щодо виникнення кардіоваскулярних подій протягом 12 місяців у хворих на ММ після протипухлинного лікування мав рівень sST2 >28,5 нг/мл (чутливість – 79,3%, специфічність – 82,1%). У хворих на ММ після протипухлинного лікування та перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) найбільшу прогностичну цінність мала комбінація sST2 і P-селектину (чутливість – 94,7%, специфічність – 75,0%). На підставі прогностичної моделі оцінки ризику появи серцево-судинних подій ми розробили алгоритм ранньої діагностики несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ММ після протипухлинного лікування.

Наукова новизна одержаних результатів. Отримано нові наукові дані щодо ролі маркеру кардіальної механічної напруги та маркеру ризику тромботичних ускладнень у формуванні кардіоваскулярних подій у пацієнтів з множинною мієломою після проведення протипухлинного лікування. Встановлені порогові плазмові рівні маркеру кардіальної механічної напруги (sST2– 28,5 нг/мл) і маркеру ризику тромботичних ускладнень (P-селектину – 67,0 нг/мл), перевищення цих рівнів пов'язане зі збільшенням ризику розвитку кардіоваскулярних подій у пацієнтів на множинну мієлому після протипухлинного лікування упродовж 12 місяців.

Доведено, що позитивна та негативна прогностична цінність sST2 (62,2% і 91,4%) перевищує прогностичний потенціал P-селектину (39,4% і 78,4%) та їх комбінації (48,2% і 86,1%) у виникненні кардіоваскулярних подій упродовж 12 місяців у хворих на ММ після протипухлинного лікування. Доведено, що позитивна та негативна прогностична цінність комбінації біологічних маркерів sST2 і P-селектину (81,8% і 92,4%) перевищує прогностичний потенціал sST2 (77,8% і 70,6%) і P-селектину (76,9% і 59,1%) у виникненні кардіоваскулярних подій упродовж 12 місяців спостереження у хворих на ММ після протипухлинного лікування та перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19), на підставі чого створена прогностична модель.



Уточнені наукові дані щодо патогенетичних зв'язків кардіальної механічної напруги і ризику тромбозу у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування. Доведено, що після протипухлинного лікування у хворих на ММ активуються процеси кардіальної механічної напруги, що супроводжується збільшенням рівня sST2 на 57,3%; активуються процеси тромбозу, що підтверджується збільшенням рівня Р-селектину на 64,1%. Взаємозв'язки між зазначеними патогенетичними змінами підтверджують кореляції середньої сили між sST2 і Р-селектином ($r=+0,48$; $p<0,05$).

Розширені знання про зміни структурно-функціонального стану серця, що пов'язані з вегетативним регулюванням серцевого ритму та якістю життя, у пацієнтів з множинною мієломою після проведення протипухлинного лікування. Встановлено, що після проведення протипухлинного лікування у пацієнтів з множинною мієломою спостерігається порушення структурно-функціонального стану серця. Це проявляється у втраті нормального регіонального скорочення та діастолічної функції лівого шлуночка, а також в зниженні варіабельності серцевого ритму через порушення обох еферентних ланок вегетативної нервової системи. Крім того, порівняно зі здоровими особами, спостерігається зниження основних показників якості життя, виявлене за допомогою опитувальників SF-36 та QOL-CS.

Практичне значення одержаних результатів. У роботі з'ясована роль sST2, Р-селектину як маркерів прогнозу виникнення кардіоваскулярних подій у пацієнтів на множинну мієлому після протипухлинного лікування. Запропонована прогностична модель оцінки ризику появи серцево-судинних подій у хворих після протипухлинного лікування.

Можливі галузі застосування: заклади практичної медицини: гематологічні, терапевтичні, кардіологічні відділення (обласних, міських, районних лікарень).

Практичні рекомендації, що базуються на основних положеннях дисертації, впроваджені в практику роботи гематологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Запорізька обласна клінічна



9444779274579187

лікарня» Запорізької обласної ради (м. Запоріжжя), кардіологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Перша Черкаська міська лікарня» (м. Черкаси), терапевтичного відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня №6» Запорізької міської ради (м. Запоріжжя), терапевтичного відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня №10» Запорізької міської ради (м. Запоріжжя), гематологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради (м. Ужгород).

Результати дослідження впроваджені у навчальний процес та наукову діяльність кафедри внутрішніх хвороб Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м. Запоріжжя).

Публікації результатів дослідження: За темою дисертаційного дослідження опубліковано 13 наукових праць, з них 7 статей у фахових наукових виданнях України (3 статті відносяться до міжнародної наукометричної бази «Web of Science»), 3 тези у матеріалах конгресів та конференцій.

Ключові слова: *множинна мієлома, кардіоваскулярні події, Covid-19, кардіоваскулярний ризик, біологічні маркери sST2, P-селектин, лімфопроліферативні захворювання, серцева недостатність, інфаркт міокарда, ниркова недостатність, фактори ризику, прогноз, гематологічні новоутворення, гематологічні пухлини*

SUMMARY

Panasenko M.O. Improvement of prognosis of unfavorable cardiovascular events in patients with multiple myeloma after antineoplastic treatment. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Thesis submitted for a degree of a Doctor of Philosophy by speciality 222 «Medicine» (22 «Health care»). – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2024.



Zaporizhzhya State Medical University, Ministry of Health of Ukraine,
Zaporizhzhya 2024.

Multiple myeloma (MM) is one of the most common forms of chronic lymphoproliferative diseases.

The dissertation is devoted to increasing the effectiveness of predicting adverse cardiovascular events in patients with multiple myeloma after anticancer treatment based on elucidating the features of the structural and functional state of the heart, autonomic regulation of heart rhythm, quality of life, and the diagnostic significance of biological markers.

125 participants took part in the study, 107 were patients with multiple myeloma and 18 were healthy, who underwent inpatient examination and treatment in the hematology department or sought outpatient care at the "Zaporizhia Regional Clinical Hospital" polyclinic of the Zaporizhia Regional Council. All examined individuals included in the study were divided into groups depending on such factors as age and gender. The group of patients with multiple myeloma was dominated by women (71.2%), as well as elderly people (83.2%).

In accordance with the purpose and objectives, general clinical methods were used: (including examination and examination of patients and compilation of clinical cards), assessment of quality of life was carried out using the SF-36 and QOL-CS questionnaire, and instrumental methods included two-dimensional, tissue and pulse-wave echocardiography, a test for 6- minute walk, research of the thickness of the intima-media complex of the common carotid arteries, including indicators of heart rate variability, carotid artery Doppler, as well as daily Holter ECG monitoring to assess systemic and intracardial hemodynamics and the functional state of the heart. Immunoenzymatic methods were used to determine the level of stimulating growth factor expressed by gene 2 (sST2) and P-selectin. In addition, statistical methods such as parametric and nonparametric statistics, univariate analysis (ANOVA), ROC analysis, multivariate regression analysis, Kaplan–Meier method, and log-rank test were used.



Echodopplercardiography was performed to determine the features of the hemodynamic state in patients with MM in remission when included in the study. To determine the markers of the occurrence of cardiovascular events, 107 patients with MM were observed for 12 months after achieving remission. There were 65 cardiovascular events in 29 patients (27.1%): 4 deaths due to cardiovascular causes, 15 arrhythmias requiring medical treatment, 8 ischemic events, 2 strokes, 4 pulmonary embolisms, 2 deep vein thrombosis, 11 cases of decompensation of chronic heart failure, 19 hospitalizations related to cardiovascular causes. The structural and functional state of the heart in patients with MM after antitumor treatment was characterized by a violation of the regional contractile function of the left ventricle (lower values of circular systolic deformation of the myocardium by 38.1%) and diastolic function of the left ventricle (lower values of e' by 17.6%; lower values E by 14.0%, compared to practically healthy individuals ($p < 0.05-0.001$). The most pronounced differences in the structural and functional state of the heart were found in patients with MM after the transferred coronavirus disease (COVID-19) due to lower indicators of E , e' in comparison with patients with MM without a history of coronavirus disease (COVID-19).

In patients with MM, the variability of the heart rate is reduced with a violation of both efferent links of the autonomic nervous system due to a decrease in SDNN during the day and at night (by 26.1% and 31.1), the power of the RMSSD spectrum at night (by 38.3%), the power of the VLF spectrum day and night (by 34.9% and 41.1%) and LF spectrum power day and night (by 52.9% and 60.7%) compared to practically healthy individuals ($p < 0.05-0.001$). The most pronounced differences in heart rate variability were found in patients with MM after suffering from coronavirus disease (COVID-19) due to lower indicators of SDNN during the day and at night, LF during the day compared to patients with MM without suffering from coronavirus disease (COVID-19). Relationships between changes in heart rate variability and systolic and diastolic heart function confirm the correlations between SDNNd and E/A ($r = +0.37$; $p < 0.05$), RMSSDn and PV ($r = +0.30$; $p < 0.05$). $p < 0.05$). The development of cardiovascular events in patients with MM after antitumor



9444779274579187

treatment was accompanied by a decrease ($p < 0.05-0.01$) in the indicators of systolic function (PF by 13.3%), diastolic function of the left ventricle (E/A by 12.4%, E by 19.6%, e' by 18.2%), regional contractile function (rate of circular systolic myocardial deformation by 21.1%, rate of longitudinal systolic myocardial deformation by 20.2%), indicators of HRV during the day and at night (SDNN – 36.2% and 26.7%), quality of life according to the scales of general health (by 11.5%), assessments of physical functioning (by 15.4%), physical condition by 25.7% during 12 months of observation, compared to the indicators at the time of inclusion in the study.

During the analysis of hemodynamic indicators at the time of inclusion in the study in patients with MM, depending on the occurrence of cardiovascular events during the observation period, a significant difference in indicators of regional myocardial contractile function was found, which indicates the possibility of their use as prognostic markers and the need for further analysis. Their combination with biological markers for the prediction of cardiovascular events after achieving a response to MM treatment is promising. Indicators of systolic and diastolic function of the myocardium can be used to monitor the functional state of the myocardium, which is evidenced by a reliable difference between the baseline indicators and the indicators after 3 months and after 12 months of observation.

In addition to a large amount of somatic pathology, many patients after achieving a response to MM treatment due to the disease and its treatment have psychological problems that can significantly reduce the quality of life. Due to the fact that the main goal of treatment of patients with MM is to increase survival and improve quality of life, assessment of quality of life after treatment is of fundamental importance. In patients with MM, after antitumor treatment, compared to practically healthy people, indicators of quality of life decreased ($p < 0.01-0.001$), to a greater extent – indicators of assessment of role-based physical functioning (by 72.2%), assessment of general state of health me by 53.6%, assessments of vitality by 44.5%, assessments of social functioning by 48.5%), according to the pain scale by 22.1%, assessments of physical (by 24.9%) psychological (by 51.2%), and social (by



55.1%) states. Patients with MM after antitumor treatment have higher ($p < 0.05$ - 0.01) levels of markers of cardiac mechanical stress (sST2 – by 57.3%), thrombosis (P-selectin – by 64.1%) compared to healthy individuals.

It was established that in all studied patients with MM, the level of sST2 was statistically higher compared to the control group by 57.3% ($p < 0.05$), which may be related to the course of MM, cytokine production, tumor mass growth, and cardiovascular events. cardiovascular events in patients with MM within 12 months after anticancer treatment was associated with higher ($p < 0.05$) baseline levels of sST2 (by 81.1%) and P-selectin (by 38.5%) compared to patients without cardiovascular events. The severity of the above-mentioned changes was negatively affected by such factors as the presence of anthracyclines in chemotherapy courses (higher sST2 values by 49.9%, transferred coronavirus disease (COVID-19) (higher P-selectin values by 25.1%).

The sST2 level > 28.5 ng/ml (sensitivity – 79.3%, specificity – 82.1%) has the greatest prognostic value regarding the occurrence of cardiovascular events within 12 months in patients with MM after anticancer treatment. The combination of sST2 and P-selectin had the highest prognostic value in patients with MM after antitumor treatment and transferred coronavirus disease (COVID-19) (sensitivity – 94.7%, specificity – 75.0%). Based on a prognostic model for assessing the risk of cardiovascular events, we developed an algorithm for the early diagnosis of adverse cardiovascular events in patients with MM after anticancer treatment.

Scientific novelty of the obtained results. New scientific data were obtained regarding the role of markers of cardiac mechanical stress and thrombosis in the formation of cardiovascular events in patients with multiple myeloma after anticancer treatment. Threshold plasma levels of a marker of cardiac mechanical stress (sST2 – 28.5 ng/ml) and a marker of thrombosis (P-selectin – 67.0 ng/ml) were established for the first time, and exceeding these levels is associated with an increased risk of developing cardiovascular events in patients for multiple myeloma after 12 months of anticancer treatment.



It was proved for the first time that the positive and negative predictive value of sST2 (62.2% and 91.4%) exceeds the predictive potential of P-selectin (39.4% and 78.4%) and their combination (48.2% and 86.1 %) in the occurrence of cardiovascular events during 12 months in patients with MM after anticancer treatment. It has been proven that the positive and negative predictive value of the combination of biological markers sST2 and P-selectin (81.8% and 92.4%) exceeds the predictive potential of sST2 (77.8% and 70.6%) and P-selectin (76.9 % and 59.1%) in the occurrence of cardiovascular events within 12 months in patients with MM after anticancer treatment and transferred coronavirus disease (COVID-19), based on which a prognostic model was created.

Scientific data on pathogenetic relationships of cardiac mechanical stress and thrombosis in patients with multiple myeloma after anticancer treatment have been clarified. It has been proven that after antitumor treatment in patients with MM, the processes of cardiac mechanical stress are activated, which is accompanied by an increase in the level of sST2 by 57.3%; the processes of thrombosis are activated, which is confirmed by an increase in the level of P-selectin by 64.1%. Interrelationships between the specified pathogenetic changes confirm the correlations of average strength between sST2 and P-selectin ($r=+0.48$; $p<0.05$).

Expanded knowledge about changes in the structural and functional state of the heart associated with autonomic regulation of heart rhythm and quality of life in patients with multiple myeloma after anticancer treatment. It was found that the structural and functional state of the heart in patients with MM after antitumor treatment is characterized by a violation of the regional systolic and diastolic function of the left ventricle, which is combined with a decrease in heart rate variability with a violation of both efferent links of the autonomic nervous system and a decrease in the main parameters of the quality of life according to questionnaires SF-36 and QOL-CS compared to healthy people ($p<0.05-0.001$).

Practical significance of the obtained results. The paper clarified the role of sST2, P-selectin as markers of the prognosis of cardiovascular events in patients



with multiple myeloma after anticancer treatment. A prognostic model for assessing the risk of cardiovascular events in patients after anticancer treatment is proposed.

Possible fields of application: Institutions of practical medicine: hematological, therapeutic, cardiology departments (regional, city, district hospitals).

The results of the research are implemented into the educational process and scientific activity of the hematology department of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Zaporizhzhia), the Department of Internal Medicine of the Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Zaporizhzhia), the cardiology department of the KNP "First Cherkasy City Hospital" (Cherkasy), therapeutic department of the CNP "City Hospital No. 6" of the Zaporizhzhia City Council (city of Zaporizhzhia), the therapeutic department of the CNP "City Hospital No. 10" of the Zaporizhzhia City Council (city of Zaporizhzhia), the hematology department of the CNP "Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after Andriy Novak" of the Transcarpathian Regional Council (city of Uzhgorod).

Publications: 13 scientific works have been published on the topic of the dissertation research, including 7 in specialized scientific publications of Ukraine (3 articles belong to the international scientometric database "Web of Science"), 3 theses in the materials of congresses and conferences.

Key words: *multiple myeloma, cardiovascular events, Covid-19, cardiovascular risk, sST2 biological markers, P-selectin, lymphoproliferative diseases, heart failure, myocardial infarction, renal failure, risk factors, prognosis, hematologic malignancies, hematologic tumors*



СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кузнєцова Л. П., Панасенко М. О. Коморбідна патологія у хворих на множинну мієлому. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 2 (30). С. 222–227. DOI : 10.14739/2409-2932.2019.2.171245. URL:

<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/171245/172678>

2. Самура Б. Б., Панасенко М. О. Стан кардіогемодинаміки у хворих на множинну мієлому залежно від функції нирок. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 3 (31). С. 346–351. DOI :10.14739/2409-2932.2019.3.184240. URL:

<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184240/206675>

3. Самура Б. Б., Панасенко М. О. Серцево-судинні ускладнення поліхіміотерапії множинної мієломи: сучасні напрями в діагностиці. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 1 (32). С. 164–172. DOI : 10.14739/2409-2932.2020.1.198217. URL: <http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198217/199140>

4. Самура Б. Б., Панасенко М. О. Вплив протипухлинної терапії на стан кардіогемодинаміки у хворих на множинну мієлому залежно від функції нирок. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 2 (33). С. 26–270. DOI : 10.14739/2409-2932.2020.2.207199. URL: <http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207199/207506>

5. Самура Б. Б., Панасенко М. О., Доценко С. Я. Множинна мієлома та кардіоваскулярний ризик (огляд літератури). *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 3 (34). С. 437–444. DOI : 10.14739/2409-2932.2020.3.216234. URL:

<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216234/216815>



6. Самура Б. Б., Панасенко М. О. sST2 as a predictor of statin treatment efficacy in patients with multiple myeloma. *Georgian medical news*. 2022. Vol. 326. P. 18–22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35959872/>

7. Панасенко М. О., Самура Б. Б., Доценко С. Я. Значення P-селектину в прогнозі кардіоваскулярних подій у пацієнтів із множинною мієломою. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. Т. 15, № 2 (39). С. 186–191. DOI : 10.14739/2409-2932.2022.2.259829. URL: <http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/259829/258790>

8. Панасенко М. О., Самура Б. Б., Доценко С. Я. Циркулюючий sST2 і прогноз кардіоваскулярних подій у ремісії множинної мієломи. *Патологія*. 2022. Т. 19, № 2 (55). С. 110–115. DOI : 10.14739/2310-1237.2022.2.259260. URL: <http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/259260/261859>

9. Панасенко М. О., Самура Б. Б., Доценко С. Я. Прогностична значущість P-селектину і sST2 у пацієнтів з множинною мієломою. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. Т. 15, № 3 (40). С. 307–312. DOI : 10.14739/2409-2932.2022.3.266453. URL: <http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/266453/264369>

10. Самура Б. Б., Панасенко М. О. Хронічні лімфопроліферативні захворювання та кардіоваскулярний ризик (огляд літератури). *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 5 (134). С. 613–624. DOI : 10.14739/2310-1210.2022.5.266062. URL: <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/266062/262743>

11. Cardiac function and prognosis markers in patients with multiple myeloma / М. О. Panasenko Т. О. Samura, В. В. Samura, I. V. Bushueva. *International Trends in Science and Technology* :XI International Scientific and Practical Conference. (march 2019). Warsaw, 2019. P. 25–27.

12. Quality of life and cardiac function in patients with multiple myeloma depending on renal function / М. О. Panasenko, В. В. Samura, V. I. Klimenko, Т. О. Samura. *International Trends in Science and Technology* : XX International Scientific and Practical Conference. (December 28, 2019). Warsaw, 2019. Vol. 2. P. 13–15.



9444779274579187

13. Samura B. B., Panasenko M. O. Influence of statin the rapyon galectin-3, vascular endothelial growth factor, and cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. *HemaSphere*. 2020. Vol. 4 (Suppl): Abstract Book 25th Congress of the European Hematology Association. P. 915–916.



ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень.....	20
Вступ.....	22
Розділ 1 Кардіоваскулярні події при множинній мієломі (огляд літератури).	
1.1 Сучасні погляди на множинну мієлому: епідеміологія, патогенез, клінічні особливості, діагностичні аспекти.....	30
1.2 Роль кардіоваскулярних подій у загальному виживанні хворих на множинну мієлому.....	31
1.3 Біологічні маркери кардіоваскулярного ризику у хворих на множинну мієлому.....	40
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих.....	51
2.2 Методи дослідження.....	65
2.3 Статистична обробка отриманих результатів.....	74
Розділ 3 Стан кардіогемодинаміки, вегетативної регуляції серцевого ритму та якості життя у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування	
3.1 Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування.....	75
3.2 Вегетативна регуляція серцевого ритму у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування.....	86
3.3 Якість життя у хворих на хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування.....	94
Розділ 4 Вміст біологічних маркерів та взаємозв'язки між біологічними маркерами та кардіоваскулярним ризиком у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування впродовж 12 місяців спостереження	



9444779274579187

4.1 Вміст sST2 та його зв'язок з кардіоваскулярним ризиком у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування.....	105
4.2 Вміст P-селектину та його зв'язок із кардіоваскулярним ризиком у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування.....	122
Розділ 5 Пошук нових елементів прогнозу кардіоваскулярного ризику у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування.....	140
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....	155
Висновки.....	188
Практичні рекомендації.....	191
Список використаних джерел.....	192
Додаток А Акти впровадження.....	209
Додаток Б Список публікацій.....	215
Додаток В Апробація результатів дисертації.....	218



ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

АЛТ	–	аланінамінотрансфераза
АСТ	–	аспартатамінотрансфераза
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
ІХС	–	ішемічна хвороба серця
КДО	–	кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка
КСО	–	кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка
ЛПВЩ	–	ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	–	ліпопротеїди низької щільності
ЛШ	–	лівий шлуночок
ММ	–	множинна мієлома
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
СН	–	серцева недостатність
ТЗСЛЩд	–	товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу
ТІМ	–	товщина «інтима-медіа»
ТМШПд	–	товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу
ФВ	–	фракція викиду лівого шлуночка
ХСН	–	хронічна серцева недостатність
ХЛПЗ	–	хронічні лімфопроліферативні захворювання
ЦД	–	цукровий діабет
ЧСС	–	частота серцевих скорочень
ШКФ	–	швидкість клубочкової фільтрації
AUC	–	площа під кривою (area under the curve)
COVID-19	–	коронавірусна хвороба



9444779274529187

E/A	– співвідношення швидкостей піків E і A
e'	– пік максимальної швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця
GLS	– global longitudinal strain, глобальний поздовжній стрейн
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
QOL-CS	– опитувальник якості життя пацієнтів з онкологічними захворюваннями
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
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)
sST2	– стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2
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. Множинна мієлома (ММ) є однією з найпоширеніших форм хронічних лімфопроліферативних захворювань. Ця хвороба характеризується неконтрольованим розмноженням плазматичних клітин, які виробляють імуноглобуліни типу G або A [1, 2].

Розповсюдженість множинної мієломи по світу складає 2,1 випадок на 100 000 населення, у європейських країнах і США це становить відповідно 5,2 та 4,6 випадка на 100 000 населення. За останні десять років значно зросла поширеність множинної мієломи в Україні, що асоціюють із збільшеним впливом модифікуючого зовнішнього опромінення [1]. У множинній мієломі спостерігається складне ураження органів, яке охоплює деструкцію кісток, пригнічення функції кісткового мозку та розвиток ниркової недостатності [2].

Підвищення в'язкості крові та проведення протипухлинного лікування призводять до збільшення ризику тромбоемболічних подій на 1–2%. Ризик може зростати до 25%, залежно від застосування хіміотерапевтичних та імуномодулюючих препаратів у лікуванні множинної мієломи [3]. У випадку множинної мієломи неконтрольований синтез легких ланцюгів імуноглобулінів може викликати розвиток вторинного амілоїдозу серця, що може призвести до серцевої недостатності [4].

Навіть при тому, що мієлома залишається інкурабельним захворюванням, виживаність пацієнтів в останні 15 років істотно поліпшилася завдяки використанню більш ефективних і менш токсичних лікарських препаратів [5].

Збільшення тривалості життя пацієнтів призводить до зростання важливості несприятливих подій як факторів, що впливають на погіршення прогнозу та якість життя пацієнтів. Один із можливих негативних наслідків протипухлинного лікування – це можливість розвитку серцево-судинних захворювань, які також можуть призвести до передчасної смерті виживших пацієнтів після проведеного лікування [6].



Такі ускладнення можуть виникати через безпосередній кардіотоксичний ефект протипухлинного лікування або швидкий розвиток серцево-судинних захворювань при наявності вже існуючих факторів ризику для серцево-судинної системи. Значна кількість пацієнтів після лікування множинної мієломи має віддалені наслідки лікування. Найбільш значущу позицію займають серцево-судинні події та ниркова недостатність. Дані наслідки надають значний вплив на зростання смертності у пацієнтів з повною або частковою ремісією множинної мієломи [7].

Суттєві успіхи досягнуті в лікуванні множинної мієломи, проте залишається високою частота виникнення ускладнень, що може бути пов'язано з перебігом множинної мієломи, з новітньою терапією мієломи та з наявністю коморбідної патології у пацієнтів. Впровадження в лікування множинної мієломи сучасних імуномодулюючих ліків та інгібіторів протесом суттєво покращило загальну виживаність пацієнтів, проте виникнення несприятливих подій, що спричинені лікуванням гематологічної неоплазії можуть бути лімітуючими чинниками в лікуванні множинної мієломи [6].

Серед найбільш поширених побічних ефектів хіміотерапії є порушення ритму та провідності серця, порушення скоротливої функції серця, нестабільність гемодинаміки, тромботичні ускладнення та смерть. На ризик токсичності впливає вік пацієнта, ступінь експозиції препарату, набуті хронічні захворювання, супутня комбінована терапія, а також попередні променева та хіміотерапія. Важливим кроком є визначення проявів токсичності на доклінічному етапі [5].

На сьогоднішній день недостатньо з'ясована роль маркерів у прогнозуванні кардіоваскулярних подій. Труднощі у прогнозуванні віддалених кардіоваскулярних результатів протипухлинного лікування призводять до недоліків у діагностиці серцево-судинних захворювань, таких як гіпер- або гіподіагностика, через це припиняється протипухлинне лікування, яке потенційно може зберегти життя [4].



Як наслідок, недостатній рівень визначення прогнозу виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій, які розвиваються після протипухлинного лікування множинної мієломи зумовив вектор нашого дослідження.

Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх хвороб 3 на тему: «Патогенетичні механізми взаємообтяження коморбідного перебігу деяких захворювань внутрішніх органів: клінічні, діагностичні, прогностичні аспекти та можливості оптимізації лікування» (№ 0121U112262). У межах визначеної теми дисертантом особисто виконано підбір, клінічне та лабораторне обстеження, спостереження у динаміці та лікування пацієнтів на множинну мієлому.

Мета дослідження: підвищити ефективність прогнозування несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування на підставі з'ясування особливостей структурно-функціонального стану серця, вегетативної регуляції серцевого ритму, якості життя та діагностичної значущості біологічних маркерів.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати структурно-функціональний стан серця у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування.
2. Визначити вегетативну регуляцію серцевого ритму у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування.
3. З'ясувати якість життя хворих на множинну мієлому після протипухлинної терапії за опитувальниками SF-36 та QOL-CS.
4. Дослідити зміни структурно-функціонального стану серця, вегетативної регуляції серцевого ритму, якості життя у хворих на множинну мієлому та їх взаємозв'язок з виникненням несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому протягом 12 місяців спостереження.



5. Проаналізувати зміни маркерів кардіальної механічної напруги та ризику тромбозу у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування.
6. Визначити початковий рівень виразності змін біологічних маркерів у пацієнтів з множинною мієломою після проведення протипухлинної терапії та визначити найбільш впливові фактори, які сприяють виникненню небажаних кардіоваскулярних подій протягом 12 місяців після протипухлинного лікування.

Об'єкт дослідження: множинна мієлома з несприятливими кардіоваскулярними подіями.

Предмет дослідження: комплекс клініко-анамнестичних даних, структурно-функціональний стан серця, регулювання серцевого ритму вегетативною системою, якість життя, а також біологічні показники sST2 і P-селектин взяті разом для прогнозування виникнення кардіоваскулярних подій у пацієнтів з множинною мієломою після проведення протипухлинного лікування.

Методи дослідження: Загальні клінічні методи (включаючи обстеження та огляд пацієнтів та складання клінічних карток), оцінка якості життя здійснювалась за допомогою анкет SF-36 та QOL-CS, а інструментальні методи включали двомірну, тканинну та імпульсно-хвильову ехокардіографію, тест на 6-хвилинну ходьбу, дослідження товщини комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій, включаючи показники варіабельності серцевого ритму, доплерографію сонних артерій, а також добовий моніторинг ЕКГ за Холтером для оцінки показників системної та інтракардіальної гемодинаміки та функціонального стану серця. Для визначення рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 (sST2) та P-селектину використовувалися імуноферментні методи. Крім того, застосовувалися статистичні методи, такі як параметрична та непараметрична статистика, уніваріантний аналіз (ANOVA), ROC-аналіз, мультиваріантний регресійний аналіз, метод Каплана–Мейера та log-rank тест.



Дизайн дослідження: проспективне, відкрите, когортне, контрольоване дослідження прогнозу виникнення кардіоваскулярних подій у пацієнтів на множинну мієлому після протипухлинного лікування.

Наукова новизна одержаних результатів

Отримано нові наукові дані щодо ролі маркерів кардіальної механічної напруги та ризику тромбозу у формуванні кардіоваскулярних подій у пацієнтів з множинною мієломою після проведення протипухлинного лікування. Встановлені порогові плазмові рівні маркеру кардіальної механічної напруги (sST2– 28,5 нг/мл) та маркеру ризику тромбозу (P-селектину – 67,0 нг/мл), перевищення цих рівнів пов'язане зі збільшенням ризику розвитку кардіоваскулярних подій у пацієнтів на множинну мієлому після протипухлинного лікування упродовж 12 місяців.

Доведено, що позитивна та негативна прогностична цінність sST2 (62,2% і 91,4%) перевищує прогностичний потенціал P-селектину (39,4% і 78,4%) та їх комбінації (48,2% і 86,1%) у виникненні кардіоваскулярних подій упродовж 12 місяців у хворих на ММ після протипухлинного лікування. Доведено, що позитивна та негативна прогностична цінність комбінації біологічних маркерів sST2 і P-селектину (81,8% і 92,4%) перевищує прогностичний потенціал sST2 (77,8% і 70,6%) і P-селектину (76,9% і 59,1%) у виникненні кардіоваскулярних подій упродовж 12 місяців у хворих на ММ після протипухлинного лікування та перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19), на підставі створена прогностична модель.

Уточнені наукові дані щодо патогенетичних зв'язків кардіальної механічної напруги і ризику тромбозу у хворих на ММ після протипухлинного лікування. Доведено, що після протипухлинного лікування у хворих на ММ активуються процеси кардіальної механічної напруги, що супроводжується збільшенням рівня sST2 на 57,3%; активуються процеси тромбозу, що підтверджується збільшенням рівня P-селектину на 64,1%. Взаємозв'язки між



зазначеними патогенетичними змінами підтверджують кореляції середньої сили між sST2 і P-селектином ($r=+0,48$; $p<0,05$).

Розширені знання про зміни структурно-функціонального стану серця, що пов'язані з вегетативним регулюванням серцевого ритму та якістю життя, у пацієнтів з множинною мієломою після проведення протипухлинного лікування. Встановлено, що після проведення протипухлинного лікування у пацієнтів з множинним мієломом спостерігається порушення структурно-функціонального стану серця. Це проявляється у втраті нормального регіонального скорочення та діастолічної функції лівого шлуночка, а також в зниженні варіабельності серцевого ритму через порушення обох еферентних ланок вегетативної нервової системи. Крім того, порівняно зі здоровими особами, спостерігається зниження основних показників якості життя, виявлене за допомогою опитувальників SF-36 та QOL-CS.

Практичне значення одержаних результатів

У роботі з'ясована роль sST2, P-селектину як маркерів прогнозу виникнення кардіоваскулярних подій у пацієнтів на множинну мієлому після протипухлинного лікування. Запропонована прогностична модель оцінки ризику появи серцево-судинних подій у хворих після протипухлинного лікування.

Можливі галузі застосування: Заклади практичної медицини: гематологічні, терапевтичні, кардіологічні відділення (обласних, міських, районних лікарень).

Практичні рекомендації, що базуються на основних положеннях дисертації, впроваджені в практику роботи гематологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради (м. Запоріжжя), кардіологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Перша Черкаська міська лікарня» (м. Черкаси), терапевтичного відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня №6» Запорізької міської ради (м. Запоріжжя), терапевтичного відділення Комунального некомерційного



підприємства «Міська лікарня №10» Запорізької міської ради (м. Запоріжжя), гематологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради (м. Ужгород).

Результати дослідження впроваджені у навчальний процес та наукову діяльність кафедри внутрішніх хвороб Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м. Запоріжжя).

Особистий внесок автора

Дисертаційна праця є самостійним завершеним науковим дослідженням. Автором особисто розроблено патентно-інформаційний пошук, аналіз літератури за відповідною темою, встановлено напрямок наукового дослідження, виконано підбір тематичних пацієнтів, проведено клінічне обстеження осіб контрольної групи та проведені додаткові лабораторні та інструментальні обстеження.

Автором створена комп'ютерна база даних, виконаний статистичний аналіз одержаних результатів та їх теоретичне узагальнення. Особисто автором написані всі розділи дисертаційної роботи, забезпечено їх впровадження в клінічну практику, підготовлено до друку наукові праці, виступи на конференціях.

Практичні рекомендації та висновки сформульовані разом із науковим керівником. Не виявлено запозичених ідей та розробок співавторів у публікаціях.

Автор самостійно вибрав тематичних пацієнтів та провів їх клінічне та інструментальне обстеження.

Загальноклінічні показники були визначені в лабораторії Комунального некомерційного підприємства «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради (м. Запоріжжя). Імуноферментний аналіз був проведений на базі навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медико-фармацевтичного університету за участі автора.



9444779274529187

Дисертант брав активну участь у стаціонарному та амбулаторному лікуванні пацієнтів, які були включені до дослідження, і в проведенні біохімічних досліджень.

Апробація результатів дисертації

Головні положення та результати дослідження висвітлені на XI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Міжнародні тенденції в науці та технологіях» (Варшава, 2019 рік), на XX науково-практичній конференції з міжнародною участю «Міжнародні тенденції у науці та практиці» (Варшава, 2019 рік), на 25-му конгресі Європейської асоціації гематологів (Німеччина, 2020 рік).

Публікації

Згідно з матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, з них 10 статей, серед яких 7 – у фахових наукових виданнях України (3 статті відносяться до міжнародної наукометричної бази «Web of Science»), 3 тези у матеріалах конгресів та конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота висвітлена державною мовою на 218 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел (із них кирилицею – 18, латиницею – 123), та додатків. Роботу ілюстровано 66 таблицями, 13 рисунками.



РОЗДІЛ 1

КАРДІОВАСКУЛЯРНІ ПОДІЇ ПРИ МНОЖИННІЙ МІЄЛОМІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Сучасні погляди на множинну мієлому: епідеміологія, патогенез, клінічні особливості, діагностичні аспекти.

ММ є злоякісним новоутворенням плазматичних клітин, розповсюдження якої у світі продовжує збільшуватися. Плазматичні клітини є зрілими В-клітинами, знаходяться у кістковому мозку і синтезують антитіла, які необхідні для забезпечення гуморального імунітету. ММ характеризується моноклональною проліферацією плазматичних клітин, що приводить до продукції моноклональних антитіл з враженням органів-мішеней. Враження кісткового мозку призводить до цитопенії, крихкості кісток та ниркової недостатності. Накопичення моноклональних антитіл, білка Бенс-Джонса призводить до враження нирок з розвитком ниркової недостатності, що виникає у 70% випадків. ММ активує остеокласти у кістках за допомогою ліганду нуклеарного фактору каппа-В, наслідком чого є деструкція кісток з утворенням літичних вогнищ, що може бути причиною болю у кістках, переломів, порушення мобільності, кальцинозу. Згідно з статистичними даними у світі кількість хворих на множинну мієлому досягає 160000, що складає 0.9% від всіх випадків онкологічних захворювань [8]. У цих випадках було біля 90000 чоловіків та біля 70000 жінок, що еквівалентно 2.1 випадка на 100000 населення і 1.4 на 100000 населення та відповідає епідеміологічним даним в Україні [9]. З 1990 року по 2016 рік кількість випадків ММ збільшилося на 126 [10].

В 2018 р. у світі зафіксовано 106000 смертей внаслідок ММ. В той час як кількість випадків ММ протягом останніх десятиріч зросла, смертність під цієї неоплазії знизилась внаслідок суттєвого збільшення виживання пацієнтів. На це вказує збільшення 5-річного виживання пацієнтів з 23.7% у 1976 році до 53.9% у 2016 році [11].



Вживання при ММ залежить від стадії захворювання з 74,8% 5-річного виживання при локалізованій формі захворювання і 52,8% (біля 5% від всіх випадків ММ) для системної множинної мієломи (біля 95% від всіх випадків ММ). ММ є неоплазією людей похилого і старечого віку з медіаною 69 років під час встановлення діагнозу. Біля 60% пацієнтів під час встановлення діагнозу були віком 65 років і більше, у менш ніж 15% випадків вік був менше 55 років [2].

Хоча ММ у 1.5 рази частіше зустрічається серед чоловіків в порівнянні з жінками, тютюнопаління, вживання алкоголю, ожиріння, які частіше зустрічаються серед чоловіків, не впливають дані фактори на виникнення ММ [10].

В порівнянні з американцями європейського походження ММ майже у 2 рази частіше зустрічається серед афроамериканців з розподілом серед чоловіків 16,5 на 100000 населення і 12,0 на 100000 населення. Серед афроамериканців у 3 рази більше випадків підтвердження діагнозу ММ у людей молодше 50 років, що свідчить про молодший вік початку захворювання [12].

Вживання при ММ суттєво покращилось протягом останніх десятиріч. Проте хоча деякі пацієнти мають ремісії протягом тривалого часу, прогноз при ММ залишається несприятливим.

1.2 Роль кардіоваскулярних подій в загальному виживанні хворих на множинну мієлому

Кардіоваскулярні події є розповсюдженим побічним проявом протипухлинного лікування, з'являється багато доказів, що такі події є однією з причин передчасної смерті хворих після лікування [13]. Такі ускладнення можуть виникати внаслідок прямого кардіотоксичного впливу протипухлинного лікування або внаслідок пришвидшеного розвитку серцево-судинних захворювань при існуючих кардіоваскулярних факторах ризику [14].



Останнім часом зростає зацікавленість серед дослідників до коморбідних проблем кардіології та онкогематології, багато моментів, що стосуються причини кардіоваскулярних захворювань в результаті хіміотерапії та променевої терапії, лишаються ще не вивченими. Гіпердіагностика та недостатня діагностика кардіоваскулярних подій виникає через складність у прогнозуванні віддалених кардіоваскулярних побічних ефектів. Це призводить до того, що спроби запобігти серцево-судинним подіям залишаються невдалими та інколи є причиною припинення протипухлинного лікування, що потенційно може зберегти життя [15].

Високого рівня кардіоваскулярна токсичність існує у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями в анамнезі, такими як: серцева недостатність (СН), кардіоміопатії, набуті вади серця, ішемічна хвороба серця (ІХС). Ризик підвищеного рівня щодо кардіоваскулярної токсичності існує у хворих на ММ, що мають хвороби судин, венозні тромбози, використання інгібіторів протеосом та імуномодуючих препаратів у анамнезі [16].

Кардіотоксичність протипухлинного лікування це динамічне явище, умови її появи залежать від вихідного ризику кардіоваскулярних подій та можуть змінюватись в результаті лікування. Головним є розуміння співвідношення між абсолютним ризиком кардіотоксичності та перевагами від призначеного протипухлинного лікування. Існує певна залежність ризику виникнення кардіотоксичності від застосування первинної профілактики, корегування вже наявних серцево-судинних захворювань, дози протипухлинних препаратів, ступеня тяжкості серцево-судинних ускладнень впродовж лікування, періоду після лікування [17].

Після проведеного лікування онкозахворювання, кардіоваскулярні події є причиною зниження рівня виживання і якості життя хворих. Важливо відзначити, що можливими головними причинами виникнення кардіоваскулярних подій є порушення, пов'язані з перебігом ММ, та проблеми пов'язані з лікуванням ММ. Очевидні фактори ризику, такі як



дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет можуть мати вплив на розвиток серцево- судинних подій. Наприклад, пухлинні клітини у пацієнтів хворих на ММ синтезують парапротеїн, який накопичується в ендотелії судин, міокарді що сприяє порушенню їх функції [18].

Прогресивне покращення вірогідності досягнення ремісії ММ змінило вектор досліджень з метою повної ерадикації пухлинного захворювання від інтенсифікації лікування до більш комплексної оцінки із врахуванням розвитку відстрочених несприятливих подій. Останні дослідження продемонстрували, що лікування ММ за допомогою хіміопрепаратів, з або без променевого впливу це достатньо ефективний метод із відносно низькими ризиками смерті через ММ порівняно з іншими причинами, особливо з токсичним впливом проведеного лікування [19].

Одна з причин смертності у пацієнтів після перенесеного лікування ММ це серцево-судинні захворювання [20].

Пацієнти на хронічні лімфопроліферативні захворювання (ХЛПЗ) знаходяться високому ризику виникнення ішемічної хвороби серця, це пов'язано з кардіоваскулярними факторами ризику, з кардіотоксичністю ліків та супутнім протромботичним і прозапальним станом у контексті онкологічного захворювання [21].

Вчені визначили, що пацієнти з множинною мієломою мають збільшений ризик виникнення кровотеч, гострого коронарного синдрому, а також раптової кардіальної та некардіальної смерті, особливо впродовж першого року після встановлення діагнозу [22].

Лікування ММ алкілюючими засобами (циклофосфамід), імуномодяторами (талідомід, леналідомід) та ін. сприяє виникненню розвитку гострого коронарного синдрому у поєднанні з факторами ризику, такими як швидке прогресування атеросклерозу коронарних артерій і тромбоз коронарних артерій. У лікуванні ММ застосовують променеву терапію і хіміотерапію, які можливо сприяють виникненню серцево-



судинних захворювань [23]. Зокрема, променева терапія збільшує ризик ішемічної хвороби серця, набутих вад серця, СН та перикардиту.

Серце розглядається як радіочутливий «орган ризику» при застосуванні променевої терапії. Щонайменшою повинна бути доза випромінювання, у зв'язку з відсутністю «безпечної» дози [24].

Застосування декількох препаратів може збільшити ризик кардіотоксичності, особливо при комбінуванні, особливо при наявності коморбідної патології та ризикових факторів. Відповідно до рекомендацій Американського коледжу кардіології та Американської асоціації серця, пацієнти, що отримують хіміотерапію, можуть бути класифіковані в групу А серцево-судинної недостатності [25].

Після хіміотерапії може відбуватися швидше прогресування атеросклерозу у пацієнтів [26]. Досліджено, що розвиток атеросклерозу є мультифакторним явищем, включаючи вплив хронічного запалення артерій та дисфункцію ендотелію. Початковими механізмами ендотеліальної дисфункції, які можуть прогресувати до атеросклерозу та погіршуватися при наявності дисліпідемії, тютюнопаління, цукрового діабету та артеріальної гіпертензії, є інсулінорезистентність, гіперінсулінемія та підвищення вільних жирних кислот [27].

Міокардіальна дисфункція, серцева недостатність, що мають зв'язок із кардіотоксичністю є найбільш значущими ускладненнями протипухлинного лікування у зв'язку з їх здатністю збільшувати смертність [28]. Водночас багато препаратів, що мають протипухлинну дію можуть впливати на виникнення транзиторних порушень функції серця без довготривалих наслідків.

Клінічні маркери кардіоваскулярної токсичності залежні від часу після проведеного специфічного лікування онкогематологічного захворювання. Артеріальна гіпотензія, зміни сегмента ST, подовження QT, порушення ритму та провідності серця, транзиторна дисфункція лівого шлуночка з відносно сприятливим прогнозом це все може бути гострим проявом кардіотоксичності



та виникає впродовж 48 годин. З іншого боку, підгострі прояви кардіоваскулярної токсичності можуть проявлятися у період від декількох тижнів до декількох місяців після хіміотерапії та найбільш часто характеризуються міокардитом, перикардитом як результат ураження міокардіоцитів, при цьому смертність досягає 60 [29].

Пізні або хронічні прояви кардіоваскулярної токсичності можуть виникати через місяці та роки після проведеної хіміотерапії через фіброз міоцитів та проявляються від субклінічної дисфункції шлуночків до рестриктивної або дилатаційної кардіоміопатії з перевантаженням обох шлуночків з розвитком хронічної серцевої недостатності (ХСН), раптової коронарної смерті [30].

Кардіотоксичність поняття, яке означає як зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) більше ніж на 10% до рівня, нижче ніж 50% [31]. Пізніше експерти Американського товариства ехокардіографії та Європейської асоціації кардіоваскулярних досліджень визначили кардіотоксичність як зниження фракції викиду лівого шлуночка більше ніж на 10%, що призводить до значення менше 53% [32].

Серед обмежуючих факторів у лікуванні ММ за допомогою протипухлинних ліків (антрацикліни, алкілюючі засоби, інгібітори протеасом та ін.) можуть бути порушення серцево-судинної системи.

Антрацикліни відносять до хіміотерапевтичних антибіотиків з антимітотичною активністю. Препарати даної групи збільшують безрецидивне виживання пацієнтів із ММ, тому застосовуються в більшості схем поліхіміотерапії. Проте, використання цих препаратів можуть знижувати рівень виживання хворих на ММ тому що є причиною розвитку кардіоваскулярних подій і викликають кардіотоксичність. Кардіальна дисфункція може бути з клінічними проявами або асимптомною, що пов'язана з антрацикліновим лікуванням, включно нові кардіальні симптоми, нові локальні або глобальні порушення під час візуалізації серцевої функції (при



визначені глобальної поздовжньої систолічної деформації міокарда (GLS) і ФВЛШ) і/або нові підвищення кардіальних маркерів [33].

За допомогою ехокардіографії (Ехо-КГ) до лікування антрациклінами оцінюється функція серця з визначенням ФВЛШ і GLS [34] та через рік після лікування (клас рекомендацій I, рівень доказовості B) [35]. Пацієнтам з високим ризиком рекомендовано кожні 2 курси протипухлинного лікування, а також через 3 місяці після їх закінчення (клас рекомендацій I, рівень доказовості C) проводити Ехо-КГ [36]. При досягненні кумулятивної дози доксорубіцину 250 мг/м^2 або у еквівалентній дозі для інших антрациклінів пацієнтам з низьким ризиком (клас рекомендацій IIb, рівень доказовості C) пацієнтам з помірним ризиком (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості C) може бути призначена додаткова Ехо-КГ [37].

Дозозалежною є така антрациклін-індукована кардіотоксичність [33]. Вплив високих доз антрациклінів на розвиток ХСН достатньо вивчене явище. У пацієнтів в старшому віці на онкологічні захворювання виявлено експоненційне збільшення випадків ХСН у разі перевищення дози $450\text{-}550 \text{ мг/м}^2$ [38]. Наступні дослідження продемонстрували, що кумулятивні дози $250\text{-}300 \text{ мг/м}^2$ пов'язані з ризиком кардіоваскулярних подій меншого рівня, незважаючи, що існує індивідуальна варіабельність у чутливості серед пацієнтів різних груп. Зокрема дози менші 45 мг/м^2 у певних пацієнтів можуть викликати кардіальні ефекти через 5 років після застосування антрациклінів. Така різноманітність дозозалежної відповіді дозволяє сформулювати висновок, що не існує абсолютно безпечної дози антрациклінів. Тому впровадження індивідуального профілактичного лікування повинно включати стратифікацію пацієнтів в залежності від рівня ризику антрациклін-індукованої токсичності [33].

Рівень частоти випадків ХСН при лікуванні епірубіцином становить 0,7% при досягненні кумулятивної дози 660 мг/м^2 [39]. Використання доксорубіцину порівняно з епірубіцином призводить до розвитку серцево-судинної недостатності у 3-4% випадків після досягнення загальної дози



9444779274539187

450 мг/м² та у 18% випадків після досягнення загальної дози 700 мг/м². Симптоми серцевої недостатності розвиваються протягом 9-12 днів після початку хіміотерапевтичного лікування, досягають свого піку в період від 1 до 3 місяців після останньої дози. Проте, у випадках, що виникають рідко, такі симптоми можуть з'явитися і після 20 років [14].

Інгібітори протеасом. В лікуванні ММ застосовується комбінована терапія препаратами різних груп, які можуть бути причиною серйозних кардіоваскулярних подій [40]. Представники групи інгібіторів протеасом можуть викликати артеріальну гіпертензію, СН [41], гострий коронарний синдром [42], аритмії, легеневу гіпертензію [43], венозні тромбоемболії [44]. СН при ММ може бути проявом амілоїдозу серця, або побічною дією інгібіторів протеасом, а саме карфілзомібу. Зокрема, лікування карфілзомібом у 23% пацієнтів завершується дисфункцією лівого шлуночка, у 7,2% – вперше діагностованою СН [45]. Механізм кардіотоксичного впливу інгібіторів протеасом полягає у оксидативному стресі міоцитів та ендотеліальній дисфункції [46]. Загальновідома схема контролю пацієнтів, які отримують лікування препаратами з групи інгібітори протеасом, передбачає візити кожні 3-6 місяців з виконанням ЕКГ та подальшим визначенням вмісту натрійуретичних пептидів та тропонінів в плазмі [42]. Хворі на ММ мають збільшений ризик тромбозів через фактори, пов'язані з комбінованим застосуванням імуномодулюючих ліків та інгібіторів протеасом, мієломою [47]. В дослідженні під назвою ASPIRE пацієнти, що отримували лікування комбінацією дексаметазону, карфілзомібу, леналідоміду і мали значний ризик венозних тромбоемболій в порівнянні з пацієнтами, які отримували лише леналідомід та дексаметазон [48]. Застосування препаратів бортезоміб і карфілзоміб, що успішно використовуються для терапії множинної мієломи, може призводити до виникнення дисфункцій міокарда. За розкладання із порушеною структурою протеїнів відповідають протеасоми, а також виконують важливу підтримувальну функцію у кардіоміоцитах. Випадки серцевої недостатності стають менш поширеними (до 4%) після використання



бортезомібу відносно карфілзомібом. Однак частота цих випадків зростає при комбінуванні з глюкокортикоїдами [49].

Застосування високих доз алкілюючих препаратів, таких як іфосфамід і циклофосфамід, може бути причиною гідроперикарду, тампонади, СН та аритмій, які становлять загрозу життю. Використання алкалоїдів може супроводжуватися розвитком тяжких аритмій [50].

Отже, визначення пацієнтів із збільшеним ризиком кардіотоксичності включає аналіз кардіоваскулярних факторів ризику, оцінку існуючих серцевих захворювань та врахування попереднього протипухлинного лікування. Обмежена кількість досліджень свідчить про загальний ризик у різних групах пацієнтів з онкологічними захворюваннями [51].

Збільшення ризику появи серцево-судинних подій після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) добре задокументовано. Ідентифіковані випадки виникнення ішемічних пошкоджень, міокардиту, дисфункції шлуночків. Навіть у пацієнтів без суттєвих кардіальних симптомів зафіксовані субклінічні кардіальні зміни. Серед більш ніж 150000 осіб ризику ішемічної та неішемічної кардіоміопатії був вище при наявності позитивного тесту на SARS-CoV-2 в порівнянні з неінфікованими особами [52].

Серцево-судинні наслідки після інфекції SARS-CoV-2 можуть бути пов'язані з провокуванням вже існуючих станів, персистуючим запаленням, або виникають як результат пошкодження протягом гострої інфекції. Наприклад, міокардіальний фіброз виявляли через місяці після госпіталізації, пов'язаної з маніфестною формою коронавірусної хвороби (COVID-19), що може бути наслідком міокардиту або міокардіального пошкодження внаслідок гострого захворювання [53]. В свою чергу, міокардіальний фіброз може бути причиною аритмій [54] та серцевої недостатності [55].

Вірогідними механізмами міокардіального пошкодження та дисфункції мікросудин при маніфестній формі коронавірусної хвороби (COVID-19) вважають безпосереднє пошкодження вірусом SARS-COV-2 міокарду,



загальне запалення, цитокиновий шторм, гіперкоагуляційний стан [56]. Гіперкоагуляція, індукована SARS-COV-2, сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції, розриву холестеринової бляшки, збільшенню ризику виникнення інфаркту міокарда і тромбозу коронарних судин [57].

В декількох дослідження продемонстровано статистично значуще зниження фракції викиду лівого шлуночка після маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) [58]. Є докази, які вказують на дисфункцію правого шлуночка після гострої інфекції COVID-19 [59].

В дослідженні Ingul С.В. [55] оцінювали функцію серця через 3-4 місяці після коронавірусної інфекції (COVID-19). У 27% пацієнтів зафіксовано аритмії, з них у 18% – шлуночкові екстрасистолії [60]. Після коронавірусної інфекції спостерігали погіршення повздожнього стрейна, зниження екскурсії кільця трикуспідального клапану. Petersen E.L. зі співавторами [60] визначили подовження інтервалу QT, зниження скорочувальної функції лівого та правого шлуночків, завищені значення біологічних маркерів hs-cTnI, NT-proBNP.

Kotecha зі співавторами [61] дослідила 148 пацієнтів з SARS-CoV-2 інфекцією, які мали підвищення рівнів тропонінів. Тропонін Т продемонстрував предикторні властивості відновлення функції серця після епізодів гострого пошкодження при маніфестній формі коронавірусної хвороби [62].

У пацієнтів з тяжкою коронавірусною інфекцією підвищення рівнів IL-6, IL-1 β і CRP може бути пов'язаним з активацією адаптаційного ремоделювання серця, фібриляцією передсердь, ендотеліальною дисфункцією [63].

Велика концентрація sST2 в крові може впливати на антигіпертрофічну та антиапоптотичну роль системи IL-33/ST2L в серці, що забезпечує ремоделювання міокарду за участі IL-6 і TNF α та погіршення прогнозу пацієнтів після інфекції COVID-19. Аналіз циркуюючих рівнів sST2 в крові та кардіальної експресії генів IL-33 і ST2 у пацієнтів після коронавірусної інфекції вказує на залучення цих речовин в патогенез захворювання і



прогностичний потенціал біомаркеру sST2 для пацієнтів, інфікованих SARS-CoV2. Нещодавно Zeng Z зі співавторами дослідили роль sST2 при коронавірусній хворобі та визначили, що моніторинг sST2 в плазмі крові може бути корисним для раннього скринінгу запального статусу при тяжкій коронавірусній хворобі [64, 65].

P-селектин, як молекула адгезії на поверхні активованої ендотеліальної клітини, має сильний зв'язок з венозною тромбоемолією в незалежності від тяжкості захворювання. Це вказує на важливість ендотеліальної активації в механізмі венозної тромбоемболії при коронавірусній хворобі (COVID-19) [66].

Таким чином, визначені докази потенціалу кардіоваскулярних ускладнень та запропоновані вірогідні механізми пошкодження серця після епізоду гострої коронавірусної хвороби (COVID-19). Хоча деякі результати вказують на поліпшення функції міокарду з часом, невизначеність прогнозу для цієї когорти пацієнтів вимагає проведення подальших досліджень.

1.3 Біологічні маркери кардіоваскулярного ризику у хворих на множинну мієлому

Стратифікація ризику появи серцево-судинних подій у хворих на ММ дозволяє призначати індивідуалізоване оптимальне протипухлинне лікування, що підвищує його ефективність та покращує виживання. Визначення ризику є складним завданням і включає оцінку класичних факторів ризику кардіоваскулярних подій, наявність вже існуючих кардіоваскулярних захворювань, стадію ММ та протипухлинного лікування. Персоналізовано для пацієнтів, що мають онкологічну патологію розроблені засоби визначення рівня ризику серцево-судинних ускладнень залежно від низького, помірного, високого та дуже високого ризику ускладнень [34].

Оптимальним часом задля визначення оптимальної стратегії попередження кардіоваскулярних подій є час встановлення діагнозу до того, як розпочнеться протипухлинного лікування [67]. Базова оцінка серцево-



судинних факторів ризику включає уже наявні захворювання кардіоваскулярної системи (гіпертензивна хвороба серця з гіпертрофією лівого шлуночка, ХСН, ішемічна хвороба серця, асимптомна дисфункція лівого шлуночка, кардіоміопатія, суттєві кардіальні аритмії та ін.), попереднє кардіотоксичне лікування [68], демографічні фактори ризику (вік більше 65 років для антрациклінів, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія), фактори стилю життя (гіподинамія, тютюнопаління, зловживання алкоголем, ожиріння). Метаболічні розлади, які виникають після протипухлинного лікування відносять до несприятливих факторів прогнозу [69].

Оцінку традиційних факторів ризику серцево-судинних захворювань з використанням шкал SCORE2 і SCORE2-OP рекомендовано проводити пацієнтам на онкологічні захворювання віком більше 40 років (клас рекомендацій I, рівень доказовості B) [70]. Більш детальні дослідження кардіоваскулярної системи (ехо-КГ, магнітно-резонансна томографія, коронарна комп'ютерна томографія) можуть рекомендуватись при наявності кардіоваскулярної дисфункції на момент встановлення діагнозу ХЛПЗ для оцінювання ризику.

Підбір кардіологічних тестів (візуалізаційні методики, ЕКГ, біомаркери) повинен бути індивідуалізований на підставі кардіоваскулярного ризику і планованого протипухлинного лікування. Невелика кількість досліджень направлена на пошук шкал факторів ризику для хворих, що мають онкологічне захворювання [71]. Ні одна з запропонованих шкал факторів ризику не продемонструвала свою валідність у проспективних дослідженнях. Через це на індивідуальному рівні домінуюча роль припадає на клінічну оцінку ризику, що включає анамнез пацієнта і дослідження функціонального показників стану серця. Деякі чинники, такі як велика доза чи кумулятивна доза препарату, можуть підвищити ризик виникнення кардіоваскулярних подій після проведення хіміотерапії [37].



На основі аналізу медичних документів дванадцяти європейських центрів з 1273 пацієнтами вдалося визначити фактори ризику виникнення антрациклін-індукованої кардіоміопатії. Серед них у лікувальних схемах виявлено дози антрацикліну, наявність блеоміцину і вінкристину, а також історію променевої терапії. Артеріальна гіпертензія це фактор ризику серцево-судинних подій при використанні таких лікарських препаратів, як антрацикліни [72]. У випадку, коли вік пацієнтів старше за 60 років, такі пацієнти мають у 4 рази вищий ризик розвитку ХСН порівнюючи з пацієнтами вікової категорії 39 років та молодші.

Враховуючи той факт, що досить часто у пацієнтів з ММ після лікування виникають кардіоваскулярні події важливим напрямком є порушення функції кардіоваскулярної системи і виявлення прогностичних факторів розвинення клінічних проявів. Високочутливим та специфічним, неінвазивним та доступним має бути моніторинг таких пацієнтів [73]. Методикою вибору для підтвердження міокардіальної дисфункції є Ехо-КГ, як до, так і впродовж та після лікування з протипухлинними препаратами (клас рекомендацій I, рівень доказовості C) [74].

Пацієнтам на ділянку серця перед променевою терапією, яким попередньо встановлено кардіоваскулярне захворюванням рекомендовано проведення Ехо-КГ (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості C). У всіх інцидентах проводиться Ехо-КГ впродовж лікування кардіотоксичними препаратами при виникненні нових кардіальних симптомів. Послаблення фракції викиду лівого шлуночка понад 10% або при зниженні нижче нижнього порогу нормальних значень підтверджуються дисфункціональні зміни міокарда, що мають зв'язок з протипухлинним лікуванням [75]. Дані зміни необхідно підтверджувати за допомогою повторного дослідження серця через 2-3 тижні після початку хіміотерапевтичного лікування.

З метою стратифікації ризику до протипухлинної терапії з використанням трансторакальної Ехо-КГ фіксуються кількісні показники функції правого шлуночка та лівого шлуночка, дилатацію камер серця,



порушення локальної скоротливої функції, наявність вади серця, гіпертрофію лівого шлуночка, діастолічну функцію, тиск в легеневій артерії, рідини в перикарді [76]. Надається перевага тривимірній Ехо-КГ при оцінці ФВЛШ і об'ємів серцевих камер (клас рекомендацій I, рівень доказовості B) [77]. При недоступності метода оцінку ФВЛШ проводять за допомогою методу Сімпсона при двомірному зображенні [78].

З метою стратифікації ризику кардіотоксичності рекомендовано перед початком протипухлинного лікування ММ під час трансторакальної Ехо-КГ для всіх пацієнтів визначення таких показників: ФВЛШ і глобального поздовжнього стрейну [79]. Зниження показника ФВЛШ нижче 50% є фактором ризику кардіотоксичності при багатьох видах протипухлинного лікування, особливо це стосується антрациклінів [26]. Однак, нормальна ФВЛШ не виключає кардіотоксичності, тому з метою визначення передчасної систолічної дисфункції застосовується GLS, особливо у пацієнтів з високим ризиком та помірним [80]. Рекомендовано визначати показник у серійних дослідженнях у зв'язку з варіабельністю вимірювання оцінки GLS.

Зниження показника GLS на 15% є предиктором зниження ФВЛШ (клас рекомендацій I, рівень доказовості C) [81, 82]. Велика кількість досліджень демонструє, що деформація міокарда варіювалась перед зниженням ФВЛШ, і подібні зміни визначались протягом протипухлинного лікування [83, 84]. Як маркер ранньої субклінічної дисфункції лівого шлуночка [85] і асимптомної кардіотоксичності [86] розцінюється відносно зниження GLS. Можливо ідентифікувати пацієнтів з ризиком кардіотоксичності за допомогою глобального циркулярного стрейну, проте у зв'язку з слабкішими прогностичними властивостями даний показник не рекомендовано оцінювати у повсякденній практиці [87].

Інші ехокардіографічні методики включають контрастну Ехо-КГ, яка рекомендована пацієнтам, що мають субоптимальні значення при Ехо-КГ з метою покращення візуалізації межі ендокарду лівого шлуночка. Стрес-Ехо-КГ може бути корисним для виявлення \ високого ризику ішемічної хвороби



серця у хворих [33]. Недоліками Ехо-КГ є: складність відтворюваності результатів при повторних дослідженнях, зв'язок з якістю зображення та з досвідом лікаря [88]. Важливо брати до уваги та розглядати, що об'єми камер серця, фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) та деформація об'єму стінки лівого шлуночка (GLS) можуть бути змінені внаслідок внутрішньовенних інфузій великого об'єму, втрати рідини через блювоту чи діарею, а також змін артеріального тиску і частоти серцевих скорочень.

Магнітно-резонансну томографію (МРТ) рекомендовано використовувати для пацієнтів при недоступній Ехо-КГ та для пацієнтів з недостатнім ультразвуковим вікном (клас рекомендацій Іа, рівень доказовості С) [89]. Існує ряд переваг МРТ порівняно з Ехо-КГ. Передусім, це означає більш точний аналіз функції лівого шлуночка, що не залежить від якості ультразвукового вікна та геометрії шлуночків. Порівнюючи отримані результати з двомірною Ехо-КГ, спостерігається краща відтворюваність. Для встановлення причин дисфункції лівого шлуночка та аналізу функції обох шлуночків застосовується МРТ [90]. МРТ щодо порушення функції лівого шлуночка має прогностичне значення та сприяє оцінці перикарда, визначенню маси міокарда, виявленню фіброзу міокарда та може. Може бути виявлено за допомогою комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної томографії субклінічний атеросклероз коронарних артерій [91].

Електрокардіографія (ЕКГ) це доступний метод, який може мати важливу інформацію щодо наявності серцево-судинної патології. ЕКГ застосовується при можливому використанні ліків, які впливають на інтервал QT, подовжують його (антигістамінні препарати, антиаритмічні ліки, антибактеріальні препарати, антидепресанти, антиеметики, опіоїди, петльові діуретики, антипсихотики) під час протипухлинного лікування (рівень доказовості ІС) [92].

Після використання специфічного лікування неопластичних утворень, у тому числі ММ, в 11-29% пацієнтів виникають аритмічні порушення, найчастіше це синусова тахікардія [93]. Відомий факт, що хіміотерапевтичне



лікування, особливо з використанням антрациклінів, може зменшувати вольтаж QRS, змінювати інтервал ST та впливати на зубець T, подовжувати інтервал QT. Збільшений ризик шлуночкової тахіаритмії асоціюється саме з подовженням інтервалу QT. Варто відзначити, що при протипухлинному лікуванні шлуночкові аритмії не є частими подіями, проте ризик їх виникнення може збільшуватися при наявності коморбідної кардіоваскулярної патології [94]. У пацієнтів присутність AV-блокади зв'язують з передсердними аритміями під час проведення аутологічної трансплантації стовбурових клітин. Недоліками електрокардіографії є недостатня специфічність отриманих результатів, тому даний, досить розповсюджений діагностичний метод повинен застосовуватися у поєднанні з іншими методами для прогнозу кардіоваскулярних подій. [95].

В літературі досить обмежені дані про застосування біомаркерів з метою стратифікації ризику виникнення серцево-судинних подій до початку протипухлинної терапії, а більшість рекомендацій базуються на експертних висновках [34].

Оскільки препарати хіміотерапії порушують цілісність клітинних мембран, разом з кардіоміоцитами, може відбуватися вивільнення біологічно активних речовин. Ці речовини використовуються для визначення наявності та розповсюдження ураження міокарда, а саме лактатдегідрогеназа, креатинфосфокіназа та кардіальні тропоніни (сTn) [96]. Деякі кардіальні маркери використовуються для встановлення діагнозу та прогнозу пацієнтів після проходження лікування неоплазій з кардіоваскулярними подіями.

В останніх директивах для розширення кардіоваскулярних патологій у пацієнтів, яким планується призначення конкретних препаратів, таких як антрацикліни, інгібітори протеасом, CAR-T терапія, встановлюють кардіальні біомаркери плазми : мозковий NP (BNP) і його пептид (NT-proBNP), кардіальні тропоніни I (сTnI) і T (сTnT), а також натрійуретичні пептиди (NP) [97]. При призначенні антрациклінів до початку лікування (клас рекомендацій Іа, рівень доказовості С), у пацієнтів низького та середнього ризику,



рекомендується проводити визначення BNP і сTn. У високоризикових пацієнтів рекомендується проводити визначення перед циклом терапії, а також після 3 та 12 місяців завершення останнього курсу (клас рекомендацій I, рівень доказовості B) [98].

Деякі дослідження показують, що збільшення вмісту сTnT до початку лікування у пацієнтів, які мають потребу в антрацикліновому лікуванні, свідчить про наявний ризик розвитку кардіотоксичності [99]. Проте більшість публікацій не відзначають прогностичних властивостей базового сTn, вірогідно через недостатню когорту пацієнтів з кардіоваскулярними захворюваннями і факторами ризику в даних дослідженнях [98].

Стратифікація кардіоваскулярного ризику можлива за біомаркером BNP. Декілька досліджень вказує на роль визначення перед лікуванням ризику кардіотоксичності за BNP [100]. Натрійуретичні пептиди є стандартними біомаркерами для оцінки кардіотоксичності протипухлинного лікування (клас рекомендацій 1, рівень доказовості C). У пацієнтів з ММ предикторним маркером може бути BNP у виникненні серцево-судинних побічних подій. До початку лікування карфілзомібом 109 пацієнтів з рецидивом ММ, маркери BNP і NT-proBNP зв'язані з виникненням кардіоваскулярних подій. Як наслідок, перед початком лікування інгібітором протеасом рекомендовано визначення NP у пацієнтів високого ризику (клас рекомендацій I, рівень доказовості C) і, можливо, пацієнтів середнього і низького ризику (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості C). Пацієнтам, до початку лікування та після кожного курсу впродовж перших 6 курсів яким планується призначення лікарських препаратів карфілзомібу та бортезомібу, рекомендовано аналізувати рівень NP (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості B) [42].

Підвищення рівня високочутливого сTnT (hs-cTnT) та NT-proBNP перед початком протипухлинного лікування пов'язано з загальною летальністю, свідчачи про потенційне субклінічне ураження міокарду. Така ситуація може виникати у зв'язку із прогресією захворювання [101]. Проте у понад 850 пацієнтів, що отримували протипухлинне лікування, виявлене на початку



збільшення рівнів cTn і NT-proBNP не було пов'язане з розвитком тяжкої кардіальної токсичності, що зазначено в реєстрі CARDIOTOX [102].

Перед початком протипухлинного лікування при оцінці ризику кардіотоксичності виникає інтерес до інших сучасних біомаркерів, а саме: мієлопероксидаза, галектин-3, фактори росту, С-реактивний протеїн, метаболіти оксиду азоту та ін. [103]. Але на сьогоднішній день відсутні докази цілком можливої користі в проведенні регулярного визначення даних біомаркерів, що демонструє необхідність планування нових досліджень.

cTnT використовується для виявлення ушкодження міокардіоцитів і тепер використовується для діагностики та прогнозу ішемії міокарда. cTnI є показником міокардіального ураження у дорослих, що лікувались антрациклінами [104]. Пацієнти мають збільшений ризик виникнення кардіоваскулярних подій з продовженою елевацією cTnI. Було запропоновано визначати рівень високочутливого cTnI після кожного етапу хіміотерапії, але виявлено, що протягом тривалого періоду після завершення хіміотерапії така стратегія не призвела до поліпшення їх ходу чи попередженню кардіоваскулярним подіям.

Існують певні розбіжності у рівнях cTn і NP в залежності від лабораторій та можуть залежати від багатьох факторів, в тому числі стать, вік, ожиріння, функціональний стан нирок, інфекційні хвороби, супутні захворювання, такі як фібриляція передсердь, тромбоемболія легеневої артерії, або рівень гепаринування плазми чи сироватки [98].

Є дані, що були спроби щодо застосування комбінації маркерів. Зокрема, збільшення рівня кардіотропного тропоніну T (cTnT) та NT-pro-BNP після завершення хіміотерапії впродовж 90 днів поєднують з розладом функції лівого шлуночка [105]. cTn та натрійуретичні пептиди, можуть розглядатися як доповнення для посилення порівнянності результатів. Проте досить складно визначити субклінічні зміни серцево-судинної системи, які могли б мати вплив на вибір кардіопротекторного лікування. Існують обмеження у даних біомаркерів. В першу чергу, cTnT присутній в м'язах скелету, за



винятком міоцитів, і, отже, може не надавати прямих показників ураження міокарда. Також, не визначений оптимальний час щодо оцінки рівня біомаркерів. Перспективним є вивчення значення кардіальних біомаркерів у моніторингу пацієнтів, що знаходяться в групі високого ризику кардіоваскулярних патологій, особливо при використанні діагностичних методів візуалізації [106]. Необхідно зауважити, що для пацієнтів на ММ загальноприйняті референтні значення показників, конкретні значення, при яких концентрації серцево-судинних біомаркерів розділяються, не визначені.

Стимулюючий фактор росту, який проявляється через експресію гену 2 (sST2), є маркером кардіальної механічної напруги. Порушення регуляції гену ST2 як відповідь при міокардіальному стресі і фіброзі приводить до підвищення показників sST2 [107].

У декількох дослідженнях визначено взаємозв'язок sST-2 з кардіотоксичністю [108]. Визначено підвищення показників sST-2 після хіміотерапії з включенням антрациклінів [109]. Крім того, через 6 місяців після завершення хіміотерапії рівень sST-2 мав негативну кореляцію з ФВЛШ і розглядався у якості незалежного предиктору зниження ФВЛШ [110]. У пацієнтів через 3 роки після застосування променевого лікування підвищення sST-2 асоціювалося з погіршенням показників GLS і ФВЛШ [107]. Наші дослідження, що проводились попередньо [111] вказують на існуючий кореляційний зв'язок між виникненням серцево-судинних подій і біомаркерами, такими як: стимулюючий фактор росту, який проявляється через експресію гену 2, Р-селектин у хворих на ММ.

Відомий факт, що у формуванні серцево-судинних подій важливу роль у патогенезі відіграють процеси фіброгенезу, ангиогенезу та запалення [112]. Галектин-3, новий біомаркер був представлений для прогнозу несприятливих подій і затверджений для використання в поєднанні з клінічними даними Агентством з продуктів та лікарських засобів США [113]. Розвиток СН асоціюється зі збільшенням рівня галектину-3. Збільшення цього показника також пов'язане з погіршенням прогнозу щодо летальних випадків та



повторних госпіталізацій [114]. Властивості галектину-3 щодо прогнозування ХСН були окреслені в рамках дослідження Dirk J. Lok зі співавт. [115]. Отримані результати показали, що ті пацієнти, що мали знижений кінцево-діастолічний об'єму лівого шлуночка, демонструють менші значення галектину-3. Існує кореляційний зв'язок між рівнем галектину-3 та збільшенням летальності на довгий термін. Ще три групи дослідження щодо галектину-3 (PRIDE, COACH, UMD N-23258) демонструють суттєві незалежні можливості передбачення щодо ХСН та госпіталізацій, пов'язаних із серцево-судинною недостатністю [116]. Цей біомаркер указує на прогресування серцево-судинного захворювання. Дослідження CORONA продемонструвало, що при збільшенні значення галектину-3 через 3 місяці від базового рівня суттєво погіршувався прогноз смерті внаслідок усіх причин, госпіталізацій та ХСН. Виявлені результати не залежать від віку, статі, наявності цукрового діабету, функції лівого шлуночка (ФВЛШ) та рівня NT-pro-BNP, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). [117]. Крім того, у мета-аналізі Chen A. зі співавт., де було проаналізовано результати 9 досліджень, зазначено, що збільшення показника галектину-3 на 1% асоціюється зі збільшенням ризику смерті внаслідок усіх причин на 28% [118].

Рівень галектину-3 пов'язаний зі збільшеним ризиком розвитку серцевої недостатності у здорових осіб і в пацієнтів, які перехворіли на гострий інфаркт міокарда зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка [119]. Підвищений рівень галектину-3 вказує на менш сприятливий прогноз щодо виживання у випадку різноманітних онкологічних захворювань, таких як лейкемія та лімфома [120]. У деяких дослідженнях повідомлялось про зниження прогностичної цінності галектину-3 при зміні функціонального стану нирок та рівень BNP [121].

P-селектин є трансмембранним протеїном в мегакаріоцитах і ендотеліальних клітинах, знаходиться у альфа-гранулах тромбоцитів і у тільцях Weibel-Palade ендотеліоцитів [122]. При стимуляції P-селектин швидко мобілізується біля поверхні клітини та вивільнюється, після чого може



зв'язуватися зі своїм лігандом (P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1)), який представлений на більшості лейкоцитів. P-селектин також зв'язується з тромбоцитарним глікопротіном Gp1b, що прискорює залучення лейкоцитів і тромбоцитів в процес адгезії. Також P-селектин є тригером вивільнення прокоагулянтних мікрочасток та вивільнює тканинний фактор експресії на моноцитах [123]. Ці обидва механізми сприяють тромбоутворенню. Експресія P-селектину на тромбоцитах стабілізує взаємодію глікопротеїнів Пв/Ша з фібриногеном, що сприяє формуванню великих тромбоцитарних агрегатів [124]. У декількох дослідженнях розчинна форма P-селектину була запропонована як біомаркер венозної тромбоемболії. Розчинний P-селектин ідентифікований як біомаркер ризику тромбозу при онкологічних захворюваннях [125], онкогематологічних захворюваннях [126].

На сьогоднішній день відсутня доведена стратегія диференціації між зворотними і незворотними змінами функції серця після протипухлинного лікування у хворих з ММ. Однак підвищення рівня показників кардіальних біомаркерів може слугувати методом ідентифікації пацієнтів, які мають ризик виникнення серцево-судинних подій протягом тривалого періоду після лікування множинної мієломи.

Отже, прогнозовані дані щодо виникнення кардіоваскулярних подій після лікування множинної мієломи залишаються несприятливими. Для виявлення ранніх ознак та оцінки ризику виникнення серцево-судинних подій під час протипухлинного лікування рекомендується проведення клінічного моніторингу, визначення рівня біомаркерів та використання методів візуалізації для диференціації ризику кардіальної токсичності. Шляхом до покращення оцінки ризику виникнення серцево-судинних подій при ММ може бути визначення нових біомаркерів та їх комбінацій.

На сьогоднішній день відсутня достатня кількість доказів щодо доцільності рутинного визначення даних біомаркерів. Така ситуація демонструє необхідність нових досліджень.



РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Участь у дослідженні взяло 125 учасників, з них 107 були хворими на множинну мієлому та група контролю з 18 практично здорових осіб, які пройшли стаціонарне обстеження та лікування з досягненням ремісії в гематологічному відділенні або звертались за амбулаторною допомогою в поліклініку КНП "Запорізька обласна клінічна лікарня" ЗОР.

Критерії включення хворих на ММ в дослідження:

- документована ММ згідно з національними та міжнародними рекомендаціями [127];
- стан пацієнта відповідно до ECOG на рівні 2 та менше;
- досягнення часткової або повної відповіді на лікування ММ після проведеної хіміотерапії, що свідчить про часткову або повну ремісію та дозволяє припинити активну терапію [128];
- відсутність серцево-судинних подій протягом хіміотерапевтичного лікування та 4 тижнів після закінчення хіміотерапії;
- письмова згода на участь у даному дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- прогресування ММ;
- артеріальна гіпертензія без ефективного контролю;
- фракція викиду менше 50% на момент включення в дослідження, наявність гострої та хронічної серцевої недостатності;
- симптоми ішемічної хвороби серця, зокрема виявлені під час тесту з ходьби протягом 6 хвилин на момент включення в дослідження;
- інфаркт міокарда, що стався перед включенням в дослідження;
- перенесений інсульт, що стався перед включенням в дослідження;



- травма головного мозку протягом трьох місяців до включення в дослідження; фібриляція або тріпотіння передсердь;
- сино-аурикулярна або атріовентрикулярна блокада серця другого або третього ступеню;
- захворювання печінки та нирок важкого ступеню, декомпенсований цукровий діабет, інші онкологічні захворювання;
- виконана раніше трансплантація органів;
- наявність гострих інфекційних захворювань на момент включення в дослідження ВІЛ-інфекція;
- активне порушення кровообігу в мозку;
- 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;
- психічні захворювання та інші будь-які стани, які можуть обмежувати здатність хворого розуміти зміст інформованої згоди;
- вагітність або лактація;
- відсутність пацієнта на черговому візиті;
- відмова пацієнта від участі в дослідженні з будь-якої причини.

Клінічні точки дослідження:

- смерть внаслідок кардіоваскулярної причини;
- аритмії, що потребували медикаментозного лікування;
- гострий коронарний синдром;
- інсульт головного мозку;
- тромбоз глибоких вен;
- тромбоемболія легеневої артерії;
- декомпенсація ХСН;
- госпіталізація через проблему з серцево-судинною системою.

Опрацьований та проведений аналіз обставин та причин кардіоваскулярних інцидентів та ситуацій, що призвели до смертельного



випадку, з використанням інформації, отриманої в ході взаємодії із пацієнтами, їхніми родичами та шляхом огляду медичної документації (амбулаторної та стаціонарної історії хвороби, витягу з історії хвороби під час госпіталізації, протоколу патологоанатомічного дослідження).

Дані обстеження 12 пацієнтів були виключені з подальшого аналізу, враховуючи встановлені критерії включення/виключення (див. таблицю 2.1).

Таблиця 2.1 – Причини виключення хворих із дослідження

Причини виключення	Частота зустрічаємості	
	N	%
Небажання лікуватися	1	8,3
Прогресування ММ	4	33,3
Серйозні супутні соматичні стани.		
- інсульт	1	8,3
- хронічна хвороба нирок IV-V ст.	5	41,7
- вторинні новоутворення	1	8,3
Загальна кількість	12	100

Участь у дослідженні взяло 125 учасників, з них 107 були хворими на множинну мієлому та група контролю з 18 практично здорових осіб, які пройшли стаціонарне обстеження та лікування з досягненням ремісії в гематологічному відділенні або звертались за амбулаторною допомогою в поліклініку КНП "Запорізька обласна клінічна лікарня" ЗОР.

Дизайн дослідження (див. рис. 2.1) отримав погодження Комісії з біоетики при Запорізькому державному медичному університеті з висновком про відповідність вимогам морально-етичних стандартів біоетики, відповідно до правил GCP-ICH, Гельсінської декларації прав людини (1964 р.), документи Ради Європи, що стосуються захисту прав і гідності людини в контексті використання досягнень біології та медицини, включаючи Конвенцію про права людини і біомедицину та її Додатковий протокол щодо біомедичних досліджень, а також відповідне законодавство України.

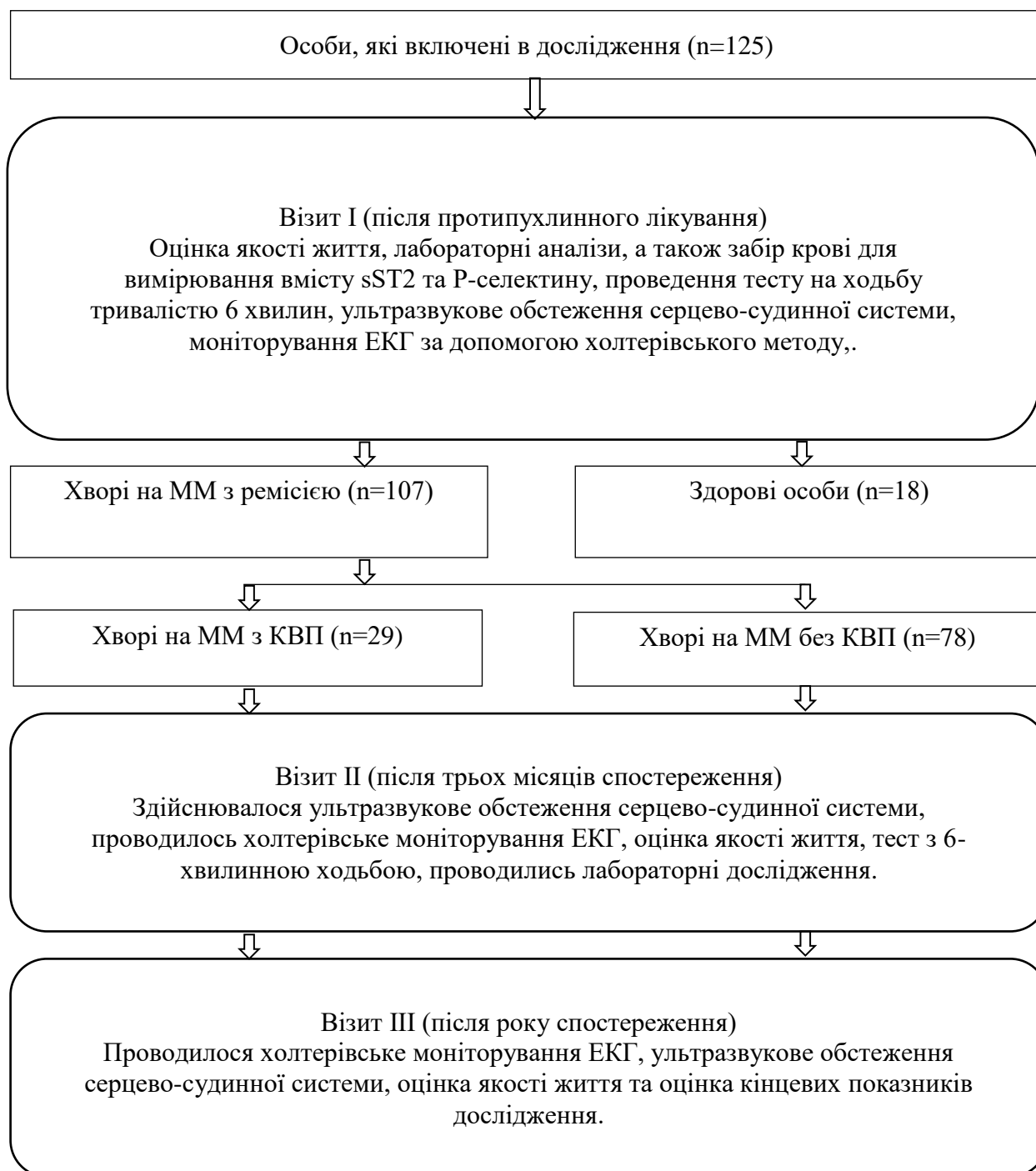


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження.

Контрольна група включала в себе здорових учасників, які були подібні за віком, гендерними характеристиками та основними факторами кардіоваскулярного ризику до пацієнтів, що перебували під спостереженням після того, як досягли відповіді на лікування множинної мієломи (табл. 2.2).



944477927459187

Таблиця 2.2 – Кількісна характеристика обстежених осіб у процесі дослідження

Групи обстежених осіб	Усього обстежених осіб	
	n	%
Усього	125	100
Здорові особи	18	14,4
Хворі на ММ в ремісії	107	85,6

Осіб, що включені у дослідження було обстежено (табл. 2.3) під час першого візиту при включенні в дослідження (візит I), через 3 місяці спостереження (візит II) та через 12 місяців спостереження (візит III).

Таблиця 2.3 – Загальний план обстеження осіб у процесі дослідження

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	+		



Всі обстежені особи, які включені у дослідження були розподілені на групи залежно від таких факторів, як вік та стать (табл. 2.4). Підтвердженням коректного формування груп порівняння є розподілення осіб, що включені до контрольної групи згідно з структурою групи дослідження.

Здорові особи літнього віку склали меншу частку та це пов'язано з фактором загальної малої чисельності таких осіб у популяції.

У групі хворих із множинним мієломою переважали представниці жіночої статі (71,2%), а також особи похилого віку (83,2%).

Таблиця 2.4 – Характеристика обстежених осіб, які включені в дослідження, з врахуванням вікових та статевих характеристик, Me [Q₂₅;Q₇₅], n (%)

Характеристики	Здорові (n=18)	Хворі на ММ (n=107)
Вік, роки	53,0 [40,0; 60,0]	65,0 [59,0; 69,0]
особи віком до 45 років	3 (16,7)	4 (3,7)
45-55 років	5 (27,8)	14 (13,3)
особи віком 56 років та старше	10 (55,6)	89 (83,2)
Чоловіча стать	7 (38,9)	36 (28,8)

Одночасно можна відзначити, що середній вік серед хворих та добровольців, які взяли участь у дослідженні, значущо не відрізнявся. Здорові особи, які брали участь у дослідженні, значущо не відрізнялись від учасників досліджуваної групи за гендерними характеристиками.

Згідно з критеріями включення, загальний стан усіх учасників дослідження за шкалою ECOG коливався від 0 до 2 балів. Більшість пацієнтів із множинною мієломою, як правило, мали 1 та 2 бали (відповідно 44,9% та 47,7%), що пов'язано з ураженням опорно-рухового апарату хворих. У всіх здорових осіб рівень шкали ECOG становив 0 балів (таблиця 2.5).



944477927459187

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

Бали	Здорові (n=18)	Хворі на множинну мієлому (n=107)
ECOG 0	18 (100)	8 (7.5)
ECOG 1	0	48 (44.9)
ECOG 2	0	51 (47.7)
ECOG 3	0	0
ECOG 4	0	0

Керуючись результатами лабораторних досліджень (табл. 2.6) можна стверджувати, що пацієнти з ММ мали вищий рівень калію у порівнянні з контрольною групою, але значущість не була досягнута.

Таблиця 2.6 – Концентрація натрію та калію у плазмі крові у досліджених осіб, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Обстежені особи	Показники, од. вимірювання	
	Натрій, ммоль/л	Калій, ммоль/л
Здорові особи (n=18)	141,00 [137,20; 144,70]	3,86 [3,60; 4,80]
Хворі на ММ (n=107)	138,00 [136,80; 143,40]	4,90 [3,90; 5,30]

Таблиця 2.7 відображає рівень білка в крові у обстежених осіб. Враховуючи наявність мієломної нефропатії, виявлено тенденцію до зменшення рівня альбуміну у пацієнтів із ММ (p>0,05)



944477927450187

Таблиця 2.7 – Концентрація білка у плазмі крові у досліджених осіб, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Обстежені особи	Показники, од. вимірювання	
	Білок загальний, г/л	Альбуміни, %
Здорові особи (n=18)	75,42 [65,40; 81,90]	54,60 [47,10; 60,54]
Хворі на ММ (n=107)	82,60 [68,50; 81,18]	49,10 [46,80; 51,94]

У табл. 2.8 представлено концентрація креатиніну та швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), обчислена за формулою СКД-ЕРІ.

При розгляді отриманих даних виявлено недостовірне зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та збільшення рівня креатиніну у групі пацієнтів із множинною мієломою (ММ). Це спостереження є результатом вибіркової групи хворих відповідно до критеріїв включення. Зокрема, оскільки порушення функції нирок із збільшеними значеннями ШКФ є характерним для пацієнтів із високим ступенем хронічного захворювання нирок, хворі з такими ознаками були виключені з обраної групи для спостереження.

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=18)	71,00 [62,00; 76,50]	101,90 [95,90; 112,00]
Хворі на ММ (n=107)	89,50 [77,00; 118,50]	74,22 [54,52; 87,33]

Дані щодо ліпідного обміну у здорових осіб і тих, хто страждає на ММ, представлені у таблиці 2.9. Аналізуючи ці дані, можна стверджувати, що рівні загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів великої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у всіх хворих на ММ статистично не відрізнялися від здорових осіб. Однак спостерігалася тенденція (p>0,05) до збільшення рівнів загального холестерину, тригліцеридів та



ЛПНЦ у осіб із множинною мієломою порівняно із практично здоровими особами.

Таблиця 2.9 – Показники обміну ліпідів 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=18)	4,48 [4,38; 5,44]	1,62 [1,36; 1,72]	1,50 [1,27; 1,60]	2,74 [2,35; 3,19]
Хворі на ММ (n=107)	4,56 [4,25; 5,17]	1,80 [1,46; 2,27]	1,05 [0,92; 1,24]	3,26 [2,94; 3,91]

Показники концентрації глюкози в плазмі крові у пацієнтів із множинною мієломою практично не відрізнявся від рівня глюкози у 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=18)	3,40 [3,06; 4,52]
Хворі на ММ (n=107)	4,80 [4,26; 5,29]

Представлені показники гемограми в здорових осіб та осіб з ММ у табл. 2.11, де визначення рівня гемоглобіну і тромбоцитів супроводжувалось нижчим рівнем показників у пацієнтів з ММ, в порівнянні з практично здоровими особами, проте статистично значущих змін не виявлено.

Таблиця 2.11 – Параметри 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=18)	142,5 [124,6; 159,1]	4,53 [4,20; 4,84]	6,90 [4,90; 8,34]	246,0 [199,6; 320,8]
Хворі на ММ (n=107)	117,0 [102,0; 130,0]	3,92 [3,65; 4,08]	4,69 [3,56; 8,55]	155,8 [144,5; 234,1]

Порівняли та проаналізувати отримані дані коагулограми у осіб з ММ та здорових осіб (табл. 2.12).

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

Обстежені особи	Показники, од. вимірювання	
	Фібриноген, г/л	Протромбіновий індекс, %
Здорові особи (n=18)	3,68 [2,24; 3,65]	86,00 [80,10; 109,50]
Хворі на ММ (n=107)	3,92 [2,34; 3,89]	92,00 [77,04; 105,20]

У всіх хворих було проаналізовано спектр скарг. Розподіл основних симптомів за частотою був таким: загальна слабкість – у 49 (45,8%) пацієнтів, стомлюваність – у 41 (38,3%), задишка змішаного характеру при помірному фізичному навантаженні в 10 (9,3%), головний біль – у 12 (11,2%), запаморочення – у 24 (22,4%), серцебиття – у 44 (41,1%), шум у голові – у 21 (19,6%), порушення сну – у 23 (21,5%), зниження працездатності – у 39 (36,4%).

На рівень інтенсивності суб'єктивної оцінки хворих впливали такі фактори, як: вік, показники гемоглобіну, курси променевої терапії та хіміотерапії, що було перенесено.

В результаті об'єктивного обстеження хворих виявлено, що грудна клітка нормальної конфігурації, при перкусії спостерігали ясний легеневий звук над



легенями. Під час аускультатії у легеневій проекції вислуховувалось везикулярне дихання у 68 (63,8%) пацієнтів, жорстке дихання у 39 (36,4%). Під час пальпації у проекції серця був резистентний верхівковий поштовх у 12 (11,2%) осіб, а при перкусії у серцевій проекції було розширення лівої межі відносної серцевої тупості на 1-2 см назовні від лівої середньо-ключичної лінії в V міжреберному проміжку. При аускультатії в ділянці серця I тон був зниженої звучності практично у всіх досліджуваних хворих, виявлено акцент II тону над аортою у 9 осіб (8,4%), систолічний шум на верхівці серця у 33 пацієнтів (30,8%).

Живіт м'який у всіх хворих під час пальпації, зі сторони органів шлунково-кишкового тракту змін не виявлено.

Проаналізовано отримані дані електрокардіографії, виявлено ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у 42 пацієнтів (39,3%) та ознаки порушення провідності у 34 пацієнтів (31,8%), такі як: неповна блокада правої ніжки й передньо-верхньої гілки лівої ніжки пучка Гіса, виявлено ознаки суправентрикулярних або шлуночкових екстрасистолій поодинокого характеру у 9 (8,4%) хворих.

При виставленні діагнозу та стадії хворим на ММ, які у дослідженні користувались класифікацією ISS, клінічними протоколами (наказ МОЗ № 710 від 02.11.2015 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при множинній мієломі»).

Під час формулювання діагнозу 11 пацієнтів (10,3%) мали I стадію захворювання, 79 пацієнтів (73,8%) мали II стадію, 17 пацієнтів (15,9%) мали III стадію захворювання.

Відповідно до клінічних протоколів, пацієнти пройшли відповідні курси хіміотерапії з метою досягнення ремісії у випадку ММ. Хворі на мієломну хворобу отримали лікування за такими програмами: TMD, MPT (мелфалан, преднізолон, талідомід), TD (талідомід, дексаметазон), VD (бортезоміб, дексаметазон), VAD (вінкристин, доксорубіцин, дексаметазон), VTD, CVP



9444779274509187

(циклофосфамід, бортезоміб, преднізолон). Лікування було зупинено у всіх пацієнтів при досягненні мінімальної ремісії мієломи (див. табл. 2.13).

Таблиця 2.13 – Огляд загальних аспектів специфічного лікування, яке було застосовано у пацієнтів з множинним мієломою., n (%)

Характеристики	Хворі на ММ (n=107)
Хіміотерапія без антрациклінів	95 (88,8)
Хіміотерапія з антрациклінами	12 (11,2)

Важливо зазначити, що курси хіміотерапії, які містять антрацикліни були також призначені пацієнтам з ММ, що включені у дослідження (6,7%). У всіх випадках кумулятивна доза антрациклінів була меншою ніж 200 мг/м².

Пацієнти з ознаками прогресії основного захворювання та пацієнти з показаннями до хіміо- або променевої терапії не включались у дослідження для того, щоб попередити ризик статистичної похибки вибірки.

Проаналізувавши частоту зустрічальності факторів ризику кардіоваскулярних подій у досліджуваних осіб, було виявлено певні тенденції (табл. 2.14). При аналізі використовували рекомендації Українського кардіологічного товариства. Артеріальна гіпертензія в анамнезі спостерігалась у основної частки обстежених осіб (55,1%), дисліпідемія Іа, Іб, ІV типу за класифікацією Фредриксона спостерігалась у третини пацієнтів, ЦД був у 4,7% осіб з ММ. Зустрічались надмірна маса тіла (29 %) та ожиріння (11,2%). З найменшою частотою спостерігали тютюнопаління в обстежених осіб (4,7%). У 35 пацієнтів (32,7%) в анамнезі в період 3-12 місяців до включення в дослідження спостерігалась маніфестна форма коронавірусної хвороби (COVID-19), що була підтверджена виділенням РНК SARS-CoV2 методом полімеразної ланцюгової реакції з носоглоткового слизу.

Спостерігали та реєстрували кардіоваскулярні події відповідно до Загальних термінологічних критеріїв несприятливих подій Національного інституту раку (CTCAE), версія 4.03. Ці критерії призначені для класифікації



9444779274509187

гострих і хронічних станів у пацієнтів, які мають онкологічні захворювання, включаючи тих, хто отримав лікування.

Таблиця 2.14 – Особи з точки зору факторів ризику появи серцево-судинних подій, n (%), M±SD

Характеристики	Здорові (n=18)	Хворі на ММ (n=107)
Артеріальна гіпертензія	0	59 (55,1)
Дисліпідемія	0	36 (33,6)
Цукровий діабет 2 типу	0	5 (4,7)
ІМТ, кг/м ²	25,21±3,30	25,16±4,66
Ожиріння	0	12 (11,2)
Надмірна маса тіла	3 (16,7)	31 (29,0)
Тютюнопаління	1 (5,6)	5 (4,7)

Пацієнти з ММ пройшли дещо меншу відстань під час тесту із 6-хвилинною ходьбою (608±54 м), при порівнянні з групою контролю (632±34 м), проте статистичної значущості не було досягнуто ($p>0,05$).

Показник товщини «інтима-медіа» (ТІМ) лівої загальної сонної артерії та показник ТІМ правої загальної сонної артерії були вищими у осіб з ММ, проте статистичної значущості не було досягнуто (табл. 2.15).

Таблиця 2.15 – Товщина внутрішньої медіальної шару (ТІМ) лівої та правої загальних сонних артерій була порівняна між пацієнтами з хронічними легневими захворюваннями і контрольною групою Me [Q₂₅; Q₇₅]

Обстежені особи	Товщина ТІМ, мм	
	Ліва загальна сонна артерія	Права загальна сонна артерія
Здорові особи (n=18)	0,64 [0,60; 0,72]	0,63 [0,57; 0,70]
Хворі на ММ (n=107)	0,72 [0,59; 0,77]	0,68 [0,61; 0,74]



Важливо відзначити, що існують певні значущі обмеження у процесі аналізу результатів, зокрема: обмежена потужність критерію внаслідок невеликої кількості учасників у дослідженні, включаючи як хворих, так і здорових осіб, та виявлення ранніх, можливо оборотних змін.

Хворі на ММ з артеріальною гіпертензією та після виниклих кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження отримували відповідне лікування, що базувалось на міжнародних та національних стандартах, включаючи: β_1 -адреноблокатор бісопролол (препарат «Бісопролол», виробник АТ «Фармак», Україна, або «Бісопролол КРКА», виробник КРКА, Словенія, в дозі 2,5-10 мг раз на добу орально) або інгібітор АПФ еналаприл (препарат «Еналаприл-Дарниця», виробник ПрАТ «Фармацевтична компанія «Дарниця», Україна, або «Берліприл», виробник Berlin-Chemie AG, Німеччина, в дозі 5-10 мг двічі на добу орально), діуретики (фуросемід (препарат «Фуросемід», ЗАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна) в дозі 20-80 мг на тиждень орально за потребою), антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота (препарат «Лоспирин», виробник ГК «Кусум», Україна) в дозі 75-150 мг один раз на добу орально або клопідогрель (препарат «Тромбонет», виробник АТ «Фармак», Україна) в дозі 75 мг один раз на добу орально) (таблиця 2.16). Аторвастатин (препарат «Аторвастатин-Дарниця», виробник ПрАТ «Фармацевтична компанія «Дарниця», Україна) в дозі 20 мг один раз на добу орально призначався пацієнтам з дисліпідемією та особам із факторами ризику ішемічної хвороби серця з метою зниження загального ризику смерті, інсульту, інфаркту міокарда, серцево-судинної недостатності, а також для запобігання повторних госпіталізацій з приводу серцево-судинних причин.



9444779274509187

Таблиця 2.16 – Медикаментозна терапія у хворих, які були у дослідженні

Лікарські засоби	Хворі на ММ (n=107)		
	Середні дози, мг/добу	N	%
Аторвастатин	20,24	36	33,6
Бісопролол	5,12	31	29,0
Еналаприл	10,24	28	26,2
Фуросемід	45,4	15	14,0
Ацетилсаліцилова кислота	100	44	41,1
Клопідогрель	75	12	11,2

Всі учасники отримали роз'яснення про мету дослідження та можливість відмови від участі в ньому. Права пацієнтів та етичні принципи були строго дотримані на всіх етапах дослідження.

Усі пацієнти були оцінені щодо спектру скарг, анамнезу захворювань та пройшли клінічне обстеження. Проведено ряд інструментальних досліджень, включаючи комп'ютерну томографію ший, грудної та черевної порожнин, тазу, електрокардіографію, рентгенографію легень, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Здійснено повний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, а також, при необхідності, проведено пункцію кісткового мозку для оцінки мієлограми та біопсію лімфатичних вузлів. У випадку виявлення ознак прогресії основного захворювання пацієнти були виключені з дослідження. Методика дослідження була спланована як відкрита, когортна та проспективна.

2.2 Методи дослідження

Всі пацієнти, у яких була діагностована ММ і які надали інформовану згоду, пройшли комплексне обстеження на фізичному рівні та застосуванням інструментальних та лабораторних методів на трьох етапах: на момент включення в дослідження після протипухлинного лікування (візит I), після 3



місяців спостереження (візит II) та протягом періоду 12 місяців після включення у дослідження (візит III).

Під час проведення візитів пацієнтам було проведено загальноклінічні обстеження, оцінку якості життя, лабораторні дослідження, тест із 6-хвилинною ходьбою, холтерівське монітування ЕКГ, ультразвукове дослідження серцево-судинної системи. Додатково, на візитах I та II взяли зразки крові для визначення рівня sST2 та P-селектину. Протягом періоду лікування та протягом року після досягнення ремісії у пацієнтів із ММ фіксували та аналізували кардіоваскулярні події, такі як смерть внаслідок кардіоваскулярних причин, аритмії, що вимагали медикаментозного втручання, гострий коронарний синдром, інсульт, декомпенсацію серцевої недостатності та госпіталізацію з причин, пов'язаних із кардіоваскулярною системою.

Методика ультразвукового обстеження серцево-судинної системи включала оцінку кардіогемодинаміки за допомогою трансторакальної ехокардіографії, використовуючи сканер "MyLab 50" (Італія) у режимах М і В ехолокації. Дослідження проводилося з різних позицій, зокрема парастернальної, субкостальної та апікальної, за допомогою фазованого датчика РА 230Е з частотою 2,0-4,0 МГц [129]. Після візуалізації порожнини лівого шлуночка (ЛШ) під час діастолі та систолі вимірювали параметри протягом трьох послідовних серцевих циклів і здійснювали подальше усереднення отриманих даних:

- L_d – вертикальний розмір лівого шлуночка в діастолі в апікальній позиції датчика (см);
- L_s – вертикальний розмір лівого шлуночка у систолу в апікальній позиції датчика (см);
- A_d – площа лівого шлуночка у діастолу в апікальній позиції датчика (cm^2);
- A_s – площа лівого шлуночка у систолу в апікальній позиції датчика (cm^2).



На основі отриманих даних виконувався розрахунок цих показників:

КДО планіметричним методом Сімпсона за формулою:

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

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

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

КСО планіметричним методом Сімпсона за формулою:

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

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

Ls – 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.

Було виміряно товщину міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШПд) та товщину задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСЛШд).

Оцінка характеристик діастолічної функції лівого шлуночка виконувалась за допомогою аналізу трансмітрального кровотоку в імпульсному доплерівському режимі та режимі тканинного доплера в 2- і 4-камерному зображенні серця з верхівкового доступу [129]. Розташування контрольного об'єму визначалося у вхідному тракті лівого шлуночка, над місцем сполучення стулок мітрального клапана, паралельно напрямку кровотоку. Вимірювались такі параметри діастолічної функції лівого шлуночка: максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення (E, м/с), максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення (A, м/с) та їх відношення (E/A, од.), пік максимальної швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця (e', м/с) та його відношення до максимальної швидкості кровотоку в фазі раннього наповнення, (E/e', од.). Додатково, на



верхівковому п'ятикамерному зображенні ізвольомічного розслаблення лівого шлуночка (IVRT проводилася оцінка часу) – це інтервал від моменту припинення викиду крові в аорту до початку наповнення лівого шлуночка. Також вимірювався час уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення (DT), який відображає швидкість зниження градієнта тиску між лівим передсердям і лівим шлуночком. Крім того, оцінювався ступінь трансмітральної регургітації відповідно до рекомендацій Американської асоціації ехокардіографії [129].

Під час доплерехокардіографії для визначення доклінічних порушень глобальної та регіональної скорочувальної функції міокарда оцінювалася деформація міокарда (strain), яку визначали як міру деформації аналізованого сегмента в порівнянні з його початковим розміром:

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

де L – довжина об'єкта після деформації,

L_0 – початкова довжина об'єкта.

Залежно від напрямку деформації при подовженні або потовщенні, значення розглядалися як позитивні, а при скороченні або потоншенні – як негативні. Проводилось вимірювання поздовжньої систолічної деформації, що представляє собою деформацію міокарда від основи до верхівки серця. За допомогою аналізу поздовжньої деформації в різних площинах, таких як 4-камерна, 2-камерна, апікальна, поздовжня довга ось, оцінювалися як регіональні (відносно кожного з 17 сегментів лівого шлуночка), так і загальні значення деформації (загальна поздовжня систолічна деформація).

Для визначення потовщення та потоншення стінок лівого шлуночка під час серцевого циклу вимірювалася радіальна деформація в базальній та апікальній площинах короткої осі лівого шлуночка, а також розраховувалися загальні значення деформації (загальна радіальна систолічна деформація). Для оцінки скорочення волокон міокарда лівого шлуночка в площині короткої осі серця проводилося вимірювання глобальної циркулярної систолічної



деформації. Для зменшення залежності від навантаження лівого шлуночка також аналізувалася швидкість систолічної деформації міокарда (strain rate) у секундах⁻¹. Оцінювання товщини інтима-медіа стінки загальної сонної артерії проводилася за допомогою сканера у В-режимі ехолокації «MyLab 50» (Італія) з використанням лінійного датчика LA523 50 мм із частотою 7,5-10,0 МГц. Пацієнти знаходилися у положенні на спині із слабким нахилом голови назад. Товщину інтима-медіа вимірювали на задній стінці загальної сонної артерії на відстані 1 см від розділу на внутрішню та зовнішню сонні артерії. Значення порогу для товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій вважали 1,0-1,1 мм [130].

Методика моніторингу електрокардіограми за допомогою холтерівського монітора була виконана з використанням портативної системи "Кардіосенс" (Україна) [131]. Під час аналізу довготривалої варіабельності серцевого ритму використовували часові та спектральні параметри, рекомендовані експертним комітетом Північно-американського товариства стимуляції та електрофізіології, Європейського товариства кардіологів і Української асоціації кардіологів [15]. Електроди були розміщені в стандартних позиціях на очищеній від бруду шкірі. Отримані дані автоматично оброблялися за допомогою програмного забезпечення портативної системи "Кардіосенс". При часовому аналізі показники оцінювалися як протягом дня, так 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 полягала у проведенні анкетування пацієнтів. Після ознайомлення щодо правил заповнення анкети, пацієнти особисто заповнювали опитувальники SF-36.

Опитувальник SF-36 має три рівні: 36 запитань, 8 шкал, які створені з 2-10 запитань, та 2 сумарні вимірювання, які об'єднують ці шкали. 35 запитань використовувалися для обчислення балів за 8 шкалами, тоді як одне запитання використовувалося для оцінки динаміки стану пацієнтів за останні 4 тижні. Кожне запитання враховувалося при розрахунку балів тільки один раз.

Оцінку якості життя проводили за допомогою наступних шкал:

1. Шкала фізичного функціонування (Physical Functioning) оцінює рівень фізичної активності, включаючи самообслуговування, хід, підймання сходами, перенесення важких предметів та виконання значних фізичних завдань. Значення цього показника визначаються звичайним фізичним навантаженням, яке не має впливу на стан здоров'я. Вищі значення на шкалі вказують на збільшення фізичного навантаження, яке респондент може здійснювати, тоді як низькі значення свідчать про обмеження фізичної активності через стан здоров'я.

2. Рольове фізичне функціонування (Role Physical) – це шкала, яка відображає вплив фізичних проблем на обмеження здійснення повсякденних



9444779274579187

дій та ступінь, до якої стан здоров'я обмежує активність. Високі показники свідчать про менше обмеження повсякденної діяльності через проблеми здоров'я, тоді як низькі показники вказують на значне обмеження повсякденної активності у зв'язку з фізичним станом здоров'я.

3. Шкала болю (Bodily Pain) визначає інтенсивність болю та його вплив на здатність займатися звичайною діяльністю протягом останнього місяця. Високі показники свідчать про менше відчуття болю у респондента, тоді як низькі показники вказують на значне обмеження фізичної активності через біль.

4. Загальний стан здоров'я (General Health) оцінює фізичне самопочуття, можливості лікування та стійкість до хвороб на момент проведення опитування. Високі показники вказують на кращий стан здоров'я респондента.

5. Шкала життєздатності (Vitality) визначає відчуття повноти сил та енергії. Низькі значення свідчать про втому респондентів та зменшення їхньої активності у житті.

6. Шкала соціального функціонування (Social Functioning) оцінює задоволеність рівнем соціальної активності, такої як взаємодія з оточуючими та проведення часу з друзями, родиною, сусідами та у колективі. Вона відображає ступінь, до якого фізичний і емоційний стан респондента або пацієнта обмежує ці активності. Високі показники вказують на високий рівень соціальної активності протягом останніх 4 тижнів. Знижені бали свідчать про обмеження у соціальних контактах та спілкуванні внаслідок погіршення здоров'я.

7. Рольове емоційне функціонування (Role Emotional) – це оцінка того, наскільки емоційний стан впливає на щоденну активність, включаючи витрати часу на виконання завдань, та зменшення обсягу виконаної роботи та погіршення якості виконання. Високі показники свідчать про те, що емоційний стан суттєво впливає на активність пацієнта у повсякденному житті.

8. Психічне здоров'я (Mental Health) визначає емоційний настрій, виявлення депресії та тривоги, оцінює загальний стан позитивних емоцій.



Високі показники свідчать, що упродовж останнього місяця пацієнти відчували більше спокою, тоді як низькі показники вказують на депресивний або тривожний стан.

Для всіх шкал, при повній відсутності обмежень або порушень здоров'я, максимальне значення становило 100. Вищі значення кожної шкали вказують на вищу якість життя за цим показником. Перед обчисленням показників для 8 шкал використовувалася процедура перешифрування відповідей, що включає перерахунок неврахованих балів опитувальника в бали якості життя. Після цього для отримання значень кожної шкали аналізувалися зібрані відповіді відповідно до визначеної методики [132]. Обчислення балів якості життя для кожної з восьми "перетворених" шкал здійснювався за визначеною 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.

Після цього були обчислені середні значення та стандартні відхилення для кожної шкали. Національним медичним центром США розроблений опитувальник QOL-CS, який включає 41 питання. Він охоплює чотири основні шкали: фізичне здоров'я, психологічне здоров'я, духовне здоров'я та соціальне здоров'я. Хворому пропонували прочитати питання та висловити свою згоду або незгоду з твердженням, позначаючи числову оцінку, яка відображає ступінь його згоди або незгоди з ним. Аналіз балів базувався 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 проводився відповідно до рекомендацій Американського торакального товариства. Цей тест відбувався в коридорі гематологічного відділення КНП «Запорізької обласної клінічної лікарні»



ЗОР. Пацієнти пройшли цей тест, виконуючи повороти на відстані 30 метрів у власному темпі, щоб оцінити їхню субмаксимальну здатність витримувати фізичне навантаження [133].

Лабораторні дослідження. З метою проведення наукового дослідження під час першого візиту у всіх пацієнтів проводилося забирання крові для подальших лабораторних аналізів. Під час цих аналізів визначали результати загального аналізу крові та біохімічних показників, таких як загальний холестерин, тригліцериди, аспартатамінотрансфераза (АСТ), креатинін, аланінамінотрансфераза (АЛТ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), сечовина, залишковий азот та креатинін, ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), загальний білірубін, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), глюкоза, загальний білок, концентрація іонів калію і натрію. Рівень біологічних маркерів у плазмі фіксували під час включення до дослідження та під час другого візиту.

Кров для аналізу брали вранці (в інтервалі між 7:00 та 8:00), а потім визначали концентрацію Р-селектину та стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 (sST2), силіконові пробірки перед використанням попередньо охолоджували, після чого проводили центрифугування із швидкістю 6000 обертів за хвилину протягом 15 хвилин. Далі плазму крові заморожували та зберігали при температурі не вище -35 °С до проведення дослідження в НМЛЦ Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Рівень досліджуваних біомаркерів визначався за допомогою імунохемилюмінесцентного методу, в основі якого лежить імунологічна реакція антигенів з антитілами. Концентрацію sST2 визначили за допомогою наборів Critical Diagnostics (USA) (№ BC-1065E). Для встановлення рівня Р-селектину використовували набори eBioscience (BenderMedSystems, № BMS.219-4).

Зробивши попередній аналіз, можна стверджувати, що в даному дослідженні були використані лише ті методи, які забезпечували вимірювання біологічних параметрів з високим ступенем точності.



2.3 Статистична обробка отриманих результатів

Дані були оброблені за допомогою статистичного пакету програми "STATISTICA® for Windows 6.0" (StatSoft Inc., ліцензія № JPZ8O41382130ARCN10J). Для кожної неперервної змінної, в залежності від її розподілу, було визначено або медіану (Me) і квартилі розподілу [Q25; Q75], або середнє значення (M) і стандартне відхилення (SD). Нормальність розподілу в малих вибірках перевірялася за допомогою критерію Шапіро–Уїлка, великих вибірках – за Колмогорова–Смірнова. При аналізі основних показників між групами пацієнтів (в залежності від розподілу аналізованих показників) застосовувався U-критерій Манна–Уїтні або t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок. Для залежних вибірок використовували t-критерій або критерій Вілкоксона.

При аналізуванні 2x2 таблиць спряженості використовували критерії хі-квадрат (χ^2) та двобічний точний Фішера. Взаємозв'язок та сила зв'язку між конкретними показниками оцінювали за допомогою кореляційного аналізу, за використанням коефіцієнтів кореляції Пірсона при нормальному розподілі та Спірмена при відхиленні від нормального розподілу. Потенційні соціодемографічні (коморбідні стани, вік, освіта, сімейний стан, робота) та клінічні фактори (час від установлення діагнозу, лікування) щодо асоціації з кардіоваскулярними подіями визначали спочатку за допомогою уніваріатного аналізу (ANOVA), а потім – за допомогою мультиваріатного регресійного аналізу. Різниці вважали статистично значущими при $p < 0,05$ [134]. Також проведено ROC-аналіз з визначенням площі під ROC-кривою, чутливості, специфічності та порогових значень. Якість моделі розглядали як відмінну при значенні AUC 0,9-1,0; дуже хорошу – при значенні 0,8-0,9; хорошу – при значенні 0,7-0,8; середню – при значенні 0,6-0,7; та незадовільну – при значенні $< 0,6$. Вживання без кардіоваскулярних подій аналізували за допомогою методу Каплана–Мейера і log-rank тесту.



9444779274579187

РОЗДІЛ 3

СТАН КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ, ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА МНОЖИННУ МІЄЛОМУ ПІСЛЯ ПРОТИПУХЛИННОГО ЛІКУВАННЯ

3.1 Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування

Особливості стану гемодинаміки у хворих з множинною мієломою вивчались у період ремісії та була проведена еходоплеркардіографія. Показники гемодинаміки, які були зафіксовані у всіх групах пацієнтів та в контрольній групі, наведені у табл. 3.1.

Таблиця 3.1 – Показники структурно-функціонального стану серця у хворих на ММ після протипухлинного лікування, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Група контролю (n=18)	Усі хворі на ММ (n=107)	Хворі на ММ з перенесеною коронавірусною хворобою (COVID-19) (n=35)	Хворі на ММ без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) (n=72)
КДО, мл	88,10 [82,43; 92,55]	99,20 [71,20; 121,15]	98,8 [83,45; 120,30]	93,85 [83,23; 105,10]
КСО, мл	34,55 [31,60; 37,00]	42,70 [30,10; 50,60]*	42,80 [36,40; 56,15]*	40,55 [34,73; 46,50]
ФВ, %	60,36 [57,66; 61,44]	54,99 [50,05; 58,44]*	53,27 [51,35; 56,92]**	55,46 [53,38; 59,89]
ТМШПд, мм	9,00 [8,25; 10,00]	9,00 [7,00; 10,00]	9,20 [9,00; 10,00]	9,30 [9,00; 10,00]
ТЗСЛШд, мм	10,00 [8,00; 11,00]	10,00 [8,00; 10,15]*	10,00 [9,00; 11,00]	10,00 [9,00; 11,00]
Примітка. Вірогідність відхилення показників у порівнянні з групою контролю: * – p<0,05; ** – p<0,01.				



У хворих на ММ спостерігали більші значення медіани КСО на 23,6%, $p < 0,05$ (у тому числі у хворих на ММ з перенесеною формою коронавірусної хвороби (COVID-19) на 23,9%, $p < 0,05$), порівнюючи показники КСО у пацієнтів з ММ можемо стверджувати, що у пацієнтів після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби показник був більший, ніж у підгрупі без перенесеної коронавірусної хвороби. Більші значення медіани КДО (у хворих на ММ без перенесеної коронавірусної хвороби на 24,1%, $p < 0,05$), і нижчі значення ФВ на 8,9%, $p < 0,05$ у тому числі у хворих на ММ з перенесеною маніфестною формою коронавірусної хвороби (COVID-19) на 11,8%, $p < 0,01$) у порівнянні з контрольною групою, але всі пацієнти, відповідно до критеріїв включення в дослідження, мали ФВ не нижче 50%, також важливо зазначити, що показник ФВ був меншим у підгрупі пацієнтів з ММ порівняно з підгрупою без перенесеної коронавірусної хвороби. Медіана КДО у хворих на ММ була більшою в порівнянні з контрольною групою, але статистичної значущості досягнуто не було. Виявлений прямий сильний кореляційний зв'язок між КСО і КДО ($r = +0,82$; $p < 0,05$). Між підгрупою пацієнтів на ММ з перенесеною маніфестною формою коронавірусної хвороби (COVID-19) та підгрупою пацієнтів на ММ без перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) статистичної різниці між показниками скорочувальної функції міокарда не виявлено ($p > 0,05$). В цілому для обстежених пацієнтів були типові ехокардіографічні ознаки порушення релаксації лівого шлуночка, що свідчить про низькі значення E ($p < 0,05$) (табл. 3.2), особливо у підгрупі хворих з перенесеною маніфестною формою коронавірусної хвороби (COVID-19) ($p < 0,01$).

Значення e' було достовірно нижче порівняно з контрольною групою у хворих на ММ на 17,6% ($p < 0,05$), особливо в підгрупі хворих з перенесеною маніфестною формою коронавірусної хвороби (COVID-19) на 23,5% ($p < 0,05$). Значущої різниці показника E/ e' між групами не виявлено. Особливо низькі значення показників E та відношення E/A були у підгрупі пацієнтів з



перенесеною маніфестною формою коронавірусної хвороби (COVID-19) в порівнянні з підгрупою без перенесеної коронавірусної хвороби.

Таблиця 3.2 – Показники діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ММ після протипухлинного лікування, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Група контролю (n=18)	Усі хворі на ММ (n=107)	Хворі на ММ з перенесеною коронавірусною хворобою (COVID-19) (n=35)	Хворі на ММ без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) (n=72)
Е, м/с	1,14 [1,09; 1,19]	0,98 [0,49; 1,10]*	0,96 [0,87; 1,00]**	1,01 [0,92; 1,13]
А, м/с	0,89 [0,72; 0,86]	0,84 [0,38; 0,92]	0,84 [0,77; 0,91]	0,82 [0,69; 0,93]
Е/А, од.	1,26 [1,20; 1,37]	1,24 [0,70; 1,39]	1,10 [0,99; 1,35]	1,27 [1,14; 1,41]
е', м/с	0,17 [0,15; 0,18]	0,14 [0,06; 0,16] *	0,13 [0,11; 0,15]*	0,14 [0,12; 0,17]
Е/е', од.	6,72 [6,47; 7,79]	8,89 [4,23; 10,86]	7,22 [5,78; 10,26]	6,85 [6,22; 8,67]
Примітка. Вірогідність відхилення показників у порівнянні з групою контролю: * – p<0,05; ** – p<0,01.				

Порівняно з контрольною групою циркулярна систолічна деформація міокарда була меншою у хворих на ММ на 38,1% (p<0,001), включаючи підгрупу хворих з перенесеною маніфестною формою коронавірусної хвороби (COVID-19) на 42,6% (p<0,001), і підгрупу хворих без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) на 38,5% (p<0,001) (табл. 3.3). В групі пацієнтів на ММ достовірно були знижені медіани інших показників регіональної скорочувальної функції лівого шлуночка, але статистичної значущості досягнуто не було.



Таблиця 3.3 – Показники регіональної скорочувальної функції лівого шлуночка у хворих на ММ після протипухлинного лікування, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Група контролю (n=18)	Усі хворі на ММ (n=107)	Хворі на ММ з перенесеною коронавірусною хворобою (COVID-19) (n=35)	Хворі на ММ без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) (n=72)
Циркулярна систолічна деформація міокарда, %	-26,50 [-28,80; -23,40]	-16,40 [-20,60; -15,80]***	-16,50 [-17,15; -15,80]***	-16,30 [-18,13; -15,80]***
Швидкість систолічної циркулярної деформації міокарда, с ⁻¹	-1,33 [-1,41; -1,22]	-1,18 [-1,56; -1,13]	-1,20[-1,41; -1,10]	-1,8 [-1,37; -1,14]
Поздовжня систолічна деформація міокарда, %	-18,60 [-20,48; -15,95]	-18,40 [-22,10; -15,70]	-18,80 [-20,10; -16,05]	-17,65 [-20,33; -15,60]
Швидкість систолічної поздовжньої деформації міокарда, с ⁻¹	-1,04 [-1,21; -0,90]	-1,00 [-1,37; -0,76]	-1,03 [-1,09; -0,75]	-0,99 [-1,09; -0,78]
Примітка. Вірогідність відхилення показників у порівнянні з групою контролю: *** – p<0,001.				

Спостерігався прямий кореляційний зв'язок середньої сили між показником E/A і швидкістю систолічної поздовжньої деформації міокарда ($r=+0,37$; $p<0,05$) та пов'язане з діастолічною дисфункцією, що свідчило про порушення регіональної скорочувальної функції міокарда.



Для дефініції маркерів виникнення серцево-судинних подій проводили обстеження 107 хворих на ММ після ремісії впродовж 12 місяців. Було зафіксовано 65 серцево-судинних подій у 29 пацієнтів (27,1%): 4 смерті внаслідок серцево-судинних причин, 15 аритмій, що потребували медикаментозного лікування, 8 ішемічних подій, 2 інсульти, 4 тромбоемболії легеневої артерії, 2 тромбози глибоких вен, 11 випадків декомпенсації хронічної серцевої недостатності, 19 госпіталізацій, пов'язаних із серцево-судинними причинами.

Хворих на множинну мієлому поділені на групи в залежності від того, чи виникли у них серцево-судинні події протягом одного року з моменту включення в дослідження. Дослідження не виявило достовірних відмінностей між групами пацієнтів за такими характеристиками, як стать, вік та серцево-судинні фактори ризику (дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, тютюнопаління, ЦД 2 типу, ожиріння, індекс маси тіла (ІМТ)), біохімічними показниками (загальний холестерин, ЛПВЩ, ЛПНЩ, креатинін, глюкоза натщесерце) і гемодинамічними параметрами (діастолічний артеріальний тиск, систолічний артеріальний тиск, частота серцевих скорочень (ЧСС)). Дані про перенесену маніфестну форму коронавірусної хвороби (COVID -19) частіше зустрічалися в підгрупі з серцево-судинними подіями (19 пацієнтів (65,1%)) в порівнянні з підгрупою без серцево-судинних подій – 16 пацієнтів (20,5%).

За результатами дослідження, 17 пацієнтів було достроково виключено з участі через прогресію основного захворювання, 5 – через їх відсутність на черговому візиті, а 8 – через смерть, не пов'язану з серцево-судинною патологією.

У пацієнтів з множинною мієломою у ремісії на момент включення в обстеження не показало вагомій різниці ознак скорочувальної функції міокарда відповідно до виникнення серцево-судинних подій впродовж періоду спостереження (табл. 3.4).



Таблиця 3.4 – Показники структурно-функціонального стану серця у хворих на ММ залежно від серцево-судинних подій, що виникли впродовж 12 місяців спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Підгрупа з серцево-судинними подіями впродовж 12 місяців (n=29)	Підгрупа без серцево-судинних подій впродовж 12 місяців (n=78)
КДО, мл		
Візит I	101,1 [89,3; 120,9]	93,3 [82,0; 104,1]*
Візит II	102,3 [90,4; 122,0]	90,9 [79,5; 101,7]*
Візит III	105,3 [92,4; 125,1]	90,15 [72,7; 100,8]
КСО, мл		
Візит I	46,4 [34,8; 57,9]	40,5 [35,0; 45,8]
Візит II	48,5 [38,7; 57,0]	40,3 [34,8; 45,5]
Візит III	49,0 [39,8; 53,3]##	38,2 [34,3; 43,0]*
ФВ, %		
Візит I	53,85 [51,15; 57,67]	55,52 [53,20; 59,04]
Візит II	54,45[52,20; 57,75]	54,61 [52,03; 57,95]
Візит III	46,70 [42,96; 51,57]##§	52,83 [51,38; 55,43]*
Примітка 1. Достовірність відмінностей показників порівняно з підгрупою з серцево-судинними подіями: * – p<0,05.		
Примітка 2. Вірогідність несхожості із даними під час візиту I: ## – p<0,01.		
Примітка 3. Вірогідність несхожості із даними під час візиту I: § – p<0,05.		

Порівняно з даними на момент включення в дослідження, підгрупа з серцево-судинними подіями через 12 місяців спостереження показала значущі розбіжності показників скорочувальної функції міокарда, а саме медіана КСО збільшилася на 5,6% (p<0,01) в порівнянні з показником на момент включення в дослідження. Медіана ФВ зменшилася в порівнянні за показником на момент включення в дослідження на 13,3% (p<0,01) і на 14,2% (p<0,05) через 3 місяці спостереження, а також була нижчою на 13,1% (p<0,05) в порівнянні з



підгрупою хворих без кардіоваскулярних подій через 12 місяців спостереження.

Після тримісячного спостереження хворі з серцево-судинними подіями значно відрізнялися від вихідних показників за деякими параметрами діастолічної функції, наприклад, значення параметра E знизилося на 13,4% ($p < 0,001$) (табл. 3.5). Через рік спостереження хворі з серцево-судинними подіями суттєво відрізнялися від показників на момент включення в дослідження за показниками діастолічної функції, а саме E/A на 12,4% ($p < 0,05$), E на 19,6% ($p < 0,001$), A на 7,4% ($p < 0,05$), e' на 18,2% ($p < 0,05$). Крім того, в порівнянні з показником через 3 місяці спостереження показник через 12 місяців спостереження E був нижчим на 7,1% ($p < 0,05$)

Необхідно зазначити, що в підгрупі пацієнтів без серцево-судинних подій показники діастолічної функції також декілька погіршувались протягом спостереження. Так, в порівнянні з значеннями показників до лікування показник A був вище на 9,1% ($p < 0,05$), показник E/A був нижче на 8,4% ($p < 0,05$).

На момент включення в дослідження між підгрупами пацієнтів виявлені розбіжності в залежності від наявності чи відсутності кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження. Так, в підгрупі пацієнтів з серцево-судинними подіями в порівнянні з підгрупою без серцево-судинних подій показник A був вище на 22,1% ($p < 0,05$), показник E/A – нижче на 26% ($p < 0,01$), показник e' – нижче на 26,7% ($p < 0,05$), показник E/e' – вище на 31,8% ($p < 0,05$).

Через 3 місяці спостереження також виявлені розбіжності показників діастолічної функції в залежності від наявності чи відсутності кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження, а саме в підгрупі пацієнтів з кардіоваскулярними подіями показник E був нижче на 11,6% ($p < 0,05$), показник E/A нижче на 25,6% ($p < 0,05$), показник e' нижче на 28,6% ($p < 0,01$) в порівнянні з підгрупою пацієнтів без серцево-судинних подій.



Таблиця 3.5 – Показники діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ММ залежно від серцево-судинних подій, що виникли впродовж 12 місяців спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Підгрупа з серцево-судинними подіями впродовж 12 місяців (n=29)	Підгрупа без серцево-судинних подій впродовж 12 місяців (n=78)
E, м/с		
Візит I	0,97 [0,86; 1,02]	1,00 [0,90; 1,12]
Візит II	0,84 [0,72; 0,92]#	0,95 [0,88; 1,09]*
Візит III	0,78 [0,70; 0,89]##§§	0,97 [0,88; 1,13]**
A, м/с		
Візит I	0,94 [0,84; 1,01]	0,77 [0,67; 0,90]*
Візит II	0,87 [0,76; 0,95]	0,79 [0,69; 0,90]
Візит III	0,87 [0,77; 0,94]#	0,84 [0,74; 0,92]#
E/A, од.		
Візит I	0,97 [0,91; 1,09]	1,31 [1,21; 1,44]**
Візит II	0,93 [0,82; 1,03]	1,25 [1,09; 1,39]*
Візит III	0,85 [0,78; 0,99]#	1,20 [1,04; 1,34]*#
e', м/с		
Візит I	0,11 [0,08; 0,14]	0,15 [0,12; 0,17]*
Візит II	0,10 [0,08; 0,11]	0,14 [0,12; 0,17]**
Візит III	0,09 [0,07; 0,12]#	0,14 [0,12; 0,17]**
E/e', од.		
Візит I	8,91 [6,74; 11,50]	6,76 [6,05; 8,00]*
Візит II	9,20 [6,55; 11,43]	6,71 [5,68; 8,54]
Візит III	8,89 [6,88; 12,50]	6,92 [5,73; 9,19]
<p>Примітка 1. Достовірність відмінностей показників порівняно з підгрупою з серцево-судинними подіями: * – p<0,05; ** – p<0,01.</p> <p>Примітка 2. Вірогідність несхожості із даними під час візиту I: # – p<0,05; ## – p<0,01.</p> <p>Примітка 3. Вірогідність несхожості із даними під час візиту I: §§ – p<0,01.</p>		



Через 12 місяців спостереження показник E був нижче на 19,6% ($p < 0,01$), показник E/A був нижче на 29,2% ($p < 0,05$), e' нижче на 35,7% ($p < 0,01$) в підгрупі пацієнтів з серцево-судинними подіями в порівнянні з підгрупою пацієнтів без серцево-судинних подій.

Вже через 3 місяці спостереження в підгрупі пацієнтів із серцево-судинними подіями суттєво відрізнялися від базових показників поздовжня систолічна деформація міокарда на 5,3% ($p < 0,05$), швидкість поздовжньої систолічної деформації міокарда на 20,2% ($p < 0,05$).

Показники регіональної скорочувальної функції міокарда через рік спостереження також суттєво різнилися від базових показників у пацієнтів із серцево-судинними подіями (поздовжня систолічна деформація міокарда на 6,4% ($p < 0,05$), швидкість поздовжньої систолічної деформації міокарда на 20,2% ($p < 0,01$), циркулярна систолічна деформація міокарда на 4,3% ($p < 0,05$), швидкість циркулярної систолічної деформації міокарда на 21,1% ($p < 0,01$) (табл. 3.6). Необхідно зазначити, що деякі з показників через 12 місяців спостереження суттєво відрізнялися від показників через 3 місяці спостереження (циркулярна систолічна деформація міокарда на 3,1% ($p < 0,05$), швидкість систолічної циркулярної деформації міокарда на 19,2% ($p < 0,01$), швидкість систолічної поздовжньої деформації міокарда на 17,9% ($p < 0,05$)).

Через 3 місяці спостереження в порівнянні з підгрупою хворих на ММ без серцево-судинних подій виявлена достовірне погіршення показників регіональної скорочувальної функції міокарда в підгрупі хворих на ММ з серцево-судинними подіями, а саме: поздовжньої систолічної деформації міокарда на 13,3% ($p < 0,05$), швидкості систолічної поздовжньої деформації міокарда на 23,8% ($p < 0,05$).

В підгрупі хворих на ММ з серцево-судинними подіями в порівнянні з підгрупою хворих на ММ без серцево-судинних подій через 12 місяців спостереження регіональна скорочувальна функція міокарда погіршилась за всіма досліджуваними показниками, а саме: циркулярна систолічна деформація міокарда була нижче на 4,9% ($p < 0,05$), швидкість систолічної



циркулярної деформації міокарда – на 17,9% ($p<0,05$), поздовжня систолічна деформація міокарда – на 15,1% ($p<0,01$), швидкість систолічної поздовжньої деформації міокарда – на 34,3% ($p<0,05$).

Таблиця 3.6 – Значення регіональної скорочувальної функції лівого шлуночка у пацієнтів на множинну мієлому залежно від серцево-судинних подій, що виникли впродовж 12 місяців спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Підгрупа з серцево-судинними подіями впродовж 12 місяців (n=29)	Підгрупа без серцево-судинних подій впродовж 12 місяців (n=78)
Циркулярна систолічна деформація міокарда, %		
Візит I	-16,40 [-17,10; -14,60]	-16,40 [-18,68; -15,3]
Візит II	-16,20 [-17,10; -14,80]	-16,50 [-18,88; -16,0]
Візит III	-15,70 [-16,40; -10,60]###§	-16,50 [-19,28; -16,03]*
Швидкість систолічної циркулярної деформації міокарда, с ⁻¹		
Візит I	-1,28 [-1,41; -1,03]	-1,18 [-1,37; -1,15]
Візит II	-1,25 [-1,36; -0,98]	-1,22 [-1,38; -1,19]
Візит III	-1,01 [-1,16; -0,85]###§	-1,23 [-1,40; -1,20]*
Поздовжня систолічна деформація міокарда, %		
Візит I	-17,10 [-19,60; -16,30]	-18,55 [-20,50; -15,60]
Візит II	-16,20 [-18,40; -15,10]#	-18,65 [-20,30; -16,10]*
Візит III	-16,00 [-18,00; -14,80]#	-18,85 [-20,18; -16,30]**
Швидкість систолічної поздовжньої деформації міокарда, с ⁻¹		
Візит I	-0,84 [-1,05; -0,73]	-1,01 [-1,20; -0,79]*
Візит II	-0,77 [-1,04; -0,66]#	-1,01 [-1,20; -0,87]*
Візит III	-0,67 [-0,91; -0,57]###§	-1,02 [-1,19; -0,84]*
Примітка 1. Достовірність відмінностей показників порівняно з підгрупою з серцево-судинними подіями: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.		
Примітка 2. Вірогідність несхожості із даними під час візиту I: # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$.		
Примітка 3. Вірогідність несхожості із даними під час візиту I: § – $p<0,05$.		



Таким чином, на момент включення до дослідження показники систолічної функції (короткоаксіальне скорочення, фракція викиду), діастолічної функції (швидкість E') та показники регіональної скорочувальної функції лівого шлуночка (швидкість систолічної поздовжньої деформації міокарда, циркулярна систолічна деформація міокарда) статистично відрізнялися від контрольної групи. Це може бути пов'язано з характером перебігу множинної мієломи та впливом протипухлинного лікування. Звертали на себе увагу декілька гірші показники систолічної функції (КДО, КСО, ФВ), діастолічної функції (E, E/A, e') і регіональної скорочувальної функції лівого шлуночка (циркулярна систолічна деформація міокарда, швидкість систолічної циркулярної деформації міокарда, поздовжня систолічна деформація міокарда, швидкість систолічної поздовжньої деформації міокарда) у хворих на ММ. Важливо підкреслити, що в порівнянні з пацієнтами, що не хворіли на COVID-19, у підгрупі пацієнтів з ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби була знижена скорочувальна функція міокарда (переважно за рахунок збільшення показників КСО), знижена діастолічна функція (за рахунок зниження E, E/A), також встановлено зміни регіональної скорочувальної функції міокарда (переважно за рахунок зменшення показника циркулярної систолічної деформації міокарда), що може свідчити про значний вплив перенесеної інфекції на стан міокарда.

Під час розгляду параметрів гемодинаміки, з урахуванням виникнення серцево-судинних подій протягом періоду спостереження у пацієнтів з множинною мієломою, виявлено відмінності у показниках регіональної функції серця. Це свідчить про можливість їх використання як прогностичних маркерів і вимагає подальшого дослідження. Інтересним напрямком дослідження є можливість поєднання цих показників з біологічними маркерами для передбачення серцево-судинних подій після успішного лікування множинної мієломи. Показники систолічної та діастолічної функції міокарда можуть бути корисними для оцінки функціонального стану міокарда.



Через три та дванадцять місяців спостереження це підтверджується значущою різницею між базовими показниками та показниками, що свідчить про можливість використання їх для моніторингу.

3.2 Вегетативна регуляція серцевого ритму у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування

Для характеристики вегетативної регуляції нерідко використовується холтерівське моніторування, яке дає змогу аналізувати варіабельність серцевого ритму (BCP). Ця варіабельність може змінюватися під впливом фізичних навантажень, стресів, а також внаслідок респіраторних та метаболічних розладів, у тому числі після проведеної хіміотерапії.

Впроваджено холтерівське моніторування електрокардіограми з метою виявлення особливостей варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з множинною мієломою. Поміж тим, була проаналізована залежність між варіабельністю серцевого ритму та виникненням серцево-судинних подій після досягнення позитивної реакції на лікування множинної мієломи (табл. 3.7).

Значення SDNN у хворих на ММ як удень (у групі всіх пацієнтів з ММ на 26,1%, $p < 0,05$; а також у підгрупі пацієнтів з перенесеною маніфестною формою коронавірусної хвороби (COVID-19) на 44,9%, $p < 0,01$; у підгрупі з пацієнтів без перенесеної коронавірусної хвороби на 25,1%, $p < 0,05$), так і вночі (у групі всіх хворих на ММ на 27,7%, $p < 0,05$; у підгрупі хворих після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) на 31,1%, $p < 0,001$) були нижчими порівняно з контролем. Значення RMSSD вдень були нижчими порівняно з групою контролю, проте статистичної значущості досягнуто не було. Показник RMSSD вночі (у групі всіх хворих на ММ на 38,3%, $p < 0,05$; у підгрупі хворих, що перенесли маніфестну форму коронавірусної хвороби (COVID-19) на 47,1%, $p < 0,05$) був нижчими порівняно з контрольною групою, що свідчить про зниження варіабельності серцевого



ритму. Порівнюючи показники в залежності від перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19), можемо стверджувати, що показники SDNN_d, SDNN_n, RMSSD_d, RMSSD_n були нижчими у підгрупі хворих після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19), ніж у підгрупі без перенесеної коронавірусної хвороби.

Таблиця 3.7 – Показники часового аналізу вегетативної регуляції серцевого ритму у хворих на ММ після протипухлинного лікування, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Група контролю (n=18)	Усі хворі на ММ (n=107)	Хворі на ММ з перенесеною коронавірусною хворобою (COVID-19) (n=35)	Хворі на ММ без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) (n=72)
SDNN _d , мс	63,3 [51,2; 73,7]	46,8 [19,0; 55,4]*	34,9 [28,8; 51,2]**	47,4 [42,0; 56,1]*
SDNN _n , мс	72,6 [67,1; 79,7]	52,5 [10,5; 68,0]*	50,0 [36,3; 60,7]**	56,5 [39,5; 70,5]
RMSSD _d , мс	25,7 [14,2; 38,1]	17,9 [2,4; 24,0]	14,0 [8,0; 22,0]	18,7 [12,3; 26,5]
RMSSD _n , мс	30,8 [22,6; 41,0]	19,0 [1,6; 27,3]*	16,3 [9,5; 26,1]*	20,0; [12,3; 27,1]
Примітка. Вірогідність відхилення показників у порівнянні з групою контролю: * – p<0,05; ** – p<0,01.				

Значення VLF у хворих на ММ було достовірно нижчим від контрольної групи як вдень на 34,9%, p<0,05 (у підгрупі хворих після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) на 44,2%, p<0,01; у підгрупі без перенесеної коронавірусної хвороби на 26,8%, p<0,05), так і вночі



на 41,1%, $p < 0,01$ (у підгрупі хворих після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) на 47,5%, $p < 0,001$; у підгрупі хворих без перенесеної коронавірусної хвороби на 36,1%, $p < 0,01$) (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Вивчення показників спектрального аналізу, які відображають вегетативну регуляцію серцевого ритму у пацієнтів з множинною мієломою після проведеного протипухлинного лікування, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Група контролю (n=18)	Усі хворі на ММ (n=107)	Хворі на ММ з перенесеною коронавірусною хворобою (COVID-19) (n=35)	Хворі на ММ без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) (n=72)
VLF _d , мс ²	1504 [1243; 1746]	979 [460; 1282]*	840 [712; 1091]**	1101 [821; 1359]*
VLF _n , мс ²	1866 [1787; 2055]	1099 [527; 1456]**	979 [827; 1276]***	1193 [989; 1485]**
LF _d , мс ²	368 [344; 444]	173 [871; 244]**	164 [135; 230]**	177 [133; 250]**
LF _n , мс ²	509 [469; 578]	200 [73; 282]***	205 [150; 280]***	200 [161; 285]***
HF _d , мс ²	208 [183; 270]	173 [92; 238]	184 [134; 258]	166 [136; 221]
HF _n , мс ²	310 [281; 357]	207 [39; 267]*	214 [159; 283]*	203 [158; 265]*
LF _d /HF _d	1,77 [1,66; 1,98]	0,95 [0,21; 1,12]***	0,96 [0,90; 1,14]***	0,93 [0,88; 1,11]***
LF _n /HF _n	1,66 [1,58; 1,83]	0,99 [0,14; 1,13]**	1,01 [0,85; 1,15]**	0,98 [0,92; 1,09]**
Примітка. Вірогідність відхилення показників у порівнянні з групою контролю: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.				



В усіх групах хворих на ММ значення LF вдень було нижчим від контрольної групи на 52,9 %, $p < 0,01$ (у групі хворих після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) на 55,4%, $p < 0,01$; у групі хворих без перенесеної коронавірусної хвороби на 51,9%, $p < 0,01$), значення LF вночі було нижчим від контрольної групи на 60,7, $p < 0,001$ (у групі хворих після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) на 59,7%, $p < 0,001$; у групі без перенесеної коронавірусної хвороби на 60,7%, $p < 0,001$).

У хворих на ММ у порівнянні з контрольною групою значення HF вдень були нижчими, проте статистичної значущості досягнуто не було. Показник HF вночі у хворих на ММ у порівнянні з контрольною групою був нижчим на 33,2%, $p < 0,05$ (у хворих після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) на 30,97%, $p < 0,05$; у хворих без перенесеної коронавірусної хвороби на 34,5%, $p < 0,05$). Важливо підкреслити, що показники VLF_d, VLF_n, LF_d, HF_d були помітно нижчими у підгрупі хворих з ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) в порівнянні з хворими з ММ без перенесеної коронавірусної хвороби.

Виявлене зменшення абсолютної потужності як низькочастотних, так і високочастотних компонентів свідчить про порушення обох еферентних ланок вегетативної нервової системи. Кореляційний аналіз вказує на прямі зв'язки середньої сили між SDNN_d і RMSSD_d ($r = +0,30$; $p < 0,05$), SDNN_d і RMSSD_n ($r = +0,37$; $p < 0,05$), SDNN_n і RMSSD_d ($r = +0,32$; $p < 0,05$), SDNN_n і RMSSD_n ($r = +0,34$; $p < 0,05$), SDNN_n і VLF_n ($r = +0,32$; $p < 0,05$), SDNN_n і LF_d/HF_d ($r = +0,31$; $p < 0,05$), RMSSD_d і VLF_d ($r = +0,32$; $p < 0,05$), RMSSD_d і HF_d ($r = +0,36$; $p < 0,05$), RMSSD_n і VLF_n ($r = +0,34$; $p < 0,05$), RMSSD_n і LF_n ($r = +0,47$; $p < 0,05$), RMSSD_n і HF_n ($r = +0,34$; $p < 0,05$), RMSSD_n і LF_d/HF_d ($r = +0,55$; $p < 0,05$).

Виявлені прямі кореляційні зв'язки середньої сили між показниками варіабельності серцевого ритму і діастолічної функції лівого шлуночка, а саме між SDNN_d і E/A ($r = +0,37$; $p < 0,05$), RMSSD_n і ФВ ($r = +0,30$; $p < 0,05$).



Виявлено відсутності статистично значущих розбіжностей у часовому та спектральному аналізі варіабельності серцевого ритму у хворих з множинною мієломою, залежно від наявності серцево-судинних подій, ставить під сумнів застосування цих показників для прогнозування серцево-судинних подій у цій групі пацієнтів (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Параметри часового аналізу вегетативної регуляції серцевого ритму у пацієнтів з множинною мієломою, які сталися протягом одного року спостереження, враховуючи наявність серцево-судинних подій, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Підгрупа з серцево-судинними подіями впродовж 12 місяців (n=29)	Підгрупа без серцево-судинних подій впродовж 12 місяців (n=78)
SDNN _d , мс		
Візит I	29,3 [24,1; 34,0]	49,1 [44,1; 58,9]**
Візит II	26,7 [18,7; 31,0]#	49,1 [43,2; 57,2]**
Візит III	18,7 [11,4; 25,8]##	31,3 [26,3; 41,0]**#
SDNN _n , мс		
Візит I	40,8 [28,2; 63,2]	54,8 [41,7; 69,0]
Візит II	41,3 [24,6; 60,8]	53,6 [41,2; 65,3]
Візит III	29,9 [14,3; 49,8]# §	39,7 [30,2; 52,0]
RMSSD _d , мс		
Візит I	12,8 [8,0; 21,0]	18,9 [12,0; 25,9]
Візит II	12,5 [9,2; 20,8]	20,5 [14,6; 25,8]
Візит III	11,1 [8,8; 18,8]	13,4 [9,1; 19,2]
RMSSD _n , мс		
Візит I	12,0 [7,0; 27,0]	20,2 [14,9; 27,5]
Візит II	15,7 [11,4; 26,3]	20,2 [15,3; 27,9]
Візит III	10,7 [9,2; 27,7]	16,8 [11,4; 24,2]
Примітка 1. Достовірність відмінностей показників порівняно з підгрупою з серцево-судинними подіями: ** – p<0,01.		
Примітка 2. Вірогідність несхожості із даними під час візиту I: # – p<0,05; ## – p<0,01.		
Примітка 3. Вірогідність несхожості із даними під час візиту I: § – p<0,05.		



944477927459187

Під час включення у дослідження у групі пацієнтів з ММ без серцево-судинних подій показник SDNNd був більшим на 67,5% ($p < 0,01$) порівняно з пацієнтами з ММ з серцево-судинними подіями.

Через 3 місяці спостереження порівняно з показниками на момент включення у дослідження показник SDNNd у пацієнтів з серцево-судинними подіями був нижчим на 8,9% ($p < 0,05$).

Через 12 місяців спостереження показник SDNNd був нижчим на 36,2% ($p < 0,01$), а показник SDNNn на 26,7% ($p < 0,05$) у обстежених з серцево-судинними подіями порівняно з показниками під час включення у дослідження, та показник SDNNd нижчим на 40,3% ($p < 0,01$) порівнюючи з пацієнтами на ММ без серцево-судинних подій.

Виконаний спектральний аналіз вегетативної регуляції серцевого ритму, враховуючи виникнення серцево-судинних подій впродовж одного року спостереження у пацієнтів з множинною мієломою (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Показники спектрального аналізу, які відображають вегетативну регуляцію серцевого ритму, з урахуванням виникнення серцево-судинних подій протягом року спостереження у пацієнтів з множинною мієломою, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Підгрупа з серцево-судинними подіями впродовж 12 місяців (n=29)	Підгрупа без серцево-судинних подій впродовж 12 місяців (n=78)
1	2	3
VLF _d , мс ²		
Візит I	771 [664; 977]	1125 [843; 1338]*
Візит II	736 [623; 945]	1095 [813; 1286]*
Візит III	591 [469; 797] #	724 [433; 956] #§



Продовження таблиці 3.10

1	2	3
VLF _n , мс ²		
Візит I	882 [785; 1126]	1193 [998; 1475]
Візит II	792 [715; 1056]	1151 [975; 1448]*
Візит III	642 [569; 1208] #	934 [610; 1121] #
LF _d , мс ²		
Візит I	152 [127; 216]	177 [138; 248]
Візит II	117 [92; 181]#	181 [140; 249]*
Візит III	83 [58; 147]#	166 [117; 246]*
LF _n , мс ²		
Візит I	188 [33; 282]	205 [166; 278]
Візит II	186 [122; 266]	202 [166; 261]
Візит III	78 [57; 207]#	206 [163; 300]*
HF _d , мс ²		
Візит I	170 [113; 276]	176 [142; 229]
Візит II	146 [64; 229]#	182 [141; 256]*
Візит III	112 [63; 157]#	105 [63; 178]#
HF _n , мс ²		
Візит I	221 [130; 312]	207 [160; 253]
Візит II	200 [141; 310]#	204 [162; 263]
Візит III	129 [63; 160]# §	125 [71; 222] #
LF _d /HF _d		
Візит I	1,00 [0,95; 1,19]	0,92 [0,87; 1,08]
Візит II	0,91 [0,77; 1,57] #	0,93 [0,84; 1,15]
Візит III	1,00 [0,58; 1,71]	0,80 [0,74; 0,93]
LF _n /HF _n		
Візит I	1,01 [0,84; 1,24]	0,98 [0,92; 1,07]
Візит II	1,00 [0,84; 1,80]	0,99 [0,88; 1,07]
Візит III	0,79 [0,45; 1,53]	0,95 [0,86; 1,04]
Примітка 1. Достовірність відмінностей показників порівняно з підгрупою з серцево-судинними подіями: * – p<0,05.		
Примітка 2. Вірогідність несхожості із даними під час візиту I: # – p<0,05.		
Примітка 3. Вірогідність несхожості із даними під час візиту I: § – p<0,05.		



Аналізуючи показники спектрального аналізу вегетативної регуляції серцевого ритму у пацієнтів з ММ можемо спостерігати, що через 3 місяці спостереження показники у підгрупі з серцево-судинними дослідженнями були нижчими, порівняно з даними на момент включення у дослідження, а саме: показник LFd на 23,1% ($p < 0,05$), HFd на 14% ($p < 0,05$), HFn на 9,5% ($p < 0,05$), а вже через рік спостереження показники були нижчими: LFd на 45,4% ($p < 0,05$), HFd на 34,2% ($p < 0,05$), HFn на 41,7% ($p < 0,05$). Порівняно з підгрупою без серцево-судинних подій можемо стверджувати, що показники були нижчими LFd на 35,4% ($p < 0,05$), LFn на 62,1% ($p < 0,05$).

Встановлено, що показники часового й спектрального аналізу серцевого ритму значно відрізнялися від контрольної групи на момент включення в дослідження у пацієнтів з множинною мієломою. Це свідчить, що у цих пацієнтів знижена варіабельність серцевого ритму та порушення симпатичної та парасимпатичної еферентних ланок вегетативної нервової системи. Це може бути пов'язано з перебігом множинної мієломи та проведеним протипухлинним лікуванням. Також показники відрізнялись у підгрупах хворих в залежності від перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19), що свідчить про вплив інфекції на обидві ланки вегетативної нервової системи. Взаємозв'язки змін варіабельності серцевого ритму з систолічною та діастолічною функцією серця підтверджують кореляційні зв'язки між $SDNN_d$ і E/A, $RMSSD_n$ і ФВ. Статистично значущої різниці між показниками діастолічної та систолічної функції міокарда на момент включення в дослідження між групами не знайдено.

Не виявлено статистично значущої різниці у часових та спектральних показниках на момент включення до дослідження у хворих на множинну мієлому, залежно від виникнення серцево-судинних подій протягом періоду спостереження. У осіб із серцево-судинними подіями, показники спектрального аналізу (LFd, HFd, HFn) відрізнялися через три місяці та через рік спостереження від показників на момент включення в дослідження. Це



свідчить про можливість використання їх для оцінки функціонального стану міокарда.

3.3 Якість життя у хворих на хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування

Поміж іншою соматичною патологією, багато пацієнтів, які досягли відповіді на лікування множинної мієломи, також стикаються з психологічними проблемами, що можуть значно погіршувати їх якість життя. Оскільки основною метою лікування пацієнтів з множинною мієломою є покращення якості життя та збільшення тривалості їхнього життя, оцінка якості життя після лікування відіграє важливу роль.

Результати аналізу опитувальника SF-36, який заповнювали пацієнти з ММ в ремісії, представлені в табл. 3.11.

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

Показники	Група контролю (n=18)	Усі хворі на ММ (n=107)	Хворі на ММ з перенесеною коронавірусною хворобою (COVID-19) (n=35)	Хворі на ММ без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) (n=72)
1	2	3	4	5
Шкала оцінки фізичного функціонування	98,0 [95,0; 100,0]	80,0 [55,0; 85,0]***	75,0 [45,0; 85,0]***	80,0 [58,8; 85,0]***



944477927459187

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4	5
Шкала оцінки рольового фізичного функціонування	90,0 [90,0; 90,0]	25,0 [25,0; 50,0]***	25,0 [25,0; 62,0]***	25,0 [25,0; 50,0]***
Шкала болю	95,0 [90,0; 100,0]	74,0 [61,0; 80,0]**	74,0 [52,0; 77,0]**	74,0 [62,0; 80,0]**
Шкала загального стану здоров'я	97,0 [92,0; 100,0]	45,0 [40,0; 50,0]***	45,0 [40,0; 55,0]***	50,0 [40,0; 55,0]***
Шкала життєздатності	90,0 [80,0; 95,0]	50,0 [40,0; 55,0]***	50,0 [45,0; 55,0]**	45,0 [40,0; 50,0]***
Шкала соціального функціонування	97,0 [95,0; 100,0]	50,0 [37,5; 65]***	50,0 [37,5; 62,5]***	50,0 [37,5; 62,5]***
Шкала рольового емоційного функціонування	95,0 [90,0; 100,0]	33,3 [33,3; 66,7]	33,3 [33,3; 100,0]	33,3 [33,3; 66,7]**
Шкала психологічного здоров'я	68,0 [64,0; 72,0]	32,0 [28,0; 38,0]**	36,0 [28,0; 36,0]**	32,0 [27,0; 40,0]**
Примітка. Вірогідність відхилення показників у порівнянні з групою контролю: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.				



Результати згідно опитувальника QOL-CS, які заповнювали пацієнти представлені у табл. 3.12.

Таблиця 3.12 – Показники якості життя згідно з опитувальником QOL-CS у хворих на ММ після протипухлинного лікування, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Група контролю (n=18)	Усі хворі на ММ (n=107)	Хворі на ММ з перенесеною коронавірусною хворобою (COVID-19) (n=35)	Хворі на ММ без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) (n=72)
Фізичний стан	9,50 [9,03; 9,63]	7,13 [5,00; 8,00]**	5,88 [5,13; 7,38]**	7,19 [4,75; 8,00]**
Психологічний стан	9,58 [9,24; 9,65]	4,67 [4,08; 5,36]***	4,78 [4,19; 5,39]***	4,83 [4,17; 5,56]***
Соціальний стан	9,75 [9,50; 9,88]	4,38 [3,19; 5,00]***	4,50 [2,31; 5,06]***	4,38 [3,50; 5,00]***
Духовний стан	7,71 [6,79; 9,07]	5,14 [3,86; 6,21]**	5,00 [3,86; 5,79]**	5,21 [3,61; 6,57]**
Примітка. Вірогідність відхилення показників у порівнянні з групою контролю: ** – p<0,01; *** – p<0,001.				

Показники якості життя згідно з опитувальником SF-36 у хворих на ММ залежно від серцево-судинних подій, що виникли впродовж 12 місяців спостереження представлені у табл. 3.13



944477927459187

Таблиця 3.13 – Показники якості життя згідно з опитувальником SF-36 у хворих на ММ залежно від серцево-судинних подій, що виникли впродовж 12 місяців спостереження, Me[Q₂₅,Q₇₅]

Показники	Підгрупа з серцево-судинними подіями впродовж 12 місяців (n=29)	Підгрупа без серцево-судинних подій впродовж 12 місяців (n=78)
Шкала оцінки фізичного функціонування		
Візит I	70,0 [50,0; 80,0]	75,0 [40,0; 85,0]
Візит II	70,0 [60,0; 80,0]	80,0 [65,0; 85,0]
Візит III	59,2 [28,5; 68,5]#	67,7 [65,2; 73,5]*
Шкала болю		
Візит I	71,0 [70,0; 74,0]	74,0 [54,0; 80,0]
Візит II	74,0 [62,0; 80,0]	81,0 [63,0; 100,0]
Візит III	69,5 [62,1; 87,9]	72,7 [64,0; 72,2]§
Шкала загального стану здоров'я		
Візит I	47,0 [40,0; 52,0]	45,4 [40,0; 50,0]
Візит II	45,0 [40,0; 57,0]	47,0 [42,0; 57,0]
Візит III	41,6 [33,9; 41,5]## §§	42,6 [40,3; 48,2]
Шкала соціального функціонування		
Візит I	50,0 [37,0; 62,5]	50,5 [37,5; 62,5]
Візит II	62,0 [50,0; 75,0]	62,0 [50,0; 75,0]
Візит III	49,2 [30,3; 62,4]	72,2 [60,6; 87,5]*
Шкала психологічного здоров'я		
Візит I	32,0 [28,0; 36,0]	32,0 [24,0; 36,0]
Візит II	60,0 [48,0; 64,0]##	64,0 [56,0; 72,0]##
Візит III	56,5 [43,0; 67,0]	65,8 [64,7; 682]
Примітка 1. Достовірність відмінностей показників порівняно з підгрупою з серцево-судинними подіями: * – p<0,05.		
Примітка 2. Вірогідність несхожості із даними під час візиту I: # – p<0,05; ## – p<0,01.		
Примітка 3. Вірогідність несхожості із даними під час візиту I: § – p<0,05; §§ – p<0,01.		



Результати аналізу опитувальника QOL-CS представлено у табл. 3.14, які заповнювали хворі на хронічну серцево-легеневу недостатність, залежно від виникнення серцево-судинних подій.

Таблиця 3.14 – Показники якості життя згідно з опитувальником QOL-CS у хворих на ММ залежно від серцево-судинних подій, що виникли впродовж 12 місяців спостереження, Me[Q₂₅,Q₇₅]

Показники	Підгрупа з серцево-судинними подіями впродовж 12 місяців (n=29)	Підгрупа без серцево-судинних подій впродовж 12 місяців (n=78)
Фізичний стан		
Візит I	5,38 [4,63; 6,88]	7,13 [5,00; 8,00]
Візит II	4,50 [3,75; 6,00]#	7,06 [5,00; 8,00]*
Візит III	4,00 [3,63; 5,13] #	7,13 [4,78; 8,00]*
Психологічний стан		
Візит I	4,67 [3,56; 5,00]	5,19 [4,19; 5,83]
Візит II	4,39 [3,22; 4,89]	5,11 [4,24; 5,83]
Візит III	3,72 [3,28; 4,67]#	5,14 [4,29; 5,76]*
Соціальний стан		
Візит I	4,50 [2,00; 5,13]	4,31 [2,66; 4,88]
Візит II	4,25 [2,00; 5,00]	4,44 [3,88; 4,88]
Візит III	4,09 [2,58; 3,78]	3,81 [3,12; 4,48]
Духовний стан		
Візит I	4,29 [3,29; 5,00]	5,57 [4,66; 6,54]*
Візит II	3,86 [2,43; 4,57]	5,43 [4,46; 6,43]
Візит III	3,86 [3,14; 4,86]	5,57 [4,61; 6,39]
Примітка 1. Достовірність відмінностей показників порівняно з підгрупою з серцево-судинними подіями: * – p<0,05.		
Примітка 2. Вірогідність несхожості із даними під час візиту I: # – p<0,05.		



Для визначення якості життя пацієнтів із множинною мієломою в ремісії, застосовували опитувальники. Один з найбільш поширених опитувальників для цієї цілі – це SF-36.

У хворих із ММ рівень фізичного функціонування був нижчим порівняно з практично здоровими особами на 18,4%, $p < 0,001$ (у групі хворих з перенесеною маніфестною формою коронавірусної хвороби (COVID-19) – на 23,5% ($p < 0,001$), у групі хворих без перенесеної коронавірусної хвороби – на 18,4% ($p < 0,001$)). Показник у підгрупі з перенесеною маніфестною формою коронавірусної хвороби (COVID-19) був помітно нижчим, ніж у групі без перенесеної коронавірусної хвороби. Це свідчить про те, що фізична активність пацієнтів обмежена станом їх здоров'я, перенесена маніфестна форма коронавірусної інфекції (COVID-19) мала вплив на рівень фізичної активності.

За результатами кореляційного аналізу виявлено, що середня сила фізичного функціонування взаємозв'язана з такими показниками: існує зворотний зв'язок з віком ($r = -0,39$; $p < 0,05$), прямий зв'язок з життєздатністю ($r = +0,49$; $p < 0,05$), болем ($r = +0,67$; $p < 0,05$), загальним станом здоров'я ($r = +0,36$; $p < 0,05$), соціальним функціонуванням ($r = +0,37$; $p < 0,05$) та психологічним здоров'ям ($r = +0,39$; $p < 0,05$).

Рівень рольового фізичного функціонування у порівнянні з практично здоровими особами виявився значно нижчим у всіх групах пацієнтів з множинною мієломою на 72,2% ($p < 0,001$). Так, це підтверджує, що фізичний стан пацієнтів обмежує їх щоденну активність та можливості. Чим вищий рівень рольового фізичного функціонування, тим краще загальний стан здоров'я ($r = +0,36$; $p < 0,05$), соціальне функціонування ($r = +0,46$; $p < 0,05$) та емоційне становище ($r = +0,72$; $p < 0,05$) пацієнтів.

Порівняно з контрольною групою, група пацієнтів з множинною мієломою суттєво відрізнялася за шкалою болю, показавши зменшення на 22,1% ($p < 0,01$). Це свідчить про обмежену можливість пацієнтів здійснювати повсякденні активності, включаючи діяльність вдома. Показник болю виявив



прямий зв'язок з загальним станом здоров'я ($r=+0,32$; $p<0,05$), життєздатністю ($r=+0,56$; $p<0,05$), соціальним функціонуванням ($r=+0,40$; $p<0,05$) та психологічним здоров'ям ($r=+0,41$; $p<0,05$).

За рейтингом у порівнянні із контрольною групою показника загального стану здоров'я, суттєво відрізнялася на 53,6% ($p<0,001$) більшість пацієнтів з множинною мієломою. Ці відмінності характеризують низьку оцінку пацієнтами стану здоров'я та перспективи лікування. Відрізнялись підгрупи між собою, а саме: у підгрупі після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) показники за шкалою загального стану здоров'я були нижчими у порівнянні з підгрупою без перенесеної коронавірусної хвороби. Показник загального стану здоров'я був пов'язаний прямим зв'язком середньої сили з життєздатністю ($r=+0,63$; $p<0,05$), соціальним функціонуванням ($r=+0,56$; $p<0,05$), рольовим емоційним функціонуванням ($r=+0,41$; $p<0,05$), психологічним здоров'ям ($r=+0,75$; $p<0,05$), а також із показником опитувальника QOL-CS, а саме фізичним здоров'ям ($r=+0,37$; $p<0,05$).

У всіх хворих із множинною мієломою виявлено знижений рівень життєздатності у порівнянні з практично здоровими особами, а саме на 44,5% ($p<0,001$). Ці результати свідчать про втомленість пацієнтів та зниження їхньої життєвої активності. Показник життєздатності був прямо пов'язаний з середньою силою соціального функціонування ($r=+0,64$; $p<0,01$), психологічного здоров'я ($r=+0,77$; $p<0,01$), а також з показниками опитувальника QOL-CS, зокрема соціальним станом ($r=+0,31$; $p<0,05$).

Зменшення активності та обмеження соціальних контактів через погіршення фізичного та емоційного стану свідчать про низькі показники рівня соціального функціонування у всіх пацієнтів з множинною мієломою, що порівняно з практично здоровими особами знизилась на 48,5% ($p<0,001$). Показник рольового емоційного функціонування корелює прямо з соціальним функціонуванням ($r=+0,45$; $p<0,05$), а також з показниками опитувальника QOL-CS, зокрема соціальним станом ($r=+0,43$; $p<0,05$).



По шкалі рольового емоційного функціонування, відмінності виявлені лише у групі пацієнтів з множинною мієломою порівняно з контрольною групою, які не мали історії коронавірусної хвороби, і вони становили 65% ($p < 0,01$). Це свідчить про обмеження щоденної активності, яке пов'язане з погіршенням емоційного стану у цій групі. Між іншими групами хворих не було виявлено достовірних відмінностей за шкалою рольового емоційного функціонування. Показник рольового емоційного функціонування був зв'язаний з психологічним здоров'ям з коефіцієнтом кореляції $r = +0,34$ ($p < 0,01$).

Показник психологічного здоров'я відрізнявся в групі всіх пацієнтів із ММ на 53% ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою, а також у групі хворих на ММ з перенесеною маніфестною формою коронавірусної хвороби на 47% ($p < 0,01$). Це свідчить про наявність депресивних та тривожних станів, а також психічне неблагополуччя серед пацієнтів з множинною мієломою. Статистично значущий зв'язок середньої сили з показниками опитувальника QOL-CS, зокрема з соціальним станом ($r = +0,39$; $p < 0,05$) і психологічним станом ($r = +0,41$; $p < 0,05$) був у показника психологічного здоров'я. Отримані дані аналізу QOL-CS опитувальника представлені в табл. 3.12.

У всіх групах хворих оцінка фізичного стану була нижчою порівняно з практично здоровими особами (у всіх хворих на ММ – на 24,9% ($p < 0,01$), у хворих на ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби – на 38,2% ($p < 0,01$), у хворих на ММ без перенесеної коронавірусної хвороби – на 24,4% ($p < 0,01$). Показники щодо оцінки фізичного стану були помітно нижчими у підгрупі пацієнтів після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби в порівнянні з підгрупою без перенесеної коронавірусної хвороби. Оцінка психологічного стану в пацієнтів із ММ була нижчою порівняно з практично здоровими особами (у групі всіх пацієнтів із ММ – на 51,2% ($p < 0,001$), у групі пацієнтів з ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби – на 50,1% ($p < 0,001$), у групі пацієнтів з ММ без перенесеної коронавірусної хвороби – на 49,6% ($p < 0,001$).



Показники у підгрупах відрізнялись, а саме: у пацієнтів після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби показник оцінки психологічного стану був нижчим, ніж у пацієнтів без перенесеної коронавірусної хвороби. Показник фізичного стану був пов'язаний зв'язком з показниками психологічного стану ($r=+0,34$; $p<0,05$), соціального стану ($r=+0,53$; $p<0,05$).

Оцінка соціального стану була значно нижчою при порівнянні з практично здоровими особами у хворих із множинною мієломою (у групі пацієнтів із ММ – на 55,1% ($p<0,001$), у групі пацієнтів із ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби – на 53,9% ($p<0,001$), у групі пацієнтів з ММ без перенесеної коронавірусної хвороби – на 55,1% ($p<0,001$).

Серед пацієнтів із ММ оцінка духовного стану була нижчою порівняно з практично здоровими особами (у групі пацієнтів із ММ – на 33,4% ($p<0,01$), у групі пацієнтів із ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби – на 35,1% ($p<0,01$), у групі пацієнтів із ММ без перенесеної коронавірусної хвороби – на 32,5% ($p<0,01$). Порівнюючи показники у підгрупах, важливо підкреслити, що дані у підгрупі після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби були нижчими, ніж у підгрупі без перенесеної коронавірусної хвороби.

Була проведена оцінка якості життя у пацієнтів з множинною мієломою протягом 3 років спостереження залежно від того, чи виникали у них серцево-судинні події з використання опитувальника SF-36.

Хворі з серцево-судинними подіями порівняно з хворими без серцево-судинних подій через 12 місяців спостереження мали нижчі значення за шкалою оцінки фізичного функціонування на 12,6% ($p<0,05$), за шкалою оцінки соціального функціонування на 31,9% ($p<0,05$).

Протягом року спостереження розвиток серцево-судинних подій супроводжувався зниженням якості життя за шкалою загального стану здоров'я на 11,5% ($p<0,01$) та за шкалами оцінки фізичного функціонування на 15,4% ($p<0,05$).



Результати аналізу показали, що у пацієнтів з множинною мієломою, які мали серцево-судинні події, спостерігалось помітне погіршення фізичного стану порівняно з тими, у кого таких подій не було. Конкретно, через трьохмісячні спостереження ці пацієнти мали нижчі значення фізичного стану на 36,3% в порівнянні з іншими хворими на множинну мієлому, які не мали серцево-судинних проблем ($p < 0,05$). У порівнянні зі значеннями якості життя на момент включення в дослідження, у хворих з серцево-судинними подіями відзначено зменшення показника фізичного стану через три місяці спостереження на 16,4% ($p < 0,05$) і через рік спостереження – на 25,7% ($p < 0,05$). Показники за шкалою психологічного стану через рік спостереження були нижчими на 20,4% ($p < 0,05$) у порівнянні з даними на момент включення у дослідження та на 27,6% ($p < 0,05$) у порівнянні з підгрупою без серцево-судинних подій.

Отже, спостерігалось порушення регіональної скорочувальної функції лівого шлуночка у хворих на множинну мієлому на момент включення в дослідження, виражене в нижчих значеннях циркулярної систолічної деформації міокарда, у всіх досліджених групах порівняно з контрольною групою. Були виявлені порушення діастолічної функції лівого шлуночка, що пов'язані з перебігом множинної мієломи.

На момент включення в дослідження у пацієнтів з множинною мієломою, які перебували у ремісії, виявлено відмінності у показниках діастолічної та регіональної скорочувальної функції міокарда лівого шлуночка, залежно від виникнення серцево-судинних подій протягом спостереження. Це свідчить про можливість використання цих показників у моделі прогнозування виникнення серцево-судинних подій. Після року спостереження виявлено погіршення показників систолічної, регіональної скорочувальної та діастолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів з множинною мієломою. Більш виражені зміни були спостережені у підгрупі пацієнтів з серцево-судинними подіями порівняно з тими, у кого таких подій не було.



Під час обстеження хворих на множинну мієлому, які перебували у ремісії дані часового та спектрального аналізів достовірно різнилися від контрольної групи. Це свідчить про підвищення еферентної вагусної активності вегетативної нервової системи та пониження порівняно рівня активності симпатичної ланки системи регуляції у цій категорії пацієнтів.

У пацієнтів на множинну мієлому з виникненням серцево-судинних подій, показники спектрального аналізу статистично відрізнялися через 3 та 12 місяців від показників на момент включення в дослідження. Це підтверджує можливість використання цих показників для моніторингу функціонального стану міокарда у цієї категорії хворих.

Пацієнти, які були включені до дослідження з множинною мієломою, демонстрували значно нижчу якість життя у порівнянні з практично здоровими особами, як вказують дані опитувальників SF-36 і QOL-CS. Більшість показників психосоціальної оцінки були знижені, що вказує на підвищений рівень психологічного стресу у пацієнтів з множинною мієломою. В залежності від наявності серцево-судинних подій протягом періоду спостереження на момент включення до дослідження у пацієнтів з множинною мієломою, виявлено значну різницю за даними опитувальника QOL-CS і шкал опитувальника SF-36 (зокрема, за шкалами оцінки фізичного функціонування, рольового фізичного функціонування, болю та життєздатності). Важливо підкреслити, що усі показники (діастолічної та регіональної скорочувальної функції, показники часового та спектрального аналізу, показники якості життя) були більш змінені у підгрупі хворих з ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19), ніж у підгрупі хворих на ММ без перенесеної коронавірусної хвороби, що свідчить про значний вплив даної інфекції.

Матеріали цього розділу опубліковані в наукових працях [135, 136, 137, 138].



РОЗДІЛ 4

ВМІСТ БІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ ТА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ БІОЛОГІЧНИМИ МАРКЕРАМИ ТА КАРДІОВАСКУЛЯРНИМ РИЗИКОМ У ХВОРИХ НА МНОЖИННУ МІЄЛОМУ ПІСЛЯ ПРОТИПУХЛИННОГО ЛІКУВАННЯ ВПРОДОВЖ 12 МІСЯЦІВ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

4.1 Вміст sST2 та його зв'язок з кардіоваскулярним ризиком у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування

Встановлено, що у всіх досліджених хворих на ММ рівень sST2 статистично вищий порівняно з контрольною групою на 57,3% ($p < 0,05$), що може бути пов'язано з перебігом ММ, продукцією цитокінів, ростом пухлинної маси, кардіоваскулярними подіями (рис. 4.1).

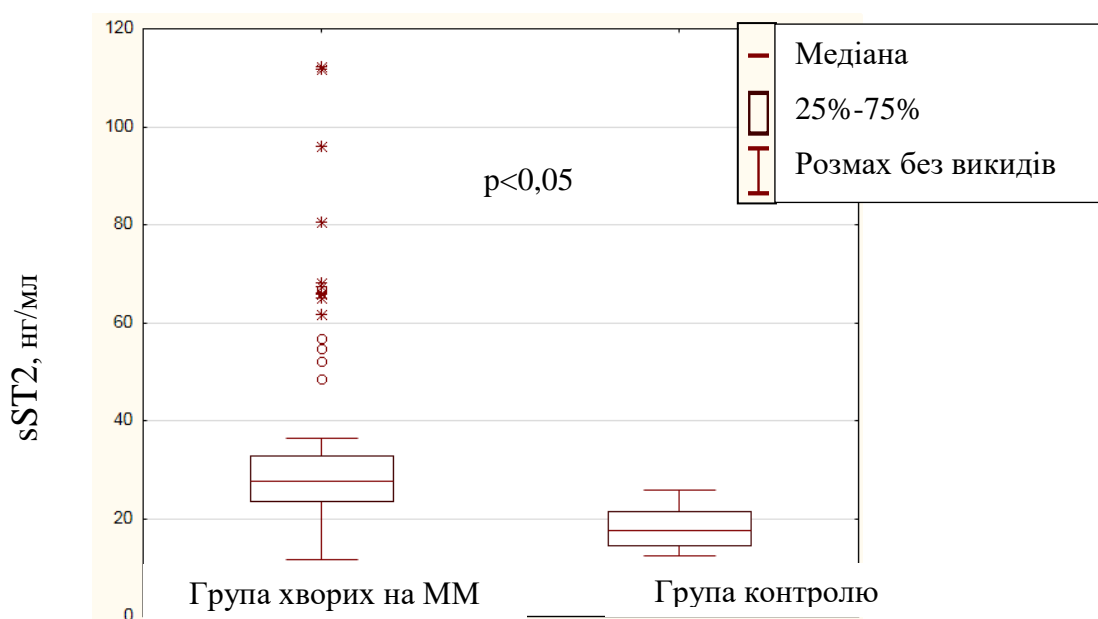


Рисунок 4.1 – Значення sST2 у хворих на ММ після протипухлинного лікування порівняно з контрольною групою.



У табл. 4.1 наведено порівняльні дані про рівень циркулюючого sST2 у хворих на множинну мієлому та у волонтерів з огляду на їхні гендерні та вікові характеристики.

Таблиця 4.1 – Рівень sST2 у пацієнтів з множинною мієломою після лікування протипухлинними засобами варіює залежно від вікових та гендерних характеристик (в нг/мл)., Me [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Група контролю (n=18)	Хворі на ММ (n=107)
Загалом у групі	17,60 [14,80; 21,20]	27,70 [23,65; 32,45]*
Чоловіки	21,40 [20,20; 23,20]	30,85 [27,40; 34,83]*
Жінки	16,20 [14,20; 17,60]	26,20 [22,65; 29,80]*
Молодші 45 років	19,65 [15,48; 23,00]	29,65 [28,00; 30,40]
45-55 років	19,80 [17,40; 21,40]	25,40 [21,78; 30,98]*
56 років і старші	17,80 [15,00; 20,20]	27,70 [23,80; 33,20]*
Примітка. Статистична значимість різниці між показниками порівняно з контрольною групою: * – p<0,05.		

Під час аналізу даних в кожній групі пацієнтів було виявлено статистично значуще збільшення на 57,4% порівняно з практично здоровими особами в хворих на множинну мієлому (p<0,05). У хворих, які молодші за 45 років, рівень sST2 також був вищий в порівнянні з контрольною групою, але статистичної значущості не було досягнуто, можливо через обмежену кількість пацієнтів. Значення sST2 у чоловіків з групи хворих на ММ були вищими на 44% (p<0,05), а у жінок на 61,7% (p<0,05) в порівнянні з групою контролю. При аналізі групи пацієнтів віком 45-55 років, виявлено, що показник sST2 був вищим на 28,8% (p<0,05), а у групі 56 років і старше на 55,6% (p<0,05), ніж у групі контролю. Значення sST2 у всіх обстежених чоловіків із ММ було дещо вищим порівняно з жінками.



Таким чином, порівняно з контрольною групою рівень sST2 у хворих на ММ як загалом у групі ($p < 0,05$), так і у хворих похилого віку ($p < 0,05$) був статистично вищим на момент включення в дослідження, що може бути пов'язаним із перебігом ММ, перенесеним протипухлинним лікуванням. Значення sST2 у всіх обстежених чоловіків та жінок із ММ були вищими у групі хворих на ММ порівняно з групою контролю.

Було визначено, що рівень sST2 у пацієнтів з множинною мієломою після лікування протипухлинними засобами порівняно з контрольною групою не залежить значно від статі та віку, і має однаковий напрямок. Отже, аналіз рівня sST2 у хворих на ММ може бути узагальнений на весь пул пацієнтів.

Опис характеристики пацієнтів за факторами ризику на час включення в дослідження враховуючи наявність кардіоваскулярних подій протягом року спостереження наведений у табл. 4.2. Значущої різниці між якісними та кількісними показниками в підгрупах не було.

Таблиця 4.2 – Характеристика хворих на ММ за факторами ризику появи серцево-судинних подій, n (%), M±SD

Фактор ризику	Хворі на ММ із кардіоваскулярним и подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
Артеріальна гіпертензія	16 (57,1)	43 (54,4)	59 (55,1)
Дисліпідемія	10 (35,7)	26 (32,9)	36 (33,7)
Цукровий діабет 2 типу	2 (7,1)	3 (3,8)	5 (4,7)
ІМТ, кг/м ²	24,41±3,90	25,45±4,91	25,16±4,66
Ожиріння	4 (14,3)	8 (10,1)	12 (11,2)
Надмірна маса тіла	10 (35,7)	21 (26,6)	31 (29,0)
Тютюнопаління	2 (7,1)	3 (3,8)	5 (4,7)



Виявлено у пацієнтів із кардіоваскулярними подіями, рівень sST2 (48,60 [25,80; 65,70] нг/мл) перевищував рівень у пацієнтів без кардіоваскулярних подій (26,80 [23,43; 30,30] нг/мл) на 81,1% ($p < 0,05$), що підтверджує наявність взаємозв'язку і вимагає подальшого детального аналізу (рис. 4.2).

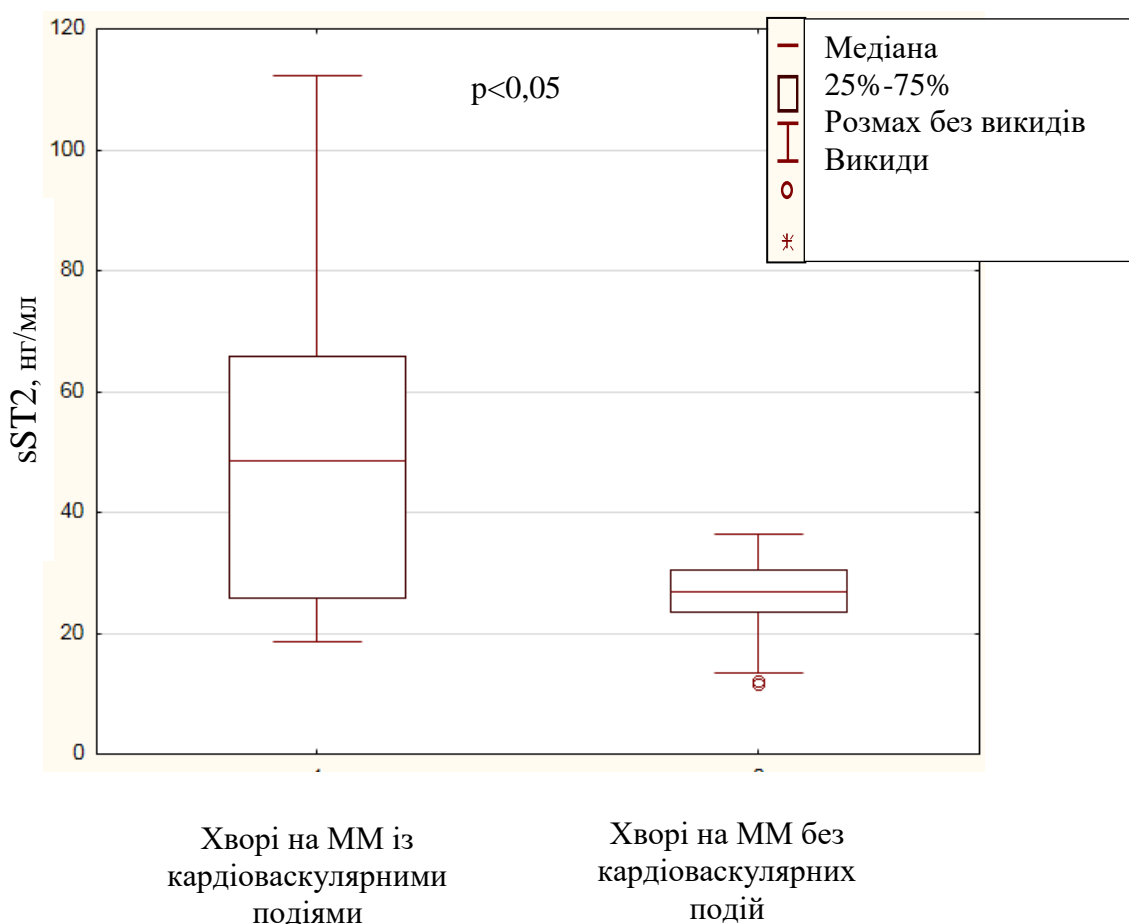


Рисунок 4.2 – Рівень sST2 у пацієнтів з множинною мієломою відображається в залежності від виникнення кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження.

У хворих на множинну мієлому, на розвиток кардіоваскулярних подій можуть мати вплив різні фактори, такими як стать, вік, лікування протипухлинними засобами, а також традиційні чинники ризику серцево-судинних захворювань. Відтак, аналіз зв'язку рівня sST2 з наступним розвитком кардіоваскулярних подій у пацієнтів з множинною мієломою було



проведено з урахуванням їх статі, віку, історії хіміотерапії та інших типових факторів ризику для серцево-судинних захворювань.

Відповідно до результатів, проаналізовано рівень sST2 залежно від факторів ризику у хворих на ММ без наступних кардіоваскулярних подій порівняно з такими хворими із кардіоваскулярними подіями.

У хворих на ММ з кардіоваскулярними подіями та без кардіоваскулярних подій проведений аналіз зустрічаємості перерахованих факторів ризику, і можемо зазначити, що фактори ризику зустрічались дещо у більшій кількості у групі хворих на ММ з кардіоваскулярними подіями, а саме: артеріальна гіпертензія зустрічалась у групі хворих з кардіоваскулярними подіями дещо частіше (57,1%), також частіше спостерігалась дисліпідемія (35,7%), цукровий діабет (7,1%), проте суттєвої різниці між підгрупами в залежності від наявності кардіоваскулярних подій не виявлено.

Продемонстровано залежність вмісту sST2 від статі та виникнення кардіоваскулярних подій (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Концентрація sST2 (нг/мл) у пацієнтів з множинною мієломою в залежності від статі та виникнення кардіоваскулярних подій періоду, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Стать	Хворі на ММ із кардіоваскулярними подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
Чоловіки (n=36)	45,25 [27,00; 70,70]	30,40 [28,45; 31,88]*	30,85 [27,40; 34,83]
Жінки (n=71)	48,66 [39,98; 61,80]	25,70 [22,53; 28,70]**	26,20 [22,65; 29,80]

Примітка. Достовірність відмінностей показників порівняно з пацієнтами, у яких відбулися кардіоваскулярні події: * – p<0,05; ** – p<0,01.



Достовірно вміст sST2 був більшим у групі хворих на ММ з кардіоваскулярними подіями в порівнянні з хворими на ММ без кардіоваскулярних подій, а саме: у чоловіків на 32,8% ($p < 0,05$), у жінок на 47,2% ($p < 0,01$). Порівнюючи дані вмісту показника у чоловіків та жінок статистичної різниці не виявлено.

У групі пацієнтів, які мають вік до 45 років, не було виявлено відмінностей у залежності від наявності кардіоваскулярних подій, можливо, через обмежену кількість хворих на множинну мієлому в цій віковій групі (табл 4.4).

Таблиця 4.4 – Вміст sST2 (нг/мл) залежно від віку та виникнення серцево-судинних подій у пацієнтів на множинну мієлому впродовж періоду дослідження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Вік	Хворі на ММ із кардіоваскулярними подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
Молодші 45 років (n=4)	-	29,65 [28,00; 30,40]	29,65 [28,00; 30,40]
45-55 років (n=14)	25,80 [23,25; 43,75]	25,00 [22,35; 30,35]	25,40 [21,78; 30,98]
56 років і старші (n=89)	50,35 [27,83; 66,08]	26,80 [23,20; 29,90]*	27,70 [23,80; 33,20]

Примітка. Статистична достовірність відмінностей у порівнянні з пацієнтами, у яких є кардіоваскулярні події * – $p < 0,05$.

Аналізуючи отримані дані, можемо стверджувати, що у групі віком 45-55 років вміст sST2 був дещо більшим у хворих з кардіоваскулярними подіями, проте статистичної значущості досягнуто не було. У групі віком 56 років і старше вміст sST2 був більшим у хворих на ММ із кардіоваскулярними подіями на 46,8% ($p < 0,05$) ніж у групі хворих без кардіоваскулярних подій.



У зв'язку з тим, що деякі ліки, які використовуються у лікуванні ММ, мають найбільший потенціал кардіотоксичності відносять антрацикліни, проаналізували результати вмісту циркулюючого sST2 у хворих на множинну мієлому без кардіоваскулярних подій порівняно із тими, у кого вони є, залежно від наявності антрациклінів в проведених курсах хіміотерапії, проведено аналіз, який наведений в табл. 4.5. Усіх хворих на множинну мієлому було розділено на дві групи в залежності від того, чи містили їх схеми антрацикліни у поліхіміотерапії, і враховуючи кумулятивну дозу антрациклінів. Середня кумулятивна доза антрациклінів в перерахуванні на доксорубіцин складала 288 мг/м².

Таблиця 4.5 – Вміст sST2 (нг/мл) у хворих на ММ залежно від наявності антрациклінів в проведених курсах хіміотерапії та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Хіміотерапія	Хворі на ММ із кардіоваскулярним и подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
З антрациклінами (n=13)	56,70 [29,10; 61,80]	26,35 [22,03; 28,50]*	54,70 [29,10; 61,80]
Без антрациклінів (n=94)	42,20 [25,80; 66,13]	26,80 [23,43; 30,30]*	27,40 [23,50; 30,88]#

Примітка 1. Статистична достовірність відмінностей у порівнянні з пацієнтами, у яких є кардіоваскулярні події: * – p<0,05.

Примітка 2. Достовірність відмінностей із показниками пацієнтів, яким проведено хіміотерапію з антрациклінами: # – p<0,05.

Було встановлено, що у пацієнтів з множинною мієломою після хіміотерапії з використанням антрациклінів рівень sST2 був вищим на 49,9% у порівнянні з пацієнтами, які отримували хіміотерапію без антрациклінів (p<0,05). При аналізі складу хіміотерапії залежно від включення антрациклінів



також виявлено статистичні відмінності хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження і з кардіоваскулярними подіями. У пацієнтів з множиною мієломою із кардіоваскулярними подіями, що приймали антрацикліни виявлена більша концентрація sST2 на 53,5% ($p < 0,05$), а у пацієнтів, що не приймали антрацикліни на 36,5% ($p < 0,05$) порівнюючи з пацієнтами без кардіоваскулярних подій.

Значення sST2 у хворих на ММ після поліхіміотерапії без включення інгібіторів протеосом та з кардіоваскулярними подіями за період спостереження відрізнялися від хворих на ММ після поліхіміотерапії з включення інгібіторів протеосом із кардіоваскулярними подіями, але достовірної різниці досягнуто не було. Також виявлені статистичні відмінності при порівнянні значень sST2 у хворих на ММ після хіміотерапії із включенням інгібіторів протеосом без кардіоваскулярних подій і у хворих на ММ після хіміотерапії із включенням інгібіторів протеосом із кардіоваскулярними подіями на 46,9% ($p < 0,05$), що є наслідком відмінностей значень sST2 всіх хворих на ММ залежно від кардіоваскулярних подій (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Вміст sST2 (нг/мл) у хворих на ММ залежно від наявності інгібіторів протеосом в проведених курсах хіміотерапії та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Хіміотерапія	Хворі на ММ із кардіоваскулярними подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
З інгібіторами протеосом (n=90)	50,35 [26,20; 65,55]	26,70 [22,95; 30,10]*	27,85 [23,50; 32,88]
Без інгібіторів протеосом (n=17)	29,40 [24,00; 55,00]	27,10 [24,83; 30,25]	27,40 [24,60; 30,40]

Примітка. Статистична значимість різниці показників у порівнянні з хворими, у яких виникли кардіоваскулярні події: * – $p < 0,05$.



9444779274519187

Дані про вміст sST2 у хворих на ММ залежно від наявності імуномодулюючих ліків в проведених курсах хіміотерапії та виникнення кардіоваскулярних подій продемонстровано нижче (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Вміст sST2 (нг/мл) у хворих на ММ залежно від наявності імуномодулюючих ліків в проведених курсах хіміотерапії та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Хіміотерапія	Хворі на ММ із кардіоваскулярними подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
З імуномодулюючими ліками (n=38)	41,55 [25,80; 66,98]	26,05 [23,95; 29,28]	27,10 [24,15; 33,23]
Без імуномодулюючих ліків (n=69)	52,10 [29,25; 61,75]	27,25 [22,85; 30,40]*	28,00 [23,40; 31,80]

Примітка. Статистична значимість різниці показників у порівнянні з хворими, у яких виникли кардіоваскулярні події: * – p<0,05.

Виявлено, що у групі хворих на ММ, що приймали імуномодулюючі ліки із кардіоваскулярними подіями вміст sST2 був більшим, ніж у хворих без кардіоваскулярних подій, проте статистичної значущості досягнуто не було. Аналізуючи дані у групі хворих, що не приймали імуномодулюючі ліки важливо зазначити, що у пацієнтів на ММ із кардіоваскулярними подіями вміст sST2 був більшим на 47,7% (p<0,05) в порівнянні з пацієнтами на ММ без кардіоваскулярних подій. Статистичної значущості у відмінностях вмісту sST2 в залежності від наявності імуномодулюючих ліків у лікуванні чи відсутності досягнуто не було.



Пацієнти з ММ отримували у схемах хіміотерапії дексаметазон, через що вміст sST2 (нг/мл) у хворих на ММ залежно від наявності дексаметазону в курсовій дозі, яка перевищує 160 мг/місяць в проведених курсах хіміотерапії та виникнення кардіоваскулярних подій зображено нижче (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Вміст sST2 (нг/мл) у хворих на ММ залежно від наявності дексаметазону в курсовій дозі, яка перевищує 160 мг/місяць в проведених курсах хіміотерапії та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Хіміотерапія	Хворі на ММ із кардіоваскулярними подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
З дексаметазоном >160 мг/місяць (n=88)	52,10 [25,80; 65,70]	26,20 [22,90; 30,40]	27,70 [23,48; 32,28]
Без дексаметазону >160 мг/місяць (n=19)	32,60 [27,75; 47,00]	27,40 [26,55; 29,80]	27,70 [26,55; 31,60]

Вміст sST2 у хворих на ММ із кардіоваскулярними подіями, що приймали дексаметазон був дещо більшим, ніж у групі хворих на ММ без кардіоваскулярних подій, там само і в групі хворих, що не мали дексаметазону у складі хіміотерапії, проте статистичної значущості досягнуто не було.

Залежність вмісту sST2 від функції нирок у хворих з кардіоваскулярними подіями та без кардіоваскулярних подій продемонстровано нижче (табл. 4.9).



9444779274519187

Таблиця 4.9 – Вміст sST2 (нг/мл) у хворих на ММ залежно від ШКФ та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

ШКФ	Хворі на ММ із кардіоваскулярним и подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м ² (n = 33)	52,10 [29,10; 67,40]	28,10 [22,05; 32,05]*	30,00 [24,70; 36,50]
ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м ² (n = 49)	46,25 [28,90; 62,63]	26,50 [23,50; 29,30]*	27,40 [23,80; 31,60]
ШКФ ≥90 мл/хв/1,73 м ² (n = 25)	24,90 [23,53; 47,30]	26,70 [21,43; 29,28]	26,60 [21,10; 29,40]
Примітка. Статистична достовірність відмінностей у порівнянні з пацієнтами, у яких є кардіоваскулярні події: * – p<0,05.			

Порівнюючи з групою хворих на ММ без кардіоваскулярних подій, у пацієнтів, що мали ШКФ 30-59 мл/хв/1,73 м² вміст sST2 був більшим на 46,1% (p<0,05), а у пацієнтів, що мали ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м² вміст sST2 був більшим на 42,7% (p<0,05) від групи хворих на ММ із кардіоваскулярними подіями. У пацієнтів, що мали значення ШКФ ≥90 мл/хв/1,73 м² відмінностей у вмісті sST2 у групах з кардіоваскулярними подіями та без подій майже не було. Зв'язок вмісту sST2 з перенесеною маніфестною формою коронавірусної хвороби (COVID-19) та виникненням кардіоваскулярних подій продемонстровано нижче (табл. 4.10).



Таблиця 4.10 – Вміст sST2 (нг/мл) у хворих на ММ залежно від перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Коронавірусна хвороба (COVID-19)	Хворі на ММ із кардіоваскулярними подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
З перенесеною коронавірусною хворобою (COVID-19) (n=35)	48,60 [24,90; 66,80]	28,40 [25,43; 29,50]	30,90 [24,90; 55,15]
Без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) (n=72)	40,75 [27,83; 56,20]	26,55 [22,73; 29,75]*	26,95 [22,95; 30,40]
Примітка. Статистична достовірність відмінностей у порівнянні з пацієнтами, у яких є кардіоваскулярні події: * – p<0,05.			

Виявлено більшу концентрацію sST2 на 41,6% у пацієнтів, із кардіоваскулярними подіями, що перенесли маніфестну форму коронавірусної хвороби (COVID-19), проте статистичної значущості досягнуто не було. Вміст sST2 був більшим на 34,9% (p<0,05) у пацієнтів із кардіоваскулярними подіями без перенесеної коронавірусної хвороби в порівнянні з групою хворих на ММ без кардіоваскулярних подій. Вміст sST2 у загальній групі хворих на ММ був практично однаковим у пацієнтів з перенесеною маніфестною формою коронавірусної хвороби (COVID-19) та без перенесеної коронавірусної хвороби. Залежність вмісту sST2 у хворих на ММ в залежності від наявності артеріальної гіпертензії та виникнення кардіоваскулярних подій зображено у табл. 4.11.



9444779274519187

Таблиця 4.11 – Рівень sST2 (в нг/мл) залежно від виникнення кардіоваскулярних подій та наявності артеріальної гіпертензії у пацієнтів з множинною мієломою протягом періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Артеріальна гіпертензія	Хворі на ММ із кардіоваскулярним и подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
З артеріальною гіпертензією (n=59)	60,90 [32,18; 71,23]	27,40 [24,85; 30,20]**	28,80 [25,30; 33,40]
Без артеріальної гіпертензії (n=48)	29,40 [24,00; 54,70]	25,50 [19,35; 30,00]	26,40 [22,13; 31,13]
Примітка. Статистична достовірність відмінностей у порівнянні з пацієнтами, у яких є кардіоваскулярні події: ** – p<0,01.			

Значення sST2 відрізнялися як у пацієнтів без артеріальної гіпертензії та кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження порівняно з пацієнтами без артеріальної гіпертензії, але з кардіоваскулярними подіями протягом цього ж періоду, так і у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і кардіоваскулярними подіями від пацієнтів з артеріальною гіпертензією без кардіоваскулярних подій (55,1%, p<0,01). Це відображає різниці в рівнях sST2 у всіх пацієнтів з множинною мієломою в залежності від кардіоваскулярних подій.

Рівні sST2 у всіх досліджених пацієнтів з множинною мієломою без дисліпідемії статистично не відрізнялися від рівнів у всіх пацієнтів з множинною мієломою з дисліпідемією (табл. 4.12). Під час аналізу окремо пацієнтів без кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження та тих, що мали кардіоваскулярні події, не було виявлено статистично значущих відмінностей залежно від наявності дисліпідемії.



Таблиця 4.12 – Рівень sST2 (в нг/мл), залежно від наявності дисліпідемії та виникнення кардіоваскулярних подій протягом спостережного періоду у пацієнтів з множинною мієломою, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Дисліпідемія	Хворі на ММ із кардіоваскулярними подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
З дисліпідемією (n=36)	27,60 [24,45; 55,23]	26,80 [25,08; 28,90]	26,80 [24,90; 29,65]
Без дисліпідемії (n=71)	54,70 [31,15; 66,80]	26,80 [22,75; 30,53]**	28,00 [23,45; 33,50]

Примітка. Статистична значимість різниці показників у порівнянні з хворими, у яких виникли кардіоваскулярні події: ** – p<0,01.

Рівні sST2 статистично значно відрізнялися у пацієнтів без дисліпідемії та без кардіоваскулярних подій протягом спостереження порівняно з пацієнтами без дисліпідемії, але з кардіоваскулярними подіями (51,1%, p<0,01). Це свідчить про наявність відмінностей у рівнях sST2 у всіх хворих на множинну мієлому залежно від кардіоваскулярних подій.

У пацієнтів з множинною мієломою, які були включені до дослідження, 102 не мали діагнозу цукрового діабету, а 5 пацієнтів мали діагноз цукрового діабету 2 типу в стадії компенсації. Встановлено, що рівні sST2 у всіх досліджених пацієнтів з множинною мієломою, які не мали цукрового діабету, статистично не відрізнялися від рівнів у всіх досліджених пацієнтів з множинною мієломою, які мали ЦД (табл. 4.13). Під час аналізу окремо пацієнтів без кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження та тих, що мали кардіоваскулярні події, не було виявлено статистично значущих відмінностей залежно від наявності цукрового діабету.

Концентрація sST2 статистично достовірно відрізнялися у пацієнтів без кардіоваскулярних подій та цукрового діабету від значень у хворих без



цукрового діабету з кардіоваскулярними подіями протягом періоду спостереження на 44,9% ($p < 0,05$), що свідчить про наявність відмінностей у рівнях sST2 всіх хворих на множинну мієлому залежно від кардіоваскулярних подій. Виявлено, що рівень sST2 у хворих з цукровим діабетом не відрізнявся статистично значуще залежно від наявності кардіоваскулярних подій, що може бути зумовлено обмеженою кількістю пацієнтів з цукровим діабетом у цій групі.

Таблиця 4.13 – Рівень sST2 (у нг/мл) залежно від виникнення кардіоваскулярних подій та наявності цукрового діабету протягом періоду спостереження у пацієнтів на множинну мієлому, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Цукровий діабет	Хворі на ММ із кардіоваскулярними подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
З цукровим діабетом (n=5)	42,90 [36,00; 49,80]	28,00 [26,05; 28,20]	28,40 [28,00; 29,10]
Без цукрового діабету (n=102)	48,60 [25,80; 65,95]	26,80 [23,20; 30,40]*	27,40 [23,50; 32,63]

Примітка. Статистична значимість різниці показників у порівнянні з хворими, у яких виникли кардіоваскулярні події: * – $p < 0,05$.

Серед хворих на множинну мієлому : 79 хворих мали менше 28 ІМТ, 18 пацієнтів – ІМТ від 28 до 30,9 і 10 пацієнтів були з ожирінням (більше 31 ІМТ). Виявлено, що рівень sST2 у всіх обстежених пацієнтів з множинною мієломою не мав статистично значущих відмінностей в залежності від індексу маси тіла. (табл. 4.14).



Таблиця 4.14 – Рівень sST2 (у нг/мл) залежно від виникнення кардіоваскулярних подій та індексу маси тіла (ІМТ) протягом періоду спостереження у пацієнтів на множинну мієлому, Me [Q₂₅;Q₇₅]

ІМТ	Хворі на ММ із кардіоваскулярним и подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
<28 (n=79)	35,80 [25,80; 61,75]	27,55 [23,88; 30,40]*	28,80 [24,05; 31,80]
28-30,9 (n=18)	48,60 [30,30; 67,15]	25,00 [23,05; 27,00]**	27,00 [23,58; 33,50]
≥31 (n=10)	65,10 [43,60; 66,25]	25,90 [19,45; 27,60]***	26,35 [21,43; 32,75]
Примітка. Статистична значимість відмінностей показників порівняно з хворими, які мають кардіоваскулярні події: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.			

При розгляді підгрупи хворих з індексом маси тіла менше 28 були виявлені статистично значущі різниці у рівні sST2 залежно від виникнення кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження на 23,1% (p<0,05). Рівень sST2 виявив статистично значущі відмінності у підгрупі пацієнтів з ІМТ від 28 до 30,9 на 48,6% (p<0,01) і у підгрупі пацієнтів з ІМТ 31 і більше на 60,3% (p<0,001) залежно від виникнення кардіоваскулярних подій.

Із пацієнтів, які були включені в дослідження, 102 особи не палили, лише 5 пацієнтів палили на момент включення. Виявлено, що рівень Р-селектину у всіх обстежених хворих з ММ, які не курили, статистично не відрізнявся від рівня у всіх обстежених хворих з ММ, які курили.

Рівень sST2 у хворих, які не курили та не мали кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження, істотно відрізнявся від рівня у хворих, які не курили, але мали кардіоваскулярні події протягом того ж періоду спостереження на 25,1% (p<0,05). Також були виявлені різниці між пацієнтами, які курили і не мали кардіоваскулярних подій, і пацієнтами, які



курили і мали кардіоваскулярні події. Це свідчить про відмінності в рівнях sST2 в залежності від наявності кардіоваскулярних подій у всіх пацієнтів з множинною мієломою (табл. 4.15).

Таблиця 4.15 – Концентрація sST2 (нг/мл) залежно від тютюнопаління та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж всього терміну спостереження у хворих на ММ, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Тютюнопаління	Хворі на ММ із кардіоваскулярним и подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
Так (n=5)	54,10 [53,25; 55,55]	28,00 [25,40; 29,00]	30,00 [20,00; 52,10]
Ні (n=102)	35,80 [25,80; 65,95]	26,80 [23,45; 30,40]*	27,10 [23,58; 32,03]

Примітка. Статистична значимість відмінностей показників порівняно з хворими, які мають кардіоваскулярні події: * – p<0,05.

Отже, під час аналізу хворих на множинну мієлому без кардіоваскулярних подій порівняно з тими, у кого такі події виникли, були виявлені статистичні відмінності в залежності від включення антрациклінів у схеми хіміотерапії. Не було виявлено різниці залежно від віку, статі пацієнтів, наявності дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, дози антрациклінів, ІМТ та тютюнопаління. Встановлено, що рівень sST2 у пацієнтів із ММ, які мали кардіоваскулярні події, статистично був вищим, ніж у пацієнтів без таких подій, що вимагає докладнішого дослідження.



4.2 Рівень Р-селектину та його зв'язок із кардіоваскулярним ризиком у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування

Встановлено, що у всіх досліджених хворих на ММ рівень Р-селектину статистично вищий порівняно з контрольною групою на 64,1% ($p < 0,01$), що може бути пов'язано з перебігом ММ, продукцією цитокінів, ростом пухлинної маси, кардіоваскулярними подіями (рис. 4.3).

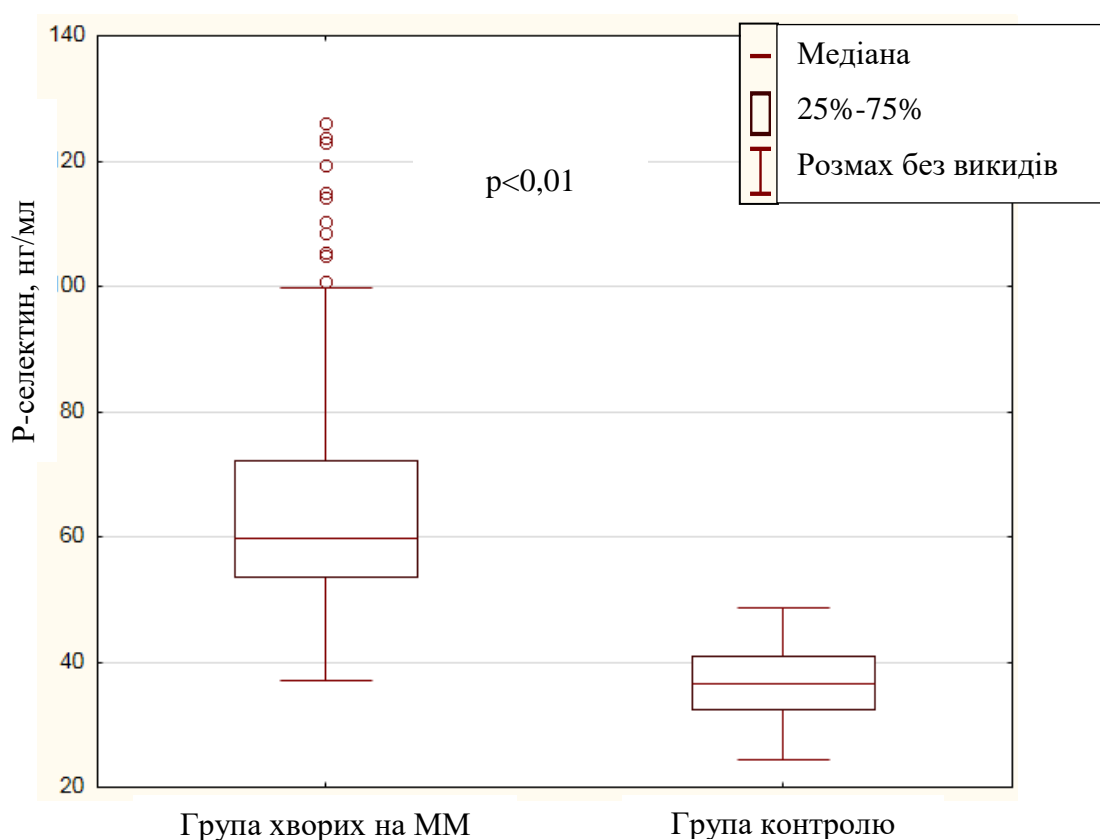


Рисунок 4.3 – Значення Р-селектину у хворих на ММ після протипухлинного лікування порівняно з контрольною групою.

Дані щодо рівня циркулюючого Р-селектину у пацієнтів з ММ порівняно з волонтерами, враховуючи їхні гендерні та вікові характеристики, представлені у табл. 4.16.



Таблиця 4.16 – Вміст Р-селектину у хворих на ММ після протипухлинного лікування залежно від віку і статі (нг/мл), Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Показники	Група контролю (n=18)	Хворі на ММ (n=107)
Загалом у групі	36,45 [32,45; 40,68]	59,80 [53,75; 71,75]**
Чоловіки	32,60 [29,50; 35,65]	60,50 [54,73; 74,53]**
Жінки	38,60 [35,15; 42,70]	59,80 [53,75; 66,50]**
Молодші 45 років	34,25 [29,95; 39,28]	56,00 [54,95; 57,10]
45-55 років	34,50 [28,60; 40,30]	57,95 [52,10; 65,08]*
56 років і старші	36,80 [34,35; 42,70]	61,00 [53,90; 73,70]**
Примітка. Різниця у показниках була статистично достовірною порівняно з хворими з групою контролю: * – $p < 0,05$.		

Під час аналізу загальних даних у групі хворих було виявлено статистично значуще збільшення в порівнянні з практично здоровими особами у пацієнтів із множинною мієломою на 64,1% ($p < 0,01$), що може бути пояснено обмеженою кількістю пацієнтів та здорових осіб, що були включені в дослідження.

Значення Р-селектину у всіх обстежених чоловіків із ММ було дещо вищим порівняно з жінками. Зміни рівня Р-селектину в жінок груп спостереження були односпрямовані з чоловіками. Показники Р-селектину у чоловіків на 46,1% та жінок на 35,5%, хворих на ММ були достовірно більшими ($p < 0,01$) ніж у групі контролю. Звертали на себе увагу більш значущі відмінності від контрольної групи серед хворих на ММ віком 45-55 років на 40,5% ($p < 0,05$), 56 років і старші на 39,7% ($p < 0,01$).

Отже, у порівнянні з контрольною групою, рівень Р-селектину у хворих на множинну мієлому в цілому і серед літніх хворих був статистично вищим на момент включення до дослідження. Це може бути пов'язане з ходом хвороби та попереднім протипухлинним лікуванням. Рівень Р-селектину у всіх



чоловіків був трохи вищим у порівнянні з жінками, які були обстежені із множинною мієломою.

Встановлено, що рівень Р-селектину у хворих із кардіоваскулярними подіями (74,10 [58,00; 100,80 нг/мл) був вищим на 38,5% ($p < 0,05$) порівняно з хворими без кардіоваскулярних подій (58,05 [51,70; 65,40] нг/мл), що свідчить про взаємозв'язок та потребує більш детального аналізу (рис. 4.4).

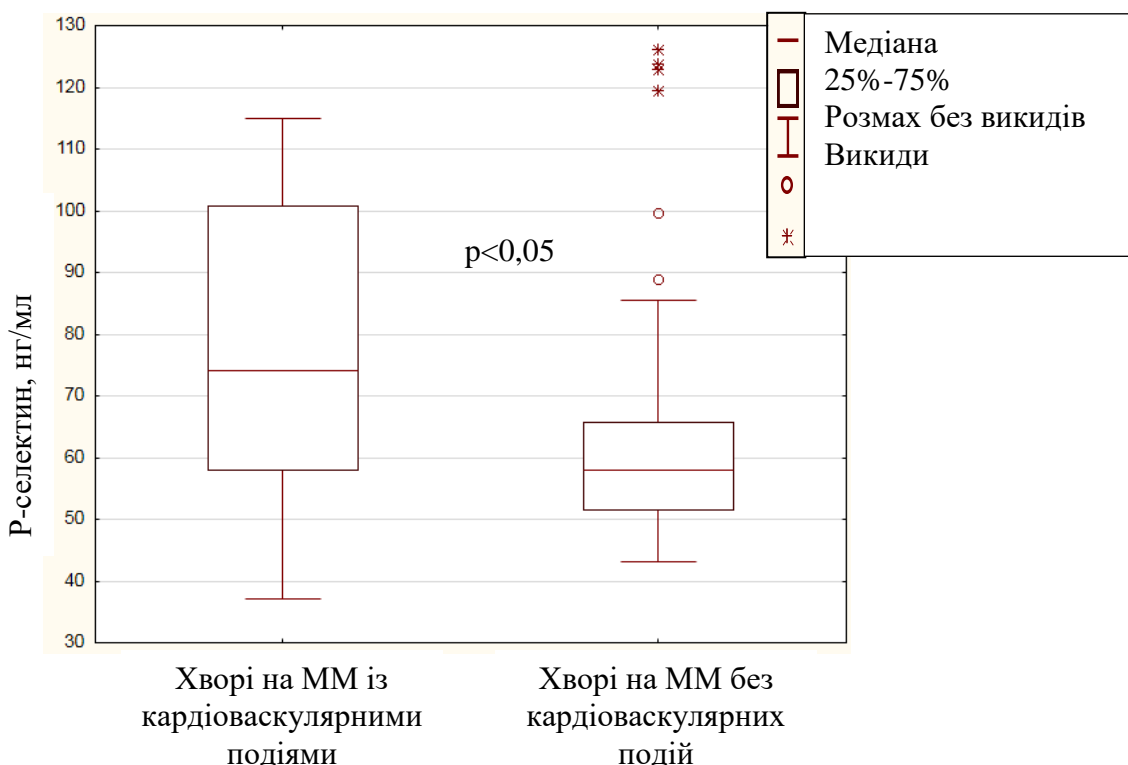


Рисунок 4.4 – Рівень Р-селектину у пацієнтів з множинною мієломою залежно від виникнення кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження.

В хворих на множинну мієлому у стані ремісії розвиток кардіоваскулярних подій може бути під впливом таких чинників, як стать, вік, протипухлинне лікування та традиційні фактори ризику серцево-судинних захворювань. Отже, був проведений аналіз зв'язку рівня Р-селектину на подальше виникнення кардіоваскулярних подій у пацієнтів з ММ, з



урахуванням їх статі, віку, історії хіміотерапії та інших звичайних факторів ризику для серцево-судинних захворювань.

Згідно з результатами, було проаналізовано рівень циркулюючого Р-селектину в залежності від статі та віку у хворих без кардіоваскулярних подій у порівнянні з такими хворими з кардіоваскулярними подіями на множинну мієлому.

Під час аналізу впливу статі було встановлено, що рівень Р-селектину у всіх оглянутих чоловіків з множинною мієломою статистично не відрізнявся від рівня у всіх оглянутих жінок з множинною мієломою. Під час аналізу хворих без кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження та тих, що мали кардіоваскулярні події, не було виявлено статистично значущих відмінностей у залежності від статі пацієнтів.

Достовірно відрізнялися значення Р-селектину як у чоловіків на 20,9% ($p < 0,05$), так і в жінок на 34,9% ($p < 0,05$) залежно від виникнення кардіоваскулярних подій, що є наслідком відмінностей значень Р-селектину у всіх хворих на ММ залежно від кардіоваскулярних подій. Статистично значущих різниць у рівні Р-селектину не виявлено між різними віковими групами у всіх хворих на множинну мієлому загалом, серед тих, хто не мав кардіоваскулярних подій, і серед тих, хто мав кардіоваскулярні події протягом періоду спостереження (табл. 4.17).

Рівні Р-селектину у хворих віком від 45 до 55 років без кардіоваскулярних подій не мали статистично значущих відмінностей в порівнянні з рівнями у хворих того ж віку, які мали кардіоваскулярні події. Виявлено різницю на рівні 29,7% ($p < 0,05$) між пацієнтами віком 56 років і старших без кардіоваскулярних подій та пацієнтами віком 56 років і старших з кардіоваскулярними подіями, що пояснюється відмінностями у рівнях Р-селектину в залежності від кардіоваскулярних подій у всіх пацієнтів з множинною мієломою.



Таблиця 4.17 – Вміст Р-селектину (нг/мл) у хворих на ММ залежно від статі та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Стать	Хворі на ММ із кардіоваскулярними подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
Чоловіки (n=36)	73,95 [57,68; 84,73]	58,50 [51,10; 67,80]*	60,50 [54,73; 74,53]
Жінки (n=71)	88,40 [61,00; 104,80]	57,50 [51,85; 63,68]*	59,80 [53,75; 66,50]
Примітка. Статистична достовірність відмінностей у порівнянні з пацієнтами, у яких є кардіоваскулярні події: * – p<0,05.			

У групі пацієнтів молодших за 45 років не було виявлено статистично значущих різниць у виникненні кардіоваскулярних подій, що може бути пов'язане з обмеженою кількістю хворих на множинну мієлому у цій віковій категорії (табл 4.18).

Таблиця 4.18 – Концентрація Р-селектину (нг/мл) залежно від віку та виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому під час спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Вік	Хворі на ММ із кардіоваскулярними подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
Молодші 45 років (n=4)	-	56,00 [54,95; 57,10]	56,00 [54,95; 57,10]
45-55 років (n=14)	61,70 [59,20; 77,15]	55,80 [50,80; 63,25]	57,95 [52,10; 65,08]
56 років і старші (n=89)	76,25 [58,35; 103,80]	58,80 [51,60; 65,90]*	61,00 [53,90; 73,70]
Примітка. Статистична достовірність відмінностей у порівнянні з пацієнтами, у яких є кардіоваскулярні події: * – p<0,05.			



Результати досліджень вмісту циркулюючого Р-селектину у хворих на ММ без кардіоваскулярних подій порівняно із таким у хворих із кардіоваскулярними подіями залежно від наявності антрациклінів в проведених курсах хіміотерапії наведені в табл. 4.19.

Таблиця 4.19 – Рівень Р-селектину (нг/мл) у пацієнтів з множинною мієломою, в залежності від наявності антрациклінів у проведених курсах хіміотерапії та виникнення кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження., Me [Q₂₅; Q₇₅]

Хіміотерапія	Хворі на ММ із кардіоваскулярним и подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
З антрациклінами (n=13)	88,40 [66,20; 99,70]	59,15 [54,73; 68,18]*	73,80 [58,00; 92,60]
Без антрациклінів (n=94)	68,55 [57,85; 104,83]	57,55 [51,70; 65,40]*	59,30 [52,63; 68,60]

Примітка 1. Статистична достовірність відмінностей у порівнянні з пацієнтами, у яких є кардіоваскулярні події: * – p<0,05.

Виявлено, що рівень Р-селектину у пацієнтів з множинною мієломою після хіміотерапії з антрациклінами був вищим у порівнянні з хворими, які отримували хіміотерапію без антрациклінів, але статистично значимих відмінностей не виявлено. При аналізі двох груп пацієнтів – однієї без кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження і іншої з кардіоваскулярними подіями – було виявлено статистично значущу відмінність у рівні Р-селектину. Конкретно, вміст Р-селектину у пацієнтів без кардіоваскулярних подій та без включення антрациклінів був на 16% меншим (p<0,05), ніж у пацієнтів з кардіоваскулярними подіями та без включення антрациклінів. Пацієнти з групи без кардіоваскулярних подій, що приймали



антрациклін мали менший рівень Р-селектину на 33,9% ($p < 0,05$), ніж пацієнти з кардіоваскулярними подіями.

Рівень Р-селектину у пацієнтів з множинною мієломою після проведеної поліхіміотерапії без включення інгібіторів протеосом та з кардіоваскулярними подіями протягом періоду спостереження статистично значуще відрізнявся від пацієнтів з множинною мієломою після поліхіміотерапії без включення інгібіторів протеосом без кардіоваскулярних подій ($p < 0,05$). Також були виявлені статистичні різниці у рівнях Р-селектину у пацієнтів з множинною мієломою після хіміотерапії з включенням інгібіторів протеосом, які не мали кардіоваскулярних подій, порівняно з пацієнтами після такої самої хіміотерапії, але з кардіоваскулярними подіями, на 28,1% ($p < 0,05$). Це відображається в різниці рівнів Р-селектину у всіх хворих на множинну мієлому в залежності від виникнення кардіоваскулярних подій (табл. 4.20).

Таблиця 4.20 – Рівень Р-селектину (нг/мл), в залежності від того, чи були включені інгібітори протеосом в проведені курси хіміотерапії, та від наявності кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження у пацієнтів з множинною мієломою, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Хіміотерапія	Хворі на ММ із кардіоваскулярними подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
З інгібіторами протеосом (n=90)	79,20 [61,85; 103,80]	56,90 [51,50; 63,03]*	60,25 [54,35; 73,38]
Без інгібіторів протеосом (n=17)	44,60 [40,85; 52,00]	59,10 [52,48; 71,30]*	58,80 [51,10; 71,00]

Примітка. Статистична достовірність відмінностей у порівнянні з пацієнтами, у яких є кардіоваскулярні події: * – $p < 0,05$.



Залежність вмісту Р-селектину у хворих на ММ залежно від наявності імуномодулюючих ліків та виникненням кардіоваскулярних подій зображено у табл. 4.21.

Таблиця 4.21 – Вміст Р-селектину (нг/мл) залежно від наявності імуномодулюючих ліків в проведених курсах хіміотерапії та виникнення кардіоваскулярних подій під час спостереження у хворих на множинну мієлому, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Хіміотерапія	Хворі на ММ із кардіоваскулярними подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
З імуномодулюючими ліками (n=38)	81,05 [59,98; 105,28]	58,45 [50,90; 71,10]	62,95 [52,18; 81,58]
Без імуномодулюючих ліків (n=69)	66,20 [58,70; 90,50]	57,50 [52,85; 61,75]	59,40 [54,20; 66,20]

Пацієнти з ММ із серцево-судинними подіями мали вищу концентрацію Р-селектину проти хворих без відповідних подій незалежно від наявності чи відсутності імуномодулюючих ліків у лікуванні, статистичної значущості не досягнуто.

Зв'язок між концентрацією Р-селектину та наявністю дексаметазону у лікуванні з кардіоваскулярними подіями зображено нижче (табл. 4.22)



Таблиця 4.22 – Вміст Р-селектину (нг/мл) залежно від виникнення кардіоваскулярних подій та наявності дексаметазону в курсовій дозі, яка перевищує 160 мг/місяць в проведених курсах хіміотерапії під час спостереження у хворих на множинну мієлому, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Хіміотерапія	Хворі на ММ із кардіоваскулярними подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
З дексаметазоном >160 мг/місяць (n=88)	80,00 [58,00; 104,80]	57,00 [51,35; 65,00]	59,60 [53,98; 74,15]
Без дексаметазона >160 мг/місяць (n=19)	60,85 [55,70; 65,25]	60,20 [52,30; 64,75]	60,20 [52,30; 64,75]

Можемо спостерігати, що у загальній групі пацієнтів з ММ концентрація Р-селектину була майже однаковою незалежно від прийому дексаметазону від час хіміотерапії. У пацієнтів з ММ із кардіоваскулярними подіями, що приймали дексаметазон вміст Р-селектину був вищим порівняно з пацієнтами без кардіоваскулярних подій, проте статистичної значущості не досягнуто.

Вміст Р-селектину в залежності від функції нирок та виникненням кардіоваскулярних подій у пацієнтів з ММ зображено нижче (табл.4.23).



944477927459187

Таблиця 4.23 – Вміст Р-селектину (нг/мл) у хворих на ММ залежно від ШКФ та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

ШКФ	Хворі на ММ із кардіоваскулярним и подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м ² (n = 33)	66,20 [61,70; 104,80]	63,50 [50,68; 86,35]	65,80 [56,70; 99,60]
ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м ² (n = 49)	84,20 [59,05; 101,00]	58,00 [50,30; 64,00]*	59,20 [52,60; 72,10]
ШКФ ≥90 мл/хв/1,73 м ² (n = 25)	64,50 [54,58; 74,95]	55,95 [53,75; 60,25]	56,10 [53,60; 61,00]
Примітка. Статистична достовірність відмінностей у порівнянні з пацієнтами, у яких є кардіоваскулярні події: * – p<0,05.			

У загальній групі хворих на ММ вміст Р-селектину був майже однаковим незалежно від функціонального стану нирок. У підгрупі пацієнтів із кардіоваскулярними подіями з ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м² та ШКФ ≥90 мл/хв/1,73 м² вміст Р-селектину був дещо більшим, ніж у підгрупі без кардіоваскулярних подій, проте статистичної значущості не досягнуто. У підгрупі пацієнтів із кардіоваскулярними подіями зі ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м² вміст Р-селектину був більшим на 31,1% (p<0,05) ніж у підгрупі без кардіоваскулярних подій.

Важливо підкреслити залежність вмісту Р-селектину у хворих на ММ з перенесеною маніфестною формою коронавірусної хвороби (COVID-19) та виникненням кардіоваскулярних подій (табл. 4.24).



Таблиця 4.24 – Вміст Р-селектину (нг/мл) у хворих на ММ залежно від перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Ме [Q₂₅;Q₇₅]

Коронавірусна хвороба (COVID-19)	Хворі на ММ із кардіоваскулярним и подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
З перенесеною коронавірусною хворобою (COVID-19) (n=35)	88,40 [73,95; 104,85]	64,30 [57,85; 61,40]**	75,20 [61,65; 102,80]
Без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) (n=72)	58,00 [53,38; 62,10]##	56,15 [50,08; 61,50]*#	56,30 [50,23; 61,88]#

Примітка 1. Статистична достовірність відмінностей у порівнянні з пацієнтами, у яких є кардіоваскулярні події: * – $p < 0,05$.

Примітка 2. Достовірність відмінностей із показниками пацієнтів з перенесеною коронавірусною хворобою (COVID-19): # – $p < 0,05$.

Пацієнти, що перенесли маніфестну форму коронавірусної хвороби (COVID-19) мали достовірно більший вміст Р-селектину на 25,1% ($p < 0,05$), ніж пацієнти, що не хворіли на коронавірусну хворобу.

Аналізуючи дані у підгрупах можемо стверджувати, що пацієнти з перенесеною коронавірусною хворобою та з кардіоваскулярними подіями мали достовірно більший вміст Р-селектину на 27,7% ($p < 0,01$), ніж пацієнти з



коронавірусною хворобою та без кардіоваскулярних подій та на 34,4% ($p < 0,01$) більше, ніж пацієнти, що не перенесли коронавірусну хворобу. Збільшення рівня циркулюючого Р-селектину пов'язане з підвищеним ризиком кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому. Порівнюючи групу хворих без кардіоваскулярних подій, можемо стверджувати, що у підгрупі з перенесеною коронавірусною хворобою вміст Р-селектину був більшим ($p < 0,05$), ніж у підгрупі без перенесеної коронавірусної хвороби. Тому, важливо підкреслити, що значення Р-селектину після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) у пацієнтів на множинну мієлому без кардіоваскулярних подій порівняно з таким у пацієнтів із кардіоваскулярними подіями були більшими, ніж у пацієнтів, що не перенесли коронавірусну хворобу, що надає прогностичних властивостей Р-селектину як маркера кардіоваскулярних подій.

Результати дослідження вмісту Р-селектину у пацієнтів з множинною мієломою, які не мали кардіоваскулярних подій, порівняно з пацієнтами, що мали такі події, враховуючи традиційні фактори ризику для кардіоваскулярних захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії, представлені в табл. 4.25. Загальна кількість учасників дослідження складала 107 осіб із множинною мієломою. З цієї групи, 48 осіб мали нормальний артеріальний тиск, тоді як у 59 хворих була виявлена артеріальна гіпертензія. Виявлено, що рівень Р-селектину у пацієнтів з множинною мієломою, які не мали артеріальної гіпертензії, не показував статистично значущих відмінностей порівняно з тими, хто мав артеріальну гіпертензію.



Таблиця 4.25 – Рівень Р-селектину (нг/мл) залежно від виникнення кардіоваскулярних подій та наявності артеріальної гіпертензії впродовж терміну спостереження у хворих на множинну мієлому, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Артеріальна гіпертензія	Хворі на ММ із кардіоваскулярними подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
З артеріальною гіпертензією (n=59)	84,20 [61,75; 104,83]	57,00 [52,10; 62,80]*	59,80 [53,80; 72,95]
Без артеріальної гіпертензії (n=48)	62,30 [58,00; 82,10]	58,10 [51,15; 66,80]	59,85 [53,43; 69,95]

Примітка. Статистична достовірність відмінностей у порівнянні з пацієнтами, у яких є кардіоваскулярні події: * – p<0,01.

Рівні Р-селектину відрізнялися як у хворих без артеріальної гіпертензії та кардіоваскулярних подій порівняно з хворими без артеріальної гіпертензії, але з кардіоваскулярними подіями, так і у хворих з артеріальною гіпертензією без кардіоваскулярних подій порівняно з хворими з артеріальною гіпертензією і з кардіоваскулярними подіями, на 32,3% (p<0,05). Це свідчить про відмінності в рівнях Р-селектину у всіх хворих на множинний мієлом залежно від наявності кардіоваскулярних подій.

У дослідженні брали участь 71 пацієнт з ММ, які не мали дисліпідемії, та 36 пацієнтів із множинною мієломою і дисліпідемією. Рівень Р-селектину у всіх досліджених хворих на множинну мієлому без дисліпідемії не відрізнявся статистично від рівня у всіх досліджених хворих на множинний мієлом з дисліпідемією (табл. 4.26). Під час аналізу окремо пацієнтів, які не мали кардіоваскулярних подій протягом спостереженого періоду, порівняно з тими, які мали такі події, також не було виявлено статистично значущих різниць у залежності від наявності дисліпідемії.



Таблиця 4.26 – Концентрація Р-селектину (нг/мл) залежно від виникнення кардіоваскулярних подій та наявності дисліпідемії впродовж терміну спостереження у пацієнтів з множинною мієломою, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Дисліпідемія	Хворі на ММ із кардіоваскулярними подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
З дисліпідемією (n=36)	68,20 [59,98; 89,05]	58,80 [54,90; 66,60]	60,25 [55,95; 71,58]
Без дисліпідемії (n=71)	80,00 [58,00; 102,80]	56,70 [50,23; 63,03]*	59,20 [51,40; 72,35]

Примітка. Статистична достовірність відмінностей у порівнянні з пацієнтами, у яких є кардіоваскулярні події: * – p<0,05.

Показник рівня Р-селектину достовірно відрізнялися між пацієнтами без дисліпідемії, які мали кардіоваскулярні події, та тими, хто не мав дисліпідемії та кардіоваскулярних подій протягом спостереження, на 29,1% (p<0,05). Також відмінності були помітні між пацієнтами з дисліпідемією, які не мали кардіоваскулярних подій, та тими, хто мав дисліпідемію та кардіоваскулярні події, що свідчить про різницю в рівні Р-селектину у всіх пацієнтів з множинною мієломою в залежності від наявності кардіоваскулярних подій.

У дослідженні було включено 102 пацієнта з множинною мієломою, які не мали цукрового діабету, та 5 пацієнтів з діагностованим цукровим діабетом 2 типу в стадії компенсації. Було встановлено, що рівень Р-селектину у всіх досліджених пацієнтів з множинною мієломою, які не мали цукрового діабету, статистично не відрізнявся від рівня у всіх досліджених пацієнтів з множинною мієломою із цукровим діабетом (табл. 4.27). При розгляді окремо пацієнтів без кардіоваскулярних подій протягом спостереження та з кардіоваскулярними подіями, також не було виявлено статистично значущих відмінностей у залежності від наявності цукрового діабету.



Значення рівня Р-селектину виявилися статистично відмінними у пацієнтів без цукрового діабету та без кардіоваскулярних подій протягом спостереженого періоду в порівнянні з пацієнтами без цукрового діабету, але з кардіоваскулярними подіями протягом того ж періоду, на 25,9% ($p < 0,05$). Це свідчить про наявність різниці в значеннях Р-селектину у всіх хворих на множинну мієлому, залежно від наявності кардіоваскулярних подій. Не виявлено статистично значущої різниці у рівні Р-селектину серед пацієнтів із цукровим діабетом залежно від наявності кардіоваскулярних подій, що може бути пов'язано з обмеженою кількістю пацієнтів із цукровим діабетом у цій групі.

Таблиця 4.27 – Рівень sST2 (нг/мл) відповідно до наявності цукрового діабету та виникнення кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження у пацієнтів з множинною мієломою, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Цукровий діабет	Хворі на ММ із кардіоваскулярними подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
З цукровим діабетом (n=5)	62,10 [60,05; 64,15]	54,00 [51,00; 59,00]	58,00 [54,00; 64,00]
Без цукрового діабету (n=102)	78,40 [58,70; 102,80]	58,10 [51,80; 65,90]*	59,95 [53,68; 73,30]

Примітка. Статистична достовірність відмінностей у порівнянні з пацієнтами, у яких є кардіоваскулярні події: * – $p < 0,05$.

До дослідження було залучено 79 хворих на множинну мієлому із індексом маси тіла менше 28, 18 хворих із ІМТ від 28 до 30,9, і 10 хворих із ожирінням (ІМТ більше 31). Встановлено, що значення Р-селектину статистично не відрізнялося залежно від ІМТ у всіх обстежених хворих із ММ (табл. 4.28).



9444779274539187

Таблиця 4.28 – Вміст Р-селектину (нг/мл) у хворих на ММ залежно від ІМТ та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

ІМТ	Хворі на ММ із кардіоваскулярними подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
<28 (n=79)	66,20 [58,00; 85,25]	58,15 [50,98; 65,85]	59,40 [52,30; 69,30]
28-30,9 (n=18)	99,70 [71,15; 102,80]	56,40 [52,50;64,30]**	62,05 [54,95; 100,53]
≥31 (n=10)	104,90 [80,05; 107,65]#	55,80 [53,80; 60,65]***	58,05 [54,30; 68,80]

Примітка 1. Статистична достовірність відмінностей у порівнянні з пацієнтами, у яких є кардіоваскулярні події: ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Примітка 2. Достовірність відмінностей із показниками пацієнтів з ІМТ <28: # – p<0,05.

Під час аналізу підгрупи пацієнтів з індексом маси тіла менше 28 не виявлено статистично значущих відмінностей у рівнях Р-селектину в залежності від виникнення кардіоваскулярних подій протягом терміну спостереження. Статистично відрізнявся в залежності від виникнення кардіоваскулярних подій рівень Р-селектину у підгрупі пацієнтів з індексом маси тіла від 28 до 30,9 на 43,4% (p<0,01) і в підгрупі пацієнтів з індексом маси тіла > 31 на 46,85% (p<0,001). Аналізуючи хворих з кардіоваскулярними подіями можемо стверджувати, що вміст Р-селектину був достовірно вищим у пацієнтів, що мали ожиріння, ніж ті, у яких ІМТ був меншим 28 (p<0,05) на 36,9%.

Було включено 107 пацієнтів у дослідження, з них 102 пацієнта не палили і 5 пацієнтів палили. Було виявлено, що в усіх досліджених хворих з множинною мієломою, які не палять, рівень Р-селектину статистично значущо



не відрізнявся від рівня у всіх обстежених пацієнтів з множинною мієломою, які палять.

Значення рівня Р-селектину у пацієнтів, які не палять і не мають кардіоваскулярних подій протягом спостереження, виявилися достовірно нижчими на 25,9% ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами, які не палять і мають кардіоваскулярні події за той же період. Також виявлено різницю між пацієнтами, які палять і не мають кардіоваскулярних подій, та тими, хто палить і має кардіоваскулярні події, що свідчить про відмінності у рівнях Р-селектину в залежності від кардіоваскулярних подій у всіх хворих на множинну мієлому (табл. 4.29).

Таблиця 4.29 – Вміст Р-селектину (нг/мл) у хворих на ММ залежно від тютюнопаління та виникнення кардіоваскулярних подій впродовж періоду спостереження, Me [Q₂₅;Q₇₅]

Тютюнопаління	Хворі на ММ із кардіоваскулярним и подіями (n=28)	Хворі на ММ без кардіоваскулярних подій (n=79)	Хворі на ММ (n=107)
Так (n=5)	60,50 [59,25; 61,75]	57,00 [54,10; 60,50]	58,00 [57,00; 63,00]
Ні (n=102)	78,40 [58,70; 102,80]	58,10 [51,80; 65,90]*	59,95 [53,68; 73,30]

Примітка. Статистична достовірність відмінностей у порівнянні з пацієнтами, у яких є кардіоваскулярні події: * – $p < 0,05$.

Кореляційний аналіз установив прямі взаємозв'язки середньої сили між sST2 і Р-селектином ($r = +0,49$; $p < 0,05$).

Таким чином, встановлено, що рівні біомаркерів sST2 та Р-селектину були більшими у всіх хворих на ММ в порівнянні з групою контролю, а також показники біомаркерів були вищі у групі хворих на ММ з кардіоваскулярними подіями, ніж у групі хворих на ММ без кардіоваскулярних подій. Важливо



9444779274539187

підкреслити, що достовірну значущість було досягнуто при аналізі вмісту Р-селектину у пацієнтів з ММ, що перенесли маніфестну форму коронавірусної хвороби (COVID-19) як у підгрупі хворих з кардіоваскулярними подіями, так і у підгрупі пацієнтів без кардіоваскулярних подій.

Матеріали цього розділу опубліковані в наукових працях [111, 139, 140, 141].

РОЗДІЛ 5

ПОШУК НОВИХ ЕЛЕМЕНТІВ ПРОГНОЗУ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ НА МНОЖИННУ МІЄЛОМУ ПІСЛЯ ПРОТИПУХЛИННОГО ЛІКУВАННЯ

Сучасні дослідження віддають все більшу увагу використанню біологічних маркерів для діагностики кардіоваскулярних порушень. Для визначення спроможності біологічних маркерів прогнозувати кардіоваскулярні події у хворих на ММ після протипухлинного лікування був проведений ROC-аналіз. Для чисельної оцінки значущості тесту застосовували площу під ROC-кривою – AUC (Area Under Curve). Встановлено, що sST2 суттєво пов'язаний з кардіоваскулярними подіями. (рис. 6.1).

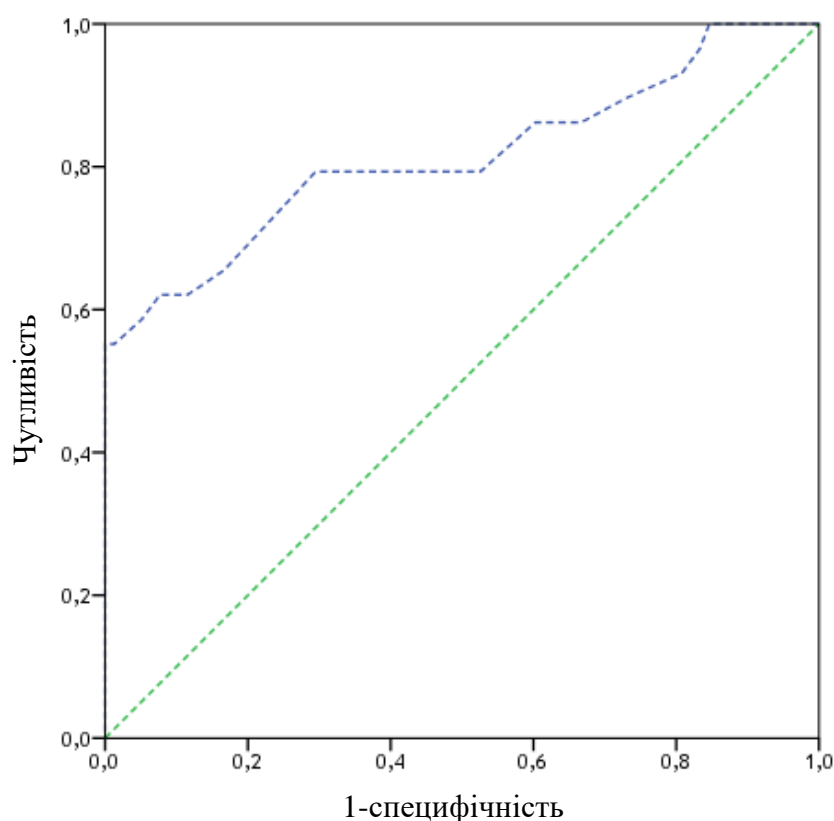


Рисунок 6.1 – ROC-крива застосування sST2 для прогнозування кардіоваскулярних подій у хворих на ММ після протипухлинного лікування.



9444779274549187

Результати ROC-аналізу в групі хворих на ММ представлені в таблиці 6.1. Для sST2 на момент включення в дослідження на кривій оптимальною точкою поділу є 28,5 нг/мл (AUC ROC = 0,813±0,055, $p < 0,001$, чутливість – 79,3%, специфічність – 70,5%).

Таблиця 6.1 – Результати ROC-аналізу для біологічних маркерів в групі хворих на ММ

Маркери	AUC	95% ДІ	p
sST2	0,813±0,055	0,706-0,921	<0,001
P-селектин	0,737±0,059	0,621-0,853	<0,001

Для P-селектину точкою поділу була концентрація 62,5 нг/мл (AUC ROC = 0,737±0,059, $p < 0,001$; чутливість – 65,0%, специфічність – 71,8%) (рис. 6.2).

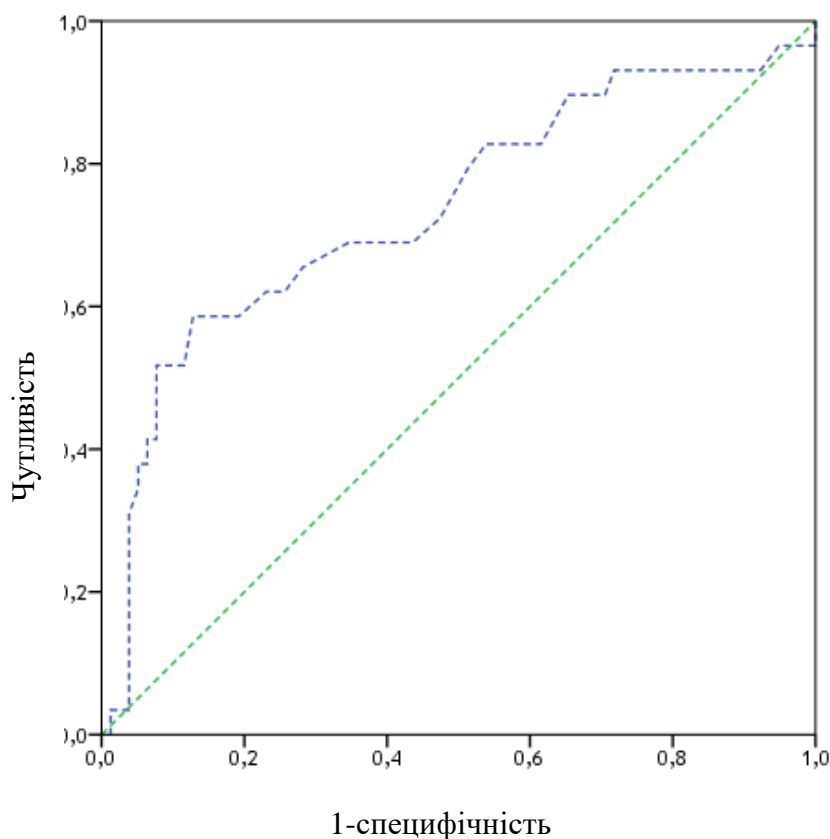


Рисунок 6.2 – ROC-крива застосування P-селектину для прогнозування кардіоваскулярних подій у хворих на ММ після протипухлинного лікування.



Звертають на себе увагу декілька кращі значення чутливості, специфічності та AUC ROC для sST2 в порівнянні з P-селектином в групі хворих на ММ. Для порівняння результатів ROC-аналізу у хворих на ММ після протипухлинного лікування використали показник AUC, який при оцінці окремих біологічних маркерів досягав статистичного значення як для sST2, так і для P-селектину. Необхідно зазначити, що для sST2 AUC була вищою, чутливість маркеру була кращою в порівнянні з P-селектином, що дало змогу виділити саме sST2 як пріоритетний для формування прогностичної моделі.

При аналізі прогностичної значущості sST2 у виникненні кардіоваскулярних подій в підгрупі хворих на ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) отримані подібні результати з групою хворих на ММ в цілому, а саме при оптимальній точці поділу 28,5 нг/мл AUC ROC склала $0,750 \pm 0,091$ ($p=0,012$) з чутливістю 73,7% і специфічністю 50,0% (табл. 6.2).

При аналізі прогностичної значущості P-селектину у виникненні кардіоваскулярних подій в підгрупі хворих на ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) при оптимальній точці поділу 67,0 нг/мл AUC ROC склала $0,758 \pm 0,089$ ($p=0,009$) з чутливістю 84,2% і специфічністю 62,5%.

Таблиця 6.2 – Результати ROC-аналізу для біологічних маркерів в підгрупі хворих на ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19)

Маркери	AUC	95% ДІ	p
sST2	$0,750 \pm 0,091$	0,573-0,927	0,012
P-селектин	$0,758 \pm 0,089$	0,583-0,933	0,009
sST2 + P-селектин	$0,849 \pm 0,073$	0,706-0,991	<0,001

Звертають на себе увагу, що в підгрупі хворих на ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) P-селектин мав кращі



значення AUC ROC та чутливості. При застосуванні комбінації маркерів sST і P-селектину мала більшу AUC в порівнянні з AUC, розрахованих окремо для кожного біологічного маркеру.

При аналізі прогностичної значущості sST2 у виникненні кардіоваскулярних подій в підгрупі хворих на MM без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) з'ясовано, що при оптимальній точці поділу 28,5 нг/мл AUC ROC складала $0,870 \pm 0,057$ ($p < 0,001$) з чутливістю 90,0% і специфічністю 75,8% (табл. 6.3).

При аналізі прогностичної значущості P-селектину у виникненні кардіоваскулярних подій в підгрупі хворих на MM без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) при оптимальній точці поділу 67,0 нг/мл AUC ROC складала $0,516 \pm 0,101$ ($p = 0,871$) зі специфічністю 85,5% і вкрай низькою чутливістю – 10,0%.

Таблиця 6.3 – Результати ROC-аналізу для біологічних маркерів в підгрупі хворих на MM без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19)

Маркери	AUC	95% ДІ	p
sST2	$0,870 \pm 0,057$	0,759-0,981	$< 0,001$
P-селектин	$0,516 \pm 0,101$	0,317-0,715	0,871
sST2 + P-селектин	$0,648 \pm 0,092$	0,467-0,829	0,134

Звертають на себе увагу, що в підгрупі хворих на MM без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) лише sST2 мав суттєву AUC ROC з досягненням статистичної значущості на тлі достатнього рівня чутливості та специфічності. При застосуванні P-селектину, а також комбінації маркерів sST і P-селектину AUC, чутливість та специфічність були недостатніми.

Аналіз виникнення кардіоваскулярних подій показав статистично значущі розбіжності у кількості очікуваних подій (log-rank тест: $\chi^2 = 15,056$; $p < 0,001$) після протипухлинного лікування протягом року спостереження враховуючи рівень sST2 менше 28,5 нг/мл і більше 28,5 нг/мл на момент



включення в дослідження хворих на множинну мієлому. Причому статистична значущість досягнута вже через 7 місяців спостереження (log-rank тест: $\chi^2=5,282$; $p=0,022$) (рис. 6.3). Криві Каплана – Мейєра продовжують розходитися до року спостереження, що вказує на збільшення прогностичного потенціалу sST2.

Проведений аналіз після протипухлинного лікування залежно від концентрації P-селектину менше 62,5 нг/мл і більше 62,5 нг/мл на момент включення в дослідження виникнення кардіоваскулярних подій у досліджених пацієнтів на множинну мієлому (рис. 6.4).

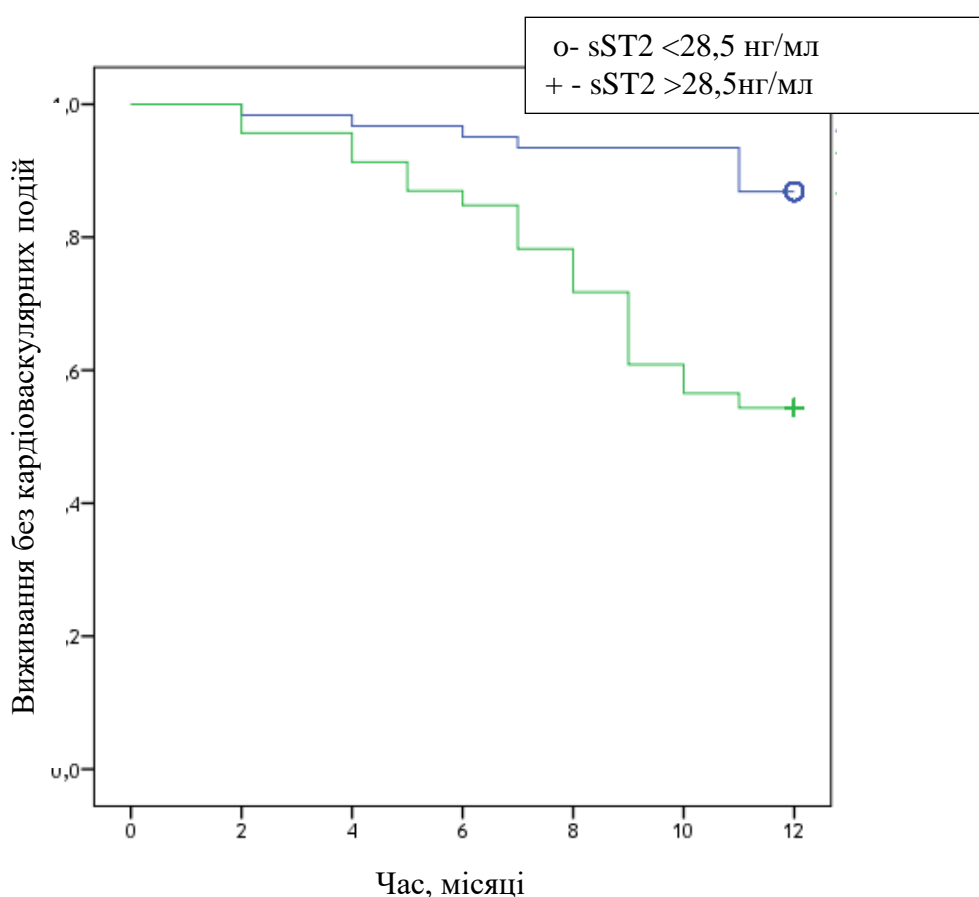


Рисунок 6.3 – Криві Каплана – Мейєра виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ММ впродовж 12 місяців спостереження залежно від рівня sST2.

Встановлено, що достовірна різниця виникає через 10 місяців спостереження між кривими Каплана – Мейєра (log-rank тест: $\chi^2=4,907$;



$p=0,027$), після чого криві продовжують розходитися до кінця періоду спостереження (log-rank тест: $\chi^2=10,641$; $p=0,002$), що вказує на залежність концентрації Р-селектину від виникнення кардіоваскулярних подій на момент включення в дослідження.

В залежності від наявності чи відсутності зменшення на 10% поздовжньої систолічної деформації міокарда під час візиту II в порівнянні з базовими значеннями виявлені розбіжності у виникненні кардіоваскулярних подій протягом 12 місяців спостереження (log-rank тест: $\chi^2=4,012$; $p=0,039$).

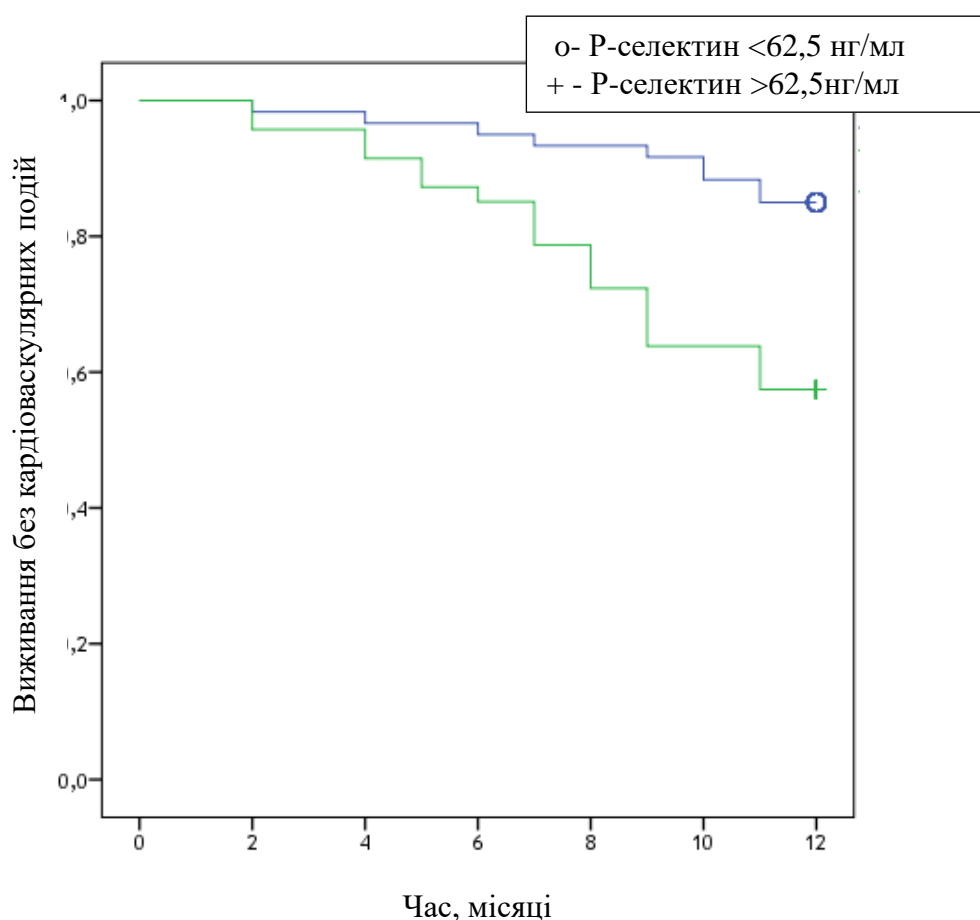


Рисунок 6.4 – Криві Каплана – Мейера виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ММ впродовж 12 місяців спостереження залежно від рівня Р-селектину.



Отримані результати аргументують наявність зв'язку між частотою виникнення кардіоваскулярних подій у пацієнтів з множинною мієломою та концентрацією біологічних маркерів у плазмі крові. Визначені моделі базуються на припущенні про ізольований вплив маркерів на кінцеві точки дослідження. Взаємозв'язки між зазначеними патогенетичними змінами підтверджують кореляції середньої сили між sST2 і P-селектином ($r=+0,48$; $p<0,05$).

Визначено позитивну та негативну прогностичну цінність моделей прогнозу кардіоваскулярних подій у хворих на ММ після протипухлинного лікування (табл. 6.4).

Таблиця 6.4 – Прогностична цінність біомаркерів для прогнозу кардіоваскулярних подій у хворих із ММ після протипухлинного лікування

Біомаркерні моделі	Чутливість, %	Специфічність, %	Позитивна прогностична цінність, %	Негативна прогностична цінність, %
sST2 > 28,5 нг/мл	79,3	82,1	62,2	91,4
P-селектин > 62,5 нг/мл	44,8	74,4	39,4	78,4
sST2 > 28,5 нг/мл + P-селектин > 62,5 нг/мл	93,1	62,8	48,2	86,1

Встановлено, що для хворих на ММ після протипухлинного лікування кращу негативну прогностичну цінність виникнення кардіоваскулярних подій впродовж 12 місяців спостереження при збалансованій чутливості та специфічності мала біологічна модель з включенням sST2 > 28,5 нг/мл (рис. 6.5).



9444779274549187

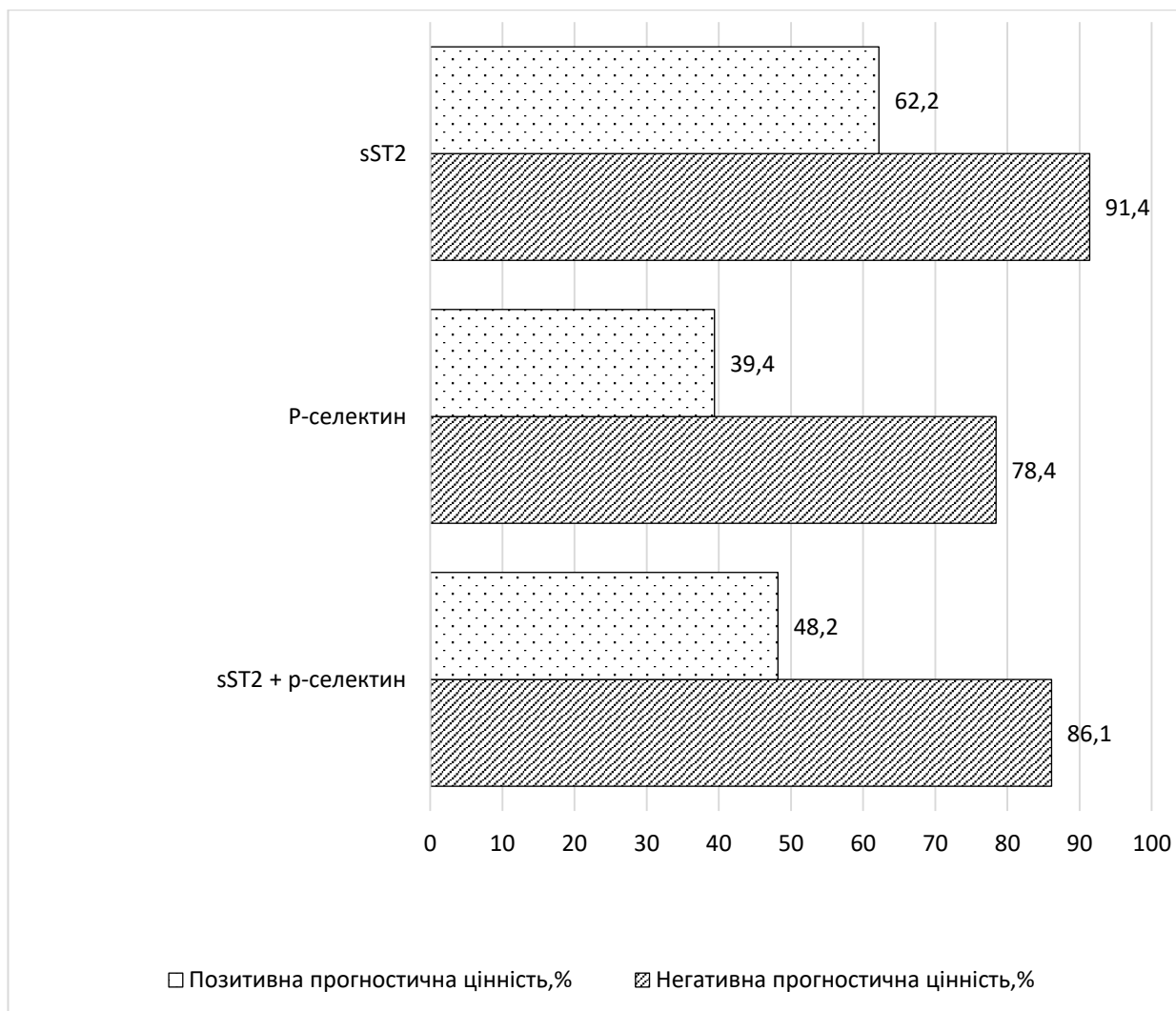


Рисунок 6.5 – Прогностична цінність біомаркерних моделей прогнозу кардіоваскулярних подій у хворих на ММ після протипухлинного лікування.

Прогностична цінність моделі з включенням Р-селектину $> 62,5$ нг/мл була недостатньою. Високий рівень негативної прогностичної цінності мала комбінація sST2 і Р-селектин (86,1%), але недостатня специфічність цієї комбінації не дозволила її застосувати для прогностичної моделі.

Визначено позитивну та негативну прогностичну цінність моделей прогнозу кардіоваскулярних подій у хворих на ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) (табл. 6.5).



Таблиця 6.5 – Прогностична цінність біомаркерів для прогнозу кардіоваскулярних подій у хворих із ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19)

Біомаркерні моделі	Чутливість, %	Специфічність, %	Позитивна прогностична цінність, %	Негативна прогностична цінність, %
sST2 > 28,5 нг/мл	73,7	75,0	77,8	70,6
P-селектин > 62,5 нг/мл	52,6	81,3	76,9	59,1
sST2 > 28,5 нг/мл + P-селектин > 67,0 нг/мл	94,7	75,0	81,8	92,4

Встановлено, що для хворих на ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) кращу негативну прогностичну цінність виникнення кардіоваскулярних подій впродовж 12 місяців спостереження при збалансованій чутливості та специфічності мала біологічна модель з включенням sST2 > 28,5 нг/мл + P-селектин > 67,0 нг/мл (рис. 6.6).

Визначено позитивну та негативну прогностичну цінність моделей прогнозу кардіоваскулярних подій у хворих на ММ без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) (табл. 6.6).



9444779274549187

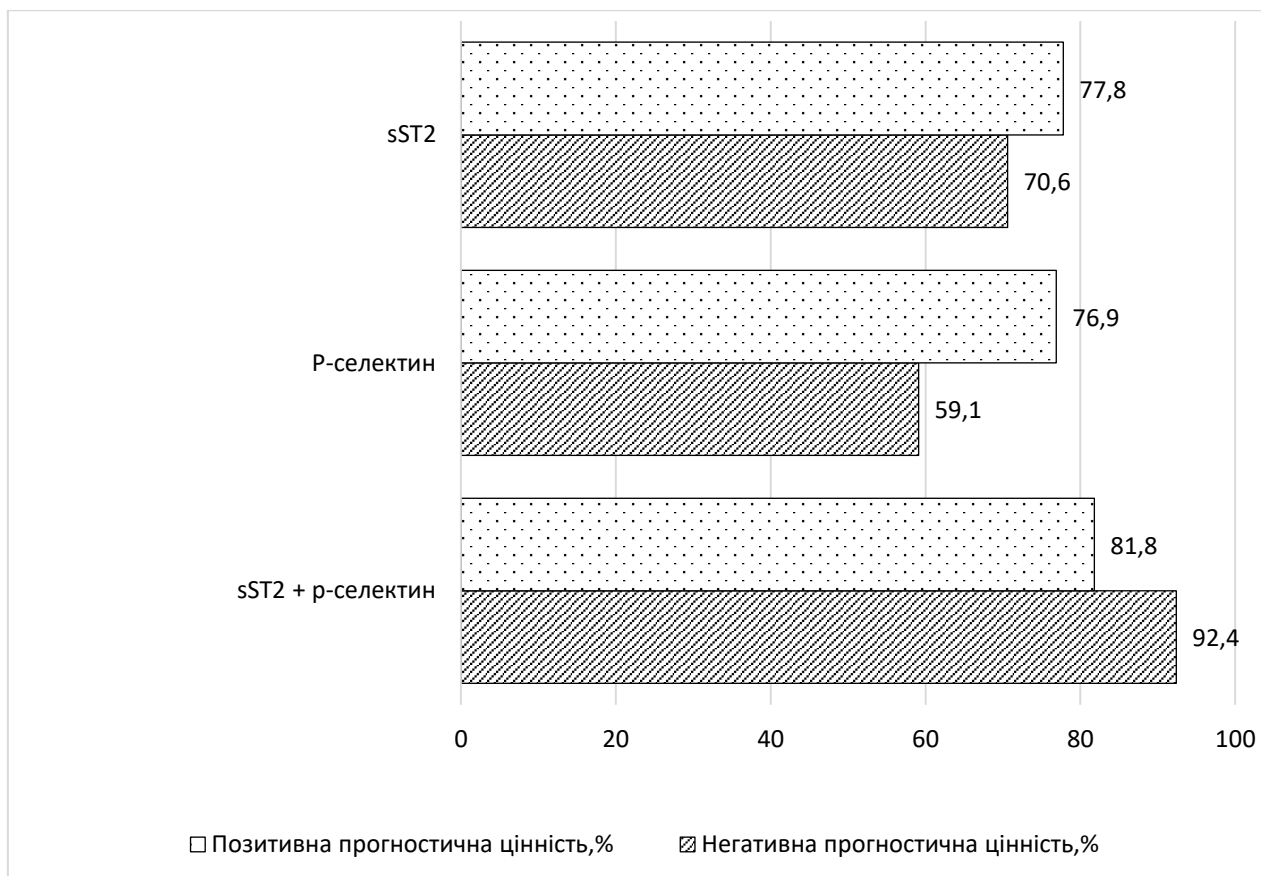


Рисунок 6.6 – Прогностична цінність біомаркерних моделей прогнозу кардіоваскулярних подій у хворих на ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19).

Таблиця 6.6 – Прогностична цінність біомаркерів для прогнозу кардіоваскулярних подій у хворих із ММ без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19)

Біомаркерні моделі	Чутливість, %	Специфічність, %	Позитивна прогностична цінність, %	Негативна прогностична цінність, %
sST2 > 28,5 нг/мл	90,0	83,9	47,4	98,1
P-селектин > 62,5 нг/мл	30,0	72,6	15,0	86,5
sST2 > 28,5 нг/мл + P-селектин > 67,0 нг/мл	90,0	59,7	26,5	97,2



Встановлено, що для хворих на ММ без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) кращу негативну прогностичну цінність виникнення кардіоваскулярних подій впродовж 12 місяців спостереження при збалансованій чутливості та специфічності мала біологічна модель з включенням sST2 > 28,5 нг/мл (рис. 6.7). Чутливість, специфічність та позитивна прогностична цінність для P-селектину та моделі з включенням sST2 і P-селектину були недостатніми.

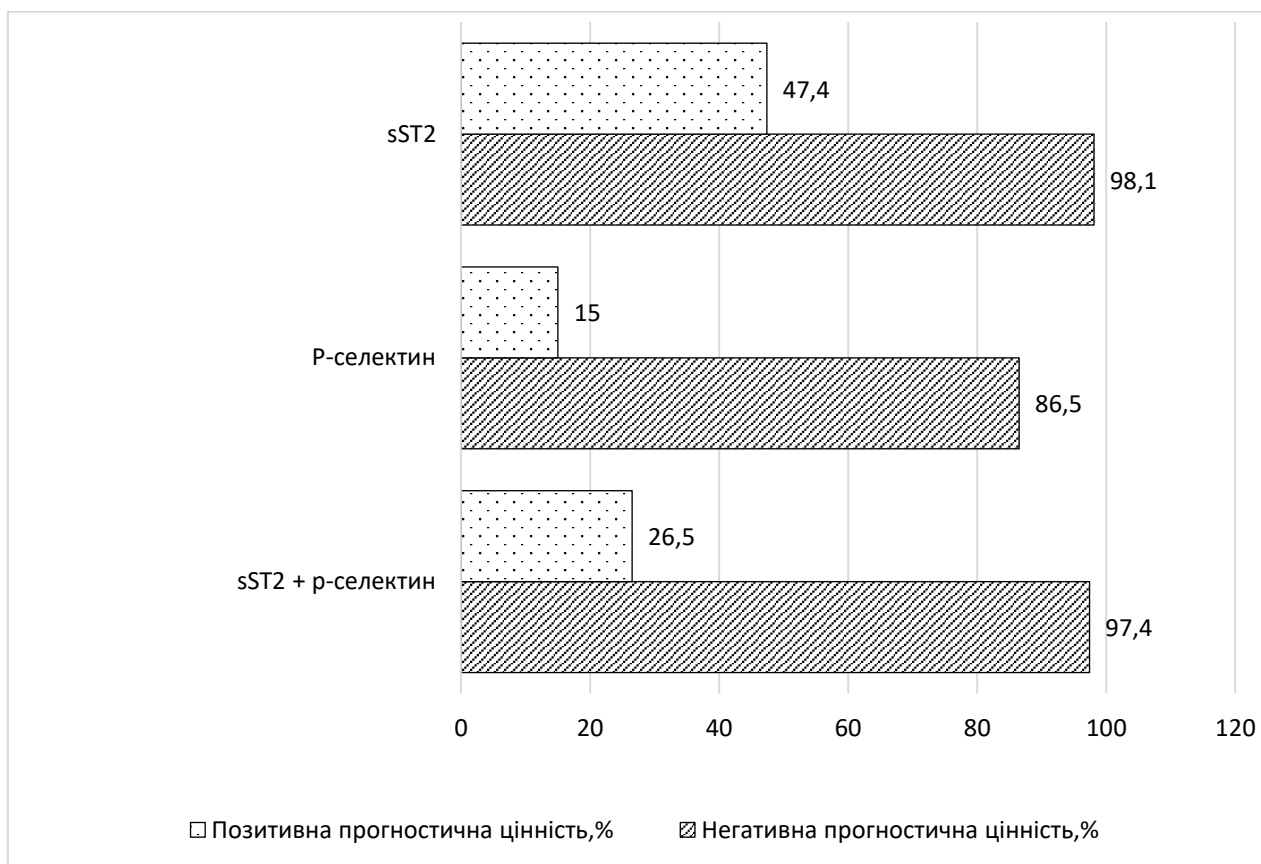


Рисунок 6.7 – Прогностична цінність біомаркерних моделей прогнозу кардіоваскулярних подій у хворих на ММ без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19).

Отже, порівнюючи біологічні моделі прогнозу кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування, було виявлено, що краща негативна прогностична цінність виникнення кардіоваскулярних подій впродовж 12 місяців спостереження при збалансованій чутливості та специфічності мала біологічна модель з включенням sST2.



Для хворих на ММ без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) прогностичною моделлю з кращою негативною прогностичною цінністю виникнення кардіоваскулярних подій впродовж 12 місяців спостереження при достатній чутливості та специфічності залишається біологічна модель з включенням sST2. Для хворих на ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) кращу негативну прогностичну цінність виникнення кардіоваскулярних подій впродовж 12 місяців спостереження при збалансованій чутливості та специфічності мала біологічна модель з включенням комбінації біологічних маркерів sST2 і Р-селектину.

У зв'язку із залежністю рівнів sST2, Р-селектину від анамнестичних, клінічних, кардіогемодинамічних факторів, що наведено в розділі 4, необхідно перевірити припущення, що ці фактори можуть впливати на виникнення кардіоваскулярних подій незалежно від вмісту біомаркерів.

За допомогою уніваріантної моделі з'ясовано, що найбільший відносний ризик щодо виникнення кардіоваскулярних подій мали: sST2 (BP=2,181; 95% ДІ=1,071-1,304; $p=0,001$), перенесена маніфестна форми коронавірусної хвороби (COVID-19) (BP=1,880; 95% ДІ=1,291-2,745; $p=0,009$), хіміотерапія з антрациклінами (BP=1,493; 95% ДІ=1,014-2,040; $p=0,041$), поздовжня систолічна деформація міокарда (BP=1,354; 95% ДІ=1,139-1,611; $p=0,008$), хіміотерапія з імуномодулюючими ліками (BP=1,210; 95% ДІ=1,009-1,345; $p=0,048$), циркулярна систолічна деформація міокарда (BP=1,171; 95% ДІ=1,056-1,297; $p=0,028$), Р-селектин (BP=1,059; 95% ДІ=1,021-1,107; $p=0,007$).

Під час мультиваріантного аналізу прогностична цінність збереглася лише для деяких факторів: sST2 (BP=1,716; 95% ДІ=1,314-2,541; $p=0,007$), перенесена маніфестна форма коронавірусної хвороби (COVID-19) (BP=1,079; 95% ДІ=1,041-1,780; $p=0,025$), поздовжня систолічна деформація міокарда (BP=1,078; 95% ДІ=1,021-1,184; $p=0,032$), Р-селектин (BP=1,055; 95% ДІ=1,003-1,110; $p=0,037$) (табл. 6.7).



Таблиця 6.7 – Результати уніваріантного та мультиваріантного регресійного аналізу деяких анамнестичних, клінічних, гемодинамічних та біологічних факторів у хворих на ММ після протипухлинного лікування.

Характеристики	Уніваріантна модель			Мультиваріантна модель		
	ВР	95% ДІ	р	ВР	95% ДІ	р
Вік	1,091	0,98-1,24	0,07			
Чоловіча стать	1,260	1,15-1,68	0,155	-	-	-
Хіміотерапія з антрациклінами	1,493	1,014-2,040	0,041	1,090	0,992-1,112	0,614
Хіміотерапія з інгібіторами протеосом	1,067	0,968-1,196	0,756	-	-	-
Хіміотерапія з імуномодуючими ліками	1,210	1,009-1,345	0,048	1,128	0,897-1,214	0,459
Хіміотерапія з дексаметазоном > 160 мг/місяць	1,021	0,783-1,523	0,421	-	-	-
Артеріальна гіпертензія	1,019	0,635-1,367	0,378	-	-	-
Дисліпідемія	1,032	0,975-1,132	0,077	-	-	-
Цукровий діабет 2 типу	1,021	0,298-2,412	0,657	-	-	-
Перенесена коронавірусна хвороба (COVID-19)	1,880	1,291-2,745	0,009	1,079	1,041-1,780	0,025
ІМТ	1,27	0,99-1,20	0,130	-	-	-
Тютюнопаління	1,062	0,790-1,414	0,157	-	-	-
ШКФ	1,107	0,995-1,030	0,874	-	-	-
e'	0,302	0,201-0,106	0,052	-	-	-
Циркулярна систолічна деформація міокарда	1,171	1,056-1,297	0,004	1,031	0,954-1,187	0,357
Поздовжня систолічна деформація міокарда	1,354	1,139-1,611	0,008	1,078	1,021-1,184	0,032
SDNNд	1,137	0,979-1,199	0,062	-	-	-
sST2	2,181	1,071-1,304	0,001	1,716	1,314-2,541	0,007
P-селектин	1,059	1,021-1,107	0,007	2,316	1,514-3,541	0,002

Примітка. ВР – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал

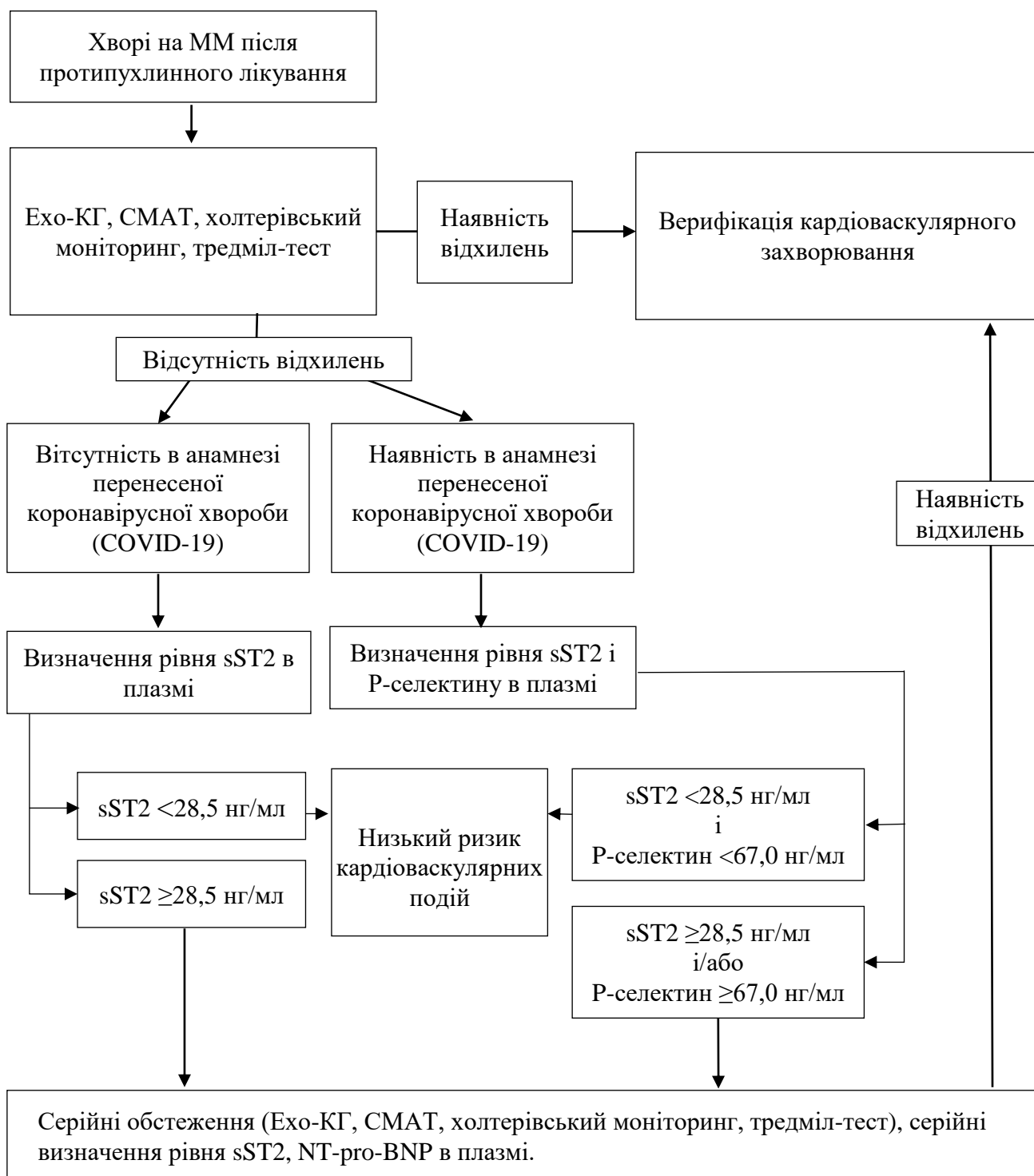


Рисунок 6.8 – Алгоритм ранньої діагностики несприятливих кардіоваскулярних подій у пацієнтів на множинну мієлому після протипухлинного лікування.

На основі прогностичної моделі, що оцінює ризик виникнення кардіоваскулярних подій, розроблений алгоритм (рис. 6.8) для ранньої діагностики несприятливих кардіоваскулярних подій та їх профілактичного



лікування у пацієнтів з множинною мієломою після протипухлинного лікування.

Оцінюючи оптимальні точки розподілу на кривій AUC, що мали найбільш значну прогностичну цінність щодо виникнення потенційно несприятливих кардіоваскулярних подій протягом року спостереження, були концентрації sST2 вищі за 28,5 нг/мл та P-селектину – більше, ніж 67,0 нг/мл.

Встановлено, що для хворих на ММ після протипухлинного лікування кращу негативну прогностичну цінність (91,4%) виникнення кардіоваскулярних подій впродовж 12 місяців спостереження при чутливості (79,3%) та специфічності (82,1%) мала біологічна модель з включенням sST2 > 28,5 нг/мл.

Встановлено, що для хворих на ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) кращу негативну прогностичну цінність (92,4%) виникнення кардіоваскулярних подій впродовж 12 місяців спостереження при чутливості (94,7%) та специфічності (75,0%) мала біологічна модель з включенням sST2 > 28,5 нг/мл + P-селектин > 67,0 нг/мл.

Встановлено, що для хворих на ММ без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) кращу негативну прогностичну цінність (98,1%) виникнення кардіоваскулярних подій впродовж 12 місяців спостереження при чутливості (90,0%) та специфічності (83,9%) мала біологічна модель з включенням sST2 > 28,5 нг/мл.

Було розроблено алгоритм для ранньої діагностики несприятливих кардіоваскулярних подій на основі прогностичної моделі ризику кардіоваскулярних подій та їх профілактичного лікування у пацієнтів з множинною мієломою після протипухлинного терапії.

Матеріали цього розділу опубліковані в наукових працях [111, 139, 140, 141].



РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відомо, що ММ є злоякісним новоутворенням плазматичних клітин, розповсюдження якої у світі продовжує збільшуватися. Згідно з статистичними даними у світі кількість хворих на множинну мієлому досягає 160000, що складає 0,9% від всіх випадків онкологічних захворювань [8].

Виживання при ММ суттєво покращилось протягом останніх десятиріч. Проте хоча деякі пацієнти мають ремісії протягом тривалого часу, прогноз при ММ залишається несприятливим. Кардіоваскулярні події є розповсюдженим побічним проявом протипухлинного лікування, з'являється багато доказів, що такі події є однією з причин передчасної смерті хворих після лікування [13]. Такі ускладнення можуть виникати внаслідок прямого кардіотоксичного впливу протипухлинного лікування або внаслідок пришвидшеного розвитку серцево-судинних захворювань при існуючих кардіоваскулярних факторах ризику [14].

Пацієнти на ММ знаходяться у високому ризику виникнення ішемічної хвороби серця, це пов'язано з кардіоваскулярними факторами ризику, з кардіотоксичністю ліків та супутнім протромботичним і прозапальним станом у контексті онкологічного захворювання [21].

Також важливу роль у збільшенні ризику появи серцево-судинних подій відіграла перенесена маніфестна форма коронавірусної хвороби (COVID-19). Ідентифіковані випадки виникнення ішемічних пошкоджень, міокардиту, дисфункції шлуночків [52].

Сучасні міжнародні рекомендації, для діагностики кардіоваскулярних подій передбачають застосування методів візуалізації міокарду та біологічні маркери. З метою стратифікації ризику кардіотоксичності рекомендовано перед початком протипухлинного лікування ММ під час трансторакальної Ехо-КГ для всіх пацієнтів визначення таких показників: ФВЛШ і глобального повздовжнього стрейну [79]. З'ясовано, що нормальна ФВЛШ не виключає



кардіотоксичності. Тому з метою прогнозування застосовують показники як глобальної, так і регіонарної деформації міокарду [80].

На сьогоднішній день не достатньо з'ясована роль маркерів у прогнозуванні кардіоваскулярних подій. Відомо, що sST2, є маркером кардіальної механічної напруги. Порушення регуляції гену ST2 як відповідь при міокардіальному стресі і фіброзі приводить до підвищення показників sST2 [107]. У декількох дослідження розчинна форма P-селектину була запропонована як біомаркер венозної тромбоемболії. Розчинний P-селектин ідентифікований як біомаркер ризику тромбозу при онкологічних захворюваннях [125], онкогематологічних захворюваннях [126]. Наші дослідження, що проводились попередньо [111] вказують на існуючий кореляційний зв'язок між виникненням серцево-судинних подій і біомаркерами, такими як: стимулюючий фактор росту, який проявляється через експресію гену 2, P-селектин у хворих на ММ.

Отже, узагальнюючи вищенаведене для виявлення ранніх ознак та оцінки ризику виникнення серцево-судинних подій під час протипухлинного лікування проводився клінічний моніторинг, використовувались методи візуалізації для диференціації ризику кардіальної токсичності, також визначались рівні біомаркерів для покращення оцінки ризику виникнення серцево-судинних подій при ММ.

Метою дослідження було покращення прогнозу несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому за допомогою оцінки прогностичного значення структурно-функціонального стану серця, вегетативної регуляції серцевого ритму, якості життя та біологічних маркерів. До відкритого, проспективного, когортного, контрольованого дослідження було включено 125 осіб, з них 107 хворих на множинну мієлому та група контролю з 18 практично здорових осіб. Критеріями включення в дослідження були: документована ММ згідно з національними та міжнародними рекомендаціями [127]; стан пацієнта відповідно до ECOG на рівні 2 та менше; досягнення часткової або повної відповіді на лікування множинного мієломи



після проведеної хіміотерапії, що свідчить про часткову або повну ремісію та дозволяє припинити активну терапію [128]; відсутність серцево-судинних подій протягом хіміотерапевтичного лікування та 4 тижнів після закінчення хіміотерапії; письмова згода на участь у даному дослідженні. Критеріями виключення з дослідження були: прогресування множиної мієломи; артеріальна гіпертензія без ефективного контролю; фракція викиду менше 50% на момент включення в дослідження, наявність гострої та хронічної серцевої недостатності; симптоми ішемічної хвороби серця, зокрема виявлені під час тесту з ходьби протягом 6 хвилин на момент включення в дослідження; інфаркт міокарда, що стався перед включенням в дослідження; перенесений інсульт, що стався перед включенням в дослідження; травма головного мозку протягом трьох місяців до включення в дослідження; фібриляція або тріпотіння передсердь; сино-аурикулярна або атріовентрикулярна блокада серця другого або третього ступеню; захворювання печінки та нирок важкого ступеню, декомпенсований ЦД, інші онкологічні захворювання; ВІЛ-інфекція; виконана раніше трансплантація органів; наявність гострих інфекційних захворювань на момент включення в дослідження; рівень загального білірубіну більше 30 мкмоль/л; активне порушення кровообігу в мозку; ШКФ менше 35 мл/хв/м²; вроджені або набуті вади серця; рівень креатиніну плазми крові більше 200 мкмоль/л; психічні захворювання та інші будь-які стани, які можуть обмежувати здатність хворого розуміти зміст інформованої згоди; вагітність або лактація; відсутність пацієнта на черговому візиті; відмова пацієнта від участі в дослідженні з будь-якої причини. Клінічними точками дослідження були: смерть внаслідок кардіоваскулярної причини; аритмії, що потребували медикаментозного лікування; інсульт головного мозку; гострий коронарний синдром; тромбоз глибоких вен; декомпенсація ХСН; тромбоемболія легеневої артерії; госпіталізація через проблему з серцево-судинною системою.

Всі пацієнти, у яких була діагностована ММ і які надали інформовану згоду, пройшли комплексне обстеження на фізичному рівні та застосуванням



інструментальних та лабораторних методів на трьох етапах: на момент включення в дослідження після протипухлинного лікування (візит I), після 3 місяців спостереження (візит II) та протягом періоду 12 місяців після включення у дослідження (візит III).

Під час проведення візитів пацієнтам було проведено загальноклінічні обстеження, оцінку якості життя, лабораторні дослідження, тест із 6-хвилинною ходьбою, холтерівське моніторування ЕКГ, ультразвукове дослідження серцево-судинної системи. Додатково, брали зразки крові для визначення рівня sST2 та P-селектину. Протягом періоду лікування та протягом року після досягнення ремісії у пацієнтів із ММ фіксували та аналізували кардіоваскулярні події, такі як смерть внаслідок кардіоваскулярних причин, аритмії, що вимагали медикаментозного втручання, гострий коронарний синдром, інсульт, декомпенсацію серцевої недостатності та госпіталізацію з причин, пов'язаних із кардіоваскулярною системою. Кардіогемодинаміку оцінювали за допомогою трансторакальної ехокардіографії, використовуючи сканер "MyLab 50" (Італія) у режимах М і В ехолокації. Дослідження проводилося з різних позицій, зокрема парастернальної, субкостальної та апікальної, за допомогою фазованого датчика РА 230Е з частотою 2,0-4,0 МГц [129]. Холтерівське моніторування проводилось з використанням портативної системи "Кардіосенс" (Україна) [131]. Якість життя оцінювалась шляхом анкетування пацієнтів за допомогою анкет SF-36 та QOL-CS. Щодо лабораторних досліджень, під час першого візиту у всіх пацієнтів проводився забір крові для подальших лабораторних аналізів. Під час цих аналізів визначали результати загального аналізу крові та біохімічних показників, таких як загальний холестерин, тригліцериди, АСТ, креатинін, АЛТ, ЛПНЩ, сечовина, залишковий азот та креатинін, ЛПВЩ, загальний білірубін, ШКФ, глюкоза, загальний білок, концентрація іонів калію і натрію, також фіксувався рівень біологічних маркерів. Кров для аналізу брали вранці (в інтервалі між 7:00 та 8:00), а потім визначали концентрацію P-селектину та sST2, силіконові пробірки перед використанням попередньо



охолоджували, після чого проводили центрифугування із швидкістю 6000 обертів за хвилину протягом 15 хвилин.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою статистичного пакету програми "STATISTICA® for Windows 6.0" (StatSoft Inc., ліцензія № JPZ8O41382130ARCN10J).

При аналізуванні 2x2 таблиць спряженості використовували критерії хі-квадрат (χ^2) та двобічний точний Фішера. Взаємозв'язок та сила зв'язку між конкретними показниками оцінювали за допомогою кореляційного аналізу, за використанням коефіцієнтів кореляції Пірсона при нормальному розподілі та Спірмена при відхиленні від нормального розподілу. Потенційні соціодемографічні (коморбідні стани, вік, освіта, сімейний стан, робота) та клінічні фактори (час від установлення діагнозу, лікування) щодо асоціації з кардіоваскулярними подіями визначали спочатку за допомогою уніваріатного аналізу (ANOVA), а потім – за допомогою мультиваріатного регресійного аналізу. Різниці вважали статистично значущими при $p < 0,05$ [134]. Також проведено ROC-аналіз з визначенням площі під ROC-кривою, чутливості, специфічності та порогових значень. Якість моделі розглядали як відмінну при значенні AUC 0,9-1,0; дуже хорошу – при значенні 0,8-0,9; хорошу – при значенні 0,7-0,8; середню – при значенні 0,6-0,7; та незадовільну – при значенні $< 0,6$. Виживання без кардіоваскулярних подій аналізували за допомогою методу Каплана–Мейера і log-rank тесту.

При визначенні стану кардіогемодинаміки за допомогою еходоплеркардіографії у хворих на ММ спостерігали більші значення медіани КСО на 23,6%, $p < 0,05$ (у тому числі у хворих на ММ з перенесеною маніфестною формою коронавірусної хвороби (COVID-19) на 23,9%, $p < 0,05$), порівнюючи показники КСО у пацієнтів з ММ можемо стверджувати, що у пацієнтів після перенесеної коронавірусної хвороби показник був більший, ніж у підгрупі без перенесеної коронавірусної хвороби. Також спостерігались у хворих на ММ нижчі значення ФВ на 8,9%, $p < 0,05$ у тому числі у хворих на ММ з перенесеною коронавірусною хворобою (COVID-19) на 11,8%, ($p < 0,01$)



у порівнянні з контрольною групою, що свідчило про порушення скорочувальної функції. У хворих на ММ були ознаки діастолічної дисфункції, про що свідчить значення e' , яке було достовірно нижче порівняно з контрольною групою у хворих на ММ на 17,6% ($p < 0,05$), особливо в підгрупі хворих з перенесеною коронавірусною хворобою (COVID-19) на 23,5% ($p < 0,05$), що підтверджується у дослідженнях Wu X. Та Deng K.Q. [56].

Порівняно з контрольною групою циркулярна систолічна деформація міокарда була меншою у хворих на ММ на 38,1% ($p < 0,001$), включаючи підгрупу хворих з перенесеною коронавірусною хворобою (COVID-19) на 42,6% ($p < 0,001$), і підгрупу хворих без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) на 38,5% ($p < 0,001$). Спостерігався прямий кореляційний зв'язок середньої сили між показником E/A і швидкістю систолічної поздовжньої деформації міокарда ($r = +0,37$; $p < 0,05$) та пов'язане з діастолічною дисфункцією, що свідчило про порушення регіональної скорочувальної функції міокарда, що також підтверджується у роботах Singulane C.C. та Descamps T. [59].

Як зазначалось у роботах Wu X. Та Deng K.Q. [56] в порівнянні з пацієнтами, що не хворіли на COVID-19, у підгрупі пацієнтів з ММ після перенесеної коронавірусної хвороби була знижена скорочувальна функція міокарда (переважно за рахунок збільшення показників КСО), знижена діастолічна функція (за рахунок зниження E, E/A), також встановлено зміни регіональної скорочувальної функції міокарда (переважно за рахунок зменшення показника циркулярної систолічної деформації міокарда), що може свідчити про значний вплив перенесеної інфекції на стан міокарда.

Наступним кроком у нашому дослідженні було вивчити діагностичну та прогностичну цінність маркерів у виникненні кардіоваскулярних подій у хворих на ММ після протипухлинного лікування протягом 12 місяців спостереження.

Етапом у дослідженні було визначення маркерів виникнення серцево-судинних подій, для цього проводили спостереження за 107 хворими на ММ



впродовж 12 місяців після досягнення ремісії. Було зафіксовано 65 серцево-судинних подій у 29 пацієнтів (27,1%): 4 смерті внаслідок серцево-судинних причин, 15 аритмій, що потребували медикаментозного лікування, 8 ішемічних подій, 2 інсульти, 4 тромбоемболії легеневої артерії, 2 тромбози глибоких вен, 11 випадків декомпенсації хронічної серцевої недостатності, 19 госпіталізацій, пов'язаних із серцево-судинними причинами.

У пацієнтів з ММ, що виникали кардіоваскулярні події, спостерігалось зниження показників систолічної, регіональної та діастолічної функції лівого шлуночка. По порівнянню з даними на момент включення в дослідження, пацієнти з серцево-судинними подіями через рік спостереження показали значуще збільшення медіани КСО на 5,6% ($p < 0,01$). На момент включення в дослідження медіана ФВ зменшилася в порівнянні за показником на 13,3% ($p < 0,01$) і на 14,2% ($p < 0,05$) через 3 місяці спостереження. Через 3 місяці спостереження суттєво відрізнялися пацієнти з серцево-судинними подіями на момент включення в дослідження за деякими показниками діастолічної функції, а саме E на 13,4% ($p < 0,001$). Через 12 місяців спостереження хворі з серцево-судинними подіями суттєво відрізнялися від показників на момент включення в дослідження за показниками діастолічної функції, а саме E/A на 12,4% ($p < 0,05$), E на 19,6% ($p < 0,001$), A на 7,4% ($p < 0,05$), e' на 18,2% ($p < 0,05$). Крім того, в порівнянні з показником через 3 місяці спостереження показник через 12 місяців спостереження E був нижчим на 7,1% ($p < 0,05$), що підтверджується у роботах Mawad W. та Friedberg M.K. [85].

Через 3 місяці спостереження також виявлені розбіжності показників діастолічної функції в залежності від наявності чи відсутності кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження, а саме в підгрупі пацієнтів з кардіоваскулярними подіями показник E був нижче на 11,6% ($p < 0,05$), показник E/A нижче на 25,6% ($p < 0,05$), показник e' нижче на 28,6% ($p < 0,01$) в порівнянні з підгрупою пацієнтів без серцево-судинних подій. Через 12 місяців спостереження показник E був нижче на 19,6% ($p < 0,01$), показник E/A був нижче на 29,2% ($p < 0,05$), e' нижче на 35,7% ($p < 0,01$) в підгрупі



пацієнтів з серцево-судинними подіями в порівнянні з підгрупою пацієнтів без серцево-судинних подій.

Вже через 3 місяці спостереження в підгрупі пацієнтів із серцево-судинними подіями, як і дослідженнях H.R. Tsai суттєво відрізнялися від базових показників поздовжня систолічна деформація міокарда на 5,3% ($p < 0,05$), швидкість поздовжньої систолічної деформації міокарда на 20,2% ($p < 0,05$). Дані регіональної скорочувальної функції міокарда через рік спостереження також значно відрізнялись від базових показників у пацієнтів із серцево-судинними подіями (поздовжня систолічна деформація міокарда на 6,4% ($p < 0,05$), швидкість поздовжньої систолічної деформації міокарда на 20,2% ($p < 0,01$), циркулярна систолічна деформація міокарда на 4,3% ($p < 0,05$), швидкість циркулярної систолічної деформації міокарда на 21,1% ($p < 0,01$). Необхідно зазначити, що деякі з показників через 12 місяців спостереження суттєво відрізнялися від показників через 3 місяці спостереження (циркулярна систолічна деформація міокарда на 3,1% ($p < 0,05$), швидкість систолічної циркулярної деформації міокарда на 19,2% ($p < 0,01$), швидкість систолічної поздовжньої деформації міокарда на 17,9% ($p < 0,05$) [84].

Через 3 місяці спостереження в порівняння з підгрупою хворих на ММ без серцево-судинних подій виявлена достовірне погіршення показників регіональної скорочувальної функції міокарда в підгрупі хворих на ММ з серцево-судинними подіями, а саме: поздовжньої систолічної деформації міокарда на 13,3% ($p < 0,05$), швидкості систолічної поздовжньої деформації міокарда на 23,8% ($p < 0,05$). В підгрупі хворих на ММ з серцево-судинними подіями в порівнянні з підгрупою без серцево-судинних подій через 12 місяців спостереження регіональна скорочувальна функція міокарда погіршилась за всіма досліджуваними показниками, а саме: циркулярна систолічна деформація міокарда була нижче на 4,9% ($p < 0,05$), поздовжня систолічна деформація міокарда – на 15,1% ($p < 0,01$), швидкість систолічної циркулярної деформації міокарда – на 17,9% ($p < 0,05$), швидкість систолічної поздовжньої деформації міокарда – на 34,3% ($p < 0,05$), як і в роботах H.R. Tsai [84].



Отже, в хворих на множинну мієлому на момент включення до дослідження зафіксовані статистично значущі відмінності в показниках систолічної функції (коагуляційна система оксиду азоту, фракція викиду), діастолічної функції (швидкість ранньої діастолічної релаксації), а також в показниках регіонального скорочення лівого шлуночка (циркулярна систолічна деформація міокарда, швидкість поздовжньої систолічної деформації міокарда) в порівнянні з контрольною групою. Це може бути пов'язано з характером перебігу множинної мієломи та проведеним протипухлинним лікуванням. Важливо підкреслити, що в порівнянні з пацієнтами, що не хворіли на COVID-19, у підгрупі пацієнтів з ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) була знижена скорочувальна функція міокарда (переважно за рахунок збільшення показників КСО), знижена діастолічна функція (за рахунок зниження E, E/A), також встановлено зміни регіональної скорочувальної функції міокарда (переважно за рахунок зменшення показника циркулярної систолічної деформації міокарда), що може свідчити про значний вплив перенесеної інфекції на стан міокарда.

Під час розгляду параметрів гемодинаміки у пацієнтів з множинною мієломою, залежно від наявності серцево-судинних подій протягом періоду спостереження, була виявлена статистично значуща різниця в показниках регіональної скорочувальної функції міокарда. Це може свідчити про можливість їх використання як прогностичних маркерів. Перспективним є поєднання гемодинамічних показників з біологічними маркерами для прогнозування серцево-судинних подій у пацієнтів після досягнення відповіді на лікування множинної мієломи. Показники систолічної та діастолічної функції міокарда можуть бути використані для моніторингу функціонального стану міокарда. Це підтверджується наявністю статистично значущої різниці між базовими показниками та показниками, отриманими через 3 та 12 місяців спостереження.

Для оцінки вегетативної регуляції застосовувалося холтерівське моніторування з оцінкою варіабельності серцевого ритму. Аналіз показників



демонструє порушення обох еферентних ланок вегетативної нервової системи. Значення SDNN у хворих на ММ як удень (у групі всіх пацієнтів з ММ на 26,1%, $p < 0,05$; а також у підгрупі пацієнтів з перенесеною маніфестною формою коронавірусної хвороби (COVID-19) на 44,9%, $p < 0,01$; у підгрупі з пацієнтів без перенесеної коронавірусної хвороби на 25,1%, $p < 0,05$), так і вночі (у групі всіх хворих на ММ на 27,7%, $p < 0,05$; у підгрупі хворих після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) на 31,1%, $p < 0,001$) були нижчими порівняно з контролем. Показник RMSSD вночі (у групі всіх хворих на ММ на 38,3%, $p < 0,05$; у підгрупі хворих, що перенесли коронавірусну хворобу на 47,1%, $p < 0,05$) був нижчим порівняно з контрольною групою, що також підтверджується у роботах López-Sendón J. [102]. Порівнюючи показники в залежності від перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19), можемо стверджувати, що показники SDNNd, SDNNn, RMSSDd, RMSSDn були нижчими у підгрупі хворих після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19), ніж у підгрупі без перенесеної коронавірусної хвороби.

Значення VLF у хворих на ММ було достовірно нижчим від контрольної групи як вдень на 34,9%, $p < 0,05$ (у підгрупі хворих після перенесеної коронавірусної хвороби на 44,2%, $p < 0,01$; у підгрупі без перенесеної коронавірусної хвороби на 26,8%, $p < 0,05$), так і вночі на 41,1%, $p < 0,01$ (у підгрупі хворих після перенесеної коронавірусної хвороби на 47,5%, $p < 0,001$; у підгрупі хворих без перенесеної коронавірусної хвороби на 36,1%, $p < 0,01$). В усіх групах хворих на ММ значення LF вдень було нижчим від контрольної групи на 52,9 %, $p < 0,01$ (у групі хворих після перенесеної коронавірусної хвороби на 55,4%, $p < 0,01$; у групі хворих без перенесеної коронавірусної хвороби на 51,9%, $p < 0,01$), значення LF вночі було нижчим від контрольної групи на 60,7, $p < 0,001$ (у групі хворих після перенесеної коронавірусної хвороби на 59,7%, $p < 0,001$; у групі без перенесеної коронавірусної хвороби на 60,7%, $p < 0,001$). У хворих на ММ у порівнянні з контрольною групою значення HF вдень були нижчими, проте статистичної значущості досягнуто не було. Показник HF вночі у хворих на ММ у порівнянні з контрольною



групою був нижчим на 33,2%, $p < 0,05$ (у хворих після перенесеної коронавірусної хвороби на 30,97%, $p < 0,05$; у хворих без перенесеної коронавірусної хвороби на 34,5%, $p < 0,05$). Важливо підкреслити, що показники VLFd, VLFn, LFd, HFd були помітно нижчими у підгрупі хворих з ММ після перенесеної коронавірусної хвороби в порівнянні з хворими з ММ без перенесеної коронавірусної хвороби, що також зазначалось у роботах Wu X., Deng K.Q. [56].

Отже, спостережене зниження високочастотних компонентів, так і низькочастотних вказує на порушення обох еферентних ланок вегетативної нервової системи. Були виявлені між показниками варіабельності серцевого ритму і діастолічної функції лівого шлуночка прямі кореляційні зв'язки середньої сили. Зокрема, між SDNNd і E/A спостерігається значущий зв'язок ($r = +0,37$; $p < 0,05$), так само, як і між RMSSDn і ФВ ($r = +0,30$; $p < 0,05$).

Через 3 місяці спостереження порівняно з показниками на момент включення у дослідження показник SDNNd у пацієнтів з серцево-судинними подіями був нижчим на 8,9% ($p < 0,05$). Через 12 місяців спостереження показник SDNNd був нижчим на 36,2% ($p < 0,01$), а показник SDNNn на 26,7% ($p < 0,05$) у пацієнтів з серцево-судинними подіями порівняно з показниками під час включення у дослідження, та показник SDNNd нижчим на 40,3% ($p < 0,01$) порівнюючи з пацієнтами на ММ без серцево-судинних подій. Аналізуючи показники спектрального аналізу вегетативної регуляції серцевого ритму у пацієнтів з ММ можемо спостерігати, що через 3 місяці спостереження показники у підгрупі з серцево-судинними дослідженнями були нижчими, порівняно з даними на момент включення у дослідження, а саме: показник LFd на 23,1% ($p < 0,05$), HFd на 14% ($p < 0,05$), HFn на 9,5% ($p < 0,05$), а вже через рік спостереження показники були нижчими: LFd на 45,4% ($p < 0,05$), HFd на 34,2% ($p < 0,05$), HFn на 41,7% ($p < 0,05$). Порівняно з підгрупою без серцево-судинних подій можемо стверджувати, що показники були нижчими LFd на 35,4% ($p < 0,05$), HFd на 19,8% ($p < 0,05$).



Встановлено, що показники часового й спектрального аналізу серцевого ритму значно відрізнялися від контрольної групи на момент включення в дослідження у пацієнтів з множинною мієломою. Це свідчить, що у цих пацієнтів знижена варіабельність серцевого ритму та порушення симпатичної та парасимпатичної еферентних ланок вегетативної нервової системи. Це може бути пов'язано з перебігом множинної мієломи та проведеним протипухлинним лікуванням. Також показники часового та спектрального аналізів відрізнялись у підгрупах хворих в залежності від перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19), що свідчить про вплив інфекції на обидві ланки вегетативної нервової системи. Взаємозв'язки змін варіабельності серцевого ритму з систолічною та діастолічною функцією серця підтверджують кореляційні зв'язки між $SDNN_d$ і E/A , $RMSSD_n$ і $ФВ$, що демонструють також інші дослідження [33].

У пацієнтів із серцево-судинними подіями, показники спектрального аналізу (LF_d , HF_d , HF_n) відрізнялися через три місяці та через рік спостереження від показників на момент включення в дослідження. Це свідчить про можливість використання їх для оцінки функціонального стану міокарда.

Для визначення якості життя пацієнтів із множинною мієломою в ремісії, застосовували опитувальники. Один з найбільш поширених опитувальників для цієї цілі – це SF-36. У хворих із ММ рівень фізичного функціонування був нижчим порівняно з практично здоровими особами на 18,4%, $p < 0,001$ (у групі хворих з перенесеною коронавірусною хворобою – на 23,5% ($p < 0,001$), у групі хворих без перенесеної коронавірусної хвороби – на 18,4% ($p < 0,001$)). Показник у підгрупі з перенесеною коронавірусною хворобою був помітно нижчим, ніж у групі без перенесеної коронавірусної хвороби. Це свідчить про те, що фізична активність пацієнтів обмежена станом їх здоров'я, перенесена коронавірусна інфекція мала вплив на рівень фізичної активності. Аналіз кореляцій показав, що середня сила фізичного функціонування має зворотній зв'язок з віком ($r = -0,39$; $p < 0,05$), а також прями



зв'язки з життєздатністю ($r=+0,49$; $p<0,05$), болем ($r=+0,67$; $p<0,05$), загальним станом здоров'я ($r=+0,36$; $p<0,05$), соціальним функціонуванням ($r=+0,37$; $p<0,05$) і психологічним здоров'ям ($r=+0,39$; $p<0,05$).

Рівень рольового фізичного функціонування у порівнянні з практично здоровими особами виявився значно нижчим у всіх групах пацієнтів з множинною мієломою на 72,2% ($p<0,001$). Так, це підтверджує, що фізичний стан пацієнтів обмежує їх щоденну активність та можливості. Чим вищий рівень рольового фізичного функціонування, тим краще загальний стан здоров'я ($r=+0,36$; $p<0,05$), соціальне функціонування ($r=+0,46$; $p<0,05$) та емоційне становище ($r=+0,72$; $p<0,05$) пацієнтів.

Порівняно з контрольною групою, група пацієнтів з множинною мієломою суттєво відрізнялася за шкалою болю, показавши зменшення на 22,1% ($p<0,01$). Це свідчить про обмежену можливість пацієнтів здійснювати повсякденні активності, включаючи діяльність вдома. Показник болю виявив прямий зв'язок з загальним станом здоров'я ($r=+0,32$; $p<0,05$), життєздатністю ($r=+0,56$; $p<0,05$), соціальним функціонуванням ($r=+0,40$; $p<0,05$) та психологічним здоров'ям ($r=+0,41$; $p<0,05$).

За рейтингом у порівнянні із контрольною групою показника загального стану здоров'я, суттєво відрізнялася на 53,6% ($p<0,001$) більшість пацієнтів з множинною мієломою. Ці відмінності характеризують низьку оцінку пацієнтами стану здоров'я та перспективи лікування. Відрізнялись підгрупи між собою, а саме: у підгрупі після перенесеної коронавірусної хвороби показники за шкалою загального стану здоров'я були нижчими у порівнянні з підгрупою без перенесеної коронавірусної хвороби. Показник загального стану здоров'я був пов'язаний прямим зв'язком середньої сили з життєздатністю ($r=+0,63$; $p<0,05$), соціальним функціонуванням ($r=+0,56$; $p<0,05$), рольовим емоційним функціонуванням ($r=+0,41$; $p<0,05$), психологічним здоров'ям ($r=+0,75$; $p<0,05$), а також із показником опитувальника QOL-CS, а саме фізичним здоров'ям ($r=+0,37$; $p<0,05$).



У всіх хворих із множинною мієломою виявлено знижений рівень життєздатності у порівнянні з практично здоровими особами, а саме на 44,5% ($p < 0,001$). Ці результати свідчать про втомленість пацієнтів та зниження їхньої життєвої активності. Показник життєздатності був прямо пов'язаний з середньою силою соціального функціонування ($r = +0,64$; $p < 0,01$), психологічного здоров'я ($r = +0,77$; $p < 0,01$), а також з показниками опитувальника QOL-CS, зокрема соціальним станом ($r = +0,31$; $p < 0,05$).

Зменшення активності та обмеження соціальних контактів через погіршення фізичного та емоційного стану свідчать про низькі показники рівня соціального функціонування у всіх пацієнтів з множинною мієломою, що порівняно з практично здоровими особами знизилась на 48,5% ($p < 0,001$). Показник рольового емоційного функціонування корелює прямо з соціальним функціонуванням ($r = +0,45$; $p < 0,05$), а також з показниками опитувальника QOL-CS, зокрема соціальним станом ($r = +0,43$; $p < 0,05$).

По шкалі рольового емоційного функціонування, відмінності виявлені лише у групі пацієнтів з множинною мієломою порівняно з контрольною групою, які не мали історії коронавірусної хвороби, і вони становили 65% ($p < 0,01$). Це свідчить про обмеження щоденної активності, яке пов'язане з погіршенням емоційного стану у цій групі. Між іншими групами хворих не було виявлено достовірних відмінностей за шкалою рольового емоційного функціонування. Показник рольового емоційного функціонування був зв'язаний з психологічним здоров'ям з коефіцієнтом кореляції $r = +0,34$ ($p < 0,01$).

Показник психологічного здоров'я відрізнявся в групі всіх пацієнтів із ММ на 53% ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою, а також у групі хворих на ММ з перенесеною коронавірусною хворобою на 47% ($p < 0,01$). Це свідчить про наявність депресивних та тривожних станів, а також психічне неблагополуччя серед пацієнтів з множинною мієломою. Статистично значущий зв'язок середньої сили з показниками опитувальника QOL-CS,



зокрема з соціальним станом ($r=+0,39$; $p<0,05$) і психологічним станом ($r=+0,41$; $p<0,05$) був у показника психологічного здоров'я.

В усіх групах пацієнтів порівняно з практично здоровими особами оцінка фізичного стану була нижчою (у всіх хворих на ММ – на 24,9% ($p<0,01$), у хворих на ММ після перенесеної коронавірусної хвороби – на 38,2% ($p<0,01$), у хворих на ММ без перенесеної коронавірусної хвороби – на 24,4% ($p<0,01$). Показники щодо оцінки фізичного стану були помітно нижчими у підгрупі пацієнтів після перенесеної коронавірусної хвороби в порівнянні з підгрупою без перенесеної коронавірусної хвороби. Оцінка психологічного стану в пацієнтів із ММ була нижчою порівняно з практично здоровими особами (у групі всіх пацієнтів із ММ– на 51,2% ($p<0,001$), у групі пацієнтів з ММ після перенесеної коронавірусної хвороби – на 50,1% ($p<0,001$), у групі пацієнтів з ММ без перенесеної коронавірусної хвороби – на 49,6% ($p<0,001$). Показники у підгрупах відрізнялись, а саме: у пацієнтів після перенесеної коронавірусної хвороби показник оцінки психологічного стану був нижчим, ніж у пацієнтів без перенесеної коронавірусної хвороби. Показник фізичного стану був пов'язаний зв'язком з показниками психологічного стану ($r=+0,34$; $p<0,05$), соціального стану ($r=+0,53$; $p<0,05$).

У хворих із ММ оцінка соціального стану була значно нижчою порівняно з практично здоровими особами (у групі пацієнтів із ММ – на 55,1% ($p<0,001$), у групі пацієнтів із ММ після перенесеної коронавірусної хвороби– на 53,9% ($p<0,001$), у групі пацієнтів з ММ без перенесеної коронавірусної хвороби – на 55,1% ($p<0,001$).

Серед пацієнтів із ММ оцінка духовного стану була нижчою порівняно з практично здоровими особами (у групі пацієнтів із ММ – на 33,4% ($p<0,01$), у групі пацієнтів із ММ після перенесеної коронавірусної хвороби– на 35,1% ($p<0,01$), у групі пацієнтів із ММ без перенесеної коронавірусної хвороби– на 32,5% ($p<0,01$). Порівнюючи показники у підгрупах, важливо підкреслити, що дані у підгрупі після перенесеної коронавірусної хвороби були нижчими, ніж у підгрупі без перенесеної коронавірусної хвороби.



Проведена оцінка якості життя хворих на ММ залежно від виникнення серцево-судинних подій впродовж 3 років спостереження за допомогою опитувальника SF-36. Хворі з серцево-судинними подіями порівняно з хворими без серцево-судинних подій через 12 місяців спостереження мали нижчі значення за шкалою оцінки фізичного функціонування на 12,6% ($p < 0,05$), за шкалою оцінки соціального функціонування на 31,9% ($p < 0,05$). Протягом року спостереження розвиток серцево-судинних подій супроводжувався зниженням якості життя за шкалою загального стану здоров'я на 11,5% ($p < 0,01$) та за шкалами оцінки фізичного функціонування на 15,4% ($p < 0,05$).

Результати аналізу показали, що у пацієнтів з множинною мієломою, які мали серцево-судинні події, спостерігалось помітне погіршення фізичного стану порівняно з тими, у кого таких подій не було. Конкретно, через трьохмісячні спостереження ці пацієнти мали нижчі значення фізичного стану на 36,3% в порівнянні з іншими хворими на множинну мієлому, які не мали серцево-судинних проблем ($p < 0,05$). У порівнянні зі значеннями якості життя на момент включення в дослідження, у хворих з серцево-судинними подіями відзначено зменшення показника фізичного стану через три місяці спостереження на 16,4% ($p < 0,05$) і через рік спостереження – на 25,7% ($p < 0,05$). Показники за шкалою психологічного стану через рік спостереження були нижчими на 20,4% ($p < 0,05$) у порівнянні з даними на момент включення у дослідження та на 27,6% ($p < 0,05$) у порівнянні з підгрупою без серцево-судинних подій.

У пацієнтів з множинною мієломою, які були включені до дослідження, якість життя була значно нижчою порівняно з практично здоровими особами за даними опитувальників SF-36 і QOL-CS. Це може бути пов'язано з перебігом самої множинної мієломи та пройденим протипухлинним лікуванням. Більшість показників психосоціальної оцінки були знижені, що свідчить про збільшення рівня психологічного стресу у пацієнтів з множинною мієломою. В залежності від наявності серцево-судинних подій протягом періоду спостереження на момент включення до дослідження у



пацієнтів з множинною мієломою, виявлено значну різницю за даними опитувальника QOL-CS і шкал опитувальника SF-36 (зокрема, за шкалами оцінки фізичного функціонування, рольового фізичного функціонування, болю та життєздатності). Це свідчить про можливий вплив якості життя на виникнення серцево-судинних подій, що підтверджується у роботах Wu X., Deng K.Q. [5]. Важливо підкреслити, що усі показники були більш змінені у підгрупі хворих з ММ після перенесеної коронавірусної хвороби, ніж у підгрупі хворих на ММ без перенесеної коронавірусної хвороби, що свідчить про значний вплив даної інфекції.

Ще одним етапом у нашому дослідженні було визначення рівня біомаркерів, таких як sST2 та P-селектину. Відомо, що порушення регуляції гену ST2 у відповідь при міокардіальному стресі і фіброзі приводить до підвищення показників sST2 [107]. Розчинний P-селектин ідентифікований як біомаркер ризику тромбозу при онкологічних захворюваннях [125], онкогематологічних захворюваннях [126].

Наші дослідження, що проводились попередньо [111] вказують на існуючий кореляційний зв'язок між виникненням серцево-судинних подій і біомаркерами, такими як: стимулюючий фактор росту, який проявляється через експресію гену 2, P-селектин у хворих на ММ.

Встановлено, що у всіх обстежених хворих на ММ рівень sST2 статистично вищий порівняно з контрольною групою на 57,3% ($p < 0,05$), що може бути пов'язано з перебігом ММ, продукцією цитокінів, ростом пухлинної маси, кардіоваскулярними подіями.

Під час аналізу даних в кожній групі пацієнтів було виявлено статистично значуще збільшення на 57,4% порівняно з практично здоровими особами в хворих на множинну мієлому ($p < 0,05$). У хворих, які молодші за 45 років, рівень sST2 також був вищий в порівнянні з контрольною групою, але статистичної значущості не було досягнуто, можливо через обмежену кількість пацієнтів. Значення sST2 у чоловіків з групи хворих на ММ були вищими на 44% ($p < 0,05$), а у жінок на 61,7% ($p < 0,05$) в порівнянні з групою



контролю. При аналізі групи пацієнтів віком 45-55 років, виявлено, що показник sST2 був вищим на 28,8% ($p < 0,05$), а у групі 56 років і старше на 55,6% ($p < 0,05$), ніж у групі контролю. Значення sST2 у всіх обстежених чоловіків із ММ було дещо вищим порівняно з жінками, що також висвітлено у дослідженнях Aula H. [108].

Таким чином, порівняно з контрольною групою рівень sST2 у хворих на ММ як загалом у групі ($p < 0,05$), так і у хворих похилого віку ($p < 0,05$) був статистично вищим на момент включення в дослідження, що може бути пов'язаним із перебігом ММ, перенесеним протипухлинним лікуванням. Значення sST2 у всіх обстежених чоловіків та жінок із ММ були вищими у групі хворих на ММ порівняно з групою контролю.

Було визначено, що рівень sST2 у пацієнтів з множинною мієломою після лікування протипухлинними засобами порівняно з контрольною групою не залежить значно від статі та віку, і має однаковий напрямок. Отже, аналіз рівня sST2 у хворих на ММ може бути узагальнений на весь пул пацієнтів.

Виявлено у пацієнтів із кардіоваскулярними подіями, рівень sST2 (48,60 [25,80; 65,70] нг/мл) перевищував рівень у пацієнтів без кардіоваскулярних подій (26,80 [23,43; 30,30] нг/мл) на 81,1% ($p < 0,05$), що підтверджує наявність взаємозв'язку.

Відтак, аналіз зв'язку рівня sST2 на наступний розвиток кардіоваскулярних подій у пацієнтів з множинною мієломою було проведено з урахуванням їх статі, віку, історії хіміотерапії та інших типових факторів ризику для серцево-судинних захворювань. У хворих на ММ з кардіоваскулярними подіями та без кардіоваскулярних подій проведений аналіз зустрічальності перерахованих факторів ризику, і можемо зазначити, що фактори ризику зустрічались дещо у більшій кількості у групі хворих на ММ з кардіоваскулярними подіями, а саме: артеріальна гіпертензія зустрічалась у групі хворих з кардіоваскулярними подіями дещо частіше (57,1%), також частіше спостерігалась дисліпідемія (35,7%), ЦД (7,1%), проте суттєвої різниці



між підгрупами в залежності від наявності кардіоваскулярних подій не виявлено.

Аналізуючи отримані дані, можемо стверджувати, що у групі віком 45-55 років вміст sST2 був дещо більшим у хворих з кардіоваскулярними подіями, проте статистичної значущості досягнуто не було. У групі віком 56 років і старше вміст sST2 був більшим у хворих на ММ із кардіоваскулярними подіями на 46,8% ($p < 0,05$) ніж у групі хворих без кардіоваскулярних подій.

Відомо, що до найбільш кардіотоксичних ліків, які використовуються в лікуванні ММ відносять антрацикліни (як зазначено у роботах Bouznad N.). Проаналізовано результати вмісту циркулюючого sST2 у хворих на ММ без кардіоваскулярних подій порівняно із таким у хворих із кардіоваскулярними подіями залежно від наявності антрациклінів в проведених курсах хіміотерапії наведені в табл. 4.5. Усіх хворих на множинну мієлому було розділено на дві групи в залежності від того, чи містили їх схеми антрацикліни у поліхіміотерапії, і враховуючи кумулятивну дозу антрациклінів. Середня кумулятивна доза антрациклінів в перерахуванні на доксорубіцин складала 288 мг/м² [109].

Було встановлено, що у пацієнтів з множинною мієломою після хіміотерапії з використанням антрациклінів рівень sST2 був вищим на 49,9% у порівнянні з пацієнтами, які отримували хіміотерапію без антрациклінів ($p < 0,05$). При аналізі також виявлено статистичні відмінності залежно від включення антрациклінів до складу хіміотерапії хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження і з кардіоваскулярними подіями. У пацієнтів з множиною мієломою із кардіоваскулярними подіями, що приймали антрацикліни виявлена більша концентрація sST2 на 53,5% ($p < 0,05$), а у пацієнтів, що не приймали антрацикліни на 36,5% ($p < 0,05$) порівнюючи з пацієнтами без кардіоваскулярних подій, що підтверджується у роботах Bouznad N. [109].

Значення sST2 у хворих на ММ після поліхіміотерапії без включення інгібіторів протеосом та з кардіоваскулярними подіями за період



спостереження відрізнялися від хворих на ММ після поліхіміотерапії з включення інгібіторів протеосом із кардіоваскулярними подіями, але достовірної різниці досягнуто не було, що досліджено у роботах Gavazzoni M., Lombardi C. M. [46]. Також виявлені статистичні відмінності при порівнянні значень sST2 у хворих на ММ після хіміотерапії із включенням інгібіторів протеосом без кардіоваскулярних подій і у хворих на ММ після хіміотерапії із включенням інгібіторів протеосом із кардіоваскулярними подіями на 46,9% ($p < 0,05$), що є наслідком відмінностей значень sST2 всіх хворих на ММ залежно від кардіоваскулярних подій.

Аналізуючи дані у групі хворих, що не приймали імуномодулюючі ліки важливо зазначити, що у пацієнтів на ММ із кардіоваскулярними подіями вміст sST2 був більшим на 47,7% ($p < 0,05$) в порівнянні з пацієнтами на ММ без кардіоваскулярних подій.

Пацієнти з ММ отримували у схемах хіміотерапії дексаметазон, тому проаналізовано вміст біомаркеру [48]. Концентрація sST2 у хворих на ММ із кардіоваскулярними подіями, що приймали дексаметазон був дещо більшим, ніж у групі хворих на ММ без кардіоваскулярних подій, там само і в групі хворих, що не мали дексаметазону у складі хіміотерапії.

Також проаналізовано залежність вмісту sST2 від функції нирок. Порівнюючи з групою хворих на ММ без кардіоваскулярних подій, у пацієнтів, що мали ШКФ 30-59 мл/хв/1,73 м² вміст sST2 був більшим на 46,1% ($p < 0,05$), а у пацієнтів, що мали ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м² вміст sST2 був більшим на 42,7% ($p < 0,05$) від групи хворих на ММ із кардіоваскулярними подіями. Виявлений зв'язок вмісту sST2 з перенесеною маніфестною формою коронавірусної хвороби (COVID-19) та виникненням кардіоваскулярних подій. Спостерігаємо більшу концентрацію sST2 на 41,6% у пацієнтів, із кардіоваскулярними подіями, що перенесли коронавірусну хворобу. Вміст sST2 був більшим на 34,9% ($p < 0,05$) у пацієнтів із кардіоваскулярними подіями без перенесеної коронавірусної хвороби в порівнянні з групою хворих на ММ без кардіоваскулярних подій. Вміст sST2 у загальній групі хворих на



ММ був практично однаковим у пацієнтів з перенесеною коронавірусною хворобою та без перенесеної коронавірусної хвороби.

Відомо, що на виникнення кардіоваскулярних подій впливають наявні фактори ризику, такі як: артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, ЦД, тютюнопаління, ожиріння [4]. Значення sST2 відрізнялися як у пацієнтів без артеріальної гіпертензії та кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження порівняно з пацієнтами без артеріальної гіпертензії, але з кардіоваскулярними подіями протягом цього ж періоду, так і у пацієнтів з артеріальною гіпертензією без кардіоваскулярних подій від пацієнтів з артеріальною гіпертензією і кардіоваскулярними подіями (55,1%, $p < 0,01$). Це відображає різниці в рівнях sST2 у всіх пацієнтів з множинною мієломою в залежності від кардіоваскулярних подій.

Під час аналізу окремо пацієнтів без кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження та тих, що мали кардіоваскулярні події, не було виявлено статистично значущих відмінностей залежно від наявності дисліпідемії.

Рівні sST2 статистично значно відрізнялися у пацієнтів без дисліпідемії та без кардіоваскулярних подій протягом спостереження порівняно з пацієнтами без дисліпідемії, але з кардіоваскулярними подіями (51,1%, $p < 0,01$). Це свідчить про наявність відмінностей у рівнях sST2 у всіх хворих на множинну мієлому залежно від кардіоваскулярних подій.

У пацієнтів з множинною мієломою, які були включені до дослідження, 102 не мали діагнозу цукрового діабету, а 5 пацієнтів мали діагноз цукрового діабету 2 типу в стадії компенсації. Встановлено, що рівні sST2 у всіх досліджених пацієнтів з множинною мієломою, які не мали цукрового діабету, статистично не відрізнялися від рівнів у всіх досліджених пацієнтів з множинною мієломою, які мали ЦД. Під час аналізу окремо пацієнтів без кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження та тих, що мали кардіоваскулярні події, не було виявлено статистично значущих відмінностей залежно від наявності цукрового діабету.



Концентрація sST2 статистично достовірно відрізнялися у пацієнтів без кардіоваскулярних подій та цукрового діабету від значень у хворих без цукрового діабету з кардіоваскулярними подіями протягом періоду спостереження на 44,9% ($p < 0,05$), що свідчить про наявність відмінностей у рівнях sST2 всіх хворих на множинну мієлому залежно від кардіоваскулярних подій. Виявлено, що рівень sST2 у хворих з цукровим діабетом не відрізнявся статистично значуще залежно від наявності кардіоваскулярних подій, що може бути зумовлено обмеженою кількістю пацієнтів з цукровим діабетом у цій групі.

Серед хворих на множинну мієлому : 79 хворих мали менше 28 ІМТ, 18 пацієнтів – ІМТ від 28 до 30,9 і 10 пацієнтів були з ожирінням (більше 31 ІМТ). Виявлено, що рівень sST2 у всіх обстежених пацієнтів з множинною мієломою не мав статистично значущих відмінностей в залежності від індексу маси тіла.

При розгляді підгрупи хворих з індексом маси тіла менше 28 були виявлені статистично значущі різниці у рівні sST2 залежно від виникнення кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження на 23,1% ($p < 0,05$). Рівень sST2 виявив статистично значущі відмінності у підгрупі пацієнтів з ІМТ від 28 до 30,9 на 48,6% ($p < 0,01$) і у підгрупі пацієнтів з ІМТ 31 і більше на 60,3% ($p < 0,001$) залежно від виникнення кардіоваскулярних подій.

Із включених 102 пацієнтів у дослідження не палили і 5 пацієнтів палили на момент включення. Виявлено, що рівень Р-селектину у всіх обстежених хворих з ММ, які не курили, статистично не відрізнявся від рівня у всіх обстежених хворих з множинним мієломом, які курили.

Рівень sST2 у хворих, які не курили та не мали кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження, істотно відрізнявся від рівня у хворих, які не курили, але мали кардіоваскулярні події протягом того ж періоду спостереження на 25,1% ($p < 0,05$). Також були виявлені різниці між пацієнтами, які курили і не мали кардіоваскулярних подій, і пацієнтами, які курили і мали кардіоваскулярні події. Це свідчить про відмінності в рівнях



sST2 в залежності від наявності кардіоваскулярних подій у всіх пацієнтів з множинною мієломою.

Отже, під час аналізу хворих на множинну мієлому без кардіоваскулярних подій порівняно з тими, у кого такі події виникли, були виявлені статистичні відмінності в залежності від включення антрациклінів у схеми хіміотерапії. Не було виявлено різниці залежно від віку, статі пацієнтів, наявності дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, дози антрациклінів, ІМТ та тютюнопаління. Встановлено, що рівень sST2 у обстежених із ММ, які мали кардіоваскулярні події, статистично був вищим, ніж у пацієнтів без таких подій.

Встановлено, що у всіх досліджених хворих на ММ рівень Р-селектину статистично вищий порівняно з контрольною групою на 64,1% ($p < 0,01$), що може бути пов'язано з перебігом ММ, продукцією цитокінів, ростом пухлинної маси, кардіоваскулярними подіями.

Під час аналізу загальних даних у групі хворих було виявлено статистично значуще збільшення в порівнянні з практично здоровими особами у осіб із множинною мієломою на 64,1% ($p < 0,01$), що може бути пояснено обмеженою кількістю пацієнтів та здорових осіб, що були включені в дослідження, що підтверджується у роботах Hisada Y. [125].

Значення Р-селектину у всіх обстежених чоловіків із ММ було дещо вищим порівняно з жінками. Зміни рівня Р-селектину в жінок груп спостереження були односпрямовані з чоловіками. Показники Р-селектину у чоловіків на 46,1 % та жінок на 35,5%, хворих на ММ були достовірно більшими ($p < 0,01$) ніж у групі контролю. Звертали на себе увагу більш значущі відмінності від контрольної групи серед хворих на ММ віком 45-55 років на 40,5% ($p < 0,05$), 56 років і старші на 39,7% ($p < 0,01$).

Отже, у порівнянні з контрольною групою, рівень Р-селектину у хворих на ММ в цілому і серед літніх хворих був статистично вищим на момент включення до дослідження. Це може бути пов'язане з ходом хвороби та



попереднім протипухлинним лікуванням. Рівень Р-селектину у всіх чоловіків був трохи вищим у порівнянні з жінками, які були обстежені із ММ.

Встановлено, що рівень Р-селектину у хворих із кардіоваскулярними подіями (74,10 [58,00; 100,80] нг/мл) був вищим на 38,5% ($p < 0,05$) порівняно з хворими без кардіоваскулярних подій (58,05 [51,70; 65,40] нг/мл), що свідчить про взаємозв'язок.

Було проаналізовано рівень циркулюючого Р-селектину в залежності від статі та віку у хворих без кардіоваскулярних подій у порівнянні з такими хворими з кардіоваскулярними подіями на множинну мієлому.

Під час аналізу впливу статі було встановлено, що рівень Р-селектину у всіх оглянутих чоловіків з множинною мієломою статистично не відрізнявся від рівня у всіх оглянутих жінок з множинною мієломою. Під час аналізу хворих без кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження та тих, що мали кардіоваскулярні події, не було виявлено статистично значущих відмінностей у залежності від статі пацієнтів.

Достовірно відрізнялися значення Р-селектину як у чоловіків на 20,9% ($p < 0,05$), так і в жінок на 34,9% ($p < 0,05$) залежно від виникнення кардіоваскулярних подій, що є наслідком відмінностей значень Р-селектину у всіх хворих на ММ залежно від кардіоваскулярних подій. Статистично значущих різниць у рівні Р-селектину не виявлено між різними віковими групами у всіх хворих на множинну мієлому загалом, серед тих, хто не мав кардіоваскулярних подій, і серед тих, хто мав кардіоваскулярні події протягом періоду спостереження.

Рівні Р-селектину у хворих віком від 45 до 55 років без кардіоваскулярних подій не мали статистично значущих відмінностей при зіставленні з рівнями у хворих того ж віку, які мали кардіоваскулярні події. Виявлено різницю на рівні 22,9% ($p < 0,05$) між пацієнтами віком 56 років і старших без кардіоваскулярних подій та пацієнтами віком 56 років і старших з кардіоваскулярними подіями, що пояснюється відмінностями у рівнях Р-селектину в залежності від кардіоваскулярних подій у всіх пацієнтів з множинною мієломою. У групі



пацієнтів молодших за 45 років не було виявлено статистично значущих різниць у виникненні кардіоваскулярних подій, що може бути пов'язане з обмеженою кількістю хворих на множинну мієлому у цій віковій категорії.

Виявлено, що рівень Р-селектину у пацієнтів з множинною мієломою після хіміотерапії з антрациклінами був вищим у порівнянні з хворими, які отримували хіміотерапію без антрациклінів, але статистично значимих відмінностей не виявлено. При аналізі двох груп пацієнтів – однієї без кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження і іншої з кардіоваскулярними подіями – було виявлено статистично значущу відмінність у рівні Р-селектину. Конкретно, вміст Р-селектину у пацієнтів без кардіоваскулярних подій та без включення антрациклінів був на 16% меншим ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з кардіоваскулярними подіями та без включення антрациклінів. Пацієнти з групи без кардіоваскулярних подій, що приймали антрациклін мали менший рівень Р-селектину на 33,9% ($p < 0,05$), ніж пацієнти з кардіоваскулярними подіями.

Рівень Р-селектину у хворих з ММ після проведеної поліхіміотерапії без включення інгібіторів протеосом та з кардіоваскулярними подіями протягом періоду спостереження статистично значуще відрізнявся від пацієнтів з множинною мієломою після поліхіміотерапії без включення інгібіторів протеосом без кардіоваскулярних подій ($p < 0,05$). Також були виявлені статистичні різниці у рівнях Р-селектину у пацієнтів з ММ після хіміотерапії з включенням інгібіторів протеосом, які не мали кардіоваскулярних подій, порівняно з пацієнтами після такої самої хіміотерапії, але з кардіоваскулярними подіями, на 28,1% ($p < 0,05$). Це відображається в різниці рівнів Р-селектину у всіх хворих на ММ в залежності від виникнення кардіоваскулярних подій.

Пацієнти з ММ із серцево-судинними подіями мали вищу концентрацію Р-селектину проти хворих без відповідних подій незалежно від наявності чи відсутності імуномодулюючих ліків у лікуванні, статистичної значущості не досягнуто.



Щодо зв'язку між концентрацією Р-селектину та наявністю дексаметазону, можемо спостерігати, що у загальній групі пацієнтів з ММ концентрація Р-селектину була майже однаковою незалежно від прийому дексаметазону під час хіміотерапії. У пацієнтів з ММ із кардіоваскулярними подіями, що приймали дексаметазон вміст Р-селектину був вищим порівняно з пацієнтами без кардіоваскулярних подій, проте статистичної значущості не досягнуто [48].

У загальній групі хворих на ММ вміст Р-селектину був майже однаковим незалежно від функціонального стану нирок. У підгрупі пацієнтів із кардіоваскулярними подіями з ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м² та ШКФ \geq 90 мл/хв/1,73 м² вміст Р-селектину був дещо більшим, ніж у підгрупі без кардіоваскулярних подій, проте статистичної значущості не досягнуто. У підгрупі пацієнтів із кардіоваскулярними подіями зі ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м² вміст Р-селектину був більшим на 31,1% ($p < 0,05$) ніж у підгрупі без кардіоваскулярних подій.

Важливо відзначити, що існує взаємозв'язок між рівнем Р-селектину у пацієнтів з множинною мієломою, які перенесли коронавірусну хворобу, та виникненням кардіоваскулярних подій [124]. Пацієнти, що перенесли маніфестну форму коронавірусної хвороби (COVID-19) мали достовірно більший вміст Р-селектину на 25,1% ($p < 0,05$), ніж пацієнти, що не хворіли на коронавірусну хворобу. Аналізуючи дані у підгрупах можемо стверджувати, що пацієнти з перенесеною коронавірусною хворобою та з кардіоваскулярними подіями мали достовірно більший вміст Р-селектину на 27,7% ($p < 0,01$), ніж пацієнти з коронавірусною хворобою та без кардіоваскулярних подій та на 34,4% ($p < 0,01$) більше, ніж пацієнти, що не перенесли коронавірусну хворобу. Збільшення рівня циркулюючого Р-селектину пов'язане з підвищеним ризиком кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому. Порівнюючи групу хворих без кардіоваскулярних подій, можемо стверджувати, що у підгрупі з перенесеною маніфестною формою коронавірусної хвороби (COVID-19) вміст Р-селектину був більшим



($p < 0,05$), ніж у підгрупі без перенесеної коронавірусної хвороби. Тому, важливо підкреслити, що значення Р-селектину після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих на множинну мієлому без кардіоваскулярних подій порівняно з таким у пацієнтів із кардіоваскулярними подіями були більшими, ніж у пацієнтів, що не перенесли коронавірусну хворобу, що надає прогностичних властивостей Р-селектину як маркера кардіоваскулярних подій.

Проаналізовано вміст Р-селектину у пацієнтів з множинною мієломою, які не мали кардіоваскулярних подій, порівняно з пацієнтами, що мали такі події, враховуючи традиційні фактори ризику для кардіоваскулярних захворювань. Загальна кількість учасників дослідження складала 107 осіб із множинною мієломою. З цієї групи, 48 осіб мали нормальний артеріальний тиск, тоді як у 59 хворих була виявлена артеріальна гіпертензія. Виявлено, що рівень Р-селектину у пацієнтів із ММ, які не мали артеріальної гіпертензії, не показував статистично значущих відмінностей порівняно з тими, хто мав артеріальну гіпертензію.

Рівні Р-селектину відрізнялися як у хворих без артеріальної гіпертензії та кардіоваскулярних подій порівняно з хворими без артеріальної гіпертензії, але з кардіоваскулярними подіями, так і у хворих з артеріальною гіпертензією без кардіоваскулярних подій порівняно з хворими з артеріальною гіпертензією і з кардіоваскулярними подіями, на 32,3% ($p < 0,05$). Це свідчить про відмінності в рівнях Р-селектину у всіх хворих на ММ залежно від наявності кардіоваскулярних подій.

Показник рівня Р-селектину достовірно відрізнялися між пацієнтами без дисліпідемії, які мали кардіоваскулярні події, та тими, хто не мав дисліпідемії та кардіоваскулярних подій протягом спостереження, на 29,1% ($p < 0,05$). Також відмінності були помітні між пацієнтами з дисліпідемією, які не мали кардіоваскулярних подій, та тими, хто мав дисліпідемію та кардіоваскулярні події, що свідчить про різницю в рівні Р-селектину у всіх пацієнтів з множинною мієломою в залежності від наявності кардіоваскулярних подій.



Значення рівня Р-селектину виявилися статистично відмінними у пацієнтів без цукрового діабету та без кардіоваскулярних подій протягом спостереженого періоду в порівнянні з пацієнтами без цукрового діабету, але з кардіоваскулярними подіями протягом того ж періоду, на 25,9% ($p < 0,05$). Це свідчить про наявність різниці в значеннях Р-селектину у всіх хворих на множинну мієлому, залежно від наявності кардіоваскулярних подій.

Статистично відрізнявся в залежності від виникнення кардіоваскулярних подій рівень Р-селектину у підгрупі пацієнтів з індексом маси тіла від 28 до 30,9 на 43,4% ($p < 0,01$) і в підгрупі пацієнтів з індексом маси тіла > 31 на 46,85% ($p < 0,001$). Аналізуючи хворих з кардіоваскулярними подіями можемо стверджувати, що вміст Р-селектину був достовірно вищим у пацієнтів, що мали ожиріння, ніж ті, у яких ІМТ був меншим 28 ($p < 0,05$) на 36,9%.

Значення рівня Р-селектину у пацієнтів, які не палять і не мають кардіоваскулярних подій протягом спостереження, виявилися достовірно нижчими на 25,9% ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами, які не палять і мають кардіоваскулярні події за той же період. Також виявлено різницю між пацієнтами, які палять і не мають кардіоваскулярних подій, та тими, хто палить і має кардіоваскулярні події, що свідчить про відмінності у рівнях Р-селектину в залежності від кардіоваскулярних подій у всіх хворих на множинну мієлому

Кореляційний аналіз установив прямі взаємозв'язки середньої сили між sST2 і Р-селектином ($r = +0,49$; $p < 0,05$).

Таким чином, встановлено, що рівні біомаркерів sST2 та Р-селектину були більшими у всіх хворих на ММ в порівнянні з групою контролю, а також показники біомаркерів були вищі у групі хворих на ММ з кардіоваскулярними подіями, ніж у групі хворих на ММ без кардіоваскулярних подій. Важливо підкреслити, що достовірну значущість було досягнуто при аналізі вмісту Р-селектину у пацієнтів з ММ, що перенесли маніфестну форму коронавірусної



хвороби (COVID-19) як у підгрупі хворих з кардіоваскулярними подіями, так і у підгрупі пацієнтів без кардіоваскулярних подій.

Для визначення спроможності біологічних маркерів прогнозувати кардіоваскулярні події у хворих на ММ після протипухлинного лікування був проведений ROC-аналіз. Встановлено, що sST2 суттєво пов'язаний з кардіоваскулярними подіями.

Для порівняння результатів ROC-аналізу у хворих на ММ після протипухлинного лікування використали показник AUC, який при оцінці окремих біологічних маркерів досягав статистичного значення як для sST2, так і для P-селектину. Необхідно зазначити, що для sST2 AUC була вищою, чутливість маркеру була кращою в порівнянні з P-селектином, що дало змогу виділити саме sST2 як пріоритетний для формування прогностичної моделі.

При аналізі прогностичної значущості sST2 у виникненні кардіоваскулярних подій в підгрупі хворих на ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) отримані подібні результати з групою хворих на ММ в цілому, а саме при оптимальній точці поділу 28,5 нг/мл AUC ROC склала $0,750 \pm 0,091$ ($p=0,012$) з чутливістю 73,7% і специфічністю 50,0%.

При аналізі прогностичної значущості P-селектину у виникненні кардіоваскулярних подій в підгрупі хворих на ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) при оптимальній точці поділу 67,0 нг/мл AUC ROC склала $0,758 \pm 0,089$ ($p=0,009$) з чутливістю 84,2% і специфічністю 62,5%.

Звертають на себе увагу, що в підгрупі хворих на ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) P-селектин мав кращі значення AUC ROC та чутливості. При застосуванні комбінації маркерів sST і P-селектину мала більшу AUC в порівнянні з AUC, розрахованих окремо для кожного біологічного маркеру.

При аналізі прогностичної значущості sST2 у виникненні кардіоваскулярних подій в підгрупі хворих на ММ без перенесеної



коронавірусної хвороби (COVID-19) з'ясовано, що при оптимальній точці поділу 28,5 нг/мл AUC ROC склала $0,870 \pm 0,057$ ($p < 0,001$) з чутливістю 90,0% і специфічністю 75,8%.

При аналізі прогностичної значущості P-селектину у виникненні кардіоваскулярних подій в підгрупі хворих на ММ без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) при оптимальній точці поділу 67,0 нг/мл AUC ROC склала $0,516 \pm 0,101$ ($p = 0,871$) зі специфічністю 85,5% і вкрай низькою чутливістю – 10,0%. Звертають на себе увагу, що в підгрупі хворих на ММ без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) лише sST2 мав суттєву AUC ROC з досягненням статистичної значущості на тлі достатнього рівня чутливості та специфічності.

Аналіз виникнення кардіоваскулярних подій протягом року спостереження, враховуючи рівень sST2 менше 28,5 нг/мл та більше 28,5 нг/мл на момент включення в дослідження, показав статистично значущі розбіжності у кількості очікуваних подій (log-rank тест: $\chi^2 = 15,056$; $p < 0,001$) у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування. Тест log-rank показав статистичну значущість вже через 7 місяців спостереження ($\chi^2 = 5,282$; $p = 0,022$). Криві Каплана–Мейєра продовжують розходитися до року спостереження, що свідчить про зростання прогностичного потенціалу sST2.

У пацієнтів з множинною мієломою після проведеного протипухлинного лікування був проведений аналіз виникнення кардіоваскулярних подій враховуючи концентрацію P-селектину на момент включення в дослідження, що дозволило розподілити їх на дві групи: менше 62,5 нг/мл та більше 62,5 нг/мл.

Було виявлено, що статистично значуща різниця між кривими Каплана – Мейєра виникає через 10 місяців спостереження (log-rank тест: $\chi^2 = 4,907$; $p = 0,027$). Після цього моменту криві продовжують розходитися до кінця періоду спостереження (log-rank тест: $\chi^2 = 10,641$; $p = 0,002$). Це свідчить на момент включення в дослідження про залежність виникнення кардіоваскулярних подій від концентрації P-селектину.



В залежності від наявності чи відсутності зменшення на 10% поздовжньої систолічної деформації міокарда під час візиту II в порівнянні з базовими значеннями виявлені розбіжності у виникненні кардіоваскулярних подій протягом 12 місяців спостереження (log-rank тест: $\chi^2=4,012$; $p=0,039$). Отримані результати аргументують наявність зв'язку між частотою виникнення кардіоваскулярних подій у пацієнтів з множинною мієломою та концентрацією біологічних маркерів у плазмі крові. Визначені моделі базуються на припущенні про ізольований вплив маркерів на кінцеві точки дослідження. Встановлено, що для хворих на ММ після протипухлинного лікування кращу негативну прогностичну цінність виникнення кардіоваскулярних подій впродовж 12 місяців спостереження при збалансованій чутливості та специфічності мала біологічна модель з включенням $sST2 > 28,5$ нг/мл.

Прогностична цінність моделі з включенням Р-селектину $> 62,5$ нг/мл була недостатньою. Високий рівень негативної прогностичної цінності мала комбінація $sST2$ і Р-селектин (86,1%), але недостатня специфічність цієї комбінації не дозволила її застосувати для прогностичної моделі.

Встановлено, що для хворих на ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) кращу негативну прогностичну цінність виникнення кардіоваскулярних подій впродовж 12 місяців спостереження при збалансованій чутливості та специфічності мала біологічна модель з включенням $sST2 > 28,5$ нг/мл + Р-селектин $> 67,0$ нг/мл.

Встановлено, що для хворих на ММ без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) кращу негативну прогностичну цінність виникнення кардіоваскулярних подій впродовж 12 місяців спостереження при збалансованій чутливості та специфічності мала біологічна модель з включенням $sST2 > 28,5$ нг/мл.

Отже, порівнюючи біологічні моделі прогнозу кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування, було виявлено, що краща негативна прогностична цінність виникнення кардіоваскулярних



подій впродовж 12 місяців спостереження при збалансованій чутливості та специфічності мала біологічна модель з включенням sST2.

Для хворих на ММ без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) прогностичною моделлю з кращою негативною прогностичною цінністю виникнення кардіоваскулярних подій впродовж 12 місяців спостереження при достатній чутливості та специфічності залишається біологічна модель з включенням sST2. Для хворих на ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) кращу негативну прогностичну цінність виникнення кардіоваскулярних подій впродовж 12 місяців спостереження при збалансованій чутливості та специфічності мала біологічна модель з включенням комбінації біологічних маркерів sST2 і Р-селектину.

У зв'язку із залежністю рівнів sST2, Р-селектину від анамнестичних, клінічних, кардіогемодинамічних факторів, що наведено в розділі 4, необхідно перевірити припущення, що ці фактори можуть впливати на виникнення кардіоваскулярних подій незалежно від вмісту біомаркерів.

За допомогою уніваріантної моделі з'ясовано, що найбільший відносний ризик щодо виникнення кардіоваскулярних подій мали: sST2 (BP=2,181; 95% ДІ=1,071-1,304; $p=0,001$), перенесена маніфестна форма коронавірусної хвороби (COVID-19) (BP=1,880; 95% ДІ=1,291-2,745; $p=0,009$), хіміотерапія з антрациклінами (BP=1,493; 95% ДІ=1,014-2,040; $p=0,041$), поздовжня систолічна деформація міокарда (BP=1,354; 95% ДІ=1,139-1,611; $p=0,008$), хіміотерапія з імуномодулюючими ліками (BP=1,210; 95% ДІ=1,009-1,345; $p=0,048$), циркулярна систолічна деформація міокарда (BP=1,171; 95% ДІ=1,056-1,297; $p=0,028$), Р-селектин (BP=1,059; 95% ДІ=1,021-1,107; $p=0,007$).

Під час мультиваріантного аналізу прогностична цінність збереглася лише для деяких факторів: sST2 (BP=1,716; 95% ДІ=1,314-2,541; $p=0,007$), перенесена маніфестна форма коронавірусної хвороби (COVID-19) (BP=1,079; 95% ДІ=1,041-1,780; $p=0,025$), поздовжня систолічна деформація міокарда



(BP=1,078; 95% ДІ=1,021-1,184; p=0,032), P-селектин (BP=1,055; 95% ДІ=1,003-1,110; p=0,037).

На основі прогностичної моделі, що оцінює ризик виникнення кардіоваскулярних подій, розроблений алгоритм для ранньої діагностики несприятливих кардіоваскулярних подій та їх профілактичного лікування у пацієнтів з множинною мієломою після протипухлинного лікування.

Оцінюючи оптимальні точки розподілу на кривій AUC, що мали найбільш значну прогностичну цінність щодо виникнення потенційно несприятливих кардіоваскулярних подій протягом року спостереження, були концентрації sST2 вищі за 28,5 нг/мл та P-селектину – більше, ніж 67,0 нг/мл.

Встановлено, що для хворих на ММ після протипухлинного лікування кращу негативну прогностичну цінність (91,4%) виникнення кардіоваскулярних подій впродовж 12 місяців спостереження при чутливості (79,3%) та специфічності (82,1%) мала біологічна модель з включенням sST2 > 28,5 нг/мл.

Встановлено, що для хворих на ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) кращу негативну прогностичну цінність (92,4%) виникнення кардіоваскулярних подій впродовж 12 місяців спостереження при чутливості (94,7%) та специфічності (75,0%) мала біологічна модель з включенням sST2 > 28,5 нг/мл + P-селектин > 67,0 нг/мл

Встановлено, що для хворих на ММ без перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) кращу негативну прогностичну цінність (98,1%) виникнення кардіоваскулярних подій впродовж 12 місяців спостереження при чутливості (90,0%) та специфічності (83,9%) мала біологічна модель з включенням sST2 > 28,5 нг/мл.

Таким чином, на підставі прогностичної моделі оцінки ризику появи серцево-судинних подій ми розробили алгоритм ранньої діагностики несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на ММ після протипухлинного лікування.



ВИСНОВКИ

Множинна мієлома є однією з найпоширеніших форм серед хронічних лімфопрліферативних захворювань. На тлі покращення виживання пацієнтів завдяки сучасним методам лікування серед прогностично несприятливих факторів збільшується вага кардіоваскулярних подій.

Наявність розбіжностей даних щодо частоти та спектру кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування, недостатність вивчення патогенетичних механізмів їх розвитку та формування обумовили поглиблення досліджень в цьому напрямку із визначенням діагностичної значимості маркерів кардіальної механічної напруги та ризику тромбозу в прогнозуванні кардіоваскулярних подій.

1. Після протипухлинного лікування у пацієнтів з множинною мієломою у ремісії спостерігалось порушення регіональної скорочувальної функції лівого шлуночка. Зокрема, відзначалися знижені показники циркулярної систолічної деформації міокарда на 38,1%. Також відбувалось порушення діастолічної функції лівого шлуночка, що проявлялось зниженням значень e' на 17,6% та значень E на 14,0%, у порівнянні з практично здоровими особами ($p < 0,05-0,001$). Порівняно з пацієнтами, які перенесли множинну мієлому без захворювання на коронавірусну хворобу (COVID-19), у тих, хто мав коронавірусну хворобу COVID-19, були помітні більш виражені відмінності у структурно-функціональному стані серця. Зокрема, вони характеризувалися нижчими показниками E та e' ($p < 0,05$).

2. У хворих на множинну мієлому після досягнення ремісії знижена варіабельність серцевого ритму з порушенням обох еферентних ланок вегетативної нервової системи за рахунок зниження SDNN вдень і вночі (на 26,1% і 31,1), потужності спектра RMSSD вночі (на 38,3%), потужності спектра VLF вдень і вночі (на 34,9% і 41,1%) та потужності спектра LF вдень і вночі (на 52,9% і 60,7%) порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,05$ -



0,001). Найбільш виражені відмінності варіабельність серцевого ритму виявилися у хворих на ММ після перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) за рахунок нижчих показників SDNN вдень і вночі, LF вдень в порівнянні з хворими ММ без перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19). Взаємозв'язки змін варіабельності серцевого ритму із систолічною та діастолічною функцією серця підтверджують кореляційні зв'язки між SDNNd і E/A ($r=+0,37$; $p<0,05$), RMSSDn і ФВ ($r=+0,30$; $p<0,05$).

3. У хворих на ММ після протипухлинного лікування з досягненням ремісії, порівняно з практично здоровими людьми, знижені показники якості життя ($p<0,01-0,001$), більшою мірою – показники оцінки рольового фізичного функціонування (на 72,2%), оцінки загального стану здоров'я (на 53,6%), оцінки життєздатності (на 44,5%), оцінки соціального функціонування (на 48,5%), за шкалою болю (на 22,1%), оцінки фізичного (на 24,9%) психологічного (на 51,2%), і соціального (на 55,1%) станів.

4. Через 12 місяців спостереження у пацієнтів з множинною мієломою у ремісії, у яких трапилися кардіоваскулярні події, визначалося зниження ($p<0,05-0,01$) показників систолічної функції (ФВ на 13,3 %), діастолічної функції лівого шлуночка (E/A на 12,4%, E на 19,6%, e' на 18,2%), регіональної скорочувальної функції (швидкість циркулярної систолічної деформації міокарда на 21,1%, швидкості поздовжньої систолічної деформації міокарда на 20,2%), показників ВРС вдень і вночі (SDNN – 36,2% і 26,7%), якості життя за шкалами загального стану здоров'я (на 11,5%), оцінки фізичного функціонування на 15,4%, фізичного стану на 25,7% протягом 12 місяців спостереження, порівняно з показниками на момент включення в дослідження; були нижчими показники систолічної функції (ФВ на 13,1%), діастолічної функції лівого шлуночка (E на 19,6%, E/A на 29,2%, e' на 35,7%), регіональної скорочувальної функції (швидкість систолічної циркулярної деформації міокарда – на 17,9%, поздовжня систолічна деформація міокарда – на 15,1%, швидкість систолічної поздовжньої деформації міокарда – на 34,3%),



показників ВРС вдень (SDNN на 40,3%), показників спектрального аналізу вдень і вночі (LFd на 35,4% і 62,1%), якості життя (за шкалою оцінки фізичного функціонування на 12,6%, за шкалою оцінки соціального функціонування на 31,9%, за шкалою фізичного стану на 43,9%, за шкалою психологічного стану на 27,6%) порівняно з показниками пацієнтів без кардіоваскулярних подій через 12 місяців спостереження.

5. У хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування з досягненням ремісії вищі ($p < 0,05-0,01$) рівні маркеру кардіальної механічної напруги (sST2 – на 57,3%), схильності до тромботичних ускладнень (P-селектину – на 64,1%) порівняно зі здоровими особами. Виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ММ протягом 12 місяців після протипухлинного лікування асоціювалося з вищими ($p < 0,05$) вихідними рівнями sST2 (на 81,1%) та P-селектину (на 38,5%) порівняно з хворими без кардіоваскулярних подій. На ступінь вираженості вищезазначених змін негативно впливали такі чинники, як наявність антрациклінів у проведених курсах хіміотерапії (вищі значення sST2 на 49,9%), перенесена маніфестна форма коронавірусної хвороби (COVID-19) (вищі значення P-селектину на 25,1%).

6. Найбільшу прогностичну цінність щодо виникнення кардіоваскулярних подій протягом 12 місяців у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування має рівень sST2 $> 28,5$ нг/мл (чутливість – 79,3%, специфічність – 82,1%). У хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування та перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) найбільшу прогностичну цінність мала комбінація sST2 і P-селектину (чутливість – 94,7%, специфічність – 75,0%), що дозволило використати їх при створенні прогностичної моделі.



ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з множинною мієломою після проведення протипухлинного лікування рекомендується використовувати послідовні вимірювання концентрації sST2. При спостереженні за динамікою цього показника, якщо він зростає, можна припустити, що пацієнт перебуває в зоні підвищеного ризику кардіоваскулярних подій.

2. При оцінці ризику несприятливих кардіоваскулярних подій у пацієнтів з множинною мієломою після проведення протипухлинного лікування враховувати в анамнезі раніше перенесену маніфестну форму коронавірусної хвороби (COVID-19). За наявності даних про існування в анамнезі перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) ризик розвитку кардіоваскулярних подій вважати високим.

3. Для оцінки ризику кардіоваскулярних подій у пацієнтів з множинною мієломою після перенесеної маніфестної форми коронавірусної інфекції (COVID-19) рекомендується проведення додаткових вимірювань імуноферментним методом у плазмі крові концентрацій sST2 та P-селектину, поряд із оцінкою систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка. Якщо рівень sST2 становить менше 28,5 нг/мл і рівень P-селектину менше 67,0 нг/мл, то ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень вважається низьким.



9444779274592187

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Множинна мієлома серед учасників ліквідації наслідків Чорнобильської аварії. Стан і перспективи аналітичного дослідження / Д.А. Базика, Н.А. Гудзенко, І.С. Дягіль та ін. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2013. № 18. С. 169–172.
2. Yamenko, O. Current criteria for the diagnosis and treatment of multiple myeloma (literature review). *Practical Oncology*. 2021. Vol. 2, iss. 4, P. 45–49. URL : <https://doi.org/10.22141/2663-3272.2.4.2019.195186>
3. De Stefano V., Za T., Rossi E. Venous thromboembolism in multiple myeloma. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014. Vol. 40 (3). P. 338–347.
4. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias / M. Gavriatopoulou, P. Musto, J. Caers et al. *Leukemia*. 2018. Vol. 32 (9). P. 1883–1898.
5. Understanding what matters most to people with multiple myeloma: a qualitative study of views on quality of life / T. R. Osborne, C. Ramsenthaler, S. de Wolf-Linder et al. *BMC Cancer*. 2014. Vol. 14, iss. 1. P. 496. URL : <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-496>
6. Ewer M. S., Ewer S. M. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015. Vol. 12, iss. 9. P. 547–558. URL : <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.65>
7. Cardiovascular adverse events in multiple myeloma patients / M. B. Heckmann, S. Doroudgar, H. A. Katus, L. H. Lehmann. *J. Thoracic Dise.* 2018. Vol. 10. P. S4296–S4305. URL : <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.09.87>
8. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [(accessed on 7 May 2020)]; URL : <https://gco.iarc.fr/today/en>
9. Показники діяльності гематологічної служби та науково-практичних підрозділів профільних ДУ НАМН України в 2021 році / Новак В. Л., Масляк З. В., Цяпка О. М. та ін. Львів : ЗУКЦ, 2022. 48 с.



10. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / Cowan A. J., Allen C., Barac A. et al. *JAMA Oncol.* 2018. Vol. 4. P. 1221–1227. DOI : 10.1001/jamaoncol.2018.2128.
11. SEER Cancer Statistics Review 1975-2016 / Howlander N., Noone A. M., Krapcho M. et al. ; National Cancer Institute. Bethesda, 2019. URL : https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/index.html
12. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: A population-based study / Waxman A. J., Mink P. J., Devesa S. S. et al. *Blood.* 2010. Vol. 116. P. 5501–5506. DOI : 10.1182/blood-2010-07-298760.
13. Ewer M. S., Ewer S. M. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015. Vol. 12 (11). P. 620.
14. Крячок І. А., Титоренко І. Б. Кардіотоксичність при проведенні хіміотерапевтичного лікування у пацієнтів похилого віку із неходжкінськими лімфомами. *Клінічна онкологія.* 2014. № 1 (13). С. 69–73.
15. Целуйко В. Й., Радченко О. В. Серцево-судинні захворювання у онкологічних хворих. *Ліки України.* 2018. № 3. С. 7–20.
16. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) / A. R. Lyon, T. López-Fernández, L. S. Couch et al. *Eur. Heart. J.* 2022. Vol. ehac244. DOI : 10.1093/eurheartj/ehac244.
17. Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: a scientific statement from the American Heart Association / Gilchrist S. C., Barac A., Ades P. A. et al. *Circulation.* 2019. Vol. 139. P. e997–e1012.
18. Myeloma relapse involving the heart and present in gas acute cardiac failure / B. Kevane, M. P. Crowley, O. Gilligan et al. *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32 (18). P. 67–68.



19. 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.
20. 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.
21. Adoption of Expansion Margins to Reduce the Dose Received by the Coronary Arteries and the Risk of Cardiovascular Events in Lymphoma Patients / DeLuca V., Gallio E., Bartoncini S. et al. *Pract. Radiat. Oncol.* 2021. Vol. 11 (1). P. 66–73. DOI : 10.1016/j.prro.2020.06.005.
22. Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a Consensus Document of the Acute Cardio Vascular Care (ACVC) association and the ESC council of Cardio-Oncology. Pt 1: acute coronary syndromes and acute pericardial diseases / Gevaert S. A., Halvorsen S., Sinnaeve P. R. et al. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2021. Vol. 10. P. 947–959.
23. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment 40-year disease risk / VanNimwegen F. A., Schaapveld M., Janus C. P. M. et al. *JAMA Intern. Med.* 2015. Vol. 175. P. 1007–1017.
24. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma / Van Nimwegen F. A., Schaapveld M., Cutter D. J. et al. *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34. P. 235–243.
25. Akazawa H. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy – mechanisms and Therapeutic Approach. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2017. Vol. 44 (13). P. 2058–2063.
26. Лікування онкологічних захворювань і серцево-судинна токсичність: Точка зору Європейського товариства кардіологів. Ч. I. *Серце і судини.* 2017. № 2. С. 11–19.
27. 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.
28. Suter T. M., Ewer M. S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34 (15). P. 1102–1111.



29. Скрипник І. М., Маслова Г. С., Лиманець Т. В. Ішемічна хвороба серця як фактор ризику антрациклін індукованої кардіотоксичності. *Врачебое дело*. 2016. № 5-6. С. 47–52.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. 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) / Zamorano J. L., Lancellotti P., RodriguezMuñoz D. et al. *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37. P. 2768–2801.

34. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society / Lyon A. R., Dent S., Stanway S. et al. *Eur. J. Heart Fail.* 2020. Vol. 22. P. 1945–1960.

35. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy / Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G. Et al. *Circulation*. 2015. Vol. 131. P. 1981–1988.



36. Majorcardiacevents and the value of echocardiographic evaluation in patients receiving anthracycline-based chemotherapy / Wang L., Tan T. C., Halpern E. F. et al. *Am. J. Cardiol.* 2015. Vol. 116. P. 442–446.

37. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. / Armenian S. H., Hudson M. M., Mulder R. L. et al. *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. P. e123–e136. DOI : 10.1016/S1470-2045(14)70409-7.

38. Профілактика ранньої антрациклін-індукованої кардіотоксичності поліхіміотерапії у хворих на рак грудної залози / А. В. Аскольський, Л. А. Сивак, О. Й. Жарінов та ін. *Клінічна онкологія.* 2017. № 1 (25). С. 45–50.

39. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early non invasive 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.

40. Carfilzomib-Associated Cardiovascular Adverse Events: a systematic review and meta-analysis / Waxman A. J., Clasen S., Hwang W. T. et al. *JAMA Oncol.* 2018. Vol. 4. P. e174519. URL : <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4519>

41. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies / Siege D., Martin T., Nooka A. et al. *Haematologica.* 2013. Vol. 98. P. 1753–1761.

42. Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma / Cornell R. F., Ky B., Weiss B. M. et al. *J. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 37. P. 1946–1955.

43. Measuring cardiopulmonary complications of carfilzomib treatment and associated risk factors using the SEER-Medicare database / Fakhri B., Fiala M. A., Shah N. et al. *Cancer.* 2020. Vol. 126. P. 808–813.



44. Cardio-oncology in multiple myeloma: is it time for a specific focus? / Mancuso S., Carlisi M., Sarocchi M. et al. *Leuk. Lymphoma*. 2018. Vol. 59. P. 1764–1766.
45. ‘Real-life’ experience of preapproval carfilzomib-based therapy in myeloma – analysis of cardiac toxicity and predisposing factors / Danhof S., Schreder M., Rasche L. et al. *Eur. J. Haematol.* 2016. Vol. 97. P. 25–32.
46. Irreversible proteasome inhibition with carfilzomib as first line therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma: early in vivo cardiovascular effects / Gavazzoni M., Lombardi C. M., Vizzardi E. et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2018. Vol. 838. P. 85–90.
47. Recurrent cardiotoxicity potentiated by the interaction of proteasome inhibitor and immunomodulatory therapy for the treatment of multiple myeloma / Fradley M. G., Groarke J. D., Laubach J. et al. *Br. J. Haematol.* 2018. Vol. 180. P. 271–275.
48. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma / Stewart A. K., Rajkumar S. V., Dimopoulos M. A. et al. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 142–152.
49. 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.
50. Cardotoxicity of chemotherapy / M. Castel, F. Despas, A. Modesto et al. *Presse Med.* 2012. Vol. 6. P. 21.
51. Несен А. О. Хронічні неінфекційні захворювання: акцент на коморбідність і підвищений кардіоваскулярний ризик. *Укр. терапевт. журн.* 2014. № 2. С. 26–32.
52. Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022. Vol. 28. P. 583–590.
53. A multisystem, cardio-renal investigation of post-COVID-19 illness / Morrow A. J., Sykes R., McIntosh A. et al. *Nat. Med.* 2022. Vol. 28. P. 1303–1313.



54. Post-COVID-19 Tachycardia Syndrome: A Distinct Phenotype of Post-Acute COVID-19 Syndrome / Ståhlberg M., Reistam U., Fedorowski A. et al. *Post Am. J. Med.* 2021. Vol. 134. P. 1451–1456.
55. Cardiac dysfunction and arrhythmias 3 months after hospitalization for COVID-19 / Ingul C. B., Grimsmo J., Mecinaj A. et al. *J. Am. Heart Assoc.* 2022. Vol. 11. P. e023473. DOI : 10.1161/JAHA.121.023473.
56. Cardiac Involvement in Recovered Patients From COVID-19: A Preliminary 6-Month Follow-Up Study / Wu X., Deng K.Q., Li C. et al. *Front Cardiovasc. Med.* 2021. Vol. 8. 654405. DOI : 10.3389/fcvm.2021.654405.
57. Acute myocardial infarction in COVID-19 patients. A review of cases in the literature / Kumar N., Verma R., Lohana P. et al. *Arch. Med. Sci. Atheroscler. Dis.* 2021. Vol. 6. P. 169–175.
58. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) / Puntmann V. O., Carerj M. L., Wieters I. et al. *JAMA Cardiol.* 2020. Vol. 5. P. 1265–1273.
59. Ventricular changes in patients with acute COVID-19 infection: follow-up of the World Alliance Societies of Echocardiography (WASE-COVID) study / Karagodin I., Singulane C. C., Descamps T. et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2022. Vol. 35. P. 295–304.
60. Multi-organ assessment in mainly non-hospitalized individuals after SARS-CoV-2 infection: the Hamburg City Health Study COVID programme / Petersen E. L., Goßling A., Adam G. et al. *Eur. Heart J.* 2022. Vol. 43. P. 1124–1137.
61. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance / Kotecha T., Knight D. S., Razvi Y. et al. *Eur. Heart J.* 2021. Vol. 42. P. 1866–1878.
62. Clinical predictors of acute cardiac injury and normalization of troponin after hospital discharge from COVID-19 / Lu J.Q., Lu J.Y., Wang W. et al. *Ebiomedicine.* 2022. Vol. 76. 103821. DOI : 10.1016/j.ebiom.2022.103821.



63. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / Zhou F., Yu T., Du R. et al. *Lancet*. 2020. Vol. 395. P. 1054–1062.

64. Serum-soluble ST2 as a novel biomarker reflecting inflammatory status and illness severity in patients with COVID-19 / Zeng Z., Hong X. Y., Li Y. et al. *Biomark. Med.* 2020. Vol. 14 (17). P. 1619–1629. DOI : 10.2217/bmm-2020-0410.

65. Zizzo G., Cohen P. L. Imperfect storm: is interleukin-33 the Achillesheel of COVID-19? *Lancet Rheumatol.* 2020. P. e779–e790. DOI : 10.1016/S2665-9913(20)30340-4.

66. Plasma P-selectin is an early marker of thromboembolism in COVID-19 / Fenyves B. G., Mehta A., MGH COVID-19 Collection & Processing Team, Kays K. R., Beakes C., Margolin J. et al. *Am. J. Hematol.* 2021. Vol. 96 (12). P. E468–E471. URL : <https://doi.org/10.1002/ajh.26372>

67. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation / Lancellotti P., Suter T. M., López-Fernández T. et al. *Eur. Heart J.* 2019. Vol. 40. P. 1756–1763.

68. 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.

69. 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.

70. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / Visseren F. L. J., Mach F., Smulders Y. M. et al. *Eur. Heart J.* 2021. Vol. 42. P. 3227–3337.

71. 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. DOI : 10.1200/JCO.2014.56.1373.

72. 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.

73. 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. DOI : 10.1200/JCO.2013.49.3205.

74. 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.

75. 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.e14.

76. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations / Curigliano G., Lenihan D., Fradley M. et al. *Ann. Oncol.* 2020. Vol. 31. P. 171–190. DOI : 10.1016/j.annonc.2019.10.023.

77. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC) / Čelutkienė J., Pudil R., López-Fernández T. et al. *Eur. J. Heart Fail.* 2020. Vol. 22. P. 1504–1524.

78. Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography / Hoffmann R., Barletta G., VonBardeleben S. et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2014. Vol. 27. P. 292–301.



9444779274509187

79. The Concept of Cancer Survivorship and Models for Long-Term Follow-Up / van Kalsbeek R. J., Mulder R. L., Skinner R., Kremer C. M. *Front Horm. Res.* 2021. Vol. 54. P. 1–15. DOI : 10.1159/000514693.

80. Single Versus Standard Multiview Assessment of Global Longitudinal Strain for the Diagnosis of Cardiotoxicity During Cancer Therapy / Thavendiranathan P., Negishi T., Coté M. A. et al. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2018. Vol. 11. P. 1109–1118. DOI : 10.1016/j.jcmg.2018.03.003.

81. Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis / Oikonomou E. K., Kokkinidis D. G., Kampaktsis P. N. et al. *JAMA Cardiol.* 2019. Vol. 4. P. 1007–1018.

82. 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.

83. 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.

84. 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

85. 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.

86. Definitions for a common standard for 2D speckletracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardized echocardiographic imaging / J. U. Voigt, G. Pedrizzetti, P. Lysyansky et al. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imag.* 2015. Vol. 16 (1). P. 1–11. DOI : 10.1093/ehjci/jeu184.



87. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement / Herrmann J., Lenihan D., Armenian S. et al. *Eur. Heart J.* 2022. Vol. 43. P. 280–299.

88. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients under going cancer chemotherapy / P. Thavendiranathan, A. D. Grant, T. Negishi et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 61 (1). P. 77–84

89. Serial cardiovascular magnetic resonance strain measurement to identify cardiotoxicity in breast cancer: comparison with echocardiography / Houbois C. P., Nolan M., Somerset E. et al. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2021. Vol. 14. P. 962–974. DOI : 10.1016/j.jcmg.2020.09.039.

90. 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.]

91. Comparison of Framingham risks core and chest-CT identified coronary artery calcification in breast cancer patients to predict cardiovascular events / Phillips W. J., Johnson C., Law A. et al. *Int. J. Cardiol.* 2019. Vol. 289. P. 138–143. DOI : 10.1016/j.ijcard.2019.01.056.

92. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review / Porta-Sánchez A., Gilbert C., Spears D. Et al. *J. Am. Heart Assoc.* 2017. Vol. 6. P. e007724.

93. 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.

94. Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study / Salem J-E., Nguyen L. S., Moslehi J. J. et al. *Eur. Heart J.* 2021. Vol. 42. P. 3915–3928.

95. Incidence of supraventricular arrhythmias during autologous peripheral blood stem cell transplantation / Singla A., Hogan W. J., Ansell S. M. et al. *Incidence Biol. Blood Marrow Transplant.* 2013. Vol. 19. P. 1233–1237.



96. Березін О. Є. Біологічні маркери в діагностиці, прогнозуванні і оцінці ефективності терапії серцевої недостатності зі збереженою та зниженою контрактильною функцією. *Серцева недостатність*. 2015. № 2. С. 16–27.

97. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology / Pudil R., Mueller C., Čelutkienė J. et al. *Eur. J. Heart Fail.* 2020. Vol. 22. P. 1966–1983. DOI : 10.1002/ejhf.2017.

98. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis / Michel L., Mincu R. I., Mahabadi A. A. et al. *Eur. J. Heart Fail.* 2020. Vol. 22. P. 350–361

99. Cardiotoxicity as indicated by LVEF and troponin T sensitivity following two anthracycline-based regimens in lymphoma: results from a randomized prospective clinical trial / Xue K., Gu J. J., Zhang Q. et al. *Oncotarget*. 2016. Vol. 7. P. 32519–32531.

100. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / Mueller C., McDonald K., deBoer R. A. et al. *Eur. J. Heart Fail.* 2019. Vol. 21. P. 715–731. DOI : 10.1002/ejhf.1494.

101. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all cause mortality / Pavo N., Raderer M., Hülsmann M. et al. *Heart*. 2015. Vol. 101. P. 1874–1880.

102. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry / López-Sendón J., Álvarez-Ortega C., ZamoraAuñón P. et al. *Eur. Heart J.* 2020. Vol. 41. P. 1720–1729.

103. Base line immunoglobulin e levels as a marker of doxorubicin- and trastuzumab-associated cardiac dysfunction / Beer L. A., Kossenkov A. V., Liu Q. et al. *Circ. Res.* 2016. Vol. 119. P. 1135–1144.



104. 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. 213–220.

105. Changes in cardiac biomarkers during oxorubicin 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.

106. 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.

107. ST2/IL-33 signaling in cardiac fibrosis / Vianello E., Dozio E., Tacchini L. et al. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2019. Vol. 116. P. 105619. URL : <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.105619>

108. ST2 levels increased and were associated with changes in left ventricular systolic function during a three-year follow-up after adjuvant radiotherapy for breast cancer / Aula H., Skyttä T., Tuohinen S. et al. *Breast.* 2020. Vol. 49. P. 183–186. URL : <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.12.001>

109. Variations of circulating cardiac biomarkers during and after anthracycline-containing chemotherapy in breast cancer patients / Frères P., Bouznad N., Servais L. et al. *BMC Cancer.* 2018. Vol. 18 (1). P. 102. URL : <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4015-4>

110. Predictive value of soluble ST-2 for changes of cardiac function and structure in breast cancer patients receiving chemotherapy / Huang G., Zhai J., Huang X., Zheng D. *Medicine.* 2018. Vol. 97 (38). P. e12447. URL : <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012447>

111. Samura B., Panasenko M. sST2 as a predictor of statin treatment efficacy in patients with multiple myeloma. *Georgian Med. News.* 2022. Vol. 326. P. 18–22. PMID: 35959872.



112. 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.

113. FDA.510(k) Substantial equivalence determination decision summary. Review memorandum K093758. URL : http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K093758.pdf

114. Сиволап В. Д., Лашкул Д. А. Взаємозв'язки між рівнем маркерів фіброзу ST2, галектина-3, структурно-функціональними параметрами лівого шлуночка та функцією нирок при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу. *Запоріз. мед. журн.* 2014. № 5 (86). С. 13–17

115. 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.

116. 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.

117. 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.

118. 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.

119. 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.

120. 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.



121. 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.

122. The role of P-selectin in COVID-19 coagulopathy: an updated review / Agrati C., Sacchi A., Tartaglia E. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22 (15). P. 7942. DOI : 10.3390/ijms22157942.

123. P-selectin induces the expression of tissue factor on monocytes / Celi A., Pellegrini G., Lorenzet R. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. Vol. 91 (19). P. 8767–8771.

124. Merten M., Thiagarajan P. P-selectin expression on platelets determines size and stability of platelet aggregates. *Circulation.* 2000. Vol. 102 (16). P. 1931–1936.

125. Hisada Y., Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood.* 2017. Vol. 130 (13). P. 1499–1506.

126. Samuelson Bannow B. T., Konkle B. A. Laboratory biomarkers for venous thromboembolism risk in patients with hematologic malignancies: a review. *Thromb. Res.* 2018. Vol. 163. P. 138–145.

127. 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>

128. 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.

129. 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.



130. 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.

131. Краснов Л. А., Олейник В. П. Моніторування та аналіз ритму серця. Технічні засоби електронної та комп'ютерної діагностики в медицині : наук. посібник. Харків : Нац. аерокосм. ун-т ім. Н.Е. Жуковського «Харків. авіац. ін-т», 2014. 84 с.

132. Ware J. E., Kosinski M. SF-36 Physical and mental health summary scales: a manual for users of version 1. Ed. 2. Lincoln, RI : Quality Metric, 2005. 312 p.

133. 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.

134. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистика в науке и бизнесе. Киев : Морион, 2002. 640 с.

135. Самура Б. Б., Панасенко М. О. Стан кардіогемодинаміки у хворих на множинну мієлому залежно від функції нирок. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 3 (31). С.346–351. DOI : 10.14739/2409-2932.2019.3.184240.

136. Cardiac function and prognosis markers in patients with multiple myeloma / М. О. Panasenko Т. О. Samura, В. В. Samura, I. V. Bushueva. *International Trends in Science and Technology* : XI International Scientific and Practical Conference. (march 2019). Warsaw, 2019. P. 25–27.

137. Quality of life and cardiac function in patients with multiple myeloma depending on renal function / М. О. Panasenko, В. В. Samura, V. I. Klimenko, Т. О. Samura. *International Trends in Science and Technology* : XX International Scientific and Practical Conference. (December 28, 2019). Warsaw, 2019. Vol. 2. P. 13-15.

138. Самура Б. Б., Панасенко М. О. Серцево-судинні ускладнення поліхіміотерапії множинної мієломи: сучасні напрями в діагностиці.



944477927450187

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1 (32). С. 164–172. DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198217.

139. Панасенко М. О., Самура Б. Б., Доценко С. Я. Значення Р-селектину в прогнозі кардіоваскулярних подій у пацієнтів із множинною мієломою. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2022. Т. 15, № 2 (39). С. 186–191. DOI: 10.14739/2409-2932.2022.2.259829.

140. Панасенко М. О., Самура Б. Б., Доценко С. Я. Циркуючий sST2 і прогноз кардіоваскулярних подій у ремісії множинної мієломи. *Патологія.* 2022. Т. 19, № 2 (55). С. 110–115. DOI: 10.14739/2310-1237.2022.2.259260.

141. Панасенко М. О., Самура Б. Б., Доценко С. Я. Прогностична значущість Р-селектину і sST2 у пацієнтів з множинною мієломою. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2022. Т. 15, № 3 (40). С. 307–312. DOI: 10.14739/2409-2932.2022.3.266453.



9444779274509187

ДОДАТОК А1

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КНП “Закарпатська обласна
клінічна лікарня імені Андрія Новака”
Закарпатської обласної ради

Ю.Ю. Яцина

2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: методика прогнозування кардіоваскулярних подій у пацієнтів на множинну мієлому за допомогою визначення циркулюючого sST2 в плазмі крові.
2. Ким запроваджено:
Панасенко М.О., аспірант кафедри внутрішніх хвороб з Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України;
3. Термін впровадження: з 10.07.2023 по 04.12.2023.
4. Джерела інформації:
5. Samura B.B., Panasenko M.O. sST2 as a predictor of statin treatment efficacy in patients with multiple myeloma // Georgian Medical News, 2022. N 5 (326). P. 18-22.
6. Загальна кількість спостережень: 8 пацієнтів.
7. Ефективність впровадження:

Показники	Ефективність
Тривалість лікування	Своєчасне прогнозування кардіоваскулярних подій дозволить застосувати найбільш раціональну тактику лікування і скоротити тривалість лікування

8. Зауваження, пропозиції: методика достатньо ефективна, може застосовуватися в клінічній практиці.

02.02.2024

Відповідальний
за впровадження
(підпис)Завідувач відділення гематології
КНП “Закарпатська обласна клінічна
лікарня імені Андрія Новака”
Закарпатської обласної ради
Попович Ю.Ю.



9444779274519187

ДОДАТОК А2

ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор з наукової роботи
Запорізького державного
медико-фармацевтичного
університету МОЗ України
професор Туманський В.О.
« 12 » 2023р



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування виникнення кардіоваскулярних подій у хворих з мієломною хворобою».
- Установа- розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) очний аспірант Панасенко М.О., професор Доценко С.Я.
- Джерело інформації:**
 - М. О. Панасенко, Б. Б. Самура, С. Я. Доценко. Прогностична значущість Р-селектину і sST2 у пацієнтів з множинною мієломою. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, №3(40). С. 307-312. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.3.266453>
 - Б. Б. Самура, М. О. Панасенко, С. Я. Доценко. Циркулюючий sST2 і прогноз кардіоваскулярних подій у ремісії множинної мієломи. Патологія. 2022. Т. 19, № 2(55). С. 110-115 <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.2.259260>
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, кафедра внутрішніх хвороб.
- Термін впровадження:** липень 2023 – грудень 2023 р.
- Форми впровадження:** в наукову роботу (застосування методики при виконанні НДР) та у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

Завідувач кафедри
внутрішніх хвороб ННІПО ЗДМФУ
к.мед.н., доцент

Подсевахіна С.Л.



9444779274579187

ДОДАТОК АЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Міська лікарня №10» ЗМР

Подлужний С.Є.



2023 р.

АКТ

Про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування виникнення кардіоваскулярних подій у хворих з мієломною хворобою».
- 2. Установа- розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) очний аспірант Панасенко М.О., професор Доценко С.Я.
- 3. Джерело інформації:**
М. О. Панасенко, Б. Б. Самура, С. Я. Доценко Прогностична значущість Р-селектину і sST2 у пацієнтів з множинною мієломою. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, №3(40). С. 307-312. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.3.266453>
- 4. Впровадження за 2023 рік в Комунальне некомерційне підприємство «Міська лікарня №10» Запорізької міської ради**
- 5. Строки впровадження з січня по грудень 2023 року.**
- 6. Загальна кількість спостережень – 8 спостережень.**
- 7. Ефективність впровадження** згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3): Дослідження рівня циркулюючих Р-селектину і sST2 у хворих з мієломною хворобою впродовж 1 року патогенетичної терапії доцільне для моніторингу щодо виникнення кардіоваскулярних подій.
- 8. Зауваження, додатки** немає

«26» грудня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач терапевтичного відділення

Черкашина Л.Л.



9444779274519187

ДОДАТОК А4



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: методика прогнозування кардіоваскулярних подій у пацієнтів на множинну мієлому за допомогою визначення циркулюючого Р-селектину в плазмі крові.
2. Ким запроваджено:
Самура Б.Б., завідувач гематологічного відділення КНП «ЗОКЛ» ЗОР;
3. Термін впровадження: з 12.05.2022 по 20.09.2022.
4. Джерела інформації:
Панасенко М.О., Самура Б.Б., Доценко С.Я. Значення Р-селектину в прогнозі кардіоваскулярних подій у пацієнтів із множинною мієломою // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2021. Том 15, № 2(39). С. 186-191.
5. Загальна кількість спостережень: 10 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.

25.11.2022

Завідувач гематологічного відділення

Самура Б.



9444779274519187

ДОДАТОК А5

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КНП «Міська лікарня №6» ЗМП

І.Віцина

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: методика прогнозування кардіоваскулярних подій у пацієнтів на множинну мієлому за допомогою визначення циркулюючого sST2 в плазмі крові.
2. Ким запроваджено:
Світлицька Г.В., завідувач терапевтичного відділення КНП «Міська лікарня №6» ЗМП
3. Термін впровадження: з 13.09.2023 по 01.12.2023.
4. Джерела інформації:
5. Samura V.B., Panasenko M.O. sST2 as a predictor of statin treatment efficacy in patients with multiple myeloma // Georgian Medical News, 2022. N 5 (326). P. 18-22.
6. Загальна кількість спостережень: 14 пацієнтів.
7. Ефективність впровадження:

Показники	Ефективність
Тривалість лікування	Своєчасне прогнозування кардіоваскулярних подій дозволить застосувати найбільш раціональну тактику лікування і скоротити тривалість лікування

8. Зауваження, пропозиції: методика достатньо ефективна, може застосовуватися в клінічній практиці.

04.12.2023

Завідувач терапевтичного відділення

Світлицька Г.В.



9444779274579187

ДОДАТОК А6



Т. Тронц

2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: методика прогнозування кардіоваскулярних подій у пацієнтів на множинну мієлому за допомогою визначення циркулюючого Р-селектину в плазмі крові.
2. Ким запроваджено:
Герасимюк О.П., завідувач кардіологічного відділення КНП «ПЧМЛ»
3. Термін впровадження: з 11.07.2022 по 07.11.2022.
4. Джерела інформації:
Панасенко М.О., Самура Б.Б., Доценко С.Я. Значення Р-селектину в прогнозі кардіоваскулярних подій у пацієнтів із множинною мієломою // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2021. Том 15, № 2(39). С. 186-191.
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.

08.12.2022

Завідувач кардіологічного відділення

Герасимюк О.П.



9444779274519187

ДОДАТОК Б
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кузнецова Л. П., Панасенко М. О. Коморбідна патологія у хворих на множинну мієлому. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 2 (30). С. 222–227. DOI : 10.14739/2409-2932.2019.2.171245. URL:

<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/171245/172678>

2. Самура Б. Б., Панасенко М. О. Стан кардіогемодинаміки у хворих на множинну мієлому залежно від функції нирок. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 3 (31). С. 346–351. DOI :10.14739/2409-2932.2019.3.184240. URL:

<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184240/206675>

3. Самура Б. Б., Панасенко М. О. Серцево-судинні ускладнення поліхіміотерапії множинної мієломи: сучасні напрями в діагностиці. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 1 (32). С. 164–172. DOI : 10.14739/2409-2932.2020.1.198217. URL: <http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198217/199140>

4. Самура Б. Б., Панасенко М. О. Вплив протипухлинної терапії на стан кардіогемодинаміки у хворих на множинну мієлому залежно від функції нирок. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 2 (33). С. 26–270. DOI : 10.14739/2409-2932.2020.2.207199. URL: <http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207199/207506>

5. Самура Б. Б., Панасенко М. О., Доценко С. Я. Множинна мієлома та кардіоваскулярний ризик (огляд літератури). *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 3 (34). С. 437–444. DOI : 10.14739/2409-2932.2020.3.216234. URL:

<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216234/216815>



6. Самура Б. Б., Панасенко М. О. sST2 as a predictor of statin treatment efficacy in patients with multiple myeloma. *Georgian medical news*. 2022. Vol. 326. P. 18–22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35959872/>

7. Панасенко М. О., Самура Б. Б., Доценко С. Я. Значення P-селектину в прогнозі кардіоваскулярних подій у пацієнтів із множинною мієломою. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. Т. 15, № 2 (39). С. 186–191. DOI : 10.14739/2409-2932.2022.2.259829. URL: <http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/259829/258790>

8. Панасенко М. О., Самура Б. Б., Доценко С. Я. Циркулюючий sST2 і прогноз кардіоваскулярних подій у ремісії множинної мієломи. *Патологія*. 2022. Т. 19, № 2 (55). С. 110–115. DOI : 10.14739/2310-1237.2022.2.259260. URL: <http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/259260/261859>

9. Панасенко М. О., Самура Б. Б., Доценко С. Я. Прогностична значущість P-селектину і sST2 у пацієнтів з множинною мієломою. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. Т. 15, № 3 (40). С. 307–312. DOI : 10.14739/2409-2932.2022.3.266453. URL: <http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/266453/264369>

10. Самура Б. Б., Панасенко М. О. Хронічні лімфопроліферативні захворювання та кардіоваскулярний ризик (огляд літератури). *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 5 (134). С. 613–624. DOI : 10.14739/2310-1210.2022.5.266062. URL: <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/266062/262743>

11. Cardiac function and prognosis markers in patients with multiple myeloma / М. О. Panasenko Т. О. Samura, В. В. Samura, I. V. Bushueva. *International Trends in Science and Technology* :XI International Scientific and Practical Conference. (march 2019). Warsaw, 2019. P. 25–27.

12. Quality of life and cardiac function in patients with multiple myeloma depending on renal function / М. О. Panasenko, В. В. Samura, V. I. Klimenko, Т. О. Samura. *International Trends in Science and Technology* : XX International Scientific and Practical Conference. (December 28, 2019). Warsaw, 2019. Vol. 2. P. 13–15.



9444779274519187

13. Samura B. B., Panasenko M. O. Influence of statin the rapyon galectin-3, vascular endothelial growth factor, and cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. *HemaSphere*. 2020. Vol. 4 (Suppl): Abstract Book 25th Congress of the European Hematology Association. P. 915–916.



9444779274510187

ДОДАТОК В

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Cardiac function and prognosis markers in patients with multiple myeloma / M. O. Panasenko T. O. Samura, B. B. Samura, I. V. Bushueva. International Trends in Science and Technology :XI International Scientific and Practical Conference. (march 2019). Warsaw, 2019. P. 25–27 (стендова доповідь).
2. Quality of life and cardiac function in patients with multiple myeloma depending on renal function / M. O. Panasenko, B. B. Samura, V. I. Klimenko, T. O. Samura. International Trends in Science and Technology : XX International Scientific and Practical Conference. (December 28, 2019). Warsaw, 2019. Vol. 2. P. 13–15 (публікація тез).
3. Samura B. B., Panasenko M. O. Influence of statin the rapyon galectin-3, vascular endothelial growth factor, and cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. HemaSphere. 2020. Vol. 4 (Suppl): Abstract Book 25th Congress of the European Hematology Association. P. 915–916 (публікація тез).

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



9444779274579187



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Панасенко Марія Олександрівна 3479604505;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 3479604505;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF970400000777609004BEC0802;
Видає кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 22:24 25.03.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 22:24 25.03.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)