

Циркулюючий sST2 і прогноз кардіоваскулярних подій у ремісії множинної мієломи

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

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Ключові слова:

sST2,
кардіоваскулярні
події, множинна
мієлома,
виживання,
прогноз.

Патологія. 2022.

Т. 19, № 2(55).
С. 110-115

*E-mail:

panasenkomar195@
gmail.com

Мета роботи – удосконалити прогнозування несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому шляхом з'ясування прогностичного значення стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 (sST2).

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 97 пацієнтів із діагнозом множинна мієлома в стадії повної або часткової ремісії. Хворі перебували під спостереженням протягом 1 року. В плазмі крові визначали рівень циркулюючого sST2 за допомогою імунохемилюмінесцентного методу.

Результати. Протягом спостереження у 25 хворих виявили прогресування множинної мієломи, 5 осіб виключені з дослідження через відсутність на плановому візиті. У статистичний аналіз включили 67 пацієнтів, які лишилися в дослідженні. У 18 (26,9 %) хворих зареєстрували 36 кардіоваскулярних подій: 2 смерті внаслідок кардіоваскулярного захворювання, 16 аритмій серця, 3 епізоди стенокардії, 1 інсульт, 4 випадки встановлення хронічної серцевої недостатності. Під час дослідження зафіксували 2 смерті, які не мали зв'язку з серцево-судинними подіями. Медіана sST2 у групі пацієнтів без кардіоваскулярних подій становила 24,17 нг/мл (95 % довірчий інтервал (ДІ) 12,87–27,48 нг/мл), у групі пацієнтів з кардіоваскулярними подіями – 47,57 нг/мл (95 % ДІ 21,36–68,79 нг/мл) ($p < 0,01$). Мультиваріантний регресійний аналіз показав прогностичне значення sST2 у виникненні кардіоваскулярних подій (відношення шансів 1,112; 95 % ДІ 1,081–1,154; $p = 0,01$) протягом 1 року.

Висновки. У пацієнтів із підтвердженою множинною мієломою підвищення рівня циркулюючого sST2 асоціюється з виникненням кардіоваскулярних подій упродовж 1 року.

Key words:

sST2,
cardiovascular
events, multiple
myeloma, survival,
prognosis.

Pathologia

2022; 19 (2), 110-115

Circulating sST2 and prognosis of cardiovascular events in remission of multiple myeloma

M. O. Panasenko, B. B. Samura, S. Ya. Dotsenko

Aim. We aimed to evaluate the prognostic value of circulating sST2 for cumulative cardiovascular events in patients with multiple myeloma.

Materials and methods. Ninety seven patients with complete or partial remission of multiple myeloma were enrolled in the study. Observation period was up to 1 year. Blood samples for biomarkers measurements were collected. ELISA method for measurements of circulating level of sST2 was used.

Results. During observation period progression of multiple myeloma was proved in 25 patients, 5 persons were excluded for poor follow-up. 67 patients were included into statistical analysis. Thirty six cumulative clinical events occurred in 18 patients (26.9 %) within the follow-up, with their distribution being as follows: 2 deaths due to cardiovascular causes, 16 heart arrhythmias, 3 cardiac ischemic events, 1 stroke, 4 episodes of chronic heart failures and 10 hospital admissions due to cardiovascular events. 2 deaths were not related to cardiovascular pathology. Medians of levels of sST2 in free-events patients and patients with cardiovascular events were 24.17 ng/ml (95 % confidence interval (CI) = 12.87–27.48 ng/ml) and 47.57 ng/ml (95 % CI = 21.36–68.79 ng/ml) ($P < 0.01$) respectively. In multivariate logistic regression analysis sST2 independently predicted cardiovascular events (odds ratio (OR) = 1.112; 95 % CI = 1.081–1.154; $P = 0.010$) within 1 year of observation period.

Conclusions. Among patients with confirmed multiple myeloma at remission increased level of circulating sST2 associates with increased cumulative cardiovascular events during 1 year.

Множинна мієлома (ММ) – одне з найбільш поширених хронічних лімфопроліферативних захворювань. ММ характеризується неконтрольованою проліферацією плазматичних клітин, які виробляють IgG або А, що може супроводжуватися деструкцією кісток, пригніченням кісткового мозку, хронічною нирковою хворобою [1,2].

Підвищення в'язкості крові, виникнення амілоїдозу та ниркової недостатності підвищують рівень ризику тромбоемболічних подій на 1–2 %. Цей ризик може

зростати до 25 % залежно від впливу протипухлинних, імуномодулювальних засобів, що призначають під час лікування ММ [3]. Синтез легких ланцюгів імуноглобулінів, що при ММ є неконтрольованим, може призвести до вторинного амілоїдозу серця із формуванням надалі серцевої недостатності [4].

Незважаючи на те, що мієлома залишається інкурабельним захворюванням, виживаність пацієнтів за останні десятиріччя суттєво покращилася завдяки застосуванню нових лікарських препаратів (монокло-

нальні антитіла, імуномодулювальні ліки, інгібітори протеасом) із покращеним профілем ефективності та безпеки [2].

Підвищується значущість кардіоваскулярної патології як причини погіршення прогнозу та рівня якості життя у пацієнтів, котрі досягли ремісії множинної мієломи. З'являється більша кількість доказів, що кардіоваскулярні події можуть призводити до передчасної смерті хворих, які отримали протипухлинне лікування [5]. Кардіотоксичність протипухлинних засобів може бути причиною виникнення серцево-судинних захворювань [6].

Кардіотоксичність визначають як зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), незважаючи на симптоми та глобальний поздовжній стрейн (GLS), який застосовують для прогнозу виникнення кардіоваскулярних подій [7,22]. ФВ ЛШ як діагностичний інструмент виявлення ранніх ознак кардіоміопатії має недостатню чутливість і варіабельну репрезентативність [8]. Це підкреслює важливість ідентифікації новітніх біологічних маркерів кардіотоксичності.

За допомогою молекулярних біомаркерів (протеїн, ДНК, РНК) з-поміж інших характеристик можна виявляти кардіальне ураження на ранніх стадіях захворювання, моніторувати терапевтичні ефекти протипухлинного лікування з визначенням ризику кардіотоксичності й ідентифікувати пацієнтів високого ризику, які потребують ретельнішого контролю для визначення ефективних стратегій лікування [9,10].

Нещодавно обговорювали застосування молекулярних біомаркерів, що вже використовують у клінічній практиці: тропоніни, натрійуретичні пептиди (BNP) для діагностики кардіоваскулярної токсичності протягом та після протипухлинного лікування. Так, R. Pudil et al. визначили роль кардіальних біомаркерів щодо моніторингу безпечності з боку серцево-судинної системи у пацієнтів під час радіо-, хіміє- та таргетної терапії [11].

Серед біомаркерів для детекції кардіального пошкодження та некрозу кардіоміоцитів, тривалої кардіальної дисфункції застосовують кардіальні тропоніни, BNP і його N-термінальний фрагмент (NT-proBNP) [12,13]. Втім, ці біомаркери не можна використовувати в усіх випадках через суперечливі результати досліджень [14,15]. Тому перспективним напрямом є пошук нових прогностичних біомаркерів виникнення кардіоваскулярних подій у таких пацієнтів.

Неможливість спрогнозувати кардіоваскулярні побічні ефекти, що виникають упродовж тривалого часу після протипухлинного лікування, призводить до надмірної або недостатньої діагностики кардіоваскулярних захворювань, унаслідок чого стають невдалимі спроби запобігання побічним кардіоваскулярним подіям, і досить часто до припинення протипухлинного лікування, яке потенційно може зберегти життя [16,17]. Пошук маркерів прогнозу виникнення кардіоваскулярних подій після поліхімієтерапії множинної мієломи не завершений.

Стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2 (sST2), – маркер кардіального механічного напруження. Порушення регуляції гена ST2 у відповідь на міокардіальний стрес і фіброз приводить до підвищення sST2 [18].

У кількох дослідженнях визначено взаємозв'язок sST-2 із кардіотоксичністю [19–21]. Виявили підвищення sST-2 після хімієтерапії з включенням антрациклінів [21].

Через 6 місяців після хімієтерапії рівень sST-2 негативно корелював із ФВ ЛШ ($p < 0,05$), його вважають незалежним предиктором зниження ФВ ЛШ із чутливістю та специфічністю на рівні 73 % і 79 % відповідно [19]. У пацієнтів через 3 роки після променевого лікування підвищення sST-2 асоціювалося з погіршенням глобального поздовжнього стрейну ($p = 0,034$) і ФВ ЛШ ($p = 0,006$) [18].

Дослідження, яке здійснили, ґрунтується на гіпотезі, що sST2 має потенціальну значущість у прогнозі виникнення кардіоваскулярних подій у хворих після досягнення регресії множинної мієломи.

Мета роботи

Удосконалити прогнозування несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому шляхом з'ясування прогностичного значення стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 (sST2).

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 97 хворих із регресією множинної мієломи. Критерії залучення хворих у дослідження – документована множинна мієлома, діагностована згідно з міжнародними та національними рекомендаціями [4,23]; фізичний статус пацієнта 2 і менше за ECOG; досягнення часткової або повної відповіді на лікування MM після курсів протипухлинного лікування; вік понад 18 років; відсутність кардіоваскулярних подій під час протипухлинного лікування та впродовж 4 тижнів після його закінчення; наявність письмової інформованої згоди на участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження – прогресування основного захворювання; неконтрольована артеріальна гіпертензія; гостра й хронічна серцева недостатність; ФВ менше ніж 50 % на час залучення; клінічні ознаки ішемічної хвороби серця (у тому числі під час тесту 6-хвилинної ходьби) на час залучення; інфаркт міокарда в анамнезі; перенесений мозковий інсульт; черепно-мозкова травма, що виявлена впродовж 3 місяців до залучення в дослідження; декомпенсований цукровий діабет, тяжкі захворювання печінки і нирок, інші онкологічні захворювання; попередня трансплантація органів; фібриляція або тріпотіння передсердь; гострі інфекційні захворювання на час залучення; ВІЛ-інфекція; сино-аурикулярна або атріо-вентрикулярна блокада серця II–III ст.; гостре порушення мозкового кровообігу; вроджені чи набуті вади серця; рівень креатиніну плазми крові понад 200 мкмоль/л; рівень загального білірубину більше ніж 30 мкмоль/л; швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) менше ніж 35 мл/хв/м²; вагітність, лактація; психічні захворювання та інші будь-які стани, що обмежують здатність хворого розуміти інформовану згоду; відсутність пацієнта на черговому візиті; смерть; відмова від участі в дослідженні з будь-якої причини.

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів

Показник, одиниці вимірювання	Група без кардіо-васкулярних подій (n = 49)	Група з кардіо-васкулярними подіями (n = 18)	p
Вік, роки	59,21 [48,16; 68,32]	61,00 [52,12; 69,81]	>0,05
Чоловіки, n (%)	21 (42,9)	9 (50,0)	>0,05
Артеріальна гіпертензія, n (%)	6 (12,3)	4 (22,2)	>0,05
Дисліпідемія, n (%)	27 (55,1)	11 (61,1)	>0,05
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	0 (0,0)	1 (5,5)	>0,05
ІМТ, кг/м ²	26,74 [25,69; 27,79]	27,40 [25,82; 28,98]	>0,05
Ожиріння, n (%)	5 (10,2)	3 (16,7)	>0,05
Надлишкова маса тіла, n (%)	13 (26,5)	5 (27,7)	>0,05
Тютюнокуріння, n (%)	2 (4,1)	1 (5,6)	>0,05
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	102,30 [79,40; 127,60]	101,05 [80,80; 142,80]	>0,05
HbA1c, %	5,01 [4,56; 5,98]	5,27 [4,98; 5,58]	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,63 [4,09; 5,25]	4,80 [4,26; 5,65]	>0,05
Креатинін, ммоль/л	68,71 [52,41; 86,12]	73,67 [50,25; 90,98]	>0,05
Загальний холестерин, ммоль/л	5,09 [4,28; 5,99]	4,77 [3,89; 6,12]	>0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	2,94 [2,35; 4,01]	2,89 [2,54; 3,99]	>0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	1,50 [0,98; 1,95]	1,50 [0,94; 1,32]	>0,05
САТ, мм рт. ст.	124,3 [115,6; 138,8]	129,0 [116,3; 142,0]	>0,05
ЧСС, уд/хв	80,56 [70,22; 90,58]	79,43 [68,3; 94,48]	>0,05
ФВ, %	58,11 [51,25; 64,80]	55,84 [51,41; 59,65]	>0,05
Е/А, од.	1,12 [0,74; 1,38]	1,17 [0,98; 1,32]	>0,05
Е/Е', од.	7,14 [5,45; 9,16]	9,29 [7,30; 11,17]	<0,05
ІАПФ або АРАІІ, n (%)	5 (10,2)	5 (27,7)	>0,05
Ацетилсаліцилова кислота, n (%)	41 (83,7)	12 (66,7)	>0,05
Статини, n (%)	27 (55,1)	4 (22,2)	<0,05
Метформін, n (%)	0 (0,0)	1 (5,6)	>0,05
Діуретики, n (%)	3 (6,1)	6 (33,3)	<0,05
Антагоністи альдостерону, n (%)	4 (8,1)	2 (11,1)	>0,05

Усіх хворих поділили на групи залежно від виникнення кардіо-васкулярних подій впродовж усього періоду спостереження.

Гемодинаміку оцінювали на сканері «MyLab 50» (Італія) в М- і В-режимах ехолакації датчиком із частотою 2,5–3,5 МГц методом трансторакальної ехокардіографії. Кінцевий діастолічний (КДО) і кінцевий систолічний (КСО) об'єми лівого шлуночка виміряли планіметричним модифікованим методом Сімпсона. Відповідно до вимог Американського товариства ехокардіографії, визначили фракцію викиду лівого шлуночка та індекс регіональної скорочувальної функції лівого шлуночка.

Зразки крові пацієнтів брали вранці (7:00–8:00), визначали концентрацію sST2. Силіконові пробірки попередньо охолоджували, центрифугували зі швидкістю 6000 об/хв протягом 15 хв. Надалі плазму крові заморожували, зберігали за температури не вище ніж -35 °С. Концентрацію sST2 визначали, використовуючи набори Critical Diagnostics (USA), кат. номер BC-1065E.

За стандартними методиками визначали рівні глюкози, загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів глікованого гемоглобіну (HbA1c), креатиніну в плазмі крові.

Загальна характеристика пацієнтів наведена в таблиці 1.

Після залучення в дослідження візити відбувалися кожного місяця впродовж 1 року. Під час візитів фіксували кардіо-васкулярні події: коронарні ішемічні події (інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія),

транзиторні ішемічні атаки, інсульт, смерть внаслідок будь-якої причини; смерть через кардіо-васкулярної причини, госпіталізації через кардіо-васкулярні причини; серцеву недостатність, що встановлена вперше; прогресування множинної мієломи; інсульти, підтвержені на комп'ютерній томографії.

Статистичний аналіз виконали, використавши програму SPSS для Windows v. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, США). Залежно від типу розподілу для кожної з безперервних величин визначили або середнє (М) та стандартне відхилення (σ), або медіану й квартилі розподілу. Для порівняння груп пацієнтів за основними показниками (залежно від типу розподілу показників, що аналізували), застосували безперервний непарний t-критерій Ст'юдента або U-критерій Манна–Вітні. Для аналізування таблиць спряженості 2 × 2 використали двобічний точний критерій Фішера та критерій χ². Потенційні фактори, що можуть мати зв'язок із кардіо-васкулярними подіями, визначили за допомогою уніваріантного аналізу (ANOVA), надалі – за допомогою мультіваріантного регресійного аналізу. Різницю даних вважали статистично значущою, якщо p < 0,05.

Результати

Протягом спостереження у 25 хворих виявили прогресування множинної мієломи, 5 осіб виключені з дослідження через відсутність на плановому візиті. У статистичний аналіз включили 67 пацієнтів, які лишилися в дослідженні. У 18 (26,9 %) хворих зареєстрували 36 кардіо-васкулярних подій: 2 смерті внаслідок кардіо-васкулярного захворювання, 16 аритмій серця, 3 епізоди стенокардії, 1 інсульт, 4 випадки встановлення хронічної серцевої недостатності. Під час дослідження пацієнти госпіталізовані 10 разів у зв'язку з виникненням кардіо-васкулярної патології. В групі дослідження зафіксували 2 смерті, які не мали зв'язку з серцево-судинними подіями.

Групи пацієнтів не відрізнялися за демографічними характеристиками, факторами ризику виникнення серцево-судинних захворювань, біохімічними показниками. У таблиці 1 наведені показники гемодинаміки, що зафіксовані в пацієнтів групи дослідження та контрольній.

Хворі на множинну мієлому зі значенням ФВ (p < 0,05) статистично достовірно відрізнялися від групи контролю здебільшого через збільшення КДО (p < 0,05); це свідчить про зниження скорочувальної функції міокарда.

Співвідношення максимальної швидкості кровотоку в фазу раннього наповнення (Е, м/с) та максимальної швидкості кровотоку в фазу систоли лівого передсердя (А, м/с), тобто показники діастолічної функції міокарда, в усіх групах хворих на ММ нижчі, порівнюючи з групою контролю.

Згідно з рекомендаціями, пацієнтів з артеріальною гіпертензією лікували інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або антагоністами рецепторів до ангіотензину II (АРАІІ), антиагрегантами, статинами. Метформін отримував пацієнт із цукровим діабетом 2 типу. В групі хворих із кардіо-васкулярни-

Таблиця 2. Результати уніваріантного та мультіваріантного регресійного аналізу анамнестичних, клінічних, гемодинамічних і біологічних факторів

Характеристики	Уніваріантна модель			Мультіваріантна модель		
	ВШ	95 % ДІ	p	ВШ	95 % ДІ	p
Вік	1,017	1,001–1,035	0,036	1,020	0,989–1,051	0,135
Чоловіча стать	1,264	0,927–1,726	0,241	–	–	–
Дисліпідемія	1,051	0,854–1,202	0,056	–	–	–
Цукровий діабет 2 типу	1,020	0,287–2,398	0,683	–	–	–
ІМТ	1,015	0,964–1,048	0,402	–	–	–
Тютюнокуріння	1,051	0,742–1,435	0,160	–	–	–
Ожиріння	1,017	0,369–1,238	0,256	–	–	–
Хімієрапія з антрациклінами	1,004	0,704–1,045	0,184	–	–	–
ФВ	1,024	0,659–1,354	0,078	–	–	–
E/E'	0,599	0,206–0,912	0,022	0,620	0,009–2,702	0,057
sST2	1,217	1,168–1,264	0,005	1,112	1,082–1,154	0,010

ВШ: відношення шансів, **ДІ:** довірчий інтервал

ми подіями частіше застосовували ІАПФ, діуретики, антагоністи мінералкортикоїдних рецепторів, АРАІІ.

Медіана концентрації sST2 у групі хворих без кардіоваскулярних подій становила 24,17 нг/мл (95 % довірчий інтервал (ДІ) 12,87–27,48 нг/мл), у групі хворих із кардіоваскулярними подіями – 47,57 нг/мл (95 % ДІ 21,36–68,79 нг/мл), $p = 0,018$.

Для поділу двох когорт за допомогою біомаркера застосували уніваріантний і мультіваріантний регресійні аналізи (табл. 2). У разі уніваріантного регресійного аналізу головні фактори, що незалежно пов'язані з кардіоваскулярними подіями, – sST2 та E/E'. Мультіваріантний регресійний аналіз визначив sST2 як незалежний прогностичний маркер кардіоваскулярних подій (відношення шансів [ВШ] 1,112; 95 % ДІ 1,081–1,154; $p = 0,010$) впродовж 1 року спостереження. Не мали предикторних властивостей такі показники, як цукровий діабет 2 типу, ФВ та ожиріння.

Обговорення

Незважаючи на широке використання міжнародних клінічних протоколів [4,23], у межах великих досліджень і в рутинній практиці отримують різні результати лікування множинної мієломи. Фактори, що це зумовлюють, досі не з'ясовано.

Частина пацієнтів із ММ, як відомо, мають високий кардіоваскулярний ризик у зв'язку міокардіальним стресом і фіброзом. У цьому аспекті перспективними вважають біологічні маркери кардіального механічного напруження для прогнозу виникнення кардіоваскулярних подій.

Уніваріантний регресійний аналіз виявив фактори, що незалежно пов'язані з кардіоваскулярними подіями, – sST2 та E/E'. Отже, ці фактори ризику можуть мати незалежний вплив щодо виникнення кардіоваскулярних подій. Ці дані збігаються з результатами інших досліджень [19,20].

У пацієнтів із множинною мієломою підвищення рівня циркулюючого sST2 асоціюється зі збільшенням ризику кардіоваскулярних подій. Ба більше, прогностична цінність sST2 вища в комбінації з E/E'.

В окремих дослідженнях вказують на високу прогностичну цінність наявності антрациклінів у курсах хімієрапії [21]. Але в нашому дослідженні не визна-

чили достовірну значущість цього фактора. Імовірно, це пов'язано з невеликою кількістю пацієнтів, які залучені в дослідження та отримували антрацикліни під час протипухлинного лікування.

Продовження вивчення потребує пошук нових прогностичних маркерів для покращення стратифікації ризику виникнення кумулятивних кардіоваскулярних подій.

Висновки

1. У пацієнтів із підтвердженою множинною мієломою підвищення рівня циркулюючого sST2 асоціюється з виникненням кардіоваскулярних подій упродовж 1 року.

2. Прогностичний потенціал sST2 перевищував значення потенційних факторів ризику виникнення кардіоваскулярних подій.

Перспективи подальших досліджень полягають у пошуку нових прогностичних маркерів і їхніх комбінацій для покращення стратифікації ризику виникнення кумулятивних кардіоваскулярних подій у пацієнтів із множинною мієломою.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 04.05.2022

Після доопрацювання / Revised: 31.05.2022

Прийнято до друку / Accepted: 17.06.2022

Відомості про авторів:

Панасенко М. О., очний аспірант каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2619-3846](https://orcid.org/0000-0002-2619-3846)

Самура Б. Б., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4311-1806](https://orcid.org/0000-0002-4311-1806)

Доценко С. Я., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6584-4154](https://orcid.org/0000-0002-6584-4154)

Information about authors:

Panasenko M. O., PhD student of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

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

Dotsenko S. Ya., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Disease 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Multiple myeloma among Chernobyl accident clean-up workers – state and perspectives of analytical study / D. A. Bazyka, N. A. Gudzenko, I. S. Dyagil et al. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2013. Вип. 18. С. 169-172.
- [2] 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. P. 496. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-496>
- [3] De Stefano V., Za T., Rossi E. Venous thromboembolism in multiple myeloma. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2014. Vol. 40, Iss. 3. P. 338-347. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1370793>
- [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, Iss. 9. P. 1883-1898. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0209-7>
- [5] Ewer M. S., Ewer S. M. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nature reviews. Cardiology*. 2015. Vol. 12, Iss. 9. P. 547-558. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.65>
- [6] Cardiovascular adverse events in multiple myeloma patients / M. B. Heckmann, S. Doroudgar, H. A. Katus, L. H. Lehmann *Journal of thoracic disease*. 2018. Vol. 10, Suppl. 35. P. S4296-S4305. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.09.87>
- [7] Самура Б. Б. Сердечно-сосудистые осложнения полихимиотерапии онкогематологических заболеваний: современные подходы к диагностике. *Запорожский медицинский журнал*. 2012. № 6. С. 31-37.
- [8] Baseline global longitudinal strain predictive of anthracycline-induced cardiotoxicity / R. Araujo-Gutierrez, K. R. Chitturi, J. Xu et al. *Cardio-oncology*. 2021. Vol. 7, Iss. 1. P. 4. <https://doi.org/10.1186/s40959-021-00090-2>
- [9] Yu A. F., Ky B. Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart (British Cardiac Society)*. 2016. Vol. 102, Iss. 6. P. 425-430. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307894>
- [10] Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines / J. Alexandre, J. Cautela, S. Ederhy et al. *Journal of the American Heart Association*. 2020. Vol. 9, Iss. 18. P. e018403. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018403>
- [11] 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 / R. Pudil, C. Mueller, J. Čelutkienė et al. *European journal of heart failure*. 2020. Vol. 22, Iss. 11. P. 1966-1983. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2017>
- [12] Ananthan K., Lyon A. R. The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology. *Journal of cardiovascular translational research*. 2020. Vol. 13, Iss. 3. P. 431-450. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10042-3>
- [13] Troponins and Natriuretic Peptides in Cardio-Oncology Patients-Data From the ECoR Registry / L. Hinrichs, S. M. Mrotzek, R. I. Mincu et al. *Frontiers in pharmacology*. 2020. Vol. 11. P. 740. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00740>
- [14] Tan L. L., Lyon A. R. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2018. Vol. 20, Iss. 7. P. 55. <https://doi.org/10.1007/s11936-018-0641-z>
- [15] Cardiac Biomarkers in Patients with Cancer: Considerations, Clinical Implications, and Future Avenues / V. Bracun, J. P. Aboumsallem, P. van der Meer, R. A. de Boer. *Current oncology reports*. 2020. Vol. 22, Iss. 7. P. 67. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00930-x>
- [16] Целуйко В. Й., Радченко О. В. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических больных. *Ліки України*. 2018. № 3. С. 7-20. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2018.3\(219\)](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2018.3(219))
- [17] Cardiac side-effects of cancer chemotherapy / J. J. Monsuez, J. C. Charniot, N. Vignat, J. Y. Artigou. *International Journal of Cardiology*. 2010. Vol. 144, Iss. 1. P. 3. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.03.003>
- [18] ST2/IL-33 signaling in cardiac fibrosis / E. Vianello, E. Dozio, L. Tacchini et al. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2019. Vol. 116. P. 105619. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.105619>
- [19] Predictive value of soluble ST-2 for changes of cardiac function and structure in breast cancer patients receiving chemotherapy / G. Huang, J. Zhai, X. Huang, D. Zheng. *Medicine*. 2018. Vol. 97, Iss. 38. P. e12447. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012447>
- [20] 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 / H. Aula, T. Skyttä, S. Tuohinen et al. *Breast*. 2020. Vol. 49. P. 183-186. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.12.001>
- [21] Variations of circulating cardiac biomarkers during and after anthracycline-containing chemotherapy in breast cancer patients / P. Frères, N. Bouznad, L. Servais et al. *BMC cancer*. 2018. Vol. 18, Iss. 1. P. 102. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4015-4>
- [22] Mor-Avi V., Lang R. M. Transthoracic Three-Dimensional Echocardiography. *Advanced Echocardiographic Approaches*. 2012. P. 1-20. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4377-2697-8.00001-8>
- [23] Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Множинна мієлома»: наказ МОЗ України від 02.11.2015 № 710. URL: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2015_710_MM/2015_710_YKPMDD_MM.pdf

References

- [1] Bazyka, D. A., Gudzenko, N. A., Dyagil, I. S., Babkina, N. G., Chumak, V. V., Bakhanova, E. V., Paramonov, V. V., & Romanenko, A. Y. (2013). Multiple myeloma among Chernobyl accident clean-up workers – state and perspectives of analytical study. *Problemy radiatsiinoi medytsyny ta radiobiologii*, (18), 169-172.
- [2] Osborne, T. R., Ramsenthaler, C., de Wolf-Linder, S., Schey, S. A., Siegert, R. J., Edmonds, P. M., & Higginson, I. J. (2014). Understanding what matters most to people with multiple myeloma: a qualitative study of views on quality of life. *BMC cancer*, 14, 496. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-496>
- [3] De Stefano, V., Za, T., & Rossi, E. (2014). Venous thromboembolism in multiple myeloma. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 40(3), 338-347. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1370793>
- [4] Gavriatopoulou, M., Musto, P., Caers, J., Merlini, G., Kastritis, E., van de Donk, N., Gay, F., Heegenbart, U., Hajek, R., Zweegman, S., Bruno, B., Straka, C., Dimopoulos, M. A., Einsele, H., Boccadoro, M., Sonneveld, P., Engelhardt, M., & Terpos, E. (2018). European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia*, 32(9), 1883-1898. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0209-7>
- [5] Ewer, M. S., & Ewer, S. M. (2015). Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nature reviews. Cardiology*, 12(9), 547-558. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.65>
- [6] Heckmann, M. B., Doroudgar, S., Katus, H. A., & Lehmann, L. H. (2018). Cardiovascular adverse events in multiple myeloma patients. *Journal of thoracic disease*, 10(35), S4296-S4305. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.09.87>
- [7] Самура, Б. Б. (2012). Serdechno-sosudistye oslozheniya polikhimioterapii onkogematologicheskikh zabolovaniy: sovremennyye podkhody k diagnostike [Cardiovascular complications of polychemotherapy of oncohematological diseases: modern approaches to diagnostics]. *Zaporozhye Medical Journal*, (6), 31-37. [in Russian].
- [8] Araujo-Gutierrez, R., Chitturi, K. R., Xu, J., Wang, Y., Kinder, E., Senapati, A., Chebrolu, L. B., Kassi, M., & Trachtenberg, B. H. (2021). Baseline global longitudinal strain predictive of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardio-oncology*, 7(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s40959-021-00090-2>
- [9] Yu, A. F., & Ky, B. (2016). Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart (British Cardiac Society)*, 102(6), 425-430. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307894>
- [10] Alexandre, J., Cautela, J., Ederhy, S., Damaj, G. L., Salem, J. E., Barlesi, F., Farnault, L., Charbonnier, A., Mirabel, M., Champiat, S., Cohen-Solal, A., Cohen, A., Dolladille, C., & Thuny, F. (2020). Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. *Journal of the American Heart Association*, 9(18), e018403. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018403>
- [11] Pudil, R., Mueller, C., Čelutkienė, J., Henriksen, P. A., Lenihan, D., Dent, S., Barac, A., Stanway, S., Moslehi, J., Suter, T. M., Ky, B., Štěrba, M., Cardinale, D., Cohen-Solal, A., Tocchetti, C. G., Farmakis, D., Bergler-Klein, J., Anker, M. S., von Haehling, S., Belenkov, Y., ... Lyon, A. R. (2020). 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. *European journal of heart failure*, 22(11), 1966-1983. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2017>
- [12] Ananthan, K., & Lyon, A. R. (2020). The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology. *Journal of cardiovascular translational research*, 13(3), 431-450. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10042-3>
- [13] Hinrichs, L., Mrotzek, S. M., Mincu, R. I., Pohl, J., Röhl, A., Michel, L., Mahabadi, A. A., Al-Rashid, F., Totzek, M., & Rassaf, T. (2020). Troponins and Natriuretic Peptides in Cardio-Oncology Patients-Data From the ECoR Registry. *Frontiers in pharmacology*, 11, 740. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00740>

- [14] Tan, L. L., & Lyon, A. R. (2018). Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment. *Current treatment options in cardiovascular medicine*, 20(7), 55. <https://doi.org/10.1007/s11936-018-0641-z>
- [15] Bracun, V., Aboumsallem, J. P., van der Meer, P., & de Boer, R. A. (2020). Cardiac Biomarkers in Patients with Cancer: Considerations, Clinical Implications, and Future Avenues. *Current oncology reports*, 22(7), 67. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00930-x>
- [16] Tseluyko, V. I., & Radchenko, O. V. (2018). Serdechno-sosudistye zabolevaniya u onkologicheskikh bol'nykh [Cardiovascular disease in oncological patients]. *Liky Ukrainy*, (3), 7-20. [In Russian]. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2018.3\(219\)](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2018.3(219))
- [17] Monsuez, J. J., Charniot, J. C., Vignat, N., & Artigou, J. Y. (2010). Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *International journal of cardiology*, 144(1), 3-15. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.03.003>
- [18] Vianello, E., Dozio, E., Tacchini, L., Frati, L., & Corsi Romanelli, M. M. (2019). ST2/IL-33 signaling in cardiac fibrosis. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 116, 105619. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.105619>
- [19] Huang, G., Zhai, J., Huang, X., & Zheng, D. (2018). Predictive value of soluble ST-2 for changes of cardiac function and structure in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Medicine*, 97(38), e12447. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012447>
- [20] Aula, H., Skyttä, T., Tuohinen, S., Luukkaala, T., Hämäläinen, M., Virtanen, V., Raatikainen, P., Moilanen, E., & Kellokumpu-Lehtinen, P. L. (2020). 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. *Breast*, 49, 183-186. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.12.001>
- [21] Frères, P., Bouznad, N., Servais, L., Josse, C., Wenric, S., Poncin, A., Thiry, J., Moonen, M., Oury, C., Lancellotti, P., Bours, V., & Jerusalem, G. (2018). Variations of circulating cardiac biomarkers during and after anthracycline-containing chemotherapy in breast cancer patients. *BMC cancer*, 18(1), 102. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4015-4>
- [22] Mor-Avi, V., & Lang, R. M. (2012). Transthoracic Three-Dimensional Echocardiography. In *Advanced Approaches in Echocardiography* (pp. 1-20). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4377-2697-8.00001-8>
- [23] Ministry of Health of Ukraine. (2015, November 2). *Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy: mnozhynna miyeloma* [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care «Multiple myeloma» (No. 710)]. [In Ukrainian]. https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2015_710_MM/2015_710_YKPMDD_MM.pdf