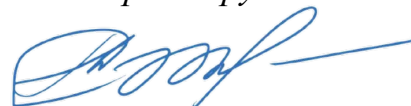


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Кардовская Сабина Александровна

**Влияние полихимиотерапии первой линии на повреждение и дисфункцию  
миокарда, маркеры системного воспаления у пациентов с множественной  
миеломой**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

кандидат медицинских наук, профессор

Ильгисонис Ирина Сергеевна

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	16
1.1 Распространенность сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, получающих или завершивших химиотерапию .....	16
1.2 Основные критерии кардиотоксичности химиопрепаратов .....	18
1.3 Эпидемиология множественной миеломы.....	21
1.4 Патофизиологические особенности влияния ММ на сердечно-сосудистую систему.....	23
1.5 Роль хронического малоинтенсивного системного воспаления в патогенезе развития и течения сердечно-сосудистых заболеваний.....	25
1.6 Основные химиотерапевтические препараты, используемые в первой линии лечения множественной миеломы и механизмы их противоопухолевого действия.....	27
1.7 Кардиоваскулотоксические эффекты препаратов, используемых для лечения ММ в первой линии терапии.....	31
1.8 Методы диагностики кардиотоксичности противоопухолевой терапии .....	34
1.8.1 Инструментальные методы диагностики.....	35
1.8.2 Лабораторные методы диагностики.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	43
2.1 Общая характеристика больных, включенных в исследование .....	43
2.2 Клинико-anamnestическая характеристика больных .....	48
2.3 Дизайн исследования .....	51
2.4 Методы исследования.....	53
2.4.1 Общеклиническое обследование.....	53
2.4.2 Лабораторные методы диагностики.....	55
2.4.3 Инструментальные методы диагностики.....	57
2.5 Статистический анализ .....	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	61

3.1 Общая и клиническая характеристики пациентов с множественной миеломой до начала специфического лечения.....	61
3.2 Сравнительный анализ основных клинических, лабораторных и инструментальных параметров пациентов с ММ до специфического лечения, после 3-х и 6-ти бортезомиб-содержащих курсов химиотерапии.....	65
3.2.1 Оценка динамики общеклинических и основных лабораторных показателей пациентов с ММ на фоне проведения специфического лечения .....	66
3.2.3 Оценка динамики липидного профиля у пациентов с ММ на фоне специфического лечения.....	70
3.2.4 Оценка динамики стандартных показателей системного воспаления у пациентов с ММ на фоне специфического лечения.....	76
3.2.5 Оценка динамики специфических показателей системного воспаления у пациентов с ММ на фоне специфического лечения.....	79
3.2.6 Оценка динамики доказанных маркеров кардиотоксичности у пациентов с ММ на фоне специфического лечения.....	81
3.2.7 Оценка динамики изменений параметров основных инструментальных методов исследования у пациентов с ММ на фоне специфического лечения.....	83
3.3 Корреляционный анализ исходных параметров у пациентов с множественной миеломой .....	87
3.3.1 Взаимосвязь исходных островоспалительных показателей и показателей липидного спектра .....	87
3.3.2 Взаимосвязь исходных показателей липидного спектра и основных диагностических критериев ММ.....	89
3.3.3 Исходная взаимосвязь островоспалительных индексов и основных диагностических критериев ММ с параметрами Эхо-КГ и лабораторными маркерами кардиотоксичности.....	90
3.4 Анализ основных клинических, лабораторных и инструментальных параметров пациентов с доказанными ССЗ.....	93
3.4.1 Общая и клиническая характеристики пациентов с доказанными ССЗ.....	93

3.4.2 Оценка основных лабораторных показателей и параметров липидного спектра у пациентов с доказанными заболеваниями ССС.....	95
3.4.3 Оценка стандартных и специфических показателей системного воспаления у пациентов доказанными заболеваниями ССС .....	97
3.4.4 Результаты анализа основных кардиоспецифических маркеров у пациентов с доказанными заболеваниями ССС .....	99
3.4.5 Оценка основных показателей инструментальных методов исследования у пациентов с доказанными заболеваниями ССС .....	101
3.5 Клинический пример.....	103
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	123
ВЫВОДЫ .....	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	133
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	134
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	136
ПРИЛОЖЕНИЕ А .....	153
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	154
ПРИЛОЖЕНИЕ В .....	156

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Согласно современным эпидемиологическим данным, онкологические заболевания, наряду с бессменным лидером, кардиоваскулярной патологией, занимают ведущие позиции в структуре мировой заболеваемости и смертности [55]. Все больше среди числа распространенных онкологических нозологий встречаются заболевания кроветворной системы, что отражается в тенденции увеличения числа этих больных в России и во всем мире [18]. Так, заболеваемость множественной миеломой (ММ) в Российской Федерации в 2018 году составила 2,86 на 100 тысяч населения – примерно 10% от числа всех гемобластозов на указанный период [5]. Ввиду неуклонного роста количества пациентов с онкологическими заболеваниями, в современной клинической практике стало появляться все больше эффективных вариантов лечения, что способствовало увеличению доли больных, успешно «переживших» свое злокачественное новообразование. Данный факт открыл перед учеными и клиницистами новую проблему в современной медицине – увеличение смертности онкобольных от отдаленных кардиоваскулотоксических событий, обусловленных противоопухолевым лечением в дополнение к регистрируемым сердечно-сосудистым осложнениям во время активной терапии. Результатом стало возникновение в 2016 году новой отрасли клинической медицины – кардиоонкологии, позволившей выбрать правильную стратегию ведения пациентов с различным риском кардиоваскулотоксических эффектов проводимой противоопухолевой терапии [1]. Актуальность и необходимость развития и расширения знаний в области кардиотоксичности подтверждается тем, что в течении 6-ти лет существования кардиоонкологии, как самостоятельной отрасли медицины, на Европейском конгрессе кардиологов в 2022 году были представлены первые официальные клинические рекомендации по кардиоонкологии, регламентирующие тактику ведения пациентов, которым планируется проведение

противоопухолевой терапии, и варианты превентивной кардиологической стратегии [57, 96].

Особый интерес и сложность для кардиологов, профилирующихся на лечении пациентов кардиоонкологического направления, по ряду объективных причин, представляют пациенты с миеломной болезнью. Это связано с тем очевидным фактом, что пациенты с ММ, как правило, люди старшей возрастной группы, имеющие доказанные кардиоваскулярные проблемы или, как минимум, факторы риска их развития. Так, согласно общемировым данным, в структуре заболеваемости данной плазмоклеточной патологии превалируют мужчины, как правило, старше 60 лет, не лишенные факторов риска. В мире показатель заболеваемости ММ варьирует в зависимости от пола, расы и страны [63].

Помимо эпидемиологических особенностей в современной научной литературе хорошо описано повреждение миокарда при ММ, развивающееся за счет прямых и опосредованных механизмов. Прямое воздействие обусловлено отложением легких и/или тяжелых цепей патологического иммуноглобулина, полной молекулы парапротеина или фибриллярного гликопротеида амилоида в интерстиции миокарда [13]. Опосредованные воздействия ассоциированы с патофизиологическими механизмами клинических проявлений ММ: CRAB-синдром (С-гиперкальциемия, R – миеломная нефропатия, А – анемия, В – остеодеструкция), гипервискозный синдром, электролитные нарушения [121].

Согласно современным протоколам диагностики и лечения ММ, тактика для этих пациентов кардинально различается в зависимости от возраста и наличия сопутствующей патологии. Пациентам старше 65 лет или лицам моложе 65 лет, но имеющим 3 и более баллов по шкале ECOG (шкала оценки общего состояния онкологического больного) проводят курсы химиотерапии (ХТ) с включением двух основных групп противоопухолевых препаратов – ингибиторов протеасом (ИП) и иммуномодуляторов [96].

Известно, что ММ, как и многие злокачественные заболевания, является рефрактерной к стандартным противоопухолевым препаратам. Согласно современным данным, нарушение иммунологических процессов играет значимую

роль в инициации и прогрессировании ММ. Ключевую роль в этих процессах играют опухоль-ассоциированные макрофаги (tumor-associated macrophages – TAMs), которые при патологии приобретают активный провоспалительный транскрипционный профиль, продуцируя значительное количество провоспалительных факторов – разные классы интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [13].

Лидирующими неинфекционными причинами смерти среди этих пациентов также являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Согласно современной литературе, значимой представляется концепция системного воспаления в патогенезе ССЗ. У пациентов с ММ правомочно предполагать, что высокая провоспалительная активность может способствовать развитию выраженной дисфункции эндотелия, быстро прогрессирующему атеросклерозу и, как следствие, увеличивать риск развития коронарной патологии (ИБС, ИМ), ХСН, нарушений ритма сердца/проводимости [68].

Одной из основных групп препаратов первой линии для лечения ММ являются ИП. Наибольшую активность эти препараты проявляют в отношении патологических плазматических клеток (ПК), однако в научной литературе описывается подобное их воздействие на кардиомиоциты (КМЦ), эндотелиоциты, ткань почек [41]. Механизм действия ИП на клетки–«мишени» тесно связан с активацией нуклеарного сигнального пути NF- $\kappa$ B, роль которого в КМЦ изучается более 20 лет. Не так давно было показано, что КМЦ проявляют резистентность к активации данного пути при воздействии ИП, что, в свою очередь, способствует активации фибробластов и моноцитов в интерстиции миокарда и гиперпродукции провоспалительных цитокинов [95, 101]. К тому же, согласно последним опубликованным научным данным, Kistler K. и др. продемонстрировали в крупном ретроспективном исследовании, что среди 32 тыс. пациентов с ММ, проходящих ХТ, у 70% из них в течении 6 лет развились СС-осложнения (ССО) [38]. В связи с тем, что терапия с применением ИП может способствовать развитию стойких кардиотоксических эффектов, стало очевидно, что раннее выявление первых признаков ССО, а также поиск новых, легкодоступных в клинической практике

показателей, которые могли бы быть использованы для стратификации риска кардиоваскулотоксичности и основой для назначения превентивной кардиальной терапии является актуальным вопросом. Именно это послужило причиной инициации данного исследования.

### **Степень разработанности темы**

В настоящее время одним из ведущих клинических направлений в современной практической медицине, несомненно, является кардиоонкология. Особенно активно на данный момент изучаются изменения системы кровообращения при различных онкогематологических заболеваниях так как, основным методом эффективного лечения является применение системной ХТ, зачастую обладающей кардиоваскулотоксическими характеристиками. Для ММ одними из таргетных препаратов, имеющих высокую противоопухолевую эффективность, являются ИП. Хорошо известно кардиоваскулотоксическое действие ИП 2-го поколения – карфилзомиба [41], обусловленное его необратимым связыванием с протеасомами, как в патологических ПК, так и в КМЦ. Подобных исследований, касающихся ИП 1-го поколения – бортезомиба, относительно мало, механизм его патологического воздействия на миокард и сосуды малоизучен, результаты имеющихся работ неоднозначны [34, 95]. Однако, именно бортезомиб-содержащие курсы ХТ являются рекомендованными в первой линии терапии ММ для пациентов, не являющихся кандидатами на ВДХТ с ауто-ТГСК [9]. С учетом среднего возраста манифестации заболевания именно данная категория больных составляет основной пул пациентов с парапротеинемическим гемобластозом, наблюдающихся онкогематологом [112]. Таким образом, представляется актуальным проведение исследования, направленного на оценку исходного СС-статуса, влияния на него противоопухолевой терапии первой линии с включением бортезомиба с возможным выявлением потенциальных предикторов ранней кардиотоксичности у больных ММ.



## **Цель исследования**

Целью диссертационного исследования является изучение влияния полихимиотерапии первой линии на повреждение, дисфункцию миокарда и маркеры системного воспаления у пациентов с множественной миеломой.

## **Задачи исследования**

1. Исследовать сердечно-сосудистый статус, показатели липидного обмена у исследуемых пациентов с впервые установленным диагнозом множественной миеломы, не являющихся кандидатами на ауто-ТГСК, на фоне 6 курсов программной химиотерапии первой линии.

2. Исследовать выраженность процессов системного воспаления на основании определения уровня специфических маркеров (высокочувствительный СРБ (hsCRP), интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )) у исследуемых пациентов с впервые установленным диагнозом множественной миеломы на фоне 6 курсов программной химиотерапии первой линии.

3. Оценить степень повреждения (уровень высокочувствительного тропонина I (hsTnI)) и дисфункции миокарда (уровень N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP)) у исследуемых пациентов с впервые установленным диагнозом множественной миеломы на фоне 6 курсов программной химиотерапии первой линии.

4. Изучить изменения морфофункциональных параметров сердца и внутрисердечной гемодинамики посредством трансторакальной Эхо-КГ у исследуемых пациентов с впервые установленным диагнозом множественной миеломы на фоне 6 курсов программной химиотерапии первой линии.

5. Провести корреляционный анализ между степенью тяжести множественной миеломы, параметрами внутрисердечной гемодинамики, выраженностью процессов системного воспаления (hsCRP, IL-1 $\beta$ ) и степенью повреждения, дисфункции миокарда (hsTnI, NT-pro-BNP) у исследуемых пациентов с впервые установленным диагнозом множественной миеломы.

### Научная новизна

В представленном диссертационном исследовании впервые выполнена комплексная оценка влияния первой линии многокомпонентной курсовой химиотерапии с использованием ингибиторов протеасом на повреждение, дисфункцию миокарда, показатели системного воспаления у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой посредством определения уровней сывороточных биомаркеров и выполнения неинвазивных методов исследования (стандартная ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, 3D трансторакальная Эхо-КГ).

В ходе проведенного исследования показано, что, зачастую, исходный СС-статус пациентов с ММ имеет сходство со статусом больных, имеющих верифицированные заболевания ССС без опухолевого процесса, однако были выявлены и немаловажные различия. Так, в процессе анализа полученных результатов продемонстрировано, что исходное повышение концентрации N-терминального фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов с ММ, вероятнее всего, связано с активностью онкогематологического заболевания. Использование данного биомаркера, как одного из критериев оценки исходного риска СС-осложнений ХТ и/или критерия кардиотоксичности проводимой противоопухолевой терапии требует дальнейшего изучения у данной категории больных. Сложности в интерпритации могут быть и по отношению высокочувствительного тропонина I (hsTnI). По результатам исследования было определено, что специфические патологические изменения, являющиеся результатом клинических проявлений ММ (уровни гемоглобина, СОЭ, патологического М-градиента), могут приводить к изменениям системы кровообращения исходно, еще до начала ХТ. Предпринята попытка определения роли этих показателей в развитии ранней кардиотоксичности проводимого противоопухолевого лечения. Также в исследовании было показано, что пациенты с ММ, вероятнее всего, исходно имеют недостоверный уровень проатерогенных липидов, что может быть связано с активностью течения парапротеинемического

гемобластоза, предположительно, в связи с измененным иммуновоспалительным статусом в следствии патологии клеток лимфоцитарного ряда.

Аналоги выполненного исследования в современной отечественной и зарубежной литературе не встречаются.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Проведенная комплексная оценка исходного состояния ССС, маркеров системного воспаления у пациентов с ММ, их изменений в динамике на фоне ХТ первой линии у пациентов, не являющихся кандидатами на ВДХТ с ауто-ТГСК, позволит определить возможные дополнительные критерии для стратификации исходного кардиоонкологического риска этой группы пациентов.

Основные научные выводы и практические рекомендации внедрены в лечебный процесс пациентов с ММ, проходящих противоопухолевое лечение в гематологическом отделении Университетской клинической больницы № 1, в учебный процесс кафедры Госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета при изучении дисциплины «Госпитальная терапия».

### **Методология и методы исследования**

Работа выполнена в рамках проспективного, нерандомизированного, лонгитудинального, одноцентрового исследования. До начала исследования, всеми включенными пациентами было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Исходно в исследование было включено 30 пациентов с симптоматической ММ и 30 пациентов с патологией системы кровообращения (ГБ+ИБС) без онкологического заболевания. Согласно дизайну исследования, пациентам были выполнены стандартные лабораторные, инструментальные, а также специфические лабораторные методы исследования в установленные для каждой группы сроки. После завершения этапа сбора информации была сформирована база данных и произведен статистический анализ.

Методы статистической обработки данных соответствовали поставленным целям и задачам исследования.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Течение ММ оказывает непосредственное воздействие на исходный СС-статус пациентов, не являющихся кандидатами на ВДХТ с последующей ауто-ТГСК, и приводит к нарушению соотношения маркеров системного воспаления за счет преобладания уровня hsCRP и снижения концентрации IL-1 $\beta$ .

2. Исходный уровень NT-proBNP следует расценивать как показатель, отражающий активность парапротеинемического гемобластоza при условии отсутствия других причин его повышения, что подтверждается динамикой его концентрации в сыворотке крови на фоне лечения впервые выявленной ММ.

3. Трактование исходного уровня hsTnI может представлять сложности ввиду изменения белковых соотношений в сыворотке крови у пациентов с ММ за счет циркуляции большого количества патологического парапротеина.

4. Исходный уровень проатерогенных липидов у пациентов с ММ следует рассматривать, как один из показателей активности пролиферации злокачественного клона плазматических клеток в костном мозге, что затрудняет оценку выраженности дислипидемии у пациентов с парапротеинемическим гемобластозом и требует тщательного мониторинга, своевременной медикаментозной коррекции.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни, направления исследований: пункты паспорта специальности №1 (изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: дыхания, сердечно-сосудистой системы, пищеварения, почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний), №3 (совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование

диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов), №4 (изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия), №8 (совершенствование методов персонализации лечения на основе внедрения пациент-ориентированного подхода в клиническую практику).

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Диссертационное исследование было проведено с соблюдением принципов доказательной медицины и этических норм. Достоверность результатов исследования базируется на достаточности объема выборки и использования адекватных методов статистической обработки.

Результаты диссертационного исследования были представлены на онлайн-конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2020» (11-12 декабря 2020 г., онлайн-формат), конгрессе Европейского общества кардиологов «Heart failure 2020» (23-26 мая 2020г., онлайн-формат), IX международном образовательном форуме «Российские дни сердца 2022» (22-23 июня 2022г., г. Санкт-Петербург), конгрессе с международным участием «Российский национальный конгресс кардиологов 2022» (29 сентября-1 октября 2022 г., г. Казань).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры Госпитальной терапии № 1 Института Клинической Медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол заседания № 20 от 11 мая 2023 года.

### **Личный вклад**

Автором диссертационной работы лично проведено планирование работы, поиск, анализ литературы по выбранной тематике, набор включенных в исследование пациентов, организация обследования и забор материала,

формирование базы данных, статистическая обработка, анализ полученных результатов, оформление работы, написание публикаций, текста диссертации.

### **Внедрение в практику**

Результаты настоящего исследования были внедрены и используются в клинической практике отделения гематологии Университетской клинической больницы No1 в терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой. Основные научные положения исследования внедрены в учебный процесс кафедры Госпитальной терапии No1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертационной работы опубликовано 8 печатных научных работ в зарубежных и отечественных изданиях, отражающих основные результаты диссертации: 3 научные статьи – в изданиях, включенные в международные базы данных Scopus, Web of Science; 1 научная статья – иная; 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 в сборнике зарубежной конференции).

Исследование было выполнено при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (РНФ) в рамках научного проекта № 22-25-00208.

### **Объем и структура диссертационной работы**

Диссертационное исследование изложено на 156 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 121 источников, из них 20 отечественных и 101 зарубежных.

Работа иллюстрирована 27 рисунками и 40 таблицами (из них 3 таблицы в Приложениях).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1 Распространенность сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, получающих или завершивших химиотерапию**

Злокачественные новообразования и патология сердечно-сосудистой системы (ССС) в течении многих десятилетий являются превалирующей причиной смертности населения всего мира с сохраняющимся прогрессивным рост заболеваемости [55]. Согласно прогнозам международного онкологического сообщества, к 2040 году распространенность солидных опухолей и онкогематологических заболеваний составит 26 млн человек, 15 млн из которых будут нуждаться в проведении химиотерапии [109]. Однако появление в клинической практике различных вариантов лечения, в том числе таргетной химиотерапии (ХТ) и иммунотерапии, значительно увеличили продолжительность жизни пациентов онкологического профиля. Известно, что использование ХТ оказывает не только лизирующее действие на малигнизированные клетки основного патологического процесса, но и приводит к появлению отрицательных эффектов со стороны других органов и систем. Наиболее выраженными и жизнеугрожающими являются нежелательные реакции со стороны кардиоваскулярной системы. Побочные действия как классических цитостатиков, так и таргетных препаратов могут развиваться непосредственно во время лечения новообразования или в течение года после завершения ХТ. В этом случае они рассматриваются как ранние кардио- и/или васкулотоксические эффекты. При проявлении осложнений со стороны сердца и сосудов через год и более, изменения расцениваются, как поздняя кардиоваскулотоксичность. Помимо ухудшения качества жизни пациентов, осложнения со стороны ССС могут явиться причиной смены программы более эффективной ХТ, редукции дозы химиопрепаратов, либо препятствием для продолжения лечения онкологического процесса, а также причиной неонкологической смерти. Осложнения химиотерапевтического лечения, при этом, могут быть исходом прогрессирования ранее развившейся



патологии системы кровообращения или же возникнуть *de novo* у пациентов, иногда, не имеющих даже основных факторов риска ССЗ. Основными проявлениями нежелательных эффектов химиотерапии со стороны ССС могут быть развитие ИБС, состояний, не связанных с нарушением коронарного кровотока (миокардит, перикардит, токсическая кардиомиопатия, АГ и легочная гипертензия, нарушение мозгового кровообращения, нарушения ритма и проводимости сердца, тромбозы и тромбоэмболические осложнения), а также клиническая манифестация или прогрессирование ХСН [66, 100].

Несмотря на то, что первые упоминания о кардиоваскулотоксичности были высказаны в 70-х годах XX столетия, официальное появление такого направления клинической медицины, как «кардиоонкология» состоялось лишь в 2016 году, после представления на ежегодном Европейском конгрессе согласительного документа «2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity», составленного ведущими европейскими экспертами [1]. Помимо упомянутой публикации, за прошедшие 6 лет во всем мире было опубликовано несколько документов, регламентирующих тактику ведения пациентов кардиоонколога, В 2020 году был издан согласительный документ Европейского общества кардиологов совместно с Международным кардиоонкологическим обществом : «Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies» [30], в котором были представлены новые чек-листы для стратификации исходного кардиоонкологического (КО) риска пациента со злокачественным новообразованием, а в 2022 году, на очередном Европейском конгрессе кардиологов были опубликованы первые официальные клинические рекомендации по кардиоонкологии [23]. Помимо зарубежных публикаций, в 2021 году был представлено отечественное «Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии», опубликованное Российским кардиологическим журналом [16]. Таким образом, появление значимого количества официальных документов за столь короткий срок вновь подчеркивает актуальность «кардиоонкологии», как самостоятельной и быстроразвивающейся

отрасли клинической медицины. Все насущнее становятся вопросы о необходимости профилактики кардиоваскулотоксических осложнений полихимиотерапии, для чего, на данный момент, созданы протоколы стратификации риска, учитывающие не только исходную сердечно-сосудистую «отягощенность» пациента, но и особенности показанных в том или ином случае групп химиопрепаратов. Дальнейшее изучение специфики химиопрепаратов и их комбинаций на систему кровообращения, несомненно позволит в перспективе развивать персонализированную кардиопротективную терапию и уменьшить воздействие таргетных и цитостатических средств, увеличив как эффективность непосредственного специфического лечения, так и улучшив качество жизни коморбидных пациентов онкологического профиля.

## **1.2 Основные критерии кардиотоксичности химиопрепаратов**

Несмотря на то, что такая отрасль клинической медицины, как «кардиоонкология» появилась относительно недавно, в настоящий момент достаточно хорошо изучены основные патогенетические механизмы и клинические проявления большого количества препаратов, используемых врачами-онкологами в рутинной практике. На настоящем этапе изучения вопроса повреждения миокарда в рамках ХТ, выделяют два «классических» варианта кардиотоксичности, в зависимости от вызвавшего его агента. I тип развивается при использовании препарата с необратимым механизмом действия, оказывающим прямое повреждающее дозозависимое влияние на кардиомиоцит (КМиЦ) за счет процессов некроза, ферроптоза, апоптоза. Основными представителями лекарственных средств с таким механизмом воздействия на КМиЦ являются широко используемые для лечения солидных и онкогематологических опухолей препараты – антрациклиновые антибиотики (доксорубицин, митоксантрон) [26, 27, 32]. II тип кардиотоксичности опосредуется воздействием препаратов на белковые и митохондриальные структуры КМиЦ, являясь обратимыми и не оказывающими дозозависимого эффекта. Таким механизмом повреждения сердца обладает,

например, трастузумаб – моноклональное антитело к внеклеточному домену белка-рецептора 2 эпидермального роста человека (HER2), используемое в лечении рака молочной железы [76, 114].

В настоящее время, в зависимости от времени клинической манифестации проявлений патологических эффектов ХТ на ССС, выделяют следующие формы кардиоваскулотоксичности:

- острая форма – проявляется во время проведения химиотерапевтического лечения или через 2 недели после его завершения;
- ранняя хроническая – развивается в течение 1 года после завершения терапии химиопрепаратами;
- поздняя хроническая – дебютирует в срок более 1 года после завершения лечения онкологического заболевания [16, 30].

На современном этапе, относительно первого согласительного документа по кардиоонкологии, критерии кардиотоксического действия химиопрепаратов были пересмотрены (Таблица 1.1). Новым в понимании кардиотоксичности химиопрепаратов стало разделение данного понятия на симптоматический и асимптоматический варианты, каждый из которых имеет свою градацию по степеням тяжести с соответствующими клиническими, инструментальными и лабораторными критериями.

Таблица 1.1 – Определение кардиотоксичности (кардиальной дисфункции), ассоциированной с терапией рака

Симптоматическая кардиотоксичность	Очень тяжелая	СН, требующая инотропной поддержки, использования искусственного аппарата кровообращения (ИК) или рассмотрения вопроса о проведении трансплантации
	Тяжелая	Госпитализация с признаками СН
	Умеренная	Необходимость интенсификации терапии СН, в том числе диуретиками, на амбулаторном этапе
	Легкая	Слабовыраженные симптомы СН, не требующие усиления терапии
Асимптоматическая кардиотоксичность	Тяжелая	Вновь возникшее снижение ФВ ЛЖ < 40%

Продолжение Таблицы 1.1

	Умеренная	Впервые зарегистрированное снижение ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ от исходных значений; Впервые зарегистрированное снижение ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ , но не меньше значений 40-49% и снижение GLS на 15% от исходного уровня ИЛИ впервые возникшее повышение уровня кардиальных биомаркеров*
	Легкая	ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ И новое относительное снижение GLS на 15% от исходного уровня И/ИЛИ новое повышение сердечных биомаркеров
Примечание: * cTnI/cTnT > 99 перцентилей, BNP $\geq 35$ пг/мл, NT-proBNP $\geq 125$ пг/мл или новое значительное превышение референсных значений по сравнению с определенным исходным уровнем биомаркера.		

Однако при детальном разборе современного понятия кардиоваскулотоксичности, становится очевидным, что кардиотоксическое действие противоопухолевых средств расценивается только в рамках прямого воздействия на миокард, тогда как большое количество препаратов, используемых в современной онкологии, обладает васкулотоксическим эффектом, имеющим немаловажное значение, как самостоятельное явление, так и в роли механизма, усугубляющего кардиотоксичность. Значимой проблемой в данном контексте является отсутствие доказанных способов диагностики влияния ХТ на сосудистое русло, как среди инструментальных, так и среди лабораторных методов исследования [4].

Таким образом, учитывая все вышеизложенное, актуальность дальнейшего развития «кардиоонкологии» не вызывает сомнений. С целью принятия своевременных превентивных мер и снижения побочных эффектов терапии рака на ССС, специалистами в данной области были предложены рекомендации для исходной стратификации КО-риска. Основные общие рекомендации включают в себя следующие позиции: всем пациентам с раком рекомендуется стратификация риска сердечно-сосудистой токсичности перед началом потенциально кардиотоксичной противоопухолевой терапии (уровень доказательности IV);

рекомендуется чтобы пациенты, отнесенные к категории с низким риском сердечно-сосудистой токсичности, без промедления приступали к противоопухолевой терапии (уровень доказательности IC); для пациентов с умеренным риском ССО может быть рассмотрено направление к кардиологу (уровень доказательности IIbC), тогда как лицам с высоким и очень высоким риском ССО необходима консультация кардиолога до начала лечения (уровень доказательности IC); рекомендуется обсудить соотношение риска и пользы кардиотоксического противоопухолевого лечения у пациентов с высоким и очень высоким риском в рамках мультидисциплинарного подхода до начала лечения (уровень доказательности IC); направление к кардиологу рекомендуется пациентам с раком и уже существующими ССЗ или аномалиями, выявленными при исходной оценке риска сердечно-сосудистой токсичности, которым требуется потенциально кардиотоксичная противоопухолевая терапия (уровень доказательности IC).

Исходя из рекомендаций ECS, становится очевидной необходимость консультации кардиологом/кардиоонкологом пациентов онкологического профиля с умеренным, высоким и очень высоким КО-риском для определения исходного СС-статуса, стратегии мониторинга и назначения профилактической кардиопротективной терапии.

### **1.3 Эпидемиология множественной миеломы**

Согласно актуальным данным Всемирной Организации Здравоохранения, злокачественные новообразования продолжают занимать одну из ведущих позиций в структуре заболеваемости и смертности во всем мире, уступая лишь патологии сердечно-сосудистой системы (ССС). Статистические данные Глобальной онкологической обсерватории (GLOBOCAN) свидетельствуют о том, что в 2020 году впервые было установлено 176 тыс. новых случаев множественной миеломы (ММ), тогда как данное онкогематологическое заболевание стало непосредственной причиной смерти в 117 тыс. случаев [54]. Неуклонность роста распространенности ММ не вызывает сомнений: показатель заболеваемости

увеличился на 143% с 1973 года [105], а глобальная смертность возросла на 94% с 1990 по 2016 год [53]. Наиболее часто данное заболевание встречается в развитых странах, с наибольшей распространенностью в США, Западной Европе и Австралии, и реже всего встречается в Китае и Японии [106].

ММ – новообразование пожилых людей, средний возраст клинической манифестации – 65-70 лет [31]. Так, в Швеции средний возраст манифестации заболевания составляет 71 год (среди мужчин – 70 лет, среди женщин – 73 года), в Великобритании к моменту установки диагноза большинство пациентов достигают возраста 72 лет [50, 87]. Такая эпидемиологическая особенность объясняется сложностью патогенеза возникновения ММ, в основе которого лежит многолетний процесс накопления мутаций в опухолевом клоне ПК и постепенная клиническая прогрессия от развития моноклональной гаммапатии неясного значения до симптоматической ММ [51, 82]. Однако по некоторым данным, эту патологию все чаще диагностируют и у лиц в возрасте моложе 65 лет [31].

По данным мировой статистики, среди заболевших ММ, больше лиц мужского пола, что может быть обосновано большей распространенностью вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем) и более высокими показателями ожирения среди мужчин, нежели среди женщин [53].

Согласно эпидемиологическим исследованиям ведущих онкологических центров Российской Федерации (РФ), заболеваемость ММ, независимо от возраста, на 2020 год составила 2,64 случая на 100 тыс. населения, достигая пика в возрастной группе от 70 до 74 лет (10,94 случаев на 100 тыс. населения). Следует отметить, что в группе лиц в возрасте 50-54 лет значение данного показателя составило 3,21/100 тыс. населения. Вышеприведенные показатели полностью соответствуют мировой статистике. Обращает на себя внимание тот факт, что на территории РФ, по данным Российского Центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, среди пациентов с впервые установленным диагнозом несколько преобладают женщины (2,76 и 2,5 случаев на 100 тыс. населения среди женщин и мужчин, соответственно) [6].

Несмотря на высокие показатели смертности среди пациентов с ММ невозможность полного излечения, показатели выживаемости данной когорты пациентов за последние 30 лет значительно улучшились. Благодаря введению в клиническую практику новых, в том числе таргетных, групп противоопухолевых препаратов, методик трансплантации стволовых гемопоэтических клеток, медиана выживаемости пациентов с симптоматической ММ увеличилась на 15-20 лет с момента установки онкогематологического заболевания [98]. Однако в связи с увеличением продолжительности жизни пациентов с данной нозологией, очевидным становится возникновение осложнений со стороны других органов и систем, вызванных непосредственным действием химиопрепаратов. Таким образом, развитие различных побочных эффектов противоопухолевых препаратов подчеркивает актуальность исследуемой темы.

#### **1.4 Патофизиологические особенности влияния ММ на сердечно-сосудистую систему**

Помимо того факта, что ММ является заболеванием лиц старшей возрастной группы, как правило, имеющих на момент дебютирования онкогематологического заболевания не только факторы риска (ФР) развития ССЗ, но и зачастую доказанную СС-патологию, нельзя отрицать и непосредственного воздействия парапротеинемического гемобластоза на сердечно-сосудистую систему. ММ может влиять на миокард и сосудистую стенку прямыми и опосредованными механизмами. Прямое воздействие обусловлено возможным отложением в интерстиции миокарда легких и/или тяжелых цепей иммуноглобулинов, а иногда и полной молекулы патологического М-протеина или фибриллярного гликопротеида амилоида [61]. Опосредованными механизмами влияния на ССС являются непосредственно патофизиологические механизмы, лежащие в основе клинических проявлений гемобластоза: CRAB-синдром (С-гиперкальциемия, R – миеломная нефропатия, А – анемия, В – остеодеструкция), гипервискозный синдром, электролитные нарушения (Рисунок 1.1).

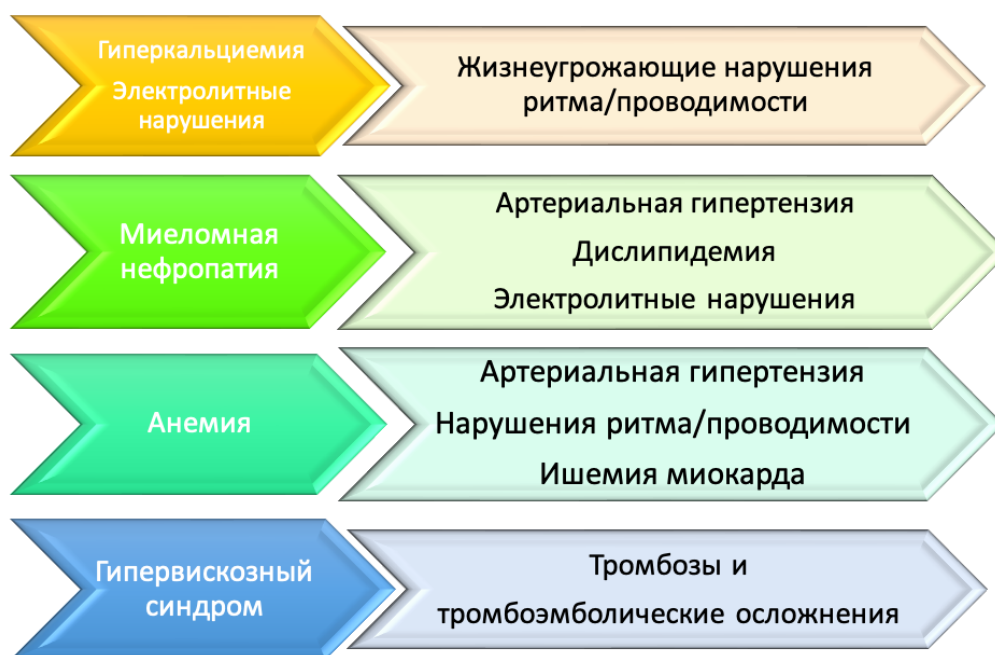


Рисунок 1.1 – Опосредованные механизмы воздействия симптоматической ММ на ССС

На данный момент, широко известно, что хроническое системное воспаление играет значимую роль в патогенезе СС-заболеваний, тогда как для ММ, этиологической особенностью которой является длительная антигенная стимуляция, происходит значительное увеличение продукции провоспалительных цитокинов. Существуют исследования, доказывающие, что патологические ПК активно продуцируют большое количество ИЛ-1 $\beta$ , который, в свою очередь приводит к гиперпродукции ИЛ-6. Последний из перечисленных продуцируется не только ПК, но и клетками микроокружения в костном мозге (КМ), поддерживая деление и активность патологического клона плазмочитов [46, 62]. Таким образом, учитывая повышенное содержание провоспалительных цитокинов у пациентов с ММ, следует предположить, что эта особенность так же имеет важное значение в рамках воздействия ММ на ССС.



## **1.5 Роль хронического малоинтенсивного системного воспаления в патогенезе развития и течения сердечно-сосудистых заболеваний**

Согласно статистическим прогнозам, с учетом высокого уровня развития медицинской помощи, предполагается превалирование среди населения лиц, достигших пожилого возраста. С учетом того, что патология ССС является лидирующей в структуре мировой заболеваемости и смертности, интерес к патогенезу и новым точкам приложения для эффективной терапии кардиоваскулярной патологии не теряет своей актуальности. Активно обсуждается явление «сосудистого старения», тесно связанного с возрастом пациентов. Основными механизмами его развития принято считать оксидативный стресс и хроническое малоинтенсивное воспаление [83]. Наиболее очевидной роль хронического системного воспаления стала после публикации исследований колебаний уровня АД у пациентов с такими аутоиммунными заболеваниями, как системная красная волчанка, псориаз и ревматоидный артрит. Доказано, что уровень систолического АД значительно снижался при проведении терапии основного заболевания цитостатиками [118]. Больше всего на современном этапе изучено влияние хронического малоинтенсивного воспаления в патогенезе развития атеросклероза сосудов. Помимо хорошо известной причины атеросклеротического поражения сосудов – гиперхолестеринемии, несомненно, имеет значение влияние цитокинов на целостность и функцию сосудистой стенки. Основными клетками, инициирующими накопление проатерогенных липопротеидов, являются «пенистые» клетки. В современных исследованиях описана гиперпродукция макрофагами провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF, постоянно циркулирующих в кровотоке. При этом, не стоит забывать, что сосудистая эндотелий – это пара-, эндо- и аутокринный орган, являющийся одним из основных звеньев в регуляции сосудистого гомеостаза за счет монооксида азота (NO), вызывающего вазодилатацию [69]. Синтез NO осуществляется с помощью эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), которая легко ингибируется при воздействии провоспалительных цитокинов. Этот факт также подтверждается

большим количеством исследований у пациентов с ожирением [19]. При повышении уровня провоспалительных цитокинов. Постоянно поддерживающееся системное воспаление приводит к ремоделированию стенки не только сосудов крупного калибра, но и микроциркуляторного русла. Все вышеописанные механизмы являются следствием эндотелиальной дисфункции и способствуют увеличению ригидности стенок сосудов [119].

В исследование CANTOS было показано, что использование препаратов гуманизованного антитела к IL-1 $\beta$  (канакинумаб) значительно снижает риск сердечно-сосудистых осложнений и смертность пациентов с «остаточным воспалительным риском» (ИМ в анамнезе и hsCRP > 2 мг/л), не снижая концентрации ЛПНП, что также доказывает роль провоспалительных цитокинов в атерогенезе [36].

Помимо вышеупомянутого исследования, в доказательство тезиса о влиянии хронического вялотекущего системного воспаления на кардиоваскулярную систему, целесообразно упомянуть и такое масштабное исследование, как LoDoCo2, в которое было включено 5522 пациента: 16% из них без ОКС в анамнезе, 27% – с недавно перенесенным ОКС (давностью 6-24 мес.), 29% с давностью ОКС в течении 2-7 лет и еще 29% пациентов, ОКС у которых имел место более 7 лет назад. После рандомизации, исследуемая группа получала 0,5 мг колхицина в сутки против плацебо в группе контроля. За конечную контрольную точку были взяты совокупность кардиоваскулярной смерти, спонтанного инфаркта миокарда, ОНМК по ишемическому типу или коронарная реваскуляризация, вызванная ишемией. После 29 месяцев наблюдения, стало очевидно, что колхицин достоверно снизил первичную конечную точку по сравнению с контрольной группой (ОР 0,69, 95% ДИ 0,57–0,83;  $p < 0,001$ ) без значительных побочных эффектов [64].

## 1.6 Основные химиотерапевтические препараты, используемые в первой линии лечения множественной миеломы и механизмы их противоопухолевого действия

Несмотря на то, что ММ по сей день является неизлечимым заболеванием, выживаемость и продолжительность жизни пациентов значительно улучшилась. Это напрямую связано с внедрением в клиническую практику гематологов новых групп препаратов и методов лечения. Согласно современным европейским и российским клиническим рекомендациям, вариант терапии гематологического заболевания напрямую зависит от возраста и общесоматического статуса пациента. Лица в возрасте < 65 лет, имеющие ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) < 3 баллов являются кандидатами на проведение высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией стволовыми гемопоэтическими клетками (ауто-ТГСК). Пациентам, не соответствующим вышеперечисленным критериям, проводят курсы ХТ: различные комбинации таргетированных препаратов из группы ингибиторов протеасом (ИП) и/или иммуномодуляторами в сочетании с «классическими» цитостатиками и глюкокортикостероидами (ГКС) (Таблица 1.2).

Таблица 1.2 – Комбинации препаратов первой линии, применяемые у пациентов с впервые установленным диагнозом ММ, не являющихся кандидатами на ауто-ТГСК [9]

Группа препаратов с таргетным механизмом действия	Применяемые курсы ХТ
Ингибиторы протеасом (ИП)	VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) VMP (бортезомиб, мелфолан, преднизолон) VD (бортезомиб, дексаметазон)
Иммуномодуляторы	RD (леналидомид, дексаметазон) MPR (мелфолан, преднизолон, леналидомид)
Сочетание таргетных препаратов	VRd (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон)

*Ингибиторы протеасом*

ПК, являющиеся основным субстратом ММ, это В-лимфоциты в терминальной стадии своей дифференцировки. Их основной функцией является синтез разнонаправленных иммуноглобулинов, составляющих основу гуморального иммунитета организма. В норме количество этих клеток в костном мозге незначительно, однако каждая ПК может синтезировать до нескольких тысяч иммуноглобулинов в минуту. При длительной антигенной стимуляции, вследствие большой нагрузки на транскрипционную и трансляционную систему генетического аппарата ПК, в хромосомном аппарате возникают цитогенетические поломки – изначально чаще развиваются трисомии и транслокации в генах тяжелых цепей иммуноглобулинов (IgH) [97]. Эти изменения приводят к возникновению патологического клона ПК, бесконтрольно синтезирующих моноклональный иммуноглобулин – М-градиент. Секреция моноклонального парапротеина является одним из важнейших патофизиологических механизмов ММ.

Процесс внутриклеточной утилизации белков как в нормальных, так и в патологических ПК происходит с помощью убиквитин-протеасомной системы (УПС) [25]. В норме, утилизируемые белки связываются с убиквитином посредством специфических ферментов: фермента, активирующего убиквитин (E1), фермента, конъюгирующего убиквитин (E2) и лигазы убиквитина (E3). После процесса убиквитирования, меченные белки распознаются комплексом протеасомы 26S, которая разрезает их на мелкие пептиды. Протеасома 26S, в свою очередь, состоит из 2-х компонентов: каталитического ядра – протеасома 20S и регуляторного элемента – 19S. Протеасома 20S образована циркулярными субъединицами, формирующими цилиндрическую структуру. В ней выделяют 3 основных домена:  $\beta 1$  обладает каспазной активностью,  $\beta 2$  – трипсиноподобной активностью,  $\beta 5$  субъединица – химотрипсиноподобной активностью. Задачей протеасомы 19S является распознавание убиквитированных белков, их связывание и нарушение структуры, после чего происходит перемещение белка в цилиндрическое пространство протеасомы 20S [104]. По такому механизму

разрушается 80-90% внутриклеточных белков. Данная система утилизации белков существует во всех эукариотических клетках, но в связи с высокой скоростью синтеза белков-иммуноглобулинов, плазматические клетки ММ особенно чувствительны к любому нарушению активности протеасомы. Ингибирование этой клеточной органеллы, в том числе препаратами из группы ИП, приводит к внутриклеточному накоплению нефункциональных белков, запуску апоптоза по механизму оксидативного стресса (Рисунок 1.2) [120].

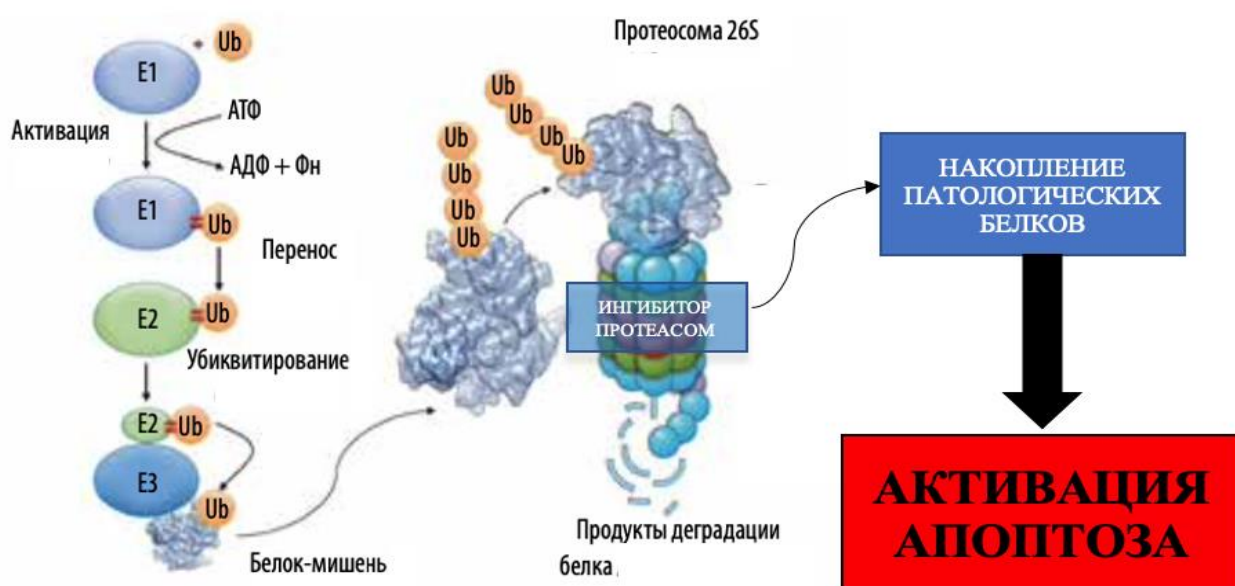


Рисунок 1.2 – Основной механизм противоопухолевого действия ингибиторов протеасом в плазматических клетках, адаптировано из Семочкин С.В. [14]

Второй неотъемлемой функцией протеасомы является регуляция концентрации транскрипционного фактора NF-κB (nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B-cells), посредством которого происходит координирование клеточного апоптоза, экспрессии генов иммунного ответа. Основной задачей протеасомы 26S в данном механизме является утилизация ингибитора ИκB. Таким образом, при «выключении» протеасомы из процесса жизнедеятельности клетки, уровень ингибитора ИκB значительно возрастает, приводя к прекращению активности NF-κB и выключению одного из антиапоптотических механизмов клетки [47]. К

тому же, патологические ПК имеют более высокий уровень протеасомной активности по сравнению с нормальными клетками.

На основании всего вышеизложенного, стало очевидным, что УПС – важная терапевтическая мишень, а препараты, ингибирующие протеасому, могут стать эффективными агентами в лечении такого заболевания, как ММ. Именно поэтому в 2003 году Управлением по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США, для лечения резистентной/рефрактерной ММ был одобрен препарат первой генерации – бортезомиб, обратимо связывающийся с 26S субъединицей протеасомы. После публикации результатов крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ), таких как APEX, SUMMIT, CREST, этот препарат стали успешно применять в первой линии терапии, сочетая с мелфаланом и дексаметазоном (VMP) [49]. Однако ввиду патогенетических особенностей изучаемой нозологии, патологические ПК приобретают резистентность к проводимой терапии. К тому же, бортезомиб не лишен побочных эффектов, самым часто развивающимся из которых является периферическая полиневропатия. Эти обстоятельства стали поводом для поиска альтернативных препаратов.

#### *Иммуномодуляторы*

Другой группой таргетных препаратов, используемых терапии ММ у лиц, не являющихся кандидатами на ауто-ТГСК, являются иммуномодуляторы. Основным представителем данной группы лекарственных средств, используемых в первой линии, является леналидомид. Основным кардиоваскулотоксическим воздействием этой группы препаратов являются тромбоемболические осложнения. Патогенез данного явления на современном этапе изучен плохо. Однако есть данные, что препараты данной группы способствуют снижению уровня растворимого тромбомодулина – белка, являющегося мощным индуктором естественной антикоагулянтной системы организма (система протеина С) [88].

Особенностью действия данной группы препаратов является наличие как прямого цитотоксического действия (за счет ингибирования сигнальной молекулы NF- $\kappa$ B), так и опосредованных механизмов (взаимодействие с костномозговым микроокружением, иммуномодулирующий эффект) [15, 60]. Интерес вызывает

изменение соотношений про- и противовоспалительных цитокинов на фоне использования иммуномодуляторов, так как одним из непрямых механизмов действия является угнетение продукции провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли –  $\beta$  (TNF- $\beta$ ), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ИЛ-6, ИЛ-10), которые активно продуцируются при ММ, и доказано играют роль в развитии заболеваний ССС [78]. Так, на данном этапе известно, что ИЛ-6, который продуцируется моноцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками, активируя классический путь через свой рецептор на поверхности этих клеток, способствует развитию атеротромбоза [99].

### **1.7 Кардиоваскулотоксические эффекты препаратов, используемых для лечения ММ в первой линии терапии**

#### *Ингибиторы протеасом*

Основным препаратом, используемым для лечения первичной ММ у пациентов, не являющихся кандидатами на ВДХТ с последующей ауто-ТГСК на протяжении нескольких десятилетий, является бортезомиб. Он представляет собой ИП, обратимо связывающийся с  $\beta 5$  субъединицей протеасомы. Подобно действию на протеасому ПК, препараты этой группы влияют на КМЦ и эндотелиоциты. Так, в КМЦ ингибирование УПС приводит к нарушению утилизации белков саркомера и накоплению убиквитинированных белков в цитоплазме. Подлежащие утилизации протеины связываются друг с другом, образуя белковые агрегаты, токсичные для клетки. Увеличиваясь в размерах, конгломераты создают нерастворимые «тельца-включения», что приводит к митохондриальной дисфункции, стрессу эндоплазматического ретикулума (ЭПР) и запуску механизма апоптоза [113, 117].

Также ИП могут активировать сигнальные каскады в клетках миокарда, запуская процессы его патологической гипертрофии. Это становится возможным вследствие влияния препаратов на сигнальный путь NF- $\kappa$ B. В клетках миеломы, ингибирование молекул, участвующих в этом каскаде, приводит к запуску апоптоза, так как для В-клеток характерен канонический путь активации

сигнального пути. Для КМЦ и эндотелиоцитов характерен иной, неканонический путь активирования пути NF- $\kappa$ B. В настоящий момент, хорошо известна роль активации ядерного транскрипционного фактора в развитии ССЗ. В некоторых исследованиях на животных было показано, что использование бортезомиба в больших дозах приводит к дисфункции миокарда с гипертрофией КМЦ, их вакуолизацией и последующему их фиброзированию [92, 94].

Доказано, что помимо прямого воздействия на миокард, ИП способны вызывать дисфункцию эндотелия. Это объясняется чрезмерной активацией eNOS в клетках гладкой мускулатуры сосудов и, как следствие, образованию большого количества активных форм кислорода (АФК), запуску оксидативного стресса. АФК, в свою очередь поддерживают процессы системного воспаления, играющего одну из ключевых ролей в развитии ССЗ [108]. Наиболее характерными осложнениями со стороны ССС при проведении ИП-содержащей терапии являются развитие АГ (встречается в более чем 5% случаев), венозного тромбоза (при сочетании с иммуномодуляторами, частота встречаемости > 5%), сердечной недостаточности (СН) и дисфункция ЛЖ (возникают нечасто – от 1% до 5% случаев) [16].

В современной литературе также имеются данные о негативном влиянии бортезомиб-содержащих курсов ХТ на показатели липидного спектра. В пилотном исследовании было показано, что уровень общего холестерина (ОХ) и липопротеидов низкой плотности статистически значимо увеличивался после 3-х курсов химиотерапевтического лечения, вне зависимости от приема гиполипидемической терапии [3]. Патогенез данного явления может иметь несколько объяснений: возможно изменение липидограммы связаны с использованием высоких доз ГКС, оказывающих проатерогенное действие [2]. Другим возможным механизмом является увеличение концентрации таких проатерогенных цитокинов, как ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, секреция которых нарушена при ММ в результате инфильтрации КМ патологическим клоном ПК [102].



### *Иммуномодуляторы*

Наиболее часто встречающимся при использовании иммуномодуляторов осложнением со стороны ССС является развитие артериальных и/или венозных тромбозов. Возникновение подобных осложнений представляется многофакторным процессом. Как известно, патогенез ММ напрямую связан с развитием тромбозов. Описано большое количество противоречивых исследований, в которых оценивается роль использования иммуномодуляторов в патогенезе тромбозов [69]. Основными механизмами реализации кардиоваскулотоксических эффектов леналидомида являются прямое повреждение эндотелия сосудов за счет активации провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-10. Данные изменения запускают классический каскад коагуляции: высвобождение тканевого фактора, увеличение концентрации в сыворотке крови фактора фон Виллебранда, как следствие – повышение агрегационной способности тромбоцитов [16]. Существует также мнение, что иммуномодуляторы уменьшают концентрацию тромбомодулина в сыворотке пациентов с ММ, что приводит к снижению активности такого мощного естественного антикоагулянта, как протеин С [88].

В литературе так же описаны единичные случаи развития брадикардии на фоне проведения курсов ХТ с включением иммуномодулирующих средств. Однако патогенетический механизм их развития до конца не известен и требует дальнейшего тщательного изучения [16].

### *«Классические» цитостатики*

В лечении ММ у пациентов, не являющихся кандидатами на ауто-ТГСК, в качестве первой линии используются комбинации таргетных и цитостатических химиопрепаратов. Наиболее часто в клинической практике используют лекарственные средства из группы алкилирующих агентов, такие как циклофосфамид и мелфолан. Алкилирующие препараты оказывают токсическое действие как на КМЦ, так и на эндотелиоциты. Воздействия на КМЦ основано на повреждении саркоплазматического ретикулума, лизосомы, ухудшая процессы регуляции внутриклеточного кальция и приводя к запуску апоптоза и фиброза.

Сообщается, что клинические проявления кардиотоксического действия препаратов чаще всего манифестировали через 2 недели после завершения терапии. [16]. К тому же, воздействие активных метаболитов циклофосфида на эндотелиальные клетки приводит к развитию миоперикардита, некроза миокарда и развития легочной гипертензии [33].

### **1.8 Методы диагностики кардиотоксичности противоопухолевой терапии**

Ввиду роста количества пациентов, которые излечились от онкологического заболевания или вошли в стойкую ремиссию благодаря проведенной ХТ, одними из ведущих проблем, ухудшающих качество их жизни, а зачастую являющихся причиной смертности, стали постхимиотерапевтические СС-осложнения. Нередко подобные побочные эффекты возникают непосредственно и во время проведения ХТ. Это может привести, как минимум, к снижению эффективности противоопухолевого лечения, ввиду прекращения специфической терапии или редукции доз цитостатиков, а в худшем случае явиться непосредственной причиной летального исхода. В настоящее время основным и грозным проявлением кардиотоксического действия ХТ считается дисфункция миокарда и ХСН.

Согласно современным представлениям, кардиотоксическое действие ХТ принято подразделять на симптоматическое и асимптоматическое, в зависимости от наличия/отсутствия клинической картины СН и степени ее выраженности. Инструментальные и лабораторные методы исследования играют ключевую роль в лишь в диагностике асимптоматической кардиоваскулотоксичности и подразделяются по степени тяжести. Так, проявления считаются тяжелыми при впервые зарегистрированном снижении ФВ ЛЖ < 40%; умеренным повреждением принято считать снижение ФВ ЛЖ  $\geq 10\%$  от исходных значений de novo (при этом основной показатель систолической функции ЛЖ не должен быть меньше 40-49%) в сочетании со снижением GLS по результатам Speckle-tracking Эхо-КГ на 15% от исходного уровня или впервые возникшим повышением уровня кардиальных

биомаркеров. При определении вышеупомянутых изменений показателя GLS в сочетании с изменениями концентрации маркеров кардиотоксичности или по отдельности каждого (при условии, что ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ ) – влияние противоопухолевой терапии оценивается, как легкое. Однако, основным условием, позволяющим констатировать СС-осложнения в рамках кардиотоксичности, считается отсутствие других причин ухудшения сократительной функции миокарда. Но подобные проявления СН, обычно, вызваны уже значимым повреждением сердечной мышцы при отсутствии компенсаторных резервов. Влияние ХТ на миокард и эндотелий сосудов может быть разнообразным, а ранние признаки кардиотоксичности, зачастую, бессимптомны. Поэтому разработка новых методов инструментальной диагностики и определение четких лабораторных критериев влияния химиопрепаратов на миокард представляется особенно актуальным.

### **1.8.1 Инструментальные методы диагностики**

Стандартная ЭКГ в 12 отведениях является обязательным и легкодоступным методом диагностики. Данный метод должен проводиться всем пациентам, как исходно, до начала проведения специфической терапии онкологического заболевания, так и на протяжении всего химиотерапевтического лечения (класс рекомендаций IC). Благодаря ЭКГ можно определить изменение размеров камер сердца, появление нарушений ритма/проводимости или развитие ишемических изменений, динамику интервала QT на фоне полихимиотерапевтического лечения.

Однако оценка кардиотоксичности невозможна без методов визуализации, как на момент установки онкологического заболевания, так и во время проведения лечения, так как зачастую на фоне ХТ развивается субклиническое ремоделирование миокарда, не сопровождающиеся выраженной клинической картиной. Основным методом оценки структурных и функциональных изменений сердца, согласно современным клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) и согласованному мнению российских экспертов по

лечении кардиотоксичности химиопрепаратов, является трехмерная Эхо-КГ. При наличии технического оснащения, целесообразно проведение speckle-tracking Эхо-КГ – метода, основанного на определении движения амплитуд специальных маркеров – пятнистых структур в миокарде. Эти точки случайным образом распределены в миокарде, а расстояние между ними, возникающее во время систолы, называется деформацией. С учетом наличия в миокарде трех основных мышечных слоев – внутреннего продольного, среднего циркулярного и наружного косоуго, с помощью этого метода можно оценить продольную, циркулярную и радиальную сократительную способность миокарда (деформацию). Наибольшую диагностическую значимость в определении субклинических изменений миокарда при ХТ имеет определение глобальной продольной деформации (Global longitudinal strain – GLS), который является одним из основных критериев кардиотоксичности проводимой ХТ [23, 16]. Данное исследование проводится всем пациентам, которым показано выполнение Эхо-КГ – с умеренным, высоким и очень высоким КО-риском (доказательность IC) до начала лечения рака и в динамике в зависимости от компонентов планируемой ХТ при наличии специальных УЗ-установок и обученного персонала.

Следует подчеркнуть, что с целью визуализации сердца могут так же использоваться магнитно-резонансная томография (МРТ). По своим возможностям, оно не уступает speckle-tracking Эхо-КГ, но используется значительно реже ввиду высокой стоимости исследования [44].

Мультиспиральная компьютерная томография сердца (МСКТ) так же является высокочувствительным методом оценки ремоделирования сердца. В дополнение, с помощью этого метода можно оценить состояние коронарных артерий. Однако несомненным недостатком данного метода исследования является необходимость введения контрастного препарата и дополнительная лучевая нагрузка на пациента [16]. К тому же, следует отметить, что наличие ММ является одним из относительных противопоказаний к проведению исследований с внутривенным контрастированием.

Таким образом, опираясь на все вышеизложенные факты, становится очевидным, что трехмерная Эхо-КГ и speckle-tracking Эхо-КГ являются «золотым стандартом» в диагностике кардиотоксичности среди инструментальных методов исследования.

### 1.8.2 Лабораторные методы диагностики

#### *Доказанные маркеры кардиотоксичности противоопухолевой ХТ*

**Высокочувствительный тропонин I** (high sensitive cardiac troponin I – hsTnI). Согласно современным клиническим рекомендациям ESC, а также согласованному мнению экспертов кардиоонкологии в РФ, помимо методов визуализации для определения ранней кардиотоксичности необходимо определять уровень сердечных тропонинов. Наиболее часто используется оценка уровня тропонина I (cardiac troponin I – cTnI). Доказано, что он является ранним показателем кардиотоксического действия ХТ, индикатором выраженного повреждения миокарда ЛЖ и преддиктором неблагоприятного прогноза развития кардиоваскулотоксических осложнений, особенно при повышении его уровня до начала терапии онкологического заболевания [29]. На данный момент принято считать, что основным клиническим проявлением кардиотоксического действия химиопрепаратов является развитие симптомов ХСН, сопровождающееся снижением ФВ ЛЖ. Однако, по результатам проведенного в 2020 году группой ученых под руководством Michel L. мета-анализа (n=5204, пациенты, прошедшие ХТ по поводу солидных новообразований, онкогематологических патологий) было показано, что повышение уровня cTnI было выявлено у 22,4% больных, тогда как на основании снижения ФВ ЛЖ и выявления дисфункциональных расстройств миокарда о наличии кардиотоксических осложнениях можно было говорить у 17,0% пациентов. Таким образом, среди 100 пациентов, получавших терапию таргетными и классическими цитостатическими препаратами, лишь у 31 человека отмечались признаки дисфункции миокарда по результатам Эхо-КГ, тогда как повышение уровня cTnI отмечено у 69 пациентов, вне зависимости от того,

проводилось ли исследование высокочувствительного сТnI [116]. Также в этом исследовании было продемонстрировано, что у пациентов, имеющих уровень hsTnI ниже порогового значения на фоне терапии онкологической патологии, имели очень низкий риск развития дисфункциональных изменений миокарда ЛЖ.

По данным исследования, проведенным Cardinale D. и соавторами было выявлено, что среди 703 пациенток с раком молочной железы, прошедших курсы с использованием высоких доз антрациклинов, у 30% выявлено периодическое повышение уровня сТnI, что было достоверно ( $p < 0,001$ ) ассоциировано с возникновением у них различных осложнений со стороны ССС в течении более чем 3-х летнего наблюдения [39].

Представляются значимыми и механизмы непосредственного влияния ММ на миокард в отношении динамики кардиоспецифических ферментов. В современных научных источниках представлено небольшое количество клинических случаев, описывающих повышение уровня сТnI еще до начала терапии данного парапротеинемического гемобластоза. Наибольшее количество источников объясняют данное повышение ассоциацией с наличием у пациентов с ММ осложнения в виде амилоидоза сердца [45]. Таким образом, с учетом того, что лечение амилоидного поражения сердца так же включает использование курсов ХТ, рекомендованных для лечения миеломной болезни, динамика данного показателя представляет особый интерес.

**N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)** – второй маркер, используемый для оценки кардиотоксичности у пациентов с онкологическими заболеваниями. Согласно результатам работы Pavo N. и соавт. доказано, что повышение уровня NT-proBNP у пациентов с различными злокачественными новообразованиями высоко ассоциировано со смертностью от всех причин, включая непосредственно опухолевую пролиферацию. Исходя из этих данных, авторами было предположено, что субклиническая дисфункция миокарда в виде исходно повышенной концентрации биомаркера была тесно связана с показателями смертности от всех причин как до, так и на фоне лечения онкопроцесса [90]. Особое значение уровня NT-proBNP имеет для пациентов с

парапротеинемическими гемобластозами, в частности, для пациентов с ММ. Помимо того, что повышение уровня NT-proBNP может быть косвенным показателем наличия осложнения миеломы (AL-амилоидоз с поражением сердца), имеются данные о том, что данный сывороточный маркер имеет корреляционные связи с уровнем  $\beta$ 2-микроглобулина, который определяет тяжесть онкогематологического процесса [85].

Та же группа исследователей Pavo N. и соавт. провела анализ исходного уровня NT-proBNP у пациентов с ММ без амилоидоза. Включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы: в первую были включены пациенты без кардиального анамнеза, во вторую – пациенты с доказанной СС-патологией. По результатам исследования определено, что уровень изучаемого маркера был повышен у пациентов обеих групп и имел достоверную положительную корреляционную связь не только с уровнем  $\beta$ 2-микроглобулина, но и с уровнем свободных легких цепей в крови и уровнем моноклонального парапротеина (больше IgG-варианта). Таким образом, авторы доказали, что тяжесть онкогематологической патологии определяет степень функционального поражения миокарда [85]. При этом динамика изменений не изучалась, исследование было поперечным.

#### *Предполагаемые маркеры кардиотоксичности противоопухолевой ХТ*

**Высококчувствительный С-реактивный белок** (вчСРБ, high sensitive CRP-hsCRP) – маркер системного воспаления, который в течении последних десятилетий зарекомендовал себя, как показатель, определяющий риск развития сердечно-сосудистой патологии. Роль хронического малоинтенсивного системного воспаления в патогенезе таких заболеваний, как системный атеросклероз и ИБС, хорошо известна и изучена. Доказано, что несколько основных факторов риска ССЗ (курение, гиперлипидемия, СД 2 типа, ожирение) высоко ассоциированы с повышением значения вчСРБ в сыворотке крови, а, следовательно, данный маркер может быть включен в перечень показателей стратификации риска развития заболеваний ССС. Группа исследователей Hanyu O. и соавт. продемонстрировали, что уровень вчСРБ в сыворотке крови у курильщиков на 64,5% выше, чем у

некурильщиков. К тому же, среди курильщиков уровень сывороточного маркера воспаления показал наличие достоверных положительных корреляционных связей с индексом инсулинорезистентности (НОМА-IR) ( $r=0,226$ ,  $p<0,001$ ), индексом массы тела (ИМТ) ( $r=0,396$ ,  $p<0,001$ ), что подчеркивает значимость использования данного маркера для стратификации риска пациентов с ССС [59].

В исследовании ТИМІ (Thrombolysis in Myocardial Infarction), где изучалась эффективность использования различных доз эноксапарина в лечении нестабильной стенокардии, группой исследователей было показано, что повышение уровня вчСРБ менее, чем через 6 часов от появления клинической симптоматики, достоверно ( $p<0,007$ ) коррелировало с большей 14-дневной смертностью. Самой высокой была смертность в группе у пациентов с ранним повышением уровня тропонина Т и СРБ (9,1%), за ними следовала группа с повышенным тропонином Т и вчСРБ (6,1%). Пациенты с отрицательным уровнем тропонина Т и значениями вчСРБ ниже порогового значения, имели достоверно очень низкий риск развития смерти в течении 14 дней (0,36%,  $p=0,0003$ ) [103].

С учетом доказанной прогностической значимости вчСРБ у пациентов с ССЗ, начато активное изучение его значимости в развитии кардиотоксических эффектов ХТ. Значение вчСРБ в развитии кардиоваскулотоксических осложнений у пациентов с ММ на данный момент практически не изучено. Однако в современной литературе имеет место достаточное количество исследований взаимосвязи вчСРБ и установленных критериев кардиотоксичности (по результатам инструментальных методов диагностики) у пациентов с солидными опухолями, в лечении которых были использованы химиопрепараты с хорошо известными механизмами воздействия на миокард. Так, в исследовании Onitilo A.A. и соавт. показана высокая прогностическая значимость уровня вчСРБ в развитии дисфункции миокарда ЛЖ у пациенток с раком молочной железы, прошедших терапию с использованием трастузумаба. Детекция аномального уровня вчСРБ предсказывала снижение ФВЛЖ с чувствительностью 92,9% (95% ДИ 66,1–99,8) и специфичностью 45,7% (95% ДИ 28,8–63,4). Выявлено, что повышение уровня вчСРБ наблюдалось в среднем за 78 дней до определения снижения ФВЛЖ [58].



**Интерлейкин-1 $\beta$**  (ИЛ-1 $\beta$ ) – один из основных провоспалительных интерлейкинов, который вырабатывается в основном клетками врожденного иммунитета (макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, дендритными клетками). Его роль в патологии заболеваний ССС давно известна. Однако на современном этапе, в качестве одного из перспективных маркеров, используемых в кардиоонкологии является ИЛ-6, который патогенетически тесно связан с уровнем ИЛ-1 $\beta$ .

В фундаментальных исследованиях была доказана диагностическая значимость ИЛ-1 в развитии антрациклиновой кардиотоксичности. Так, исследователи Zhu J. и соавт. на экспериментальной модели (мыши) показали, что после введения доксорубина на 7-й день наряду с повреждением кардиомиоцитов (вакуолизация цитоплазмы, дезорганизация миофибрилл), так же значимо повышался уровень ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови животных ( $p < 0,01$ ) и коррелировал с дозировкой введенного цитостатика, со степенью повреждения кардиомиоцитов [70].

Учитывая роль ИЛ-1 $\beta$  в развитии ССЗ и нарушение регуляции его синтеза при ММ, ввиду малоизученности изменений его концентрации в ходе проведения химиотерапии, исследование данного биомаркера представляется перспективным. С помощью комплексной оценки СС-статуса и динамики изменений цитокина у пациентов с миеломной болезнью, можно изучить его значимость как преддиктора развития кардиоваскулотоксических осложнений, и объяснить его значимость в патогенезе развития кардиотоксичности препаратов первой линии химиотерапии.

На основании всех вышеизложенных фактов, становится очевидным, что в связи с ростом доли пожилого населения (лица старше 65 лет), заболеваемость онкопатологией, в том числе и ММ, будет возрастать, что понесет за собой увеличение количества пациентов, нуждающихся в проведении ХТ первой линии. Уже на современном этапе увеличение продолжительности жизни пациентов, переживших онкологию, а также развитие осложнений в процессе лечения злокачественных новообразований, привело к пониманию значимой проблемы в клинической медицине – масштабности кардиотоксического воздействия проводимой химиотерапии. Возрастной ценз, наличие у этих пациентов ФР, а

иногда и доказанных ССЗ, проведение потенциально кардиоваскулотоксических курсов ХТ значительно ухудшает не только качество, но и продолжительность жизни этой когорты пациентов. К тому же, более глубокое понимание патогенетических особенностей парапротеинемических гемобластозов сделало очевидным тот факт, что предпосылки развития ММ возникают задолго до клинической манифестации онкогематологического заболевания. На данный момент гематологами рассматривается вопрос раннего начала лечения плазмоклеточной дискразии. Таким образом, проведение потенциально кардиотоксичной ХТ возможно у пациентов средней возрастной группы, а соответственно это может привести к «омоложению» ятрогенно-индуцированных ССЗ. Таким образом, следует ожидать, что количество пациентов, требующих наблюдения кардиологов/кардиоонкологов, будет прогрессивно возрастать. К тому же, ММ – заболевание, напрямую связанное с нарушением гуморального иммунитета и длительно текущим хроническим воспалением, которое, как известно, играет одну из ключевых ролей в патогенезе ССЗ. Помимо изменений провоспалительного статуса, хорошо изучено и непосредственное воздействие парапротеинемического гемобластога на миокард. Сочетание исходной отягощенности основной когорты больных ММ, особенностей влияния онкогематологической патологии на ССС и наличие доказанных кардиотоксических осложнений препаратов, используемых в ее лечении, способствуют развитию ранних проявлений кардиоваскулотоксичности. Для точной оценки риска возможных кардиоонкологических осложнений, правильного выбора лечения онкологического процесса, а также проведения профилактики ССЗ на фоне лечения онкологического процесса, необходима четкая стратификация риска осложнений. Это ставит перед учеными задачу поиска достоверных, легкодоступных и широкоиспользуемых маркеров (инструментальных и лабораторных) развития и тяжести проявления осложнений со стороны ССС, которые могли бы быть дополнить существующую систему стратификации исходных кардиоонкологических рисков. Вышеизложенная информация подчеркивает актуальность и новизну проведенного исследования, а также его значимость для введения результатов в рутинную клиническую практику.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено на базе гематологического отделения и кардиологического отделения № 1 Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Кафедры Госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Минздрава России (Сеченовский Университет). Протокол исследования был одобрен Локальным Комитетом по этике ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Сеченовский Университет).

### 2.1 Общая характеристика больных, включенных в исследование

В исследование были включены 60 пациентов: в группу ММ – 30 человек с впервые выявленной ММ в период с сентября 2020 по май 2022 гг., в группу ССЗ-30 человек с доказанной патологией ССС (ИБС+АГ без ХСН). Всеми пациентами, включенными в исследование, было подписано добровольное информированное согласие, одобренное Локальным Этическим Комитетом ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

*Критерии включения в исследование пациентов группы ММ:*

- наличие подписанного письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
- мужчины и женщины с впервые выявленной ММ (установка диагноза согласно Клиническим Рекомендациям «Множественная миелома», утв. Минздравом России, 2020 год) не являющиеся кандидатами на ВДХТ с последующей ауто-ТГСК (лица старше 65 лет, либо лица моложе 65 лет, имеющие  $\geq 3$  баллов по шкале ECOG – шкала оценки общего состояния онкологического больного);
- лица от 50 до 75 лет.

*Критерии включения в исследование пациентов группы ССЗ:*

- наличие подписанного письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
- мужчины и женщины в возрасте от 50 до 75 лет, имеющие доказанную патологию сердечно-сосудистой системы (АГ+ИБС) без онкологического анамнеза.

*Критерии невключения пациентов в исследование:*

- пациенты с ММ, являющиеся кандидатами на проведение ВДХТ с последующей ауто-ТГСК (лица моложе 65 лет, не имеющих клинически значимой сопутствующей патологии);
- морфологически верифицированный амилоидоз и/или критерии, позволяющие предполагать наличие амилоидоза (Согласительный документ ЕОК по диагностике и лечению амилоидоза сердца 2021 года, [37]);
- наличие в анамнезе ЗНО, противоопухолевой терапии;
- острые формы ИБС (нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром с/без подъема сегмента ST, инфаркт миокарда в течение 3 месяцев до включения в исследование);
- нарушения ритма сердца и проводимости, требующие имплантации искусственного водителя ритма или кардиовертер-дефибрилятора, постоянная форма фибрилляции/трепетания предсердий;
- острое нарушение мозгового кровообращения (ишемического, геморрагического генеза) в течение 3 месяцев до начала исследования;
- ХСН любого гемодинамического фенотипа;
- хронические обструктивные заболевания легких тяжелого течения (ХОБЛ, БА), хроническое легочное сердце в стадии декомпенсации, ДН;
- тяжелые нарушения функции печени (повышение ГГТ, ЩФ, АСТ, АЛТ, общего билирубина в 3 раза и более по сравнению с референсными значениями), цирроз печени в стадии декомпенсации с нарушением синтетической функции печени;
- выраженное нарушение почечной функции (СКФ при расчете по СКД-ЕPI < 40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);

- СД 1 типа, инсулинопотребный или декомпенсированный СД 2 типа;
- алкоголизм, токсикомания, наркомания;
- психические заболевания, недееспособность;
- низкая комплаентность пациента;
- отсутствие подписанного добровольного согласия;
- участие в другом клиническом исследовании.

*Критерии исключения пациентов из исследования:*

- травма, несчастный случай, повлекшие за собой необходимость смещения сроков ХТ;
- летальный исход в период исследования;
- неэффективность курсов полихимиотерапии первой линии, требующие смены режимов ХТ;
- низкая комплаентность пациента;
- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

При подозрении на парапротеинемический гемобластоз, пациентам проводилось обследование по диагностическому алгоритму, указанному в «Клинических рекомендациях по диагностике и лечению множественной миеломы» Министерства здравоохранения Российской Федерации 2020 г. [9] с целью верификации диагноза и определения варианта заболевания. Диагноз плазмноклеточной (симптоматической) ММ устанавливался при наличии у пациента трех из критериев, представленных в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Основные критерии диагноза симптоматической ММ

Критерий 1	Присутствие в костном мозге $\geq 10$ % клональных плазматических клеток (ПК) или наличие подтвержденной биопсией костной/экстрамедуллярной плазмоцитомы
Критерий 2	Один или нескольких нижеперечисленных симптомов, обусловленных ММ: гиперкальциемия (С): уровень кальция в сыворотке крови $> 2,75$ ммоль/л (11 мг/дл); нарушение функции почек (R): уровень креатинина в сыворотке крови $> 173$ ммоль/л ( $> 2$ мг/дл), клиренс креатинина $< 40$ мл/мин;

## Продолжение Таблицы 2.1

	<p>анемия (А): нормохромная нормоцитарная анемия, с уровнем гемоглобина &lt; 100 г/л (&lt;10 мг/дл) или на 20 г/л (2 мг/дл) меньше нижней границы нормы;</p> <p>1 или более остеолитических очагов, в том числе подтвержденных данными рентгенографии костей, спиральной компьютерной томографии или ПЭТ/КТ (В);</p> <p>количество клональных плазмоцитов в костном мозге &gt; 60%;</p> <p>ненормальное соотношение свободных легких цепей (СЛЦ): <math>\geq 100</math> или <math>\leq 0,01</math>;</p> <p>более одного очага поражения костного мозга, выявленного при магнитно-резонансной томографии костей.</p>
Критерий 3	Другие симптомы: гипервязкость, амилоидоз, частые бактериальные инфекции (> 2 эпизодов в течение 12 мес).

При условии выявления у пациента ММ, проводилось стадирование заболевания согласно международным системам ISS (International Staging System), предложенной в 2014 г. (Таблица 2.2) [72] и В. Durie, S.Salmon (1975 г.) (Таблица 2.3) [107].

Таблица 2.2 – Стадирование ММ по системе ISS

Стадия	Показатели	Медиана ОБ, мес
I	$\beta_2$ – микроглобулин сыворотки < 3,5 мг/л Альбумин $\geq 3,5$ г/дл	62
II	$\beta_2$ – микроглобулин сыворотки < 3,5 мг/л Альбумин < 3,5 г/дл или $\beta_2$ – микроглобулин сыворотки 3,5-5,5 мг/л	44
III	$\beta_2$ – микроглобулин сыворотки $\geq 5,5$ мг/л	29

Таблица 2.3 – Стадирование ММ по системе В. Durie, S.Salmon

Стадия	Признаки	Клеточная масса, $10^{12}/м^2$
I	Совокупность следующих признаков: 1. Уровень гемоглобина > 10 г/дл 2. Нормальный уровень кальция сыворотки 3. Рентгенологически нормальная структура костей или одиночный очаг поражения 4. Низкий уровень М-градиента:	< 0,6 (низкая)

Продолжение Таблицы 2.3

	а) IgG < 50 г/л б) IgA < 30 г/л Белок Бенс-Джонса < 4 г/сут	
II	Показатели, не соответствующие ни I, ни III стадиям	0,6 – 1,2 (средняя)
III	Один или более из следующих признаков: - уровень гемоглобина < 8,5 г/дл - уровень кальция сыворотки крови превышает нормальные значения - множественные поражения костей (> 3 литических очагов) - высокий уровень М-градиента: IgG > 70 г/л IgA > 50 г/л - Белок Бенс-Джонса > 12 г/л	>1,2 (высокая)

Дополнительно определялась подстадия заболевания, критерием которой являлось состояние функции почек:

- А – нормальная (креатинин сыворотки < 170 мкмоль/л или 2 г/дл);
- В – сниженная (креатинин сыворотки  $\geq$  170 мкмоль/л или 2 г/дл).

В исследование были включены пациенты, не имеющие значимых нарушений фильтрационной способности почек (подстадия А).

После верификации диагноза и стадирования заболевания, на основании «Клинических рекомендаций по диагностике и лечению ММ МЗ РФ 2020» [9], а также критериев Международной рабочей группе по ММ (International Myeloma Working Group – IMWG) [71], оценивалась возможность ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. В исследование были включены пациенты, не являющиеся кандидатами на высокоинтенсивное лечение: лица старше 65 лет, либо пациенты моложе 65 лет со значимыми сопутствующими заболеваниями (ECOG  $\geq$  3 баллов).

При оценке распределения включенных пациентов с ММ в зависимости от стадии онкогематологического процесса было выявлено, что большинство пациентов имели II стадию заболевания, как по системе стадирования Durie/Salmon, так и соответственно критериям системы ISS (Рисунок 2.1). Все пациенты, в зависимости от исходной функции почек, имели подстадию А.

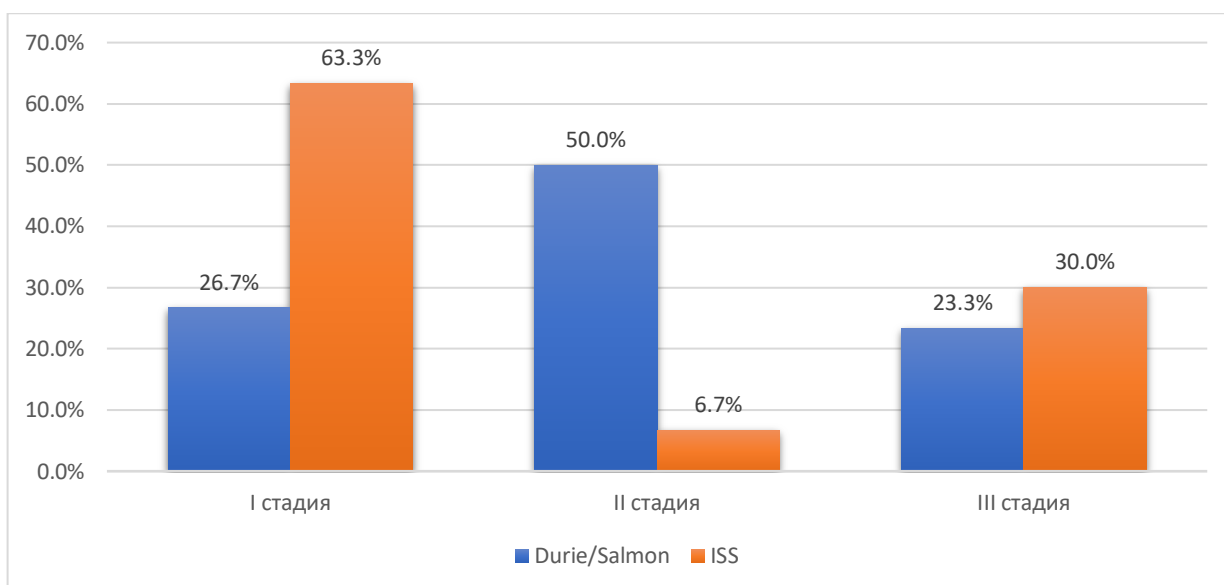


Рисунок 2.1 – Структура распределения пациентов группы ММ в зависимости от стадии заболевания по критериям систем Durie/Salmon и ISS

Включенным в исследование 30-ти пациентам из группы ММ было инициировано химиотерапевтическое лечение по программе VCD (Таблица 2.4). Двум пациентам (6,7%) была произведена коррекция доз таргетного препарата и цитостатиков с учетом коморбидности состояния.

Таблица 2.4 – Схема программного курса ХТ, используемого для лечения пациентов с ММ

<b>VCD</b>	<p><i>Бортезомиб</i> 1,3 мг/м<sup>2</sup> п/к или в/в, 1,4,8, 11-й дни курса  <i>Циклофосфамид</i> 400 мг/м<sup>2</sup>, в/в капельно, 1, 8-й дни курса  <i>Дексаметазон</i> 40 мг в/в капельно, 1цикл – 1-4-й дни и 8-11-й дни курса, далее – 1-4-й дни курса.  Лечение возобновляется на 22-й день.</p>
------------	---

## 2.2 Клинико-anamнестическая характеристика больных

В соответствии с критериями включения в исследование было отобрано 60 пациентов: 30 пациентов с верифицированным диагнозом ММ, подлежащих терапии и не являющихся кандидатами на ВДХТ с ауто-ТГСК (группа ММ), а также 30 пациентов с доказанными заболеваниями сердечно-сосудистой системы



(АГ+ИБС) без ХСН любого фенотипа и не имеющих в анамнезе онкологических заболеваний (группа ССЗ).

Сравнительная клиничко-анамнестическая характеристика пациентов обеих групп представлена в Таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Клиничко-анамнестическая характеристика пациентов обеих групп

Показатель	Группа ММ (n=30)	Группа ССЗ (n=30)	Статистическая значимость
Средний возраст, лет	63,8±10	64±9,3	p>0,05
Пол, n (%)	Жен – 13 (43,3); Муж – 17 (56,7)	Жен – 14 (46,7); Муж – 16 (53,3)	p>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,1 (22,1;28,1)	29,2 (26,6;30,9)	p<0,01
Курение, n (%)	9 (30)	13 (43,3)	p>0,05
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, n (%)	23 (76,7)	23 (76,7)	p>0,05
АГ, n (%):	20 (66,7)	30 (100)	p<0,01
1 стадия	3 (10,0)	1 (3,3)	
2 стадия	8 (26,7)	8 (26,7)	
3 стадия	9 (30,0)	21 (70,0)	
ИБС, n (%)	4 (13,3)	30 (100)	p<0,01
ИМ, n (%)	3 (10,0)	8 (26,7)	p>0,05
Реваскуляризация, n (%)	2 (6,7)	6 (20)	p>0,05
СД 2 типа, n (%)	7 (23,3)	9 (30)	p>0,05
ЧСС, уд/мин	73,5±10,9	67,4±10,6	p<0,05
Пароксизмальная форма ФП/ТП, n (%)	0 (0)	4 (13,3)	p<0,05
САД, мм.рт.ст	128(120;138)	140 (128;159)	p<0,05
ДАД, мм.рт.ст.	79 (70;85)	87(80;84)	p<0,05
Примечание: количественные данные представлены как среднее значение±стандартное отклонение при условии нормального распределения данных и как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль) при ненормальном распределении выборки.			

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту: средний возраст пациентов группы ММ составил 63,8±10 лет, группы ССЗ – 64±9,3 лет с учетом нормального распределения данных (p=0,678). В исследуемую группу с ММ было включено 13 женщин (43,3%) и 17 мужчин (56,7%), тогда как в группе

пациентов с доказанными заболеваниями ССС наблюдалось 14 женщин (46,7%) и 16 мужчин (53,3%) ( $p=0,289$ ).

Группы исследуемых достоверно различались по ИМТ: в группе пациентов с ММ данный показатель оказался значимо ниже, что связано, вероятнее всего с присущими онкогематологическим пациентам В-симптомами ( $p=0,002$ ). Были выявлены также значимые статистически различия в зависимости от наличия в анамнезе АГ, ИБС и ФП ( $p<0,05$ ) – данные изменения чаще встречались среди пациентов группы с ССЗ без онкопатологии, тогда как группа ММ отличалась от группы пациентов с ССЗ достоверным превалированием числа больных с СД 2 типа (инсулиннезависимым) и имела доказано более высокий показатель ЧСС ( $p<0,05$ ). Данный факт может быть связан с более частым назначением бета-блокаторов в группе ССЗ (Таблица 2.6), а также влиянием на проводящую систему сердца гематологического заболевания. Помимо данной группы препаратов, статистически значимо чаще пациентам с доказанной кардиоваскулярной патологией назначались БРА, БМКК, статины, антиагреганты ( $p<0,05$ ).

Таблица 2.6 – Характеристика кардиальной терапии пациентов обеих групп

Группы препаратов	Группа ММ (n=30)	Группа ССЗ (n=30)	Статистическая значимость
иАПФ, чел (%)	15 (50)	17 (56,7)	$p>0,05$
БРА, n (%)	2 (6,7)	19 (63,3)	<b><math>p&lt;0,05</math></b>
БМКК, n (%)	4 (13,3)	11 (36,7)	<b><math>p&lt;0,05</math></b>
Бетта-блокаторы, n (%)	18 (60)	28 (93,3)	<b><math>p&lt;0,05</math></b>
Тиазидные диуретики, n (%)	8 (26,7)	10 (33,3)	$p>0,05$
Статины, n (%)	8 (26,7)	23 (76,7)	<b><math>p&lt;0,05</math></b>
Антиагреганты, n (%)	5 (16,7)	15 (50)	<b><math>p&lt;0,05</math></b>
Антикоагулянты, n (%)	4 (13,3)	4 (13,3)	$p>0,05$

Учитывая достоверные различия между включенными в исследование группами пациентов, как по клинико-anamnestическим данным, так и по объему используемой в исходной точке кардиальной терапии, дальнейшая обработка и изложение результатов были представлены без использования методов статистического сравнения (описательный характер).

### 2.3 Дизайн исследования

Проведено открытое, проспективное, когортное, нерандомизированное, одноцентровое, клинико-лабораторное исследование.

В группу ММ были включены пациенты, которым, на основании данных специализированного обследования в гематологическом стационаре, верифицирован диагноз симптоматической ММ, и которым проведение ВДХТ с последующей ауто-ТГСК не представлялось возможным согласно двум основным критериям. После верификации диагноза и определения тактики ведения, проводилось стадирование основного заболевания для оценки распространенности опухолевого процесса и определения прогноза пациента. По результатам полученных данных, с учетом общесоматического статуса пациента производился выбор наиболее оптимального курса ХТ.

В группу ССЗ включались пациенты с доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями (АГ+ИБС), без ХСН, не имеющие в анамнезе онкологических заболеваний.

Пациентам из обеих групп было проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование (клинический и биохимический анализы крови с определением СРБ, как основного маркера системного воспаления (пациентам из группы ММ в рамках оценки активности основного заболевания и системного воспалительного ответа был проведен электрофорез белков сыворотки крови), стандартная коагулограмма, ЭКГ), а также специфические инструментальные (Эхо-КГ, 24-часовой контроль ЭКГ по Холтеру (СМ-ЭКГ)), и лабораторные (расчет индексов системного воспалительного ответа – системный индекс воспаления (СИВ) и нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО)), оценка биомаркеров повреждения миокарда (высокочувствительный тропонин I (hsTnI), N-терминальный мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP)), а так же показателей биомаркеров системного воспаления (интерлейкина -1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и высокочувствительного С-реактивного белка (hCRP)) методом иммуноферментного анализа (ИФА)) методы диагностики.

Пациентам из группы ММ вышеперечисленные методы исследования (лабораторно-инструментальные методы исследования, определение специфических маркеров повреждения миокарда и показателей системного воспалительного ответа) были проведены трижды: до начала специфического лечения ММ (1-я контрольная точка), через 3 месяца от начала химиотерапевтического лечения (2-я контрольная точка) и через 6 месяцев после начала курсов полихимиотерапии (3-я контрольная точка). С учетом длительности одного курса ХТ, 2-я контрольная точка проводилась перед инициацией 4-ого цикла лечения, а третья – через 22 дня после завершения начала 6-ого цикла. Вышеописанные точки наблюдения были выбраны ввиду необходимости оценки эффективности противоопухолевой терапии в данные сроки.

Пациентам группы ССЗ все вышеперечисленные исследования были проведены однократно после включения в исследование. Исходно в клиническое исследование было включено 30 пациентов с доказанной ММ, однако ввиду сложившейся мировой эпидемиологической обстановки (широкое распространение и высокая летальность новой коронавирусной инфекции у пациентов с вторичным иммунодефицитом), развития у пациентов осложнений (полиневропатия) и низкой комплаентности, во вторую контрольную точку было включено 26 пациентов, в третью – 21 пациент.

Наглядный дизайн проведенного исследования представлен на Рисунке 2.2.

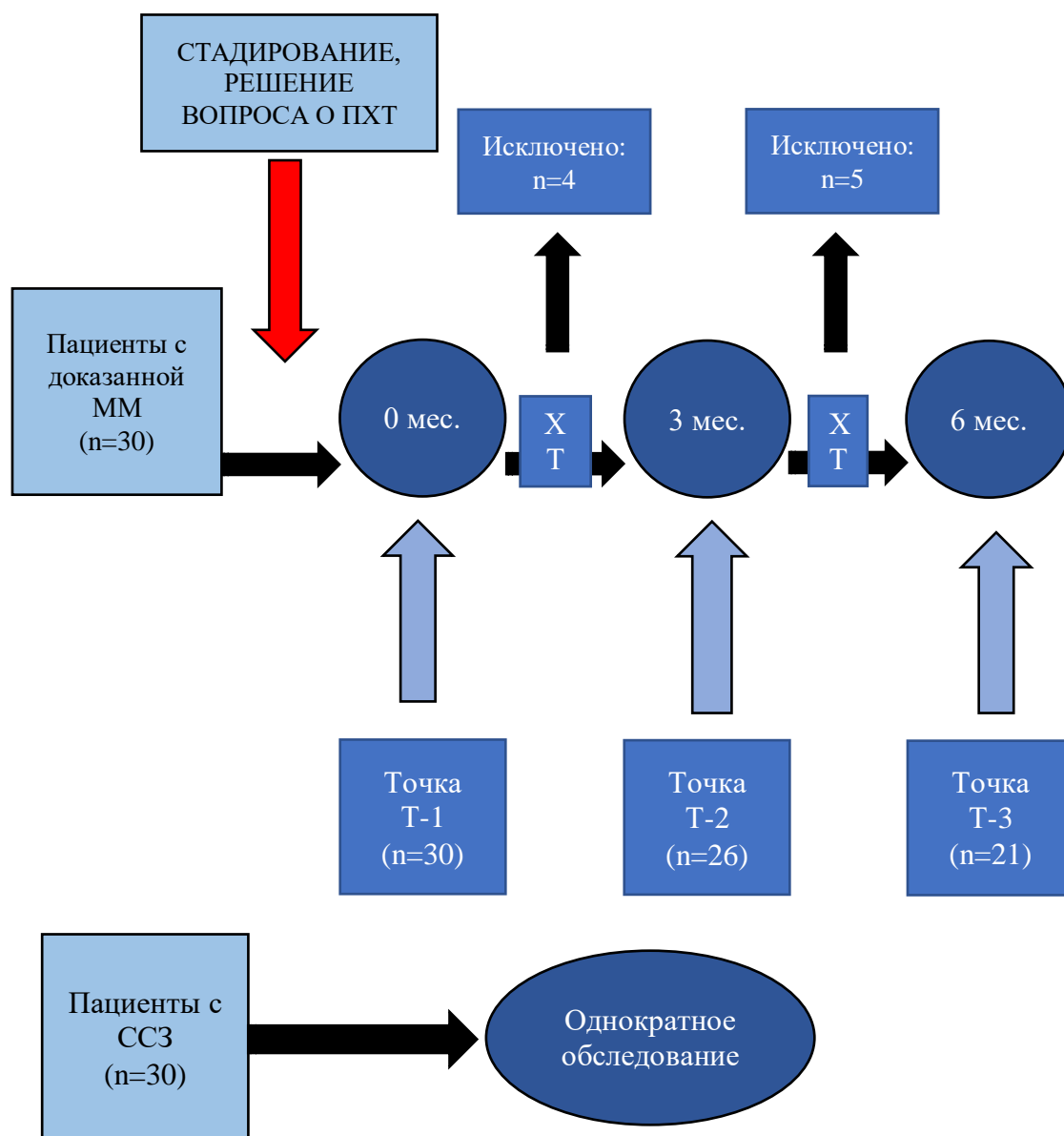


Рисунок 2.2 – Дизайн проведенного клинического исследования

## 2.4 Методы исследования

### 2.4.1 Общеклиническое обследование

Всем лицам, включенным в исследование, было проведено стандартное клиническое обследование: сбор жалоб, анамнеза настоящего заболевания, анамнеза жизни; физикальный осмотр с оценкой антропометрических показателей (рост, вес, ИМТ), кожных покровов и видимых слизистых, состояния дыхательной,

сердечно-сосудистой, пищеварительной, костно-мышечной, лимфатической систем (посредством пальпации, перкуссии, аускультации, регистрации ЧДД, сатурации, АД, ЧСС). Включенным в исследование пациентам с онкогематологическим диагнозом была произведена оценка общесоматического состояния посредством следующих современных шкал и индексов оценки коморбидности: шкалы оценки общесоматического состояния онкологического больного – ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) и индекса Карновского (Приложение А), Гронингенского индекса коморбидности (Groningen Frailty Indicator, GFI) (Приложение Б) и индекса коморбидности Чарлсон (Charlson Comorbidity Index, CCI) (Приложение В) до начала специфического лечения, после 3-х и 6-ти курсов ХТ.

До начала химиотерапевтического лечения всем пациентам группы ММ был определен кардиоонкологический риск согласно современным согласительным документам по кардиоонкологии. Основные критерии стратификации риска для пациентов с ММ представлены в Таблице 2.7 [16].

Таблица 2.7 – Ориентировочная стратификация сердечно-сосудистого риска предстоящей терапии ИП и иммуномодуляторами ММ соответственно «Согласованному мнению российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии» [16]

Фактор риска	Уровень фактора риска	Уровень доказательности
Имеющиеся ХСН или КМП	Очень высокий	С
Признаки кардиотоксичности при предшествующем лечении ингибиторов протеасом	Очень высокий	С
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе или в настоящее время	Очень высокий	С
Амилоидная кардиомиопатия	Очень высокий	С
Заболевания артериального русла (ИБС, реваскуляризация, стабильная стенокардия, перенесенная транзиторная ишемическая атака, перенесенный инсульт, наличие заболеваний периферических артерий)	Очень высокий	С

Продолжение Таблицы 2.7

Кардиотоксичность при предшествующем лечении иммуномодуляторами	Высокий	В
Исходная ФВ ЛЖ < 50%	Высокий	С
Исходная ФВ ЛЖ 50-54%	Промежуточный	С
ФП, ТП, тяжелые желудочковые аритмии	Промежуточный	С
Гипертрофия миокарда ЛЖ сердца >1,2 см	Промежуточный	С
Исходно повышенный уровень тропонина	Промежуточный	С
Исходно повышенный уровень NT-proBNP или BNP	Высокий	В
Возраст > 75 лет	Высокий	С
Возраст > 65-74 лет	Промежуточный	С
Артериальная гипертензия, СД, гиперлипидемия (холестерин липопротеидов невысокой плотности > 3,8 ммоль/л)	Промежуточный	С
ХБП с СКФ < 60 мл/мин/1,73м <sup>3</sup>	Промежуточный	С
Семейный анамнез тромбофилии	Промежуточный	С
Лечение антрациклинами в анамнезе	Высокий	С
Лучевая терапия с облучением позвоночника в анамнезе	Промежуточный	С
Высокие дозы дексаметазона > 160 мг/мес. во время лечения	Промежуточный	С
Длительный анамнез табакокурения	Промежуточный	С
Ожирение с индексом массы тела > 30 кг/м <sup>2</sup>	Промежуточный	С
Примечание: расчет риска кардиотоксичности: низкий риск кардиотоксичности – 1 промежуточный фактор риска или отсутствие факторов риска, промежуточный риск кардиотоксичности – от 2 до 4 промежуточных факторов риска, высокий риск -> 5 промежуточных факторов или 1 фактор высокого риска кардиотоксичности, очень высокий риск кардиотоксичности – наличие фактора (или факторов) очень высокого риска.		

#### 2.4.2 Лабораторные методы диагностики

Все проводимые в рамках научно-квалификационной работы лабораторные тесты были выполнены на базе Межклинических клинико-диагностической и

биохимической лабораторий централизованной лабораторно-диагностической службы лабораторно-гемотрансфузиологического комплекса Клинического Центра ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет).

*Общеклиническое лабораторное обследование*

1. Клинический анализ крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитарной формулы проводился для оценки уровня лейкоцитов, абсолютного количества гранулоцитов и агранулоцитов, уровня гемоглобина и тромбоцитов, определение по Вестгрену как характерного маркера ММ, необходимого для оценки эффективности проводимой терапии в динамике. На основании результатов клинического анализа крови всем пациентам был произведен подсчет показателей системного воспалительного ответа: нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО), индекс системного иммунного воспаления (СИВ) (Таблица 2.8).

Таблица 2.8 – Методика расчета индексов системного воспалительного ответа

Показатель	Методика расчета
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО)	Абсолютное количество нейтрофилов (тыс.) / абсолютное количество лимфоцитов (тыс.)
Индекс системного иммунного воспаления (СИВ)	Абсолютное количество нейтрофилов (тыс.) / абсолютное количество лимфоцитов (тыс.) * количество тромбоцитов

2. Биохимический анализ крови – определение общего белка, альбумина, глюкозы, липидного профиля, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, ЛДГ, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, сывороточного железа, ферритина, СРБ, электролитов (K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>), а также уровня белков сыворотки крови при помощи электрофореза и b2-микрoglobулина (только пациентам группы ММ).

3. Стандартная коагулограмма – определение АЧТВ, ТВ, протромбина по Квику, фибриногена, Д-димера для оценки гипервискозного синдрома.

4. Общий анализ мочи; оценка суточной протеинурии.



### *Специфические методы лабораторной диагностики*

Всем пациентам была произведена оценка доказанных маркеров кардиотоксичности и показателей системного воспаления методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов «Вектор-Бест» (Россия):

1. Определение концентрации N-терминального фрагмента молекулы предшественника мозгового натрийуретического пептида (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, NT-proBNP, N по инструкции коммерческого набора, 0 – 200 пг/мг, N – 0-125 пг/мл для диагностики ХСН согласно рекомендациям ECS)
2. Определение уровня высокочувствительного тропонина I (high sensitive troponin I, hsTnI, N 0 – 0,1 нг/мл).
3. Определение значений высокочувствительного C-реактивного белка (high sensitive C-reactive protein, hsCRP, N 0 – 1 МЕ/л);
4. Определение концентрации интерлейкина-1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ , N 0 – 11 пг/мл).

### **2.4.3 Инструментальные методы диагностики**

1. Электрокардиография (ЭКГ) проводилась в 12-ти стандартных отведениях с помощью аппарата SHILLER AT-5 (Швейцария) для оценки электрических потенциалов миокарда, ЧСС, ритма сердца, наличия нарушений проводимости, измерений интервала PQ, QRS, QT, конечной части желудочкового комплекса.

2. 24-часовое мониторирование ЭКГ по Холтеру (СМ-ЭКГ) проводилось с помощью аппарата SHILLER MT-100 (Швейцария). По результатам исследования был проведен анализ ритма и его вариабельности, ЧСС сокращений в дневное время и ночью, а также выявление преходящих нарушений ритма и проводимости, изменений конечной части желудочкового комплекса в покое и при физической нагрузке.

3. Трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ) выполнялась с использованием аппарата Acuson Sequoia, Siemens (Германия). Исследование

проводилось в М- и В- режимах по стандартному протоколу. Для оценки внутрисердечной гемодинамики использовались доплерография и импульсно-волновой режим.

Оценивались следующие параметры:

- объемы левого (ЛП) и правого предсердий (ПП) по Simpson в конце систолы ЛЖ (N до 65 мл у мужчин, до 52 мл у женщин);
- передне-задний размер ЛП (N 2,9-4,5 см);
- передне-задний размер ПП (N 2,9-4,5 см);
- конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) в конце систолы предсердий (N 4,6-5,7 см);
- конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ) в конце систолы предсердий (N 3,1-4,3 см);
- индекс объема левого предсердия (LAVI) из расчета отношения объема ЛП к площади поверхности тела (ППТ) по Дюбуа ( $ППТ = 71,84 * \text{вес}^{0,425} * \text{рост}^{0,725}$ , где вес определялся в килограммах, а рост – в сантиметрах) (N <34 мл/м<sup>2</sup>);
- толщина задней стенки левого желудочка (ЗС ЛЖ) во время диастолы ЛЖ (N 0,6-1,1 см);
- толщина межжелудочковой перегородки левого желудочка (МЖП) во время диастолы ЛЖ (N 0,6 – 1,0 см);
- конечно-систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ) (N у мужчин – 33-68 мл, у женщин – 18-65 мл);
- конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) (N ЛЖ у мужчин – 96-157 мл, у женщин – 59-138 мл);
- фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (N ≥ 55% по Simpson) из расчета по формуле  $ФВ = (КДО - КСО) / КДО$ ;
- с целью определения наличия и степени диастолической дисфункции оценивался показатель E/A – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к максимальной скорости потока в предсердную систолу (N 1-1,5);

- оценка диастолической дисфункции проводилась также с помощью показателя  $E/e'$  – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (E) к пиковой ранней диастолической скорости в митральном кольце ( $e'$ ) ( $N < 8$ ) [119];
- для определения гипертрофии миокарда левого желудочка была произведена оценка индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), рассчитанного как отношение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) к площади поверхности тела (ППТ), при этом ММЛЖ была рассчитана по формуле  $ММЛЖ = 0,8324 (МЖП + ЗС + КДР)^3 - ((КДР)^3)$ , ППТ рассчитана по формуле Дюбуа:  $ППТ = 71,84 * \text{вес}^{0,425} * \text{рост}^{0,725}$ , где вес определялся в килограммах, а рост – в сантиметрах;
- для оценки наличия и степени легочной гипертензии (ЛГ) оценивалось среднее давление в ЛА ( $N$  СДЛА у здоровых добровольцев менее 40 мм рт.ст.);
- исключение наличия зон нарушения локальной сократимости (визуально);
- оценка наличия патологии клапанного аппарата (средний градиент давления, степень регургитации), патологии перикарда.

## 2.5 Статистический анализ

Статистический анализ был проведен с использованием программного пакета SPSS Statistics для MacOS и включал в себя описательную и статистическую части. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот. Для определения вида распределения количественных признаков был использован критерий Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). При неправильном распределении данных, результаты представлялись в виде медианы, значений 25- и 75-го перцентилей (межквартильный размах) ( $Me (Lq; Uq)$ ). Качественные показатели выражались в процентах, качественные – в соответствующих единицах измерения. Для сравнения

количественных показателей трех и более связанных выборок, использовался критерий Фридмана, с последующим попарным пересчетом данных посредством критерия Вилкоксона. При сравнении категориальных показателей для трех и более связанных выборок использовался критерий симметрии Макнемана-Букера. Корреляционный анализ выполнялся для выявления взаимосвязи изучаемых количественных признаков. Сила и направление корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивалась с использованием коэффициента корреляции Спирмена (ненормальное распределение данных). Статистическая достоверность определялась при  $p < 0,05$ . С целью контрольной проверки полученных данных использовалась программа StatTech v.3.1.6.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Общая и клиническая характеристики пациентов с множественной миеломой до начала специфического лечения

Средний возраст пациентов с ММ составил  $63,8 \pm 10$  лет, по половому составу, незначительно преобладали лица мужского пола – 17 пациентов (56,7%). Основные клинические характеристики пациентов с парапротеинемическим гемобластозом представлены в Таблице 3.1

Таблица 3.1 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с ММ до начала специфической терапии

Показатель	Группа ММ (n=30)
Средний возраст, лет	$63,8 \pm 10$
Пол, n (%)	Жен – 13 (43,3); Муж – 17 (56,7)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,1 (22,1;28,1)
Курение, n (%)	9 (30)
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, n (%)	23 (76,7)
АГ, n (%):	20 (66,7)
1 стадия	3 (10,0)
2 стадия	8 (26,7)
3 стадия	9 (30,0)
ИБС, n (%)	4 (13,3)
ИМ, n (%)	3 (10,0)
Реваскуляризация, n (%)	2 (6,7)
СД 2 типа, n (%)	7 (23,3)
ЧСС, уд/мин	$73,5 \pm 10,9$
Пароксизмальная форма ФП/ТП, n (%)	0 (0)
САД, мм.рт.ст	128(120;138)
ДАД, мм.рт.ст.	79 (70;85)

При анализе представленной группы в зависимости от тяжести основного заболевания по системе Durie/Salmon было определено, что 50% (n=15) пациентов

имели II стадию заболевания, 26,7% (n=8) – I стадию и 23,3% (n=7) – III стадию, тогда как по классификации ISS, I стадия онкогематологического процесса имела почти у 2/3 пациентов – 63,3% (n=19), II стадия установлена у 6,7% (n=2), III стадия – 30% (n=9). Все пациенты имели подстадию А по результатам оценки фильтрационной способности почек.

Всем пациентам с онкологической патологией были определены значения шкал общесоматического состояния (ECOG, индекс Карновского (ИК)) и индексы коморбидности (Гроненгенский индекс хрупкости (GFI), индекс коморбидности Чарлсон (ИКЧ) до начала терапии ММ.

При оценке общесоматического состояния включенных пациентов по шкале ECOG, было установлено, что 23,3% (n=7) имели практически незначительное снижение толерантности к физической нагрузке (ECOG-1), 60% (n=18) проводили более 50% бодрствования в активном состоянии (ECOG-2), 16,7% (n=5) были вынуждены проводить в постели больше половины дня. Пациентов с неизменной физической активностью (ECOG-1), а также полностью неспособных к самообслуживанию (ECOG-4) в выборке не было. Структура распределения пациентов в зависимости от результатов градации по шкале ECOG схематически представлена на Рисунке 3.1.

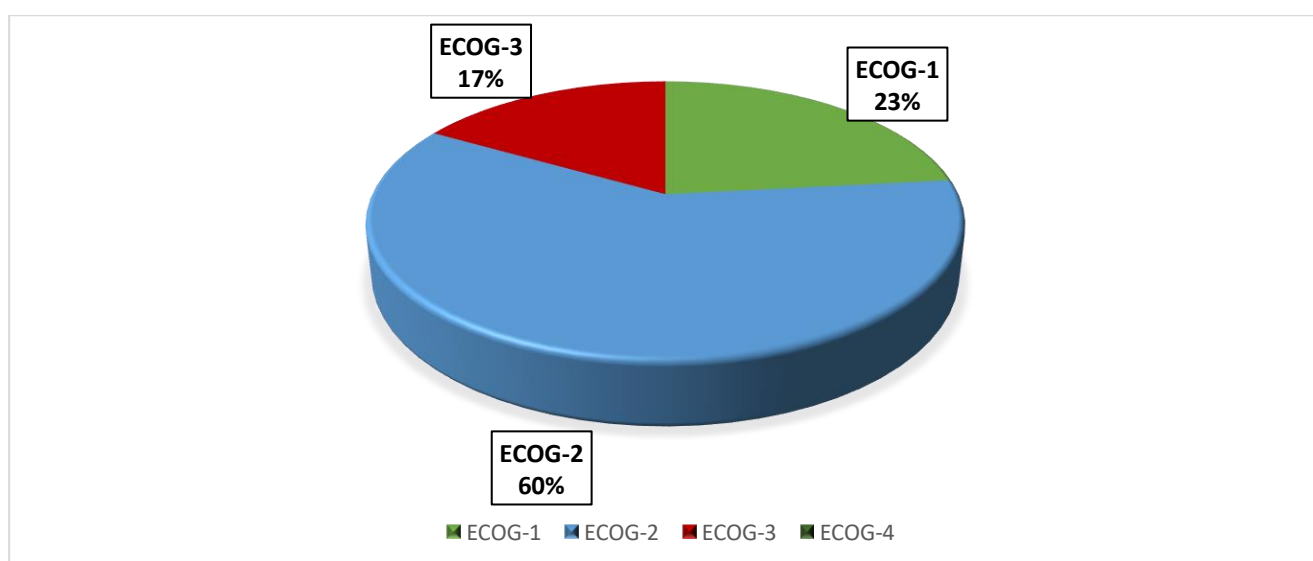


Рисунок 3.1 – Структура распределения пациентов группы ММ в зависимости от общесоматического состояния, оцененного по шкале ECOG

Распределение пациентов в группе ММ согласно критериям шкалы Карновского, также широко используемой в практике врачей онкологов, наглядно представлено на Рисунке 3.2 и было распределено следующим образом: у 13,3% (n=4) проявления ММ имели незначительное влияние на физическую активность (ИК-90%), у 10% (n=3) пациентов сохранение нормальной активности давалось с затруднениями (ИК-80%), 60% (n=18) сохраняли способность самообслуживания, но имели сложности в выполнении активной работы (ИК – 70%), 13,3% (n=4) утратили способность к полному самообслуживанию и периодически нуждались в посторонней помощи (ИК -50%), а 3,3% (n=1) требовалась постоянная помощь, в том числе и медицинская (ИК-40%).

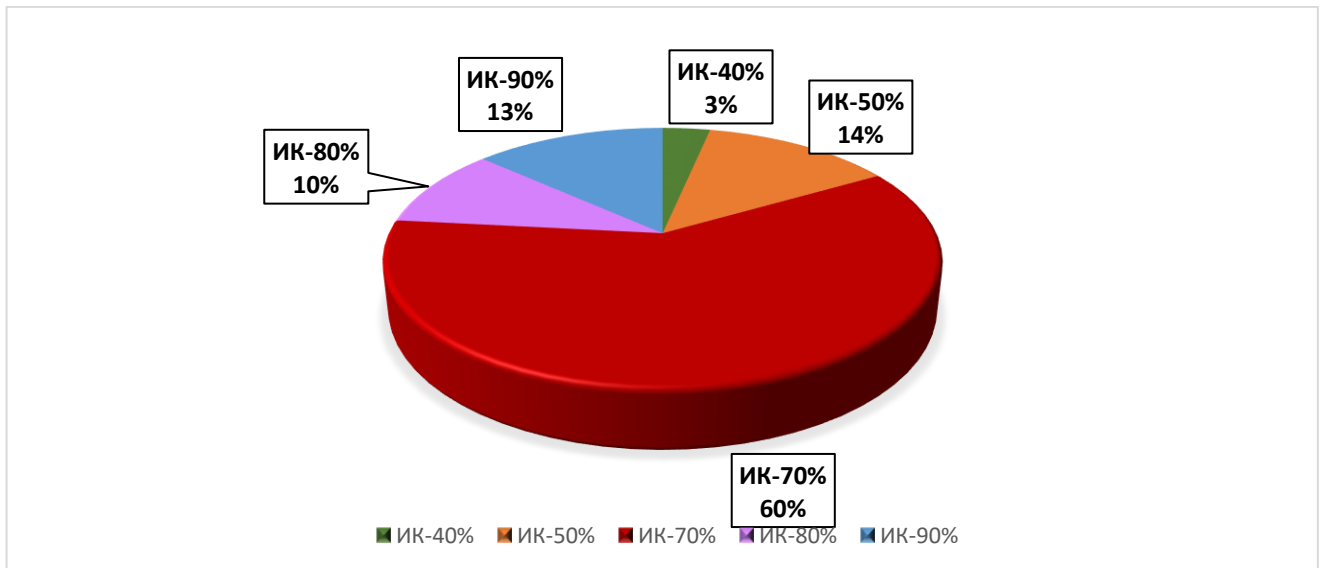


Рисунок 3.2 – Распределение пациентов группы ММ в зависимости от градации физической активности по индексу Карновского

Средние показатели исходного GFI и ИКЧ описаны с учетом отсутствия нормального распределения выборки и представлены в Таблице 3.2. При анализе распределения пациентов группы ММ по исходному значению GFI установлено, что у 30% (n=10) его значение было меньше медианы данного показателя, тогда как у 40% (n=12) – показатель оказался выше медианы, указывая на значимую коморбидность пациентов.

У 73,3% (n=22) пациентов с онкогематологическим заболеванием ИКЧ соответствовал медиане или превышал ее значение, тогда 26,6% (n=8) имели низкий показатель коморбидности.

Таблица 3.2 – Средние значения основных индексов коморбидности у пациентов группы ММ до начала терапии

Показатели	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	min	max
GFI	3	2 – 5	30	0	8
ИКЧ	4	3 – 6	30	2	12

Согласно современным кардиоонкологическим согласительным документам [23], все пациенты онкологического профиля, которым надлежит проведение химиотерапевтического лечения подлежат исходной стратификации риска кардиотоксического воздействия ХТ. В группе пациентов с ММ распределение кардиотоксического риска было определено следующим образом: 10% (n=3) имели исходно низкий риск кардиотоксических осложнений, 46,7% (n=14) – промежуточный риск, у 23,3% (n=7) был определен высокий риск кардиотоксических эффектов, тогда как у 20% (n=6) имел место очень высокий кардиоонкологический риск (Рисунок 3.3).

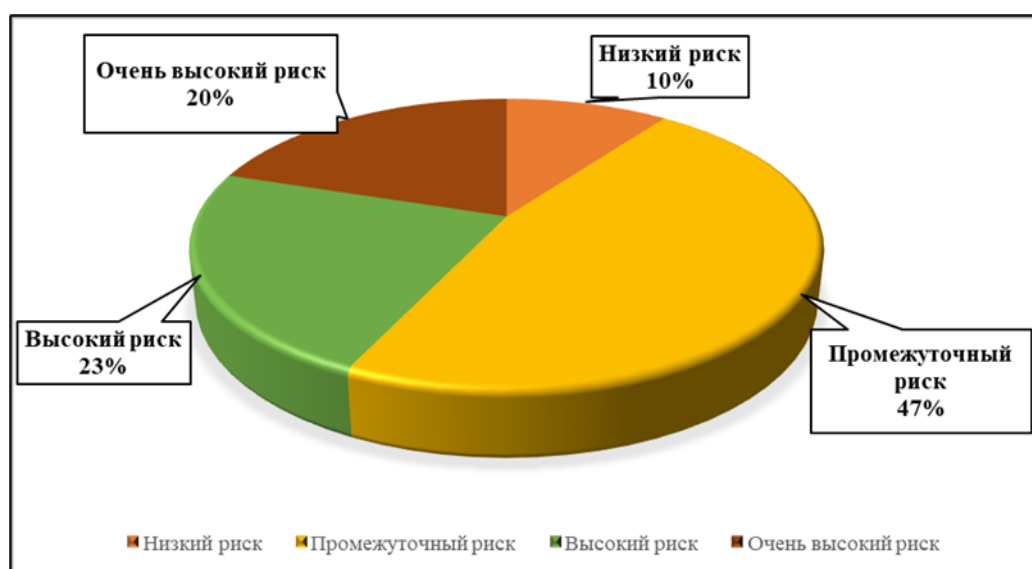


Рисунок 3.3 – Распределение выборки пациентов с ММ в зависимости от стратификации исходного кардиоонкологического риска



При этом большая часть пациентов имела исходно низкий и промежуточный риск, в силу чего необходимости в назначении кардиальной терапии de novo или в коррекции имеющейся терапии не было.

Оценивая исходную кардиальную терапию до начала специфического лечения, с учетом наличия у большинства пациентов ГБ на момент диагностики парапротеинемического гемобластоza выявлено, что больше половины пациентов принимали бета-адреноблокаторы и терапию модуляторами РААС (иАПФ, БРА) (Таблица 3.3). До начала специфического лечения, 13,3% (n=4) получали терапию антикоагулянтами: половина из них ввиду наличия в анамнезе ТЭЛА мелких ветвей, давностью более 3-х месяцев, тогда как другая половина – ввиду ТИА, возникшую также более 3-х месяцев.

Таблица 3.3 – Характеристика кардиальной терапии в группе пациентов с ММ

Группы препаратов	Характеристика терапии пациентов с ММ до начала ХТ (n=30)
иАПФ, чел (%)	15 (50)
БРА, n (%)	2 (6,7)
БМКК, n (%)	4 (13,3)
Бетта-блокаторы, n (%)	18 (60)
Диуретики, n (%)	8 (26,7)
Статины, n (%)	8 (26,7)
Антиагреганты, n (%)	5 (16,7)
Антикоагулянты, n (%)	4 (13,3)

### **3.2 Сравнительный анализ основных клинических, лабораторных и инструментальных параметров пациентов с ММ до специфического лечения, после 3-х и 6-ти бортезомиб-содержащих курсов химиотерапии**

Исходно в клиническое исследование было включено 30 пациентов с доказанной ММ, однако ввиду сложившейся мировой эпидемиологической обстановки, вызванных новой коронавирусной инфекцией, а также развития осложнений химиотерапии, на момент 2-й контрольной точки было исключено 4 пациента, а на момент 3-ей контрольной точки еще 5 пациентов. Таким образом,

исходно было включено 30 пациентов, на момент второй контрольной точки – 26 пациентов, а в заключительный этап – 21 пациент.

### 3.2.1 Оценка динамики общеклинических и основных лабораторных показателей пациентов с ММ на фоне проведения специфического лечения

В ходе проводимого исследования, на фоне лечения, всем пациентам определялись соответствующие шкалы и индексы коморбидности. На фоне терапии было отмечена положительная динамика по результатам шкал ECOG и ИК, что является отражением расширения физической активности пациентов, связанной с эффективной терапией ММ, а также эффективностью проведенной в межкурсовой период пункционной вертебропластикой при наличии патологических переломов позвонков и адекватной обезболивающей терапией (Рисунок 3.4–3.5).

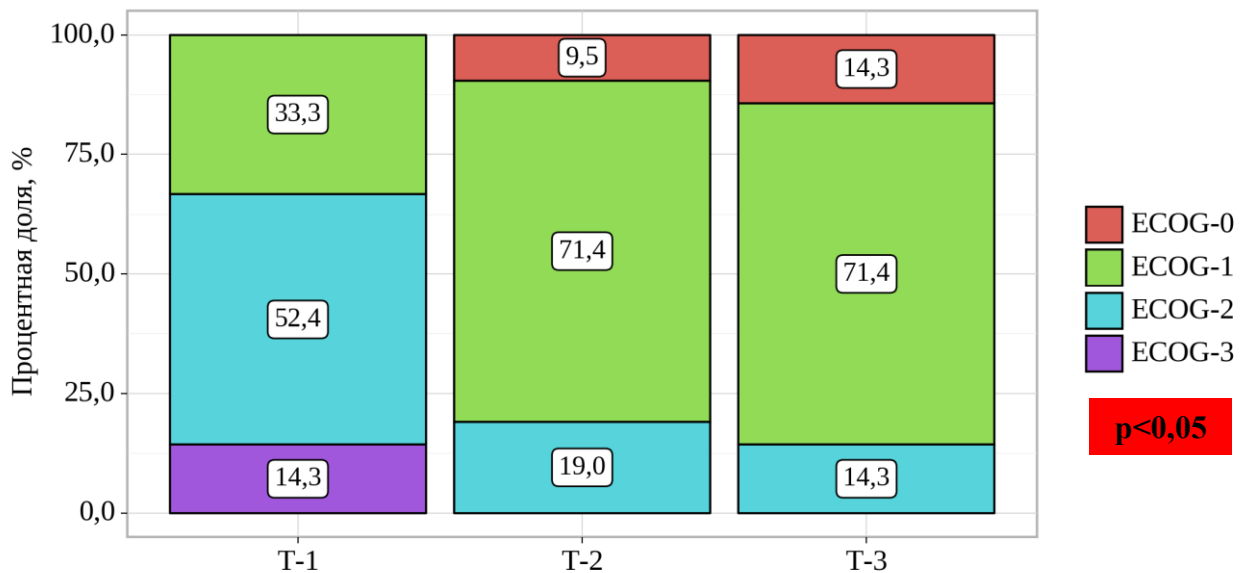


Рисунок 3.4 – Распределение пациентов с ММ и динамика состояния в зависимости от показателей шкалы ECOG на фоне 6-ти курсов ХТ

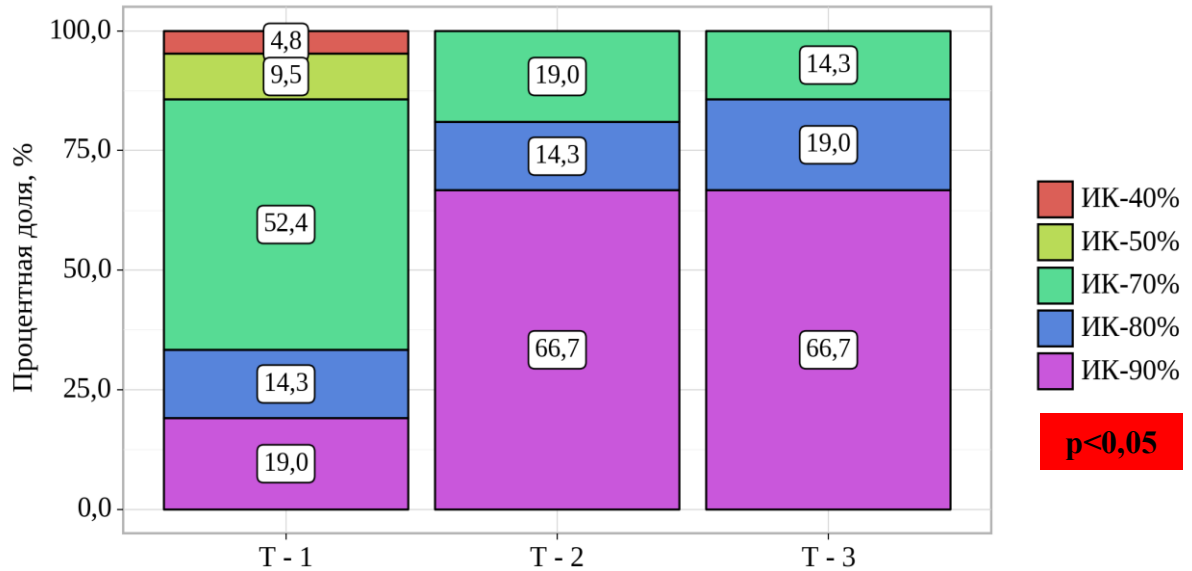


Рисунок 3.5 – Распределение пациентов с ММ и динамика состояния в зависимости от показателей шкалы ИК на фоне 6-ти курсов ХТ

Однако, несмотря на положительную динамику по шкалам ECOG и ИК, показатели индексов коморбидности GFI и ИКЧ показали противоположную динамику (Таблица 3.4), так как на фоне ХТ у пациентов развились такие осложнения, как стероидзависимый СД, эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, периферическая полиневропатия, гепатотоксичность.

Таблица 3.4 – Динамика индексов коморбидности у пациентов с ММ на фоне ХТ

Показатель	T – 1 (n=30)	T – 2 (n=26)	T- 3 (n=21)	p-значение
GFI	3 (2;5)	4 (3;5)	4 (3;5)	p=0,068
Индекс Чарлсон	4 (3;6)	5 (4;6)	5 (4;6)	<b>p&lt;0,05</b>

На фоне проводимой химиотерапии отмечалось повышение уровня АД и ЧСС (Рисунок 3.6), при этом, для САД и ЧСС различия между исходными показателями и данными на момент 3-ей контрольной точки оказались статистически значимыми ( $p < 0,05$ ). При чем, наибольшее повышение АД отмечалось у пациентов, АГ у которых имела место в исходной контрольной точке при установке парапротеинемического гемобластоza.

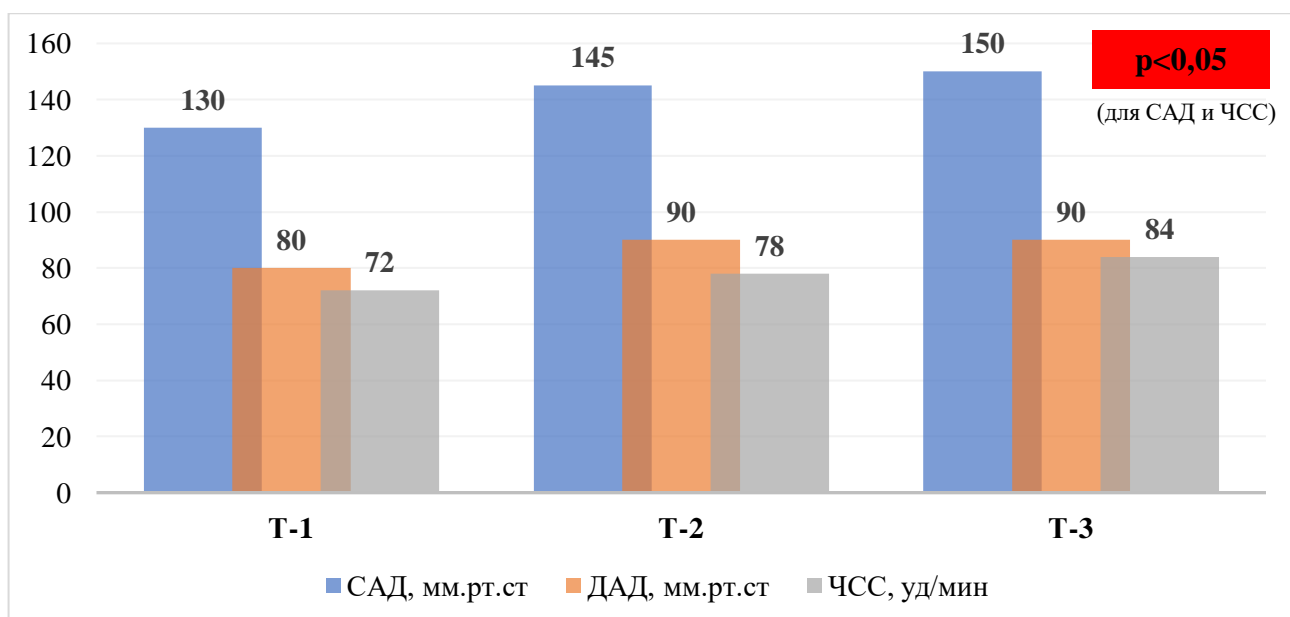


Рисунок 3.6 – Динамика основных средних значений системных гемодинамических показателей у пациентов с ММ на фоне ХТ

Тенденция к повышению АД и ЧСС отмечалась у пациентов с ММ на фоне специфического лечения несмотря на постоянную коррекцию антигипертензивной и ритмоурежающей терапии (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Динамика структуры кардиальной терапии у пациентов с ММ на фоне ХТ

Группы препаратов	T-1 (n=30)	T-2 (n=26)	T-3 (n=21)	p
иАПФ, чел (%)	15 (50)	19 (73,1)	20 (95,2)	<b>p&lt;0,05</b>
БРА, п (%)	2 (6,7)	6 (23,1)	1 (4,8)	p>0,05
БМКК, п (%)	4 (13,3)	3 (11,5)	4 (19,1)	<b>p&lt;0,05</b>
Бета-блокаторы, п (%)	18 (60)	18 (69,2)	20 (95,2)	<b>p&lt;0,05</b>
Диуретики, п (%)	8 (26,7)	8 (30,8)	8 (26,7)	p>0,05
Статины, п (%)	8 (26,7)	18 (69,3)	20 (95,2)	<b>p&lt;0,05</b>
Антиагреганты, п (%)	5 (16,7)	5 (19,2)	5 (23,8)	p>0,05
Антикоагулянты, п (%)	4 (13,3)	6 (28,6)	9 (42,6)	<b>p&lt;0,05</b>

Динамика основных лабораторных показателей представлена в Таблице 3.6. По результатам анализа были выявлены статистически значимые изменения уровня

гемоглобина, общего белка, моноклонального парапротеина и креатинина, что явилось закономерно ожидаемыми результатами для эффективно проведенной терапии онкогематологического заболевания. С учетом снижения уровня креатинина, динамика расчетной СКФ была схожей.

Обращает на себя внимание повышение уровня ЛДГ, который составил исходно 260 Ед/л, 344 Ед/л – после 6 проведенных курсов ХТ ( $p=0,396$ ). При этом стоит отметить, что данная закономерность была не значима статистически и обе средние величины находились в пределах лабораторной нормы.

Таблица 3.6 – Динамика стандартных лабораторных показателей пациентов с ММ на фоне программного химиотерапевтического лечения

Показатель	T-1 (n=30)	T-2 (n=26)	T-3 (n=21)	p (кФ)	p (кВ)
Гемоглобин, г/л (N 115-160)	117,6 [99; 125]	124 [114; 130]	137 [125;143]	<b>p=0,006</b>	<b>p<sub>2-1</sub> = 0,045</b> <b>p<sub>3-1</sub> = 0,018</b> <b>p<sub>3-2</sub> = 0,175</b>
Общий белок, г/л (N 57,0-82,0)	91 [65,5; 105,5]	68,3 [62,8; 75,5]	63,5 [61; 76]	<b>p=0,004</b>	<b>p<sub>2-1</sub> = 0,005</b> <b>p<sub>3-1</sub> = 0,018</b> <b>p<sub>3-2</sub> = 0,925</b>
М-градиент, г/л (N 0)	29,3 [8,2; 43,8]	0 [0; 19]	0 [0;0]	<b>p=0,001</b>	<b>p<sub>2-1</sub> = 0,006</b> <b>p<sub>3-1</sub> = 0,018</b> <b>p<sub>3-2</sub> = 1,000</b>
Глюкоза крови, ммоль/л (N 4,1 – 5,9)	6,0 [5,6; 6,7]	5,4 [5,1; 6,7]	5,7 [5,4;5,9]	p=0,163	p <sub>2-1</sub> = 0,005 p <sub>3-1</sub> = 0,018 p <sub>3-2</sub> = 0,925
Креатинин, мкмоль/л (N 80-115)	94,2 [80,7; 117,3]	78,9 [72,5; 115,7]	82,0 [72,9; 90,0]	p=0,156	p <sub>2-1</sub> = 0,616 p <sub>3-1</sub> = 0,398 p <sub>3-2</sub> = 0,310
СКФ (СКД- ЕРІ), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	66,1 [49,1; 70,9]	65,3 [48,3; 81,2]	63,1 [58,2; 83,4]	p=0,368	p <sub>2-1</sub> = 0,647 p <sub>3-1</sub> = 0,128 p <sub>3-2</sub> = 0,866
Калий, ммоль/л (N 3,5-5,1)	4,5 [4,3; 4,9]	4,6 [4,3; 4,9]	4,8 [4,3; 5,4]	p=0,543	p <sub>2-1</sub> = 0,965 p <sub>3-1</sub> = 0,307 p <sub>3-2</sub> = 0,343
Кальций общий, ммоль/л (N 2,1-2,55)	2,3 [2,1;2,5]	2,21 [2,2; 2,3]	2,3 [2,2; 2,4]	p=0,236	p <sub>2-1</sub> = 0,234 p <sub>3-1</sub> = 0,124 p <sub>3-2</sub> = 0,553

Продолжение Таблицы 3.6

ЛДГ, Ед/л (N 208-378)	260 [187,3; 373]	321 [233; 442]	344 [179; 394]	p=0,368	p <sub>2-1</sub> = 0,199 p <sub>3-1</sub> = 0,398 p <sub>3-2</sub> = 0,499
--------------------------	------------------------	-------------------	-------------------	---------	--

Таким образом, на фоне проведенной ХТ, изменений, противоречащих стандартным лабораторным проявлениям эффективности лечения ММ выявлено не было.

### 3.2.3 Оценка динамики липидного профиля у пациентов с ММ на фоне специфического лечения

На данный момент в современной научной литературе появляется все больше информации об изменении показателей липидного спектра у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, как на момент установки диагноза, так и на фоне лечения. Пациентам было проведено исследование уровня общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП и триглицеридов до начала терапии, после 3-х и 6-ти бортезомиб-содержащих курсов ХТ.

#### *Оценка динамики уровня общего холестерина*

Определение уровня показателя проводился в соответствии с референсными значениями лаборатории, норма составила 3,2-5,6 ммоль/л.

В группе пациентов с ММ, уровень общего холестерина превышал верхнюю границу нормы у 30% (n=9) включенных в исследование до проведения курсов ХТ, у 73,3% (n=11) из оставшихся на момент 2-ой контрольной точки, и не выходил за рамки референса ни у одного пациента, включенного в 3-ю контрольную точку. При сравнении средних показателей в динамике, было выявлено, что на фоне курсовой ХТ, после 3-х проведенных курсов уровень общего холестерина стал превышать норму (Рисунок 3.7). Обращает на себя внимание снижение среднего показателя после 6-ти курсов терапии, что может быть обусловлено, как назначением статинов пациентам после 2-й контрольной точки или недостаточным числом пациентов в выборе.

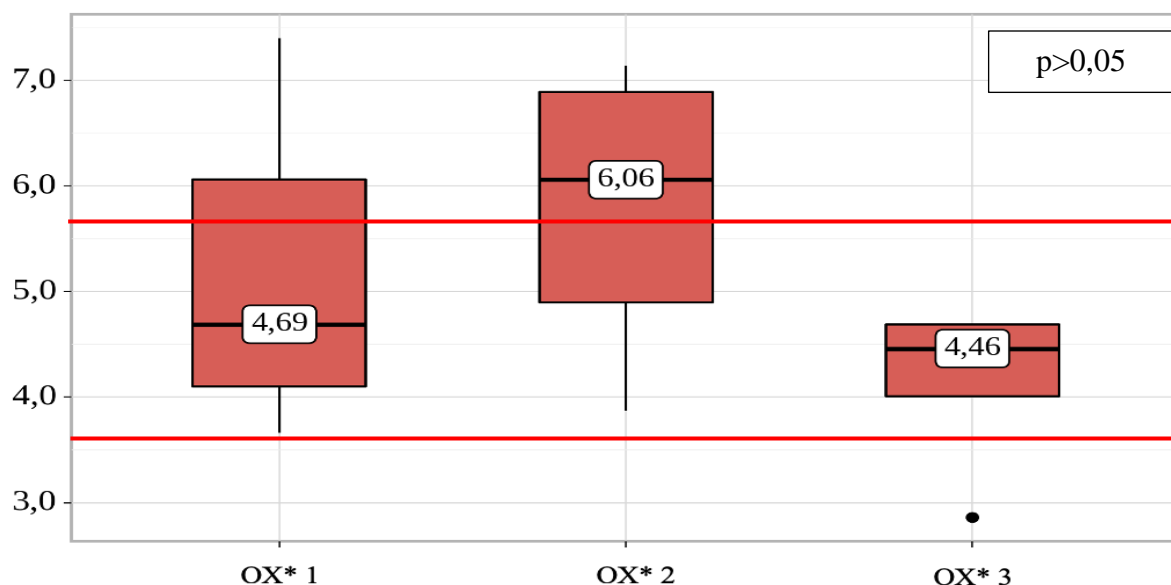


Рисунок 3.7 – Динамика уровня общего холестерина на фоне курсов ХТ у пациентов группы ММ

Статистическая значимость была оценена как при помощи непараметрического критерия Фридмана для сравнения трех и более связанных групп, так и с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона, однако статистической достоверности по результатам проверки получено не было (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Динамика уровня ОХ у пациентов с ММ на фоне ХТ

Показатель	T-1 (n=30)	T-2 (n=26)	T-3 (n=21)	p (кФ)	p (кВ)
Общий холестерин, ммоль/л (N 3,2 – 5,6)	4,69 [4,1; 6,06]	6,06 [4,9; 6,89]	4,46 [4,01; 4,69]	0,247	p <sub>2-1</sub> = 0,196 p <sub>3-1</sub> = 0,139 p <sub>3-2</sub> = 0,210

Таким образом, несмотря на отсутствие статистической значимости при сравнении средних значений ОХ в группе больных с парапротеинемическим гемобластозом, возможно допустить, что тенденция к увеличению уровня ОХ после проведения 3-х курсов ХТ, может быть основанием для высказывания предположения об использовании холестерина в процессах опухолевого роста

патологическими ПК в костном мозге. Это может служить причиной ошибочных суждений об исходном липидном профиле пациентов с ММ.

#### *Оценка динамики уровня липопротеинов низкой плотности*

Оценка уровня показателей ЛПНП проводилась исходя из лабораторной нормы – 0 – 4,2 ммоль/л. Значение средних показателей ЛПНП в группе представлены в табл. 3. Средние значения показателей составили 2,78 [2,39; 3,2], 3,74 [3,27; 4,38] и 2,45 [2,07; 3,21] для 1-й, 2-й и 3-ей контрольных точек соответственно (Рисунок 3.8).

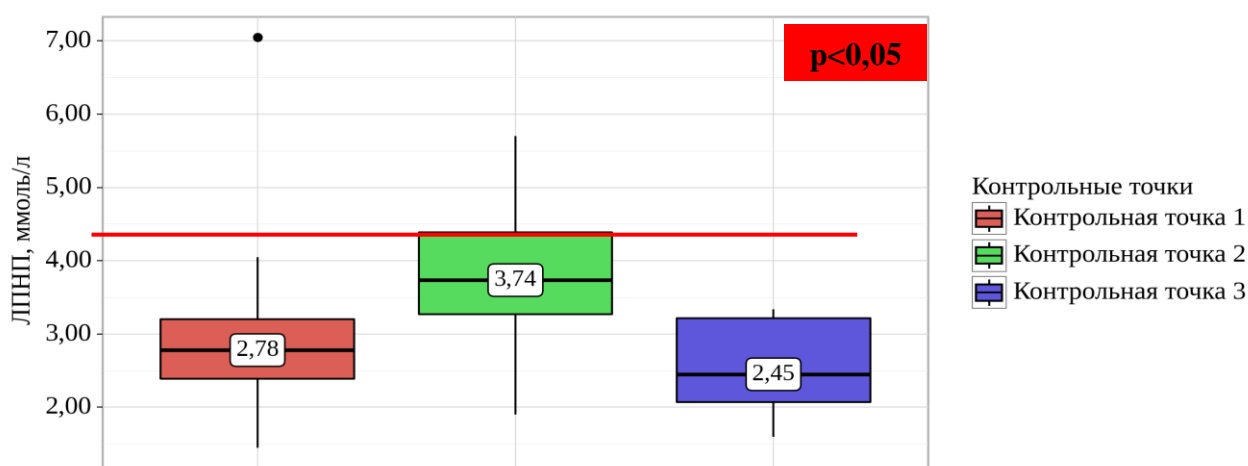


Рисунок 3.8 – Динамика средних значений ЛПНП у пациентов группы ММ на фоне химиотерапии

При проверке гипотезы с помощью непараметрических методов для связанных выборок также были получены статистически значимые между показателями, регистрируемыми во всех 3-х контрольных измерениях (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Динамика ЛПНП у пациентов группы ММ на фоне ХТ

Показатель	Т-1 (n=30)	Т-2 (n=26)	Т-3 (n=21)	р (кФ)	р (кВ)
ЛПНП, ммоль/л (N 0 – 4,2)	2,78 [2,39; 3,21]	3,74 [3,27; 4,38]	2,45 [2,07; 3,21]	<b>0,023</b>	<b>р<sub>3-1</sub> &lt; 0,001*</b> р <sub>2-1</sub> = 0,004 р <sub>3-2</sub> = 0,004



При детальном анализе данных было определено, что на момент диагностики ММ, значения ЛПНП превышали нормальный лабораторный уровень только у 2-х пациентов из группы (6,7%), после 3-х курсов ХТ – у 5-ти пациентов (33,3%), после 6-ти курсов ХТ – превышение референсных значений показателя ЛПНП ни у одного из дошедших до 3-ей контрольной точки выявлено не было.

*Оценка динамики уровня липопротеинов очень низкой плотности*

Интерпретация результатов ЛПОНП также проводилась на основании лабораторных референсных значений, составляющих 0,19-0,77 ммоль/л. Статистические данные полученных значений и их сравнений различными методами представлены на рисунке 3. и в таблице 3. Средние значения при исследовании в 3-х контрольных точках не выходили за рамки референсных значений, была определена незначительная тенденция к снижению уровня ЛПОНП после 6-ти курсов химиотерапии (Рисунок 3.9).

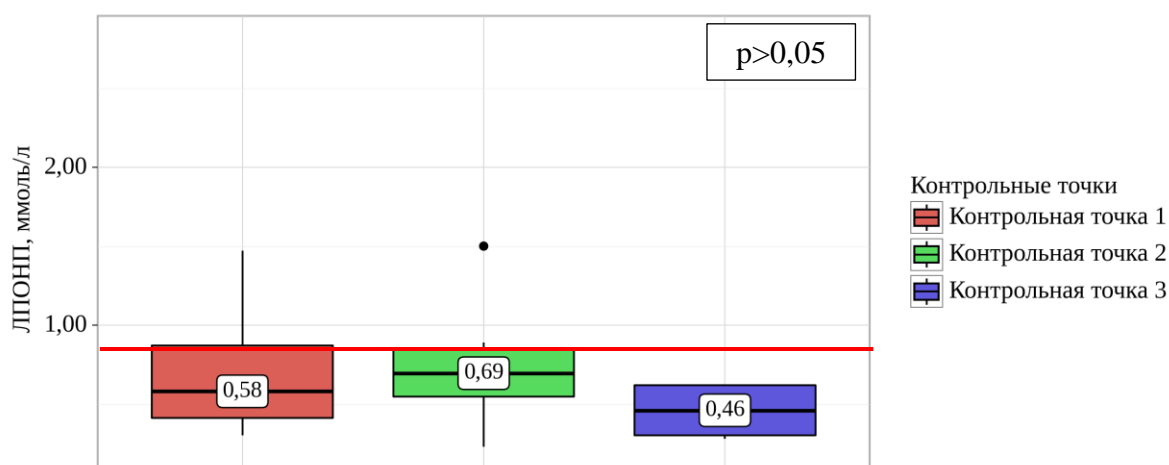


Рисунок 3.9 – Динамика средних значений ЛПОНП у пациентов группы ММ на фоне химиотерапии

Однако при сравнении данных, статистической значимости получено не было как при использовании критериев для трех связанных групп, так и при пересчете для между каждой из 3-х точек с помощью критерия для двух связанных выборок (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Динамика ЛПОНП у пациентов группы ММ на фоне ХТ

Показатель	T-1 (n=30)	T-2 (n=26)	T-3 (n=21)	p (кФ)	p (кВ)
ЛПОНП, ммоль/л (N 0,19 – 0,77)	0,58 [0,41; 0,87]	0,69 [0,55; 0,85]	0,46 [0,31; 0,62]	0,459	p <sub>2-1</sub> = 0,896 p <sub>3-1</sub> = 0,575 p <sub>3-2</sub> = 0,953

В ходе прицельного анализа данных в каждой из контрольных точек, было определено, что уровень ЛПОНП был более 0,77 ммоль/л на этапе 1-ого исследования у 30% (n=9), во время 2-ого и 3-его наблюдений у 20% (n<sub>2</sub>=6; n<sub>3</sub>=2) включенных на момент исследования.

*Оценка динамики уровня липопротеинов высокой плотности*

При оценке результатов ЛПВП в трех точках у группы ММ, нормальным значением считалось значение показателя >0,9 ммоль/л. При анализе значений ЛПВП в исходной контрольной точке определено, что среднее значение было несколько ниже границы нормы, тогда как на фоне проведения ХТ отмечалось увеличение его концентрации. При оценке достоверности с помощью непараметрических критериев для связанных выборок, статистические различия были недостоверны. Основные результаты анализа представлены в Таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Динамика ЛПВП у пациентов группы ММ на фоне ХТ

Показатель	T-1 (n=30)	T-2 (n=26)	T-3 (n=21)	p (кФ)	p (кВ)
ЛПВП, ммоль/л (N 0,19 – 0,77)	0,89 [0,79; 1,15]	1,36 [0,94; 1,76]	1,32 [0,92; 1,36]	0,097	p <sub>2-1</sub> = 0,123 p <sub>3-1</sub> = 0,532 p <sub>3-2</sub> = 0,253

Таким образом, несмотря на отсутствие достоверных изменений ЛПВП на фоне специфической терапии ММ, отмечена тенденция к повышению данного показателя.

### Оценка динамики уровня триглицеридов

Анализ уровня триглицеридов проводился на основании результатов лабораторной нормы, составляющей 0,41-1,7 ммоль/л.

В исходной контрольной точке, значение ТГ превышающее верхний порог отмечено у 16,6% (n=5) пациентов с ММ, во второй контрольной точке – у 13,3% (n=4) из 20 включенных в этап исследования и 20% (n=2) на момент третьего контроля.

Средние значения ТГ на момент 1-й контрольной точки составили 1,15 [0,91; 1,57], на момент 2-й контрольной точки – 1,39 [0,96; 1,57], на момент 3-ей контрольной точки – 0,67 [0,91; 1,36]. При этом статистически значимых различий при использовании критериев Фридмана, Вилкоксона определено не было (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Динамика ЛПВП у пациентов группы ММ на фоне ХТ

Показатель	T-1 (n=30)	T-2 (n=26)	T-3 (n=21)	p (кФ)	p (кВ)
ТГ, ммоль/л (N 0,41 – 1,7)	1,15 [0,91; 1,57]	1,39 [0,96; 1,57]	0,67 [0,91; 1,36]	0,641	p <sub>2-1</sub> = 0,133 p <sub>3-1</sub> = 0,241 p <sub>3-2</sub> = 0,110

Обобщая полученные результаты динамики параметров липидного профиля в группе пациентов с ММ на фоне бортезомиб-содержащих курсов ХТ можно сделать следующее заключение: отмечена тенденция к увеличению средних показателей ОХ, ЛПОНП, ЛПВП, ТГ и статистически значимое увеличение ЛПНП после 3-х курсов ХТ. Однако, обращает на себя внимание тенденция к их снижению после 6-ти курсов ХТ. Вероятнее всего, данный факт связан с тем, что уже на момент 2-й контрольной точки, подавляющее большинство пациентов (18 пациентов из 26 включенных во 2-ю контрольную точку) имели в составе сопутствующей терапии препараты из группы статинов. Другим объяснением полученных данных можно считать также малый объем выборки пациентов с ММ.

### 3.2.4 Оценка динамики стандартных показателей системного воспаления у пациентов с ММ на фоне специфического лечения

В ходе проведения химиотерапевтического пациентам обращала на себя внимание тенденция увеличения количества нейтрофилов и моноцитов, а также снижение уровня лимфоцитов и СОЭ. В ходе анализа математической достоверности, статистически значимых различий изучаемых показателей выявлено не было. Средние значения и критерии достоверности подробно изложены в Таблице 3.12.

Особое внимание обращает на себя увеличение среднего значения нейтрофилов с  $2,86 \pm 0,55$  до  $4,48 \pm 3,00$  и снижение лимфоцитов с  $1,84 [1,62; 2,1]$  до  $1,42 [1,12 - 1,75]$  после 6-ти курсов ХТ с включением бортезомиба, несмотря на отсутствие статистической достоверности. Данные изменения, вероятнее всего следует расценивать, как «растормаживание» нормального гранулоцитарного роста.

Таблица 3.12 – Динамика основных показателей клинического анализа крови, отражающих системное воспаление, у пациентов группы ММ на фоне ХТ

Показатель	T-1 (n=30)	T-2 (n=26)	T-3 (n=21)	p (кФ)	p (кВ)
Лейкоциты (N 4 – 11)	$5,65 \pm 1,77$	$5,27 \pm 1,35$	$6,59 \pm 3,32$	$p=0,169$	$p_{2-1} = 0,601$ $p_{3-1} = 0,499$ $p_{3-2} = 0,091$
Нейтрофилы (N 1,5 -7)	$2,86 \pm 0,55$	$2,62 \pm 1,08$	$4,48 \pm 3,00$	$p=0,114$	$p_{2-1} = 0,286$ $p_{3-1} = 0,176$ $p_{3-2} = 0,128$
Лимфоциты (N 1 – 3,7)	$1,84 [1,62; 2,1]$	$1,2 [0,92; 2,03]$	$1,42 [1,12 - 1,75]$	$p=0,066$	$p_{2-1} = 0,021$ $p_{3-1} = 0,481$ $p_{3-2} = 0,499$
Моноциты (N 0 – 0,7)	$0,30 [0,30 - 0,45]$	$0,30 [0,29 - 0,48]$	$0,40 [0,23 - 0,70]$	$p=0,834$	$p_{2-1} = 0,480$ $p_{3-1} = 0,753$ $p_{3-2} = 0,249$
СОЭ (N 1 – 20)	$43 [15 - 66]$	$17 [10-35]$	$20 [12-33]$	$p=0,459$	$p_{2-1} = 0,163$ $p_{3-1} = 0,115$ $p_{3-2} = 0,310$

При статистическом анализе сывороточных белков, характеризующих процесс системного воспаления (табл. 3), была выявлена статистически значимая динамика снижения уровня ферритина: исходно – 289,5 [241,8; 378] нг/мл, через 3 курса – 119,5 [101,75; 183,3] нг/мл и 116,5 [69,6; 208,7] нг/мл через 6 курсов ( $p = 0,034$ ).

При оценке результатов электрофореза белковых фракций сыворотки крови, с учетом особенностей патогенеза ММ, проводился подсчет средних значений как процентного соотношения фракций, так и абсолютного их значения. Результаты сравнительного анализа представлены в Таблице 3.13: выявлено статистически значимое различие уровня  $\alpha_1$ -глобулинов как в относительном, так и в абсолютном их значении – определено увеличение в 1,5 раза относительного их значения ( $p=0,005$ ), тогда как при пересчете в абсолютном значении, уровень данного показателя в 3-й контрольной точке оказался почти в 4 раза выше исходного результата.

Таблица 3.13 – Динамика стандартных серологических показателей, отражающих системное воспаление

Показатель	T-1 (n=30)	T-2 (n=20)	T-3 (n=10)	p (кФ)*	p (кВ)**
СРБ, мг/л (N 0-5)	3,00 [2;14,3]	1,00 [0,71; 3,91]	3,81 [2,14; 13,4]	$p=0,772$	$p_{2-1} = 0,163$ $p_{3-1} = 0,933$ $p_{3-2} = 0,398$
Фибриноген, г/л (N 2- 4)	$3,30 \pm 0,87$	$4,52 \pm 1,43$	$4,23 \pm 0,99$	$p=0,125$	$p_{2-1} = 0,039$ $p_{3-1} = 0,123$ $p_{3-2} = 0,502$
Ферритин, нг/мл (N 5 – 148)	289,5 [241,8; 378]	119,5 [101,75; 183,3]	116,5 [69,6; 208,7]	<b><math>p=0,034</math></b>	$p_{2-1} = 0,646$ <b><math>p_{3-1} = 0,036</math></b> $p_{3-2} = 0,859$
$\alpha_1$ - глобулины, % (N)	$3,45 \pm 1,04$	$5,11 \pm 1,51$	$5,43 \pm 1,33$	<b><math>p=0,005</math></b>	<b><math>p_{2-1} = 0,031</math></b> <b><math>p_{3-1} = 0,005</math></b> $p_{3-2} = 0,314$
$\alpha_1$ - глобулины, г/л (N)	3,39 [3,27; 3,52]	3,18 [2,86; 3,67]	13,20 [10,60; 13,53]	<b><math>p=0,001</math></b>	$p_{2-1} = 0,879$ $p_{3-1} = 0,760$ $p_{3-2} = 0,646$

## Продолжение Таблицы 3.13

$\alpha_2$ -глобулины, % (N)	$7,79 \pm 2,98$	$12,21 \pm 1,87$	$8,00 \pm 1,15$	<b>p=0,006</b>	<b>p<sub>2-1</sub> = 0,010</b> <b>p<sub>3-1</sub> = 0,005</b> p <sub>3-2</sub> = 0,508
$\alpha_2$ -глобулины, г/л (N)	7,25 [5,7; 8,64]	7,45 [6,84; 8,66]	8,18 [6,89; 8,68]	p=0,417	p <sub>2-1</sub> = 0,396 p <sub>3-1</sub> = 0,221 p <sub>3-2</sub> = 0,575
Примечание: *кФ – критерий Фридмана, используемый для сравнения трех и более показателей связанных выборок; *кВ – критерий Вилкоксона, используемый для сравнения двух показателей связанных выборок.					

Увеличение уровня  $\alpha_2$ -глобулинов в сыворотке крови имело статистическую значимость лишь в процентном соотношении, хотя абсолютные показатели данного показателя также были выше после 6 курсов ХТ относительно двух предшествующих контрольных точек.

Уровень индекса СИВ на фоне курсов ХТ значимо увеличился, исходно составив 402,95 [230,5; 534,0], 709,5 [369,9; 830,5] в промежуточной точке и 1102,2 [453,1; 1307,9] на завершающем этапе исследования (p=0,014). Визуальная оценка динамики данных представлено на Рисунке 3.10.

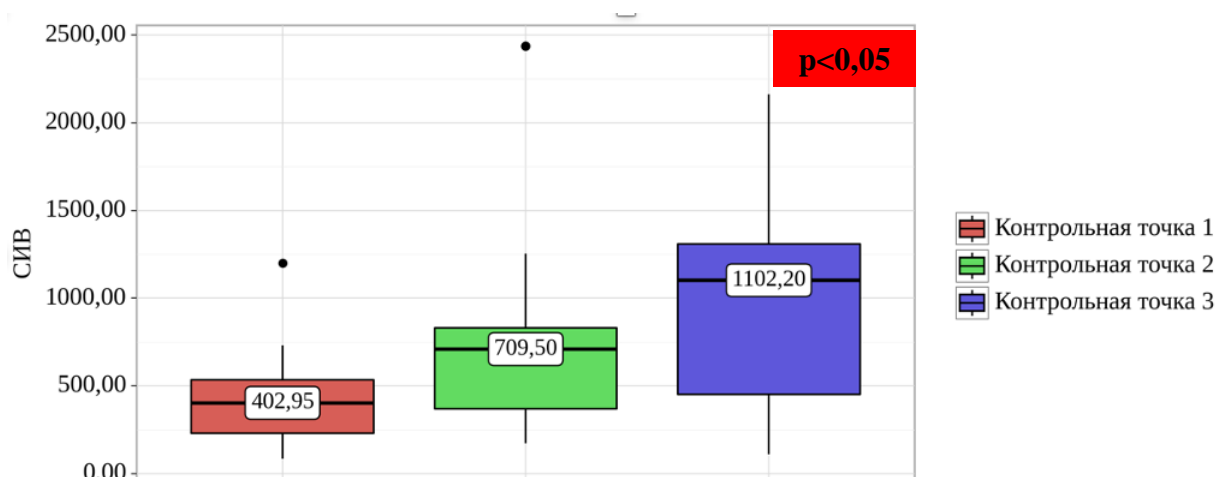


Рисунок 3.10 – Динамика индекса системного иммунного воспаления (СИВ) у пациентов с ММ на фоне бортезомиб-содержащих курсов химиотерапии

Схожая динамика была получена и при анализе НЛЮ (Рисунок 3.11): до начала ХТ средний уровень показателя в группе пациентов с ММ был равен 1,54 [1,02; 1,83], после 3-х курсов – 2,25 [1,45; 2,95], а после 6-ти курсов – 2,9 [1,9; 4,35]. В ходе анализа было определено, что данные изменения являются статистически значимыми ( $p=0,009$ ).

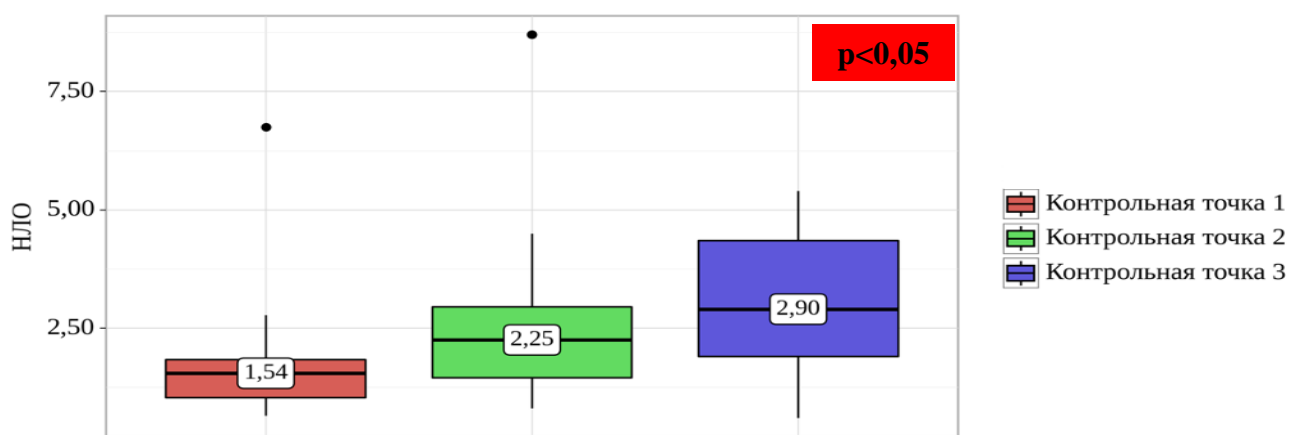


Рисунок 3.11 – Динамика нейтрофильно – лимфоцитарного отношения (НЛЮ) у пациентов группы ММ на фоне бортезомиб-содержащих курсов химиотерапии

### 3.2.5 Оценка динамики специфических показателей системного воспаления у пациентов с ММ на фоне специфического лечения

В процессе исследования также была проведена оценка таких маркеров системного воспалительного ответа, как IL-1 $\beta$  и hCRP. Оценка концентрации полученных результатов производилась согласно данным используемых тест-систем. Сопоставление уровня IL-1 $\beta$  показало, что в ходе лечения средние значения цитокина постепенно увеличивались, не превышая при этом верхней границы установленной нормы в 11 пг/мл ни в один из моментов наблюдения. Так, исходное значение показателя было равно 5,15 [4,05; 5,77] пг/мл, что не превышало лабораторных референсных норм. При детальном анализе было определено, что имеют место взаимосвязи исходного уровня IL-1 $\beta$  со стадией ММ по классификации ISS: при распространенной стадии заболевания – уровень IL-1 $\beta$  статистически ниже (Таблица 3.14). Данные результаты наблюдения, вероятнее

всего, можно объяснить угнетением гранулоцитарного роста у пациентов с онкогематологическим процессом и, как следствие, меньшим уровнем клеток, секретирующих исследуемый провоспалительный цитокин.

Таблица 3.14 – Зависимость исходного уровня IL-1 $\beta$  у пациентов группы ММ от стадии онкогематологического процесса по ISS

Стадия по ISS	IL-1 $\beta$ , пг/мл (N 0-11)			p
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
I	5,31	4,45 – 6,70	19	<b>p=0,049*</b>
II	5,74	5,74 – 5,74	2	
III	4,13	3,70 – 4,56	9	

Однако в динамике уровень цитокина имел тенденцию к повышению: результат его определения во 2-й контрольной точке составил 5,9 [4,81; 6,12] пг/мл, а на завершающем этапе – 6,22 [5,66; 6,52] пг/мл (Рисунок 3.12) Однако достоверность данных изменений не была подтверждена как при использовании критерия Фридмана, так и при использовании критерия Вилкоксона.

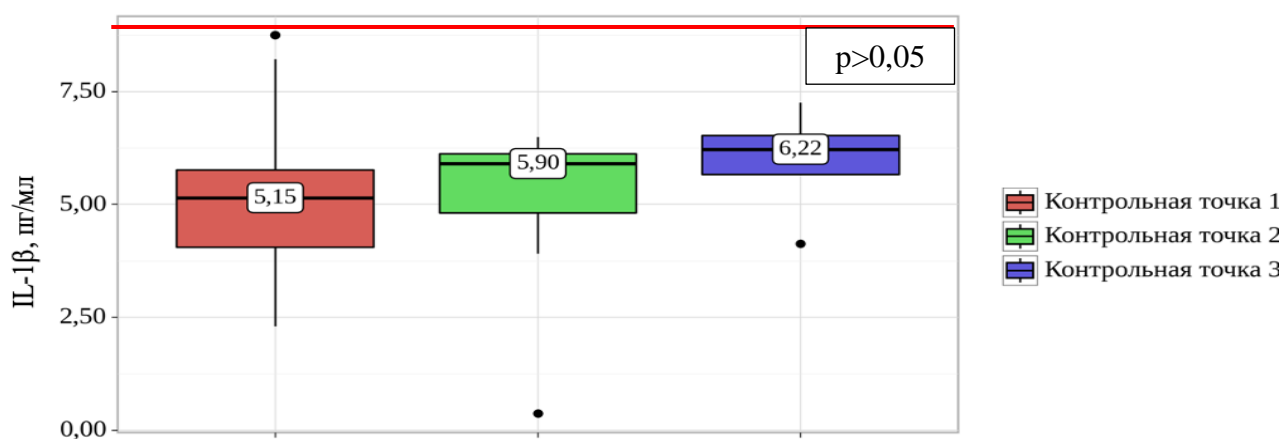


Рисунок 3.12 – Динамика уровня IL-1 $\beta$  в группе ММ на фоне ХТ

Интересным представляется тот факт, что средние значения hCRP показали обратную динамику – в ходе лечения онкогематологического заболевания уровень данного биомаркера значительно снизился, составив 1,02 [0,02; 2,71] МЕ/л, 0,36 [0,01; 0,83] МЕ/л и 0,02 [0,02; 0,82] МЕ/л для 1-й, 2-й и 3-ей контрольных точек соответственно (p=0,138) (Рисунок 3.13).



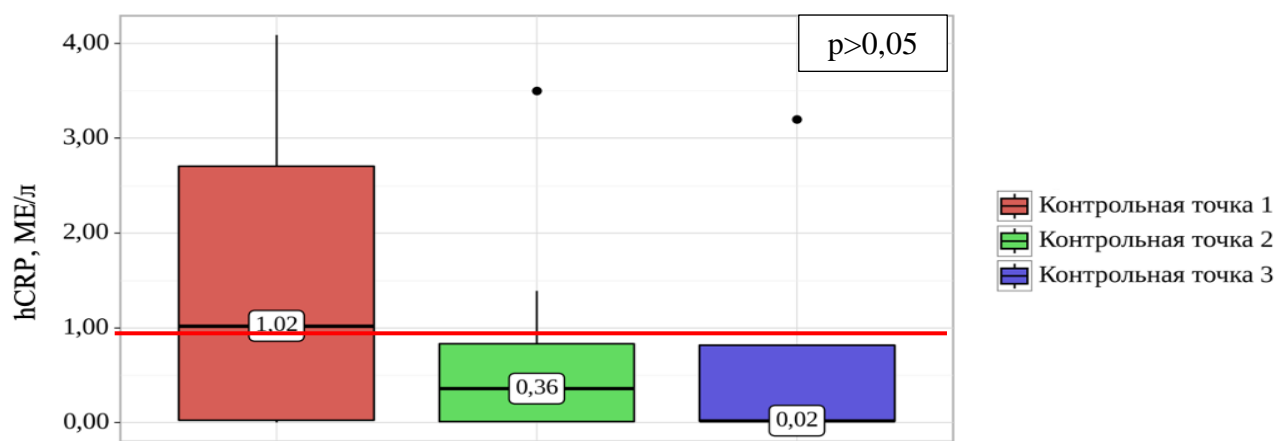


Рисунок 3.13 – Динамика hCRP в группе MM на фоне ХТ

При проведенном анализе данных, по аналогии с исходным уровнем IL-1 $\beta$ , внутригруппового распределения h-CRP в 1-ой контрольной точке у пациентов группы MM, были выявлены различия в зависимости от стадии по Durie/Salmon: в группе пациентов с I-ой стадией уровень маркера оказался минимальным и составил 0,1 [0,02; 1,31] ME/л, со II-ой – 0,85 [0,02; 2,84] ME/л, тогда как у пациентов с III-ей стадией имели место самые высокие значения – 2,08 [2,0; 3,08] ME/л, несмотря на вышеописанные данные, различия не являлись статистически значимыми ( $p=0,083$ ).

### 3.2.6 Оценка динамики доказанных маркеров кардиотоксичности у пациентов с MM на фоне специфического лечения

Анализ основных маркеров кардиотоксичности химиотерапии показал, что в ходе лечения MM, средний уровень NT-проBNP имел тенденцию к снижению (Рисунок 3.14). В первый момент исследования концентрация биомаркера составила 316 [75,9; 602,6] пг/мл, во второй уменьшилась в 2 раза – 144,0 [102,3; 294,0] пг/мл, а на заключительном этапе составила в среднем 109,2 [59,9; 344,5] пг/мл ( $p=0,638$ ).

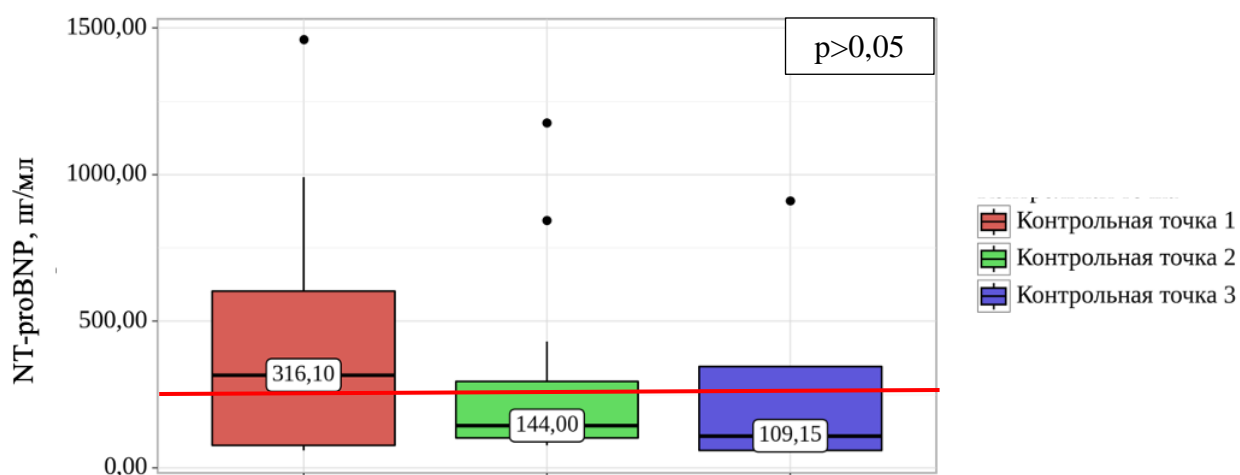


Рисунок 3.14 – Динамика изменения концентрации NT-proBNP в группе ММ на фоне бортезомиб-содержащих курсов ХТ

Уровень hs-TnI имел прямо противоположные результаты, увеличившись более чем в 10 раз на фоне лечения онкологического заболевания. На Рисунке 3.15 представлена динамика концентрации биомаркера: в исходе уровень кардиоспецифичного маркера не превышал референсных норм и составил 0,06 [0,03; 0,49] нг/мл и увеличился до 0,65 [0,02; 1,51] нг/мл, что выше заявленных интервалов нормального уровня в 6 раз ( $p=0,768$ ).

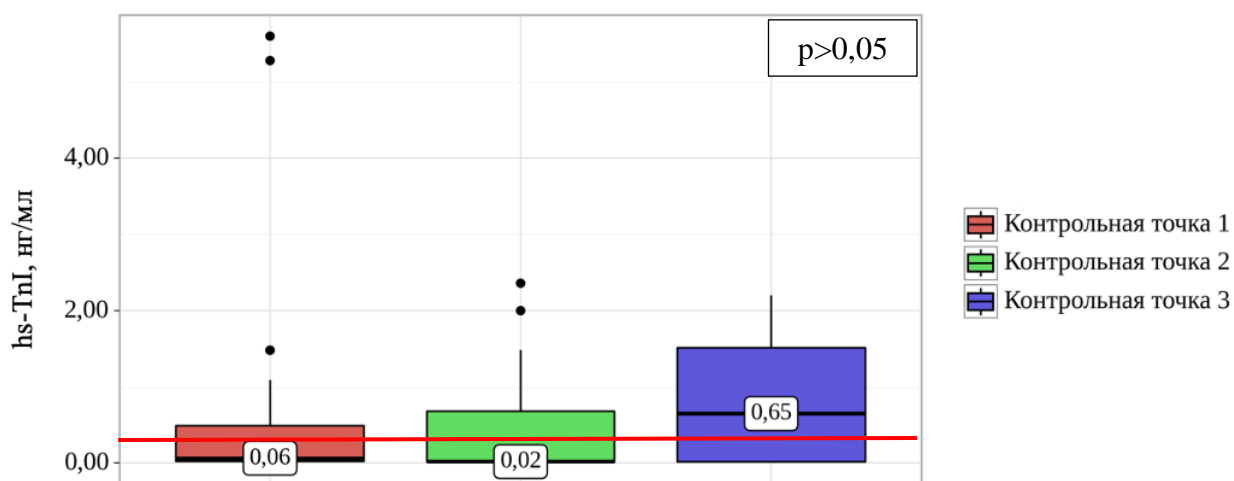


Рисунок 3.15 – Динамика изменения концентрации hs-TnI в группе ММ на фоне первой линии ХТ пациентов с ММ

### 3.2.7 Оценка динамики изменений параметров основных инструментальных методов исследования у пациентов с ММ на фоне специфического лечения

Согласно дизайну проведенного исследования, пациентам с онкогематологическим заболеванием до начала лечения и на фоне его проведения были выполнены: стандартная 12-канальная ЭКГ (перед каждым курсом), а также суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру и трансторакальная Эхо-КГ до начала курсов ХТ, а также после 3-х и после 6-ти курсов программного химиотерапевтического лечения.

Структура основных изменений параметров стандартного ЭКГ-исследования наглядно продемонстрированы в Таблице 3.15. Было выявлено достоверное увеличение количества пациентов, у которых на фоне лечения регистрировались синусовая аритмия ( $p=0,022$ ), НЖЭС на ЭКГ покоя ( $p=0,008$ ), появление признаков нарушения AV – проводимости при сравнении с результатами исходной ЭКГ, не соответствующих критериям AV-блокады, а также нарушение процессов реполяризации в грудных отведениях в виде снижения вольтажа или сглаживания зубца T ( $p=0,046$ ). При этом, эпизодов элевации или депрессии сегмента ST выявлено не было.

Таблица 3.15 – Динамика показателей ЭКГ у пациентов с ММ на фоне специфической терапии

Показатель	T-1 (n = 30)	T-2 (n = 26)	T- 3 (n = 21)	Статистическая значимость
Признаки гипертрофии миокарда ЛЖ, n (%)	14 (46,7)	16 (61,5)	16 (76,2)	$p = 0,135$
Синусовая аритмия, n (%)	12 (40)	14 (53,8)	17 (81)	$p = 0,022$
Экстрасистолы наджелудочковые единичные, n (%)	6 (20)	13 (50)	15 (71,4)	$p = 0,008$

## Продолжение Таблицы 3.15

Экстрасистолы желудочковые единичные n (%)	3 (10)	5 (19,2)	2 (9,5)	p = 0,097
AV-блокада любой степени, n (%)	0 (0)	3 (11,5)	5 (23,8)	p = 0,022
Депрессия ST, n (%)	0 (0)	0 (0)	0	p = 1,000
Нарушение процессов реполяризации, n (%)	3 (10)	13 (50)	18 (81)	p=0,046

Увеличение количества НЖЭС у пациентов, проходящих лечение по поводу ММ, было также подтверждено и по результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (Таблица 3.16): медиана НЖЭС за сутки в период 1-й контрольной точки составила 115 [87; 212], тогда как после 6-ти курсов их количество увеличилось вдвое – 357 [207; 508], данные различия оказались статистически значимы (p=0,014), однако не имели клинического значения.

Таблица 3.16 – Динамика основных нарушений ритма на фоне химиотерапии по результатам 24-х часового мониторирования ЭКГ по Холтеру в группе ММ

Показатель	T-1 (n=30)	T-2 (n=26)	T-3 (n=21)	Статистическая значимость (p)
НЖЭС	115 (87; 212)	322 (174; 474)	357 (207; 508)	<b>p = 0,014</b>
Куплеты НЖЭС	2 (1;7)	3 (0; 6)	3 (0; 7)	p = 0,276
ЖЭС	18 (7; 53)	21 (4; 42)	14 (2; 32)	p = 0,432

Суммарные исходные показатели трансторакальной Эхо-КГ и изменения их динамики представлены в Таблице 3.17

Таблица 3.17 – Динамика показателей трансторакальной эхо-кардиографии пациентов группы ММ на фоне ХТ

Показатель	T-1 (n=30)	T-2 (n=26)	T-3 (n=21)	p (кФ)	p (кВ)
ЗС ЛЖ, см (N <1,0)	0,90 ± 0,14	1,03 ± 0,22	1,11 ± 0,13	p=0,363	p <sub>2-1</sub> = 0,806 <b>p<sub>3-1</sub> = 0,026</b> p <sub>3-2</sub> = 0,144
МЖП, см (N <1,0)	0,94 ± 0,18	0,98 ± 0,25	1,13 ± 0,23	p=0,455	p <sub>2-1</sub> = 0,527 p <sub>3-1</sub> = 0,102 p <sub>3-2</sub> = 0,345
ФВ ЛЖ, % (N > 55%)	63,12 ± 6,02	61,50 ± 4,46	59,57 ± 5,09	p=0,280	p <sub>2-1</sub> = 0,706 p <sub>3-1</sub> = 0,891 p <sub>3-2</sub> = 0,136
E/A (N 1,0 – 1,5)	1,00 (0,9; 1,17)	1,00 (0,71; 1,37)	0,75 (0,62; 0,92)	p=0,321	p <sub>2-1</sub> = 0,859 p <sub>3-1</sub> = 0,345 p <sub>3-2</sub> = 0,593
E/e' (N < 8)	8,1 (6,2; 11,7)	9,9 (6,9; 11,3)	8,4 (6,9; 10,8)	p=0,453	p <sub>2-1</sub> = 0,987 p <sub>3-1</sub> = 0,765 p <sub>3-2</sub> = 0,932
Объем ЛП, мл (N < 52)	56,25 ± 25,51	60,50 ± 6,76	63,00 ± 23,76	p=0,972	p <sub>2-1</sub> = 0,079 p <sub>3-1</sub> = 0,600 p <sub>3-2</sub> = 0,498
Индекс ЛП, мл/м <sup>2</sup> (LAVI) (N <34)	30,4 [26,7; 35,2]	33,0 [30,1; 35,3]	29,3 [27,1; 36,7]	p=0,232	p <sub>2-1</sub> = 0,084 p <sub>3-1</sub> = 0,600 p <sub>3-2</sub> = 0,500
Объем ПП, мл (N <52)	43 [36; 50]	47 [40,5; 50,5]	53 [45; 55,5]	p=0,248	p <sub>2-1</sub> = 0,263 p <sub>3-1</sub> = 0,786 p <sub>3-2</sub> = 0,080
КДР ЛЖ, см (N < 5,2)	4,5 (4,1; 4,9)	4,3 (4,1; 4,6)	4,4 [4,3; 4,7]	p=0,395	p <sub>2-1</sub> = 0,246 p <sub>3-1</sub> = 0,600 p <sub>3-2</sub> = 0,715
КДО ЛЖ, мл (N 34-75)	74 (62; 96)	75 (71; 79)	73 [65; 86]	p=0,950	p <sub>2-1</sub> = 0,900 p <sub>3-1</sub> = 0,917 p <sub>3-2</sub> = 0,893
КСО ЛЖ, мл (N 11 – 31)	32 (27; 35)	28 (27; 33)	31 [30; 37]	p=0,815	p <sub>2-1</sub> = 0,944 p <sub>3-1</sub> = 0,674 p <sub>3-2</sub> = 0,144
ИММ ЛЖ (N 72-94)	94 (84; 103)	101 (88; 105)	90 (75; 102)	p=0,455	p <sub>2-1</sub> = 0,632 p <sub>3-1</sub> = 0,374 p <sub>3-2</sub> = 0,654

Проверка статистической достоверности изменений проводилась двумя способами: с помощью критерия Вилкоксона средние каждой контрольной точки

сравнивались между собой по отдельности (критерий для сравнения двух связанных выборок) и с помощью однофакторного дисперсионного анализа (метод сравнения 3-х и более связанных выборок) посредством критерия Фридмана или критерия Фишера.

Статистическая значимость была выявлена лишь при сравнении толщины ЗС ЛЖ до начала терапии и после 6-ти курсов (Рисунок 3.16): отмечено утолщение стенки левого желудочка на более, чем 2 мм ( $p=0,026$ ).

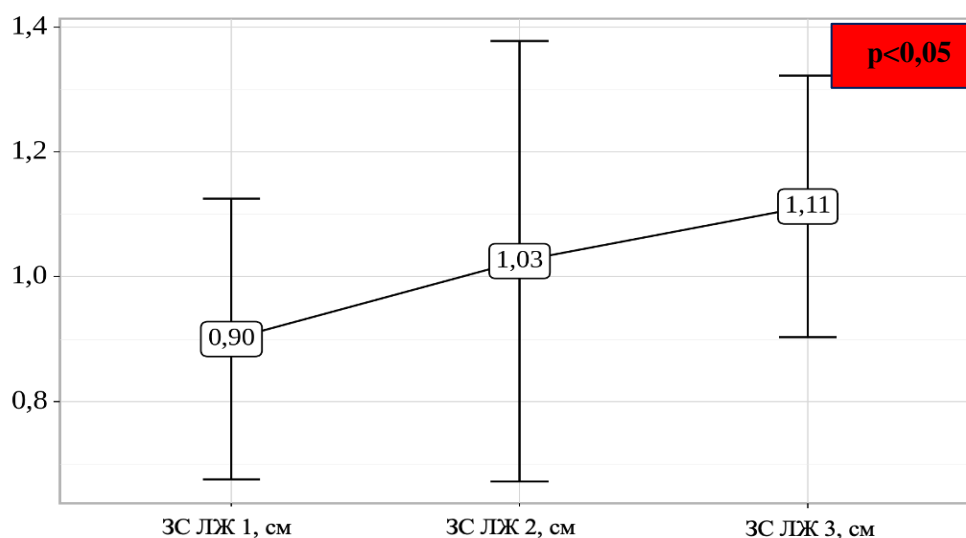


Рисунок 3.16 – Динамика изменения толщины ЗС ЛЖ у пациентов с ММ на фоне курсовой химиотерапии с включением бортезомиба

Однако, несмотря на отсутствие статистической достоверности, подобная динамика была выявлена и при сравнении толщины МЖП, что также подкрепляет доказательство развития гипертрофии миокарда. Особый интерес представляет наблюдение динамики постепенного снижения ФВ ЛЖ ( $63,12 \pm 6,02$  до ХТ и  $59,57 \pm 5,09$  после 6-ти курсов,  $p=0,280$ ) при отсутствии достижения критериев кардиотоксичности согласно клиническим рекомендациям [23] и уменьшение показателя E/A ( $1,0 [0,9; 1,17]$  и  $0,75 [0,62; 0,95]$  для 1-й и 3-ей контрольных точек соответственно,  $p=0,321$ ), что подтверждается и динамикой показателя E/e' – незначимое статистически увеличение его значений с 8,1 в первой контрольной точке до 9,9 во второй контрольной точке.

Обращает на себя внимание и увеличение в динамике объемов обоих предсердий, тогда как индексированный показатель ЛП показывает обратную

динамику, что, вероятнее всего, можно объяснить увеличения ППТ у пациентов с ММ за счет уменьшения проявлений симптомов интоксикации и увеличением веса пациентов на фоне лечения, как за счет алиментарного генеза, так и за счет длительного приема больших доз ГКС в рамках специфического лечения.

### 3.3 Корреляционный анализ исходных параметров у пациентов с множественной миеломой

#### 3.3.1 Взаимосвязь исходных островоспалительных показателей и показателей липидного спектра

В ходе корреляционного анализа исходных островоспалительных показателей и липидного спектра были выявлены прямые корреляционные связи между уровнем фибриногена и ОХ ( $r=0,504$ ,  $p=0,009$ ), ЛПНП ( $r=0,401$ ,  $p=0,038$ ) заметной и умеренной силы соответственно (Рисунок 3.17). Также были выявлены взаимосвязи описываемого показателя системного воспаления умеренной силы с ЛПОНП ( $r=0,310$ ,  $p=0,116$ ) и ТГ ( $r=0,368$ ,  $p=0,059$ ), однако статистическая достоверность их доказана не была.

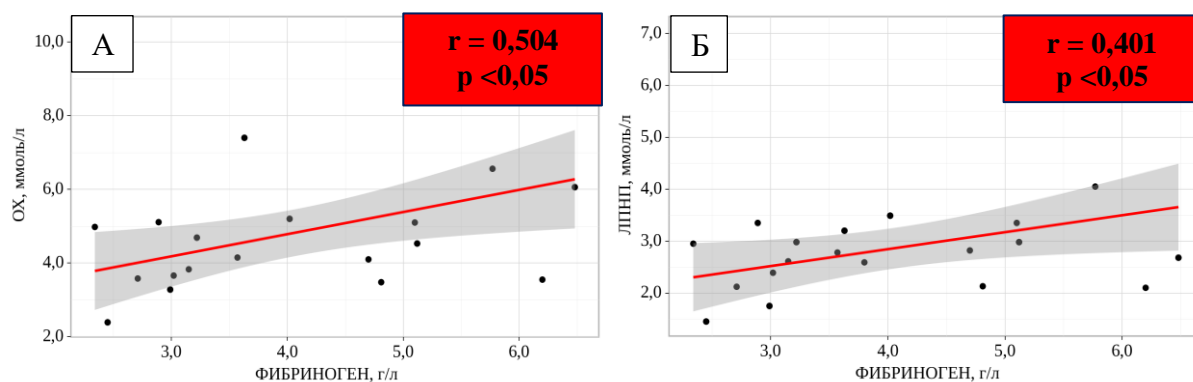


Рисунок 3.17 – Взаимосвязь фибриногена и показателей ОХ (А) и ЛПНП (Б) у пациентов с ММ в исходной контрольной точке

При оценке взаимосвязей острофазовых показателей белковых фракций электрофореза сыворотки крови были выявлены прямые корреляционные связи процентного содержания  $\alpha 1$ -глобулинов с ОХ ( $r=0,452$ ,  $p=0,021$ ), ЛПНП ( $r=0,385$ ,

$p=0,039$ ) и ТГ ( $r=0,368$ ,  $p=0,050$ ). Однако, ввиду особенностей патогенеза основного заболевания у пациентов исследуемой группы был произведен пересчет показателей и корреляций с абсолютной концентрацией  $\alpha 1$ -глобулинов, значимых взаимосвязей получено не было, их статистическая значимость также не была подтверждена. Противоположным образом обстоит ситуация с абсолютной концентрацией  $\alpha 2$ -глобулинов: выявлена заметная статистически значимая корреляция прямой направленности с ОХ ( $r=0,514$ ,  $p=0,007$ ), ЛПНП ( $r=0,390$ ,  $p=0,037$ ).

Корреляционный анализ системных индексов воспаления и атерогенных липидов статистически значимых корреляций не обнаружил. Однако, выявлена слабая отрицательная связь СИБ с ОХ ( $r=-0,158$ ,  $p=0,442$ ), ЛПНП ( $r=-0,168$ ,  $p=0,411$ ), ТГ ( $r=0,227$ ,  $p=0,264$ ). Единственной достоверной связью данного показателя воспаления явилась прямой направленности умеренная связь с ЛПВП ( $r=0,445$ ,  $p=0,023$ ).

Показатель НЛО проявил прямую умеренную связь только с уровнем исходных ТГ ( $r=0,323$ ,  $p=0,108$ ).

Особенно интересной находкой явилось выявление достоверных корреляционных связей между уровнем патологического парапротеинома и проатерогенными липидами (Таблица 3.18).

Таблица 3.18 – Взаимосвязь исходного значения проатерогенных липидов и концентрации М-градиента

Показатель	Корреляция	Статистическая значимость
Общий холестерин	$r=-0,495$	<b><math>p=0,010</math></b>
ЛПНП	$r=-0,498$	<b><math>p=0,006</math></b>
ЛПОНП	$r=-0,376$	$p=0,044$
ТГ	$r=-0,527$	<b><math>p=0,003</math></b>

Данные изменения, вероятнее всего, связаны с активностью основного заболевания и использования липидов в метаболизме опухолевых клеток.



### 3.3.2 Взаимосвязь исходных показателей липидного спектра и основных диагностических критериев ММ

В ходе проведенного корреляционного анализа было определено наличие достоверной обратной связи умеренной силы между количеством плазматических клеток (ПК) в костном мозге и уровнем ТГ в периферической крови ( $r=-0,393$ ;  $p=0,035$ ) (Рисунок 3.18).

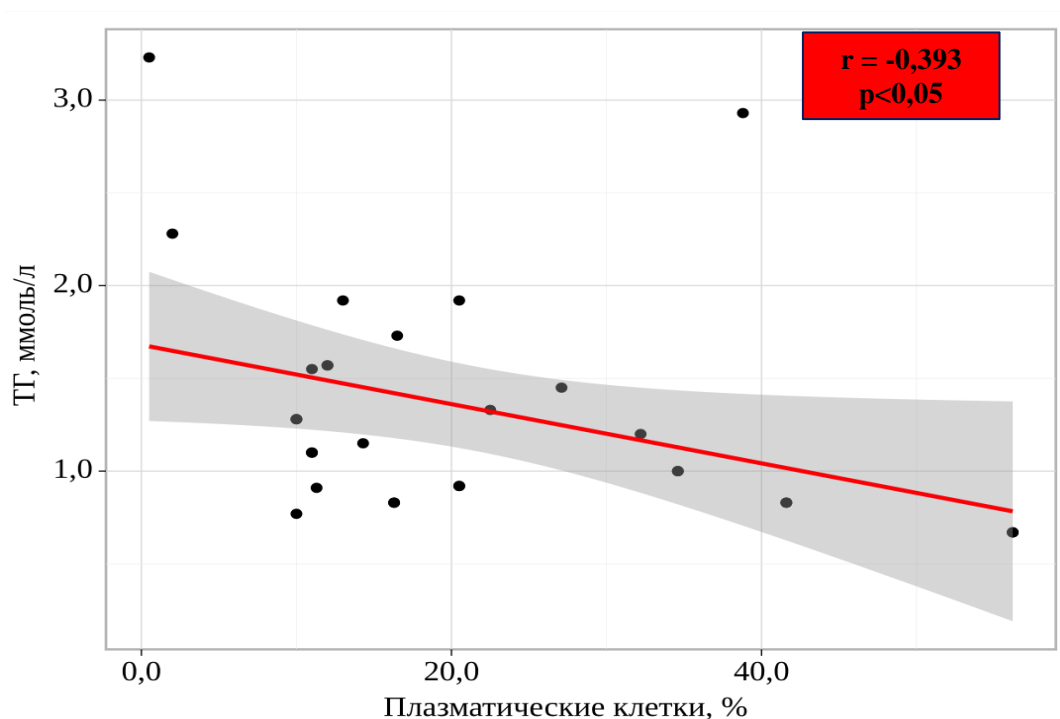


Рисунок 3.18 – Корреляционный анализ количества ПК в костном мозге и уровня ТГ

Этот факт служит еще одним подтверждением высказанного ранее предположения, что для роста патологического клона плазмоцитов используются проатерогенные липиды, а исходный липидный профиль у пациентов с ММ на момент постановки онкогематологического диагноза может не являться истинным.

### 3.3.3 Исходная взаимосвязь островоспалительных индексов и основных диагностических критериев ММ с параметрами Эхо-КГ и лабораторными маркерами кардиотоксичности

В ходе анализа взаимосвязей исходных системных индексов воспаления была выявлены СИВИ с ЗС ЛЖ ( $r=0,356$ ;  $p=0,087$ ), объемом ЛП ( $r=0,328$ ;  $p=0,117$ ), объемом ПП ( $r=0,473$ ;  $p=0,020$ ), КДР ЛЖ ( $r=0,467$ ;  $p=0,021$ ). При оценке связей с маркерами кардиотоксичности, выявлена прямая умеренная достоверная связь с уровнем NT-proBNP ( $r=0,446$ ;  $p=0,023$ ) (Рисунок 3.19).

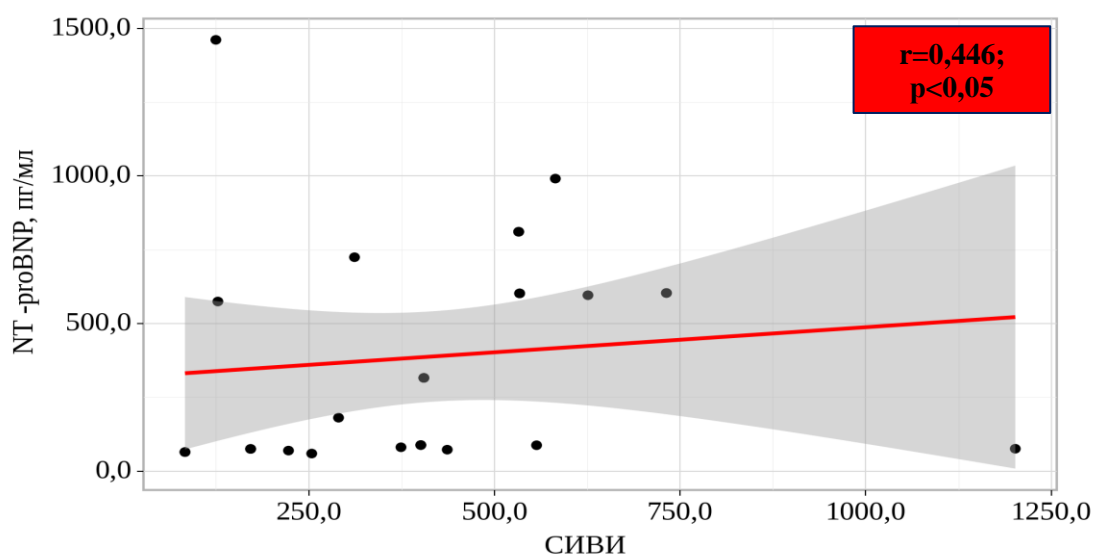


Рисунок 3.19 – Корреляционная связь исходных показателей СИВ и NT-proBNP у пациентов группы ММ

Взаимосвязь СИВ с hs-TnI оказалась слабой ( $r=0,231$ ;  $p=0,257$ ) и незначимой статистически. Достоверных связей НЛО и IL1 $\beta$  с параметрами Эхо-КГ и биомаркерами кардиотоксичности исходно выявлено не было.

Выявлена обратная заметная корреляционная взаимосвязь hCRP и ФВ ЛЖ ( $r=-0,557$ ;  $p=0,003$ ) (Рисунок 3.20).

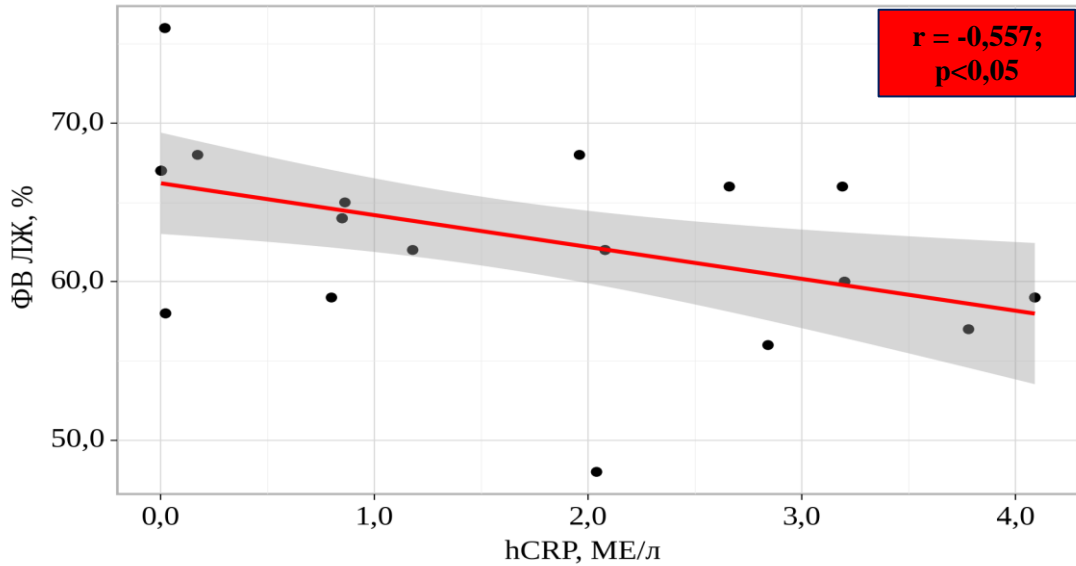


Рисунок 3.20 – Взаимосвязь hCRP и ФВ ЛЖ у пациентов с ММ в 1-ой контрольной точке

Другой немаловажной находкой представляется выявление в ходе корреляционного анализа статистически значимых взаимосвязей между количеством ПК с уровнем hsCRP (Рисунок 3.21) прямого характера ( $r=0,431$ ;  $p=0,022$ ) и обратная связь с ФВ ЛЖ ( $r= -0,443$ ;  $p=0,023$ ) (Рисунок 3.22).

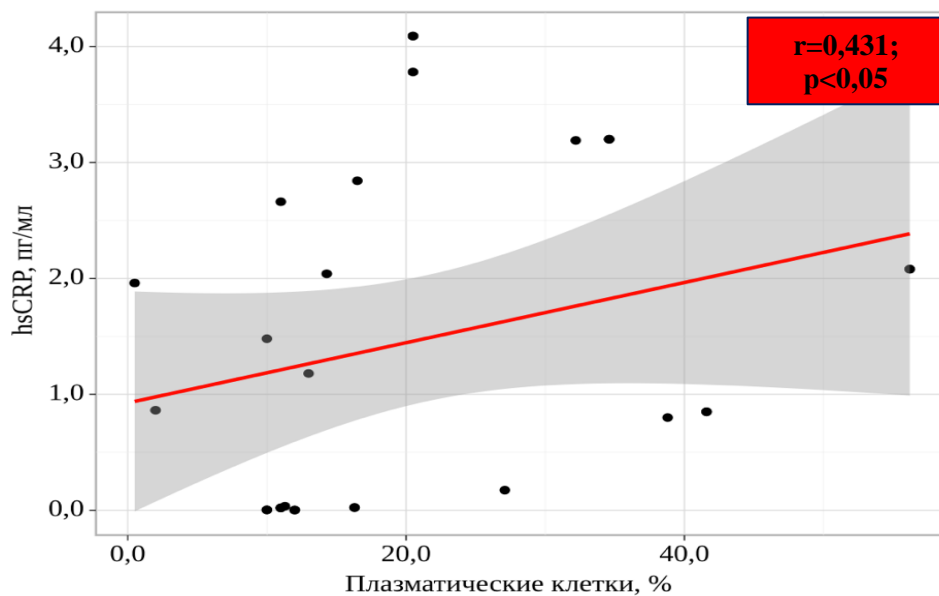


Рисунок 3.21 – Взаимосвязь количества ПК и уровня hsCRP у пациентов с ММ в 1-ой контрольной точке

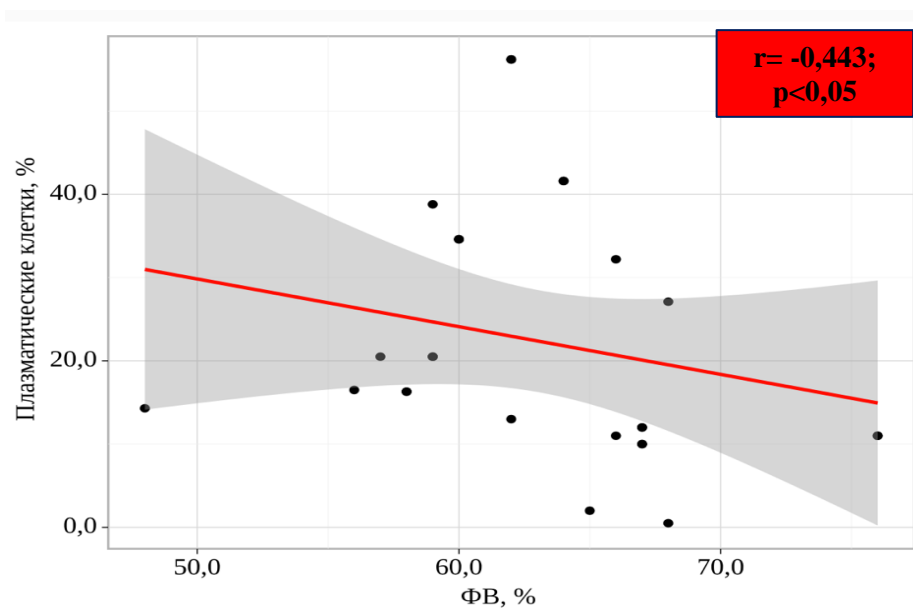


Рисунок 3.22 – Взаимосвязь количества ПК и значений ФВ ЛЖ у пациентов с ММ в 1-ой контрольной точке

Таким образом, принимая во внимание определенную ранее взаимосвязь hsCRP и ФВ ЛЖ, выявленные корреляционные связи могут являться дополнительным подтверждением предположения, что непосредственное воздействие на миокард ММ оказывает через путь hsCRP.

Также, в ходе статистической обработки данных были выявлены достоверные обратные взаимосвязи основного показателя кардиотоксичности hsTnI с уровнем патологического парапротеина и СОЭ умеренной и заметной силы соответственно ( $r = -0,484$ ;  $p = 0,009$ ;  $r = -0,676$ ;  $p = 0,001$ ), при этом схожая по направленности связь выявлена с уровнем гемоглобина, однако теснота данной связи оказалось слабой ( $r = -0,117$ ;  $p = 0,042$ ).

Таким образом, в качестве независимых факторов в многофакторную регрессионную модель были включены М-градиент и СОЭ (Таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Многофакторная регрессионная модель: зависимость уровня hsTnI в зависимости от М-градиента и СОЭ

	В	Стд.ошибка	t	p
Intercept	1,027	1,629	3,62	< 0,001*

## Продолжение Таблицы 3.19

СОЭ, мм/ч	-0,028	0,010	-2,881	0,008*
М-градиент, г/л	-0,011	0,013	-0,799	0,032*

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции  $r = 0,702$ , что соответствует высокой тесноте ( $p < 0,001$ ).

В связи с выявлением вышеописанных данных, следует высказать предположение, что исходный уровень hsTnI также может не отражать достоверных значений данного маркера, тогда как динамика hsTnI на фоне терапии ММ может расцениваться как возможное отражение субклинического кардиотоксического действия курса ХТ либо являться истинными показателями исходных значений hsTnI ввиду отсутствия клинических проявлений ишемии миокарда.

### **3.4 Анализ основных клинических, лабораторных и инструментальных параметров пациентов с доказанными ССЗ**

#### **3.4.1 Общая и клиническая характеристики пациентов с доказанными ССЗ**

В рамках выполненного исследования была проведена оценка клинического состояния, анамнестических характеристик, данных основных лабораторных, инструментальных методов исследования, а также специфических маркеров системного воспаления и кардиоспецифических маркеров в группе пациентов с заболеваниями ССС. В указанную группу было включено 30 пациентов с ГБ и ИБС без клинических признаков ХСН и онкологического анамнеза, при этом, госпитализированные в отделение кардиологии № 1 впервые. При этом необходимо учитывать, что проведение всех вышеперечисленных методов исследования проводилось на момент исходной оценки состояния ССС до коррекции основной кардиальной терапии. Основной целью включения данной

группы в исследование явилась попытка сопоставления состояния ССС пациентов с доказанными заболеваниями системы кровообращения и пациентов с ММ.

При анализе полученных данных было определено, что средний возраст пациентов составил  $64 \pm 9,3$  года, было включено 14 женщин (46,7%) и 16 мужчин (53,3%). Таким образом, по возрастному-половому составу группа пациентов с ССЗ сопоставима с пациентами с ММ. Подробная клиничко-анамнестическая характеристика пациентов с заболеваниями системы кровообращения представлена в Таблице 3.20.

Таблица 3.20 – Клиничко-анамнестическая характеристика пациентов с доказанными заболеваниями ССС

Показатель	Характеристика группы с ССЗ (n=30)
Средний возраст, лет	$64 \pm 9,3$
Пол, n (%)	Жен – 14 (46,7); Муж – 16 (53,3)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$29,2 (26,6;30,9)$
Курение, n (%)	13 (43,3)
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, n (%)	23 (76,7)
АГ, n (%):	30 (100)
1 стадия	1 (3,3)
2 стадия	8 (26,7)
3 стадия	21 (70,0)
ИБС, n (%)	30 (100)
ИМ, n (%)	8 (26,7)
Реваскуляризация, n (%)	6 (20)
СД 2 типа, n (%)	9 (30)
ЧСС, уд/мин	$67,4 \pm 10,6$
Пароксизмальная форма ФП/ТП, n (%)	4 (13,3)
САД, мм.рт.ст	140 (128;159)
ДАД, мм.рт.ст.	87(80;94)

Следует отметить, что средний показатель ИМТ в данной группе пациентов соответствует избыточной массе тела, тогда как данный показатель у пациентов с ММ был ниже. Анамнез подавляющего большинства, включенных в группу отягощенным анамнезом со стороны системы кровообращения у близких

родственников, тогда как курение, как ФР, определялось менее чем в половине случаев.

На момент госпитализации в кардиологическое отделение УКБ №1, большая половина исследуемых в качестве постоянной кардиальной терапии имела иАПФ – 17 человек (56,7%), БРА – 19 человек (63,3%), статины – 23 человека (76,7%), практически все пациенты в качестве ритмоурежающей и антигипертензивной терапии принимали бетта-блокаторы – 28 пациентов (93,3%) (Таблица 3.21).

Таблица 3.21 – Характеристика основной кардиальной терапии у пациентов группы ССЗ

Группы препаратов	Характеристика группы с ССЗ (n=30)
иАПФ, чел (%)	17 (56,7)
БРА, n (%)	19 (63,3)
БМКК, n (%)	11 (36,7)
Бетта-блокаторы, n (%)	28 (93,3)
Тиазидные диуретики, n (%)	10 (33,3)
Статины, n (%)	23 (76,7)
Антиагреганты, n (%)	15 (50)
Антикоагулянты, n (%)	4 (13,3)

При включении в исследование, данной группе пациентов был произведен расчет индексов коморбидности. Среднее значение GFI у пациентов с ССЗ составил 2 [2;3] балла, тогда как данный показатель ИКЧ был равен 3 [2;4] баллам. При сопоставлении данных показателей у пациентов с ММ, определено, что они равны 3 [2;5] и 4 [3;6] соответственно, а это подчеркивает тот факт, что пациенты с парапротеинемическим гемобластозом отличаются большей коморбидностью.

### **3.4.2 Оценка основных лабораторных показателей и параметров липидного спектра у пациентов с доказанными заболеваниями ССС**

Основные результаты анализа лабораторных показателей в группе пациентов с доказанной патологией системы кровообращения представлены в Таблице 3.22. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Таблица 3.22 – Характеристика основных лабораторных показателей пациентов группы ССЗ

Показатель	Характеристика группы с ССЗ (n=30)
Гемоглобин, г/л (N 115-160)	141,3 (135; 147)
Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> (N 150 – 400)	247 (223; 271)
Общий белок, г/л (N 57,0-82,0)	70,8 (66,8; 74,2)
Альбумин, г/л (N 35-52)	44,5 (43,5; 45,6)
Глюкоза крови, ммоль/л (N 4,1 – 5,9)	5,7 (5,1; 6,5)
Креатинин, мкмоль/л (N 80-115)	89,2 (81,2; 110,7)
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	61,5 (57,1; 65)
Калий, ммоль/л (N 3,5-5,1)	4,5 (4,4; 4,8)
Кальций общий, ммоль/л (N 2,1-2,55)	2,32 (2,29; 2,35)
ЛДГ, Ед/л (N 208-378)	227 (190; 330)

Следует подчеркнуть, что медиана креатинина в данной группе составила 89,2 мкмоль/л, показатель 75-квантиля – 110,7 мкмоль/л, что не выходит за пределы референсных значений лаборатории, тогда как медиана СКФ, подсчитанной по формуле СКД-ЕРІ составила 61,5 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, что соответствует незначительному нарушению фильтрационной способности почек. Значимых электролитных нарушений выявлено также не было. Таким образом, показано, что в отношении скорости клубочковой фильтрации и по состоянию электролитного обмена, пациенты группы ССЗ и ММ сопоставимы между собой и не имеют значимых изменений.

При оценке результатов липидного профиля в группе пациентов с ССЗ было определено, что медиана ОХ составила 5,28 [4,58; 5,74] ммоль/л, ЛПНП – 3,27 (2,35; 3,45) ммоль/л, ЛПВП – 1,06 [0,9; 1,29] ммоль/л. Однако, при анализе ЛПОНП и ТГ в данной группе пациентов было определено, что большинство пациентов не



достигали целевых уровней, несмотря на постоянный прием гиполипидемической терапии. Так показатель ЛПОНП составил 0,58 [0,41; 0,87] ммоль/л, а ТГ – 1,78 [1,28; 2,35] ммоль/л. При сопоставлении результатов липидного профиля пациентов с ССЗ и ММ, показано, что группа пациентов с ММ имеет более низкие значения всех показателей липидограммы что может быть свидетельством предположения об активном участии липопротеидов в онкогенезе парапротеинемического гемобластоза.

### 3.4.3 Оценка стандартных и специфических показателей системного воспаления у пациентов доказанными заболеваниями ССС

В рамках выполненного исследования, всем пациентам с заболеваниями ССС была произведена оценка как основных, так и специфических показателей системного воспаления.

Таблица 3.23 – Характеристика основных показателей системного воспаления в группе пациентов с доказанными заболеваниями ССС

Показатель	Группа ССЗ (n=30)
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л (N 4-11)	6,6 ± 1,6
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л (N 1,5-7)	3,9 ± 1,3
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л (N 1-3,7)	1,9 (1,5; 2,3)
Моноциты, 10 <sup>9</sup> /л (N 0,1-0,7)	0,5 (0,4; 0,6)
СОЭ, мм/ч (N 0-20)	9 (7-13)
СРБ, мг/л (N 0-5)	1,7 (0,43; 4,57)
Ферритин, нг/мл (N 10-200)	56,7 (42,0; 79,5)
Фибриноген, г/л (N 1,8-4,0)	3,3 (3,1; 4,23)

При соотнесении средних результатов основных клеточных показателей воспалительного ответа в обеих группах, стало очевидным, что в группе пациентов

ММ средние значения лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов несколько ниже, нежели у пациентов с доказанной патологией ССЗ, что может быть напрямую связано с угнетением гранулоцитарного ростка в костном мозге патологическими плазмочитами.

По результатам оценки основных маркеров системного воспаления и СОЭ было показано, что все показатели в группе пациентов с кардиоваскулярной патологией находились в рамках референсных значений, тогда как у пациентов с миеломной болезнью, ожидаемо выявлены более высокие средние значения СОЭ, ферритина, превышающие верхнее пороговое значение. СРБ и фибриноген также были выше у пациентов с ММ, однако средние значения не превышали нормы.

Показатели расчетных индексов системного иммунно-воспалительного ответа в группе пациентов с ССЗ и без онкологически отягощенного анамнеза составили 2,04 [1,51; 2,45] и 458 [358,5; 637;3] для НЛЮ и СИВ, соответственно. При этом стоит отметить, что медиана НЛЮ у пациентов с ССЗ превышала референсный порог, составляющий 1,0-1,6. Относительно группы с ММ, оба показателя были выше у пациентов с ССЗ, что может быть связано с нарушением гранулоцитопоэза в КМ при ММ.

При изучении таких специфических маркеров системного воспалительного ответа, как IL-1 $\beta$  и hsCRP, было продемонстрировано, что в группе пациентов с кардиоваскулярной патологией, данные показатели не выходили за рамки лабораторных референсных значений. Так, медиана IL-1 $\beta$  составила 5,79 пг/мл (5,34; 6,25), а для hsCRP данный показатель составил 0,06 МЕ/л (0,01; 0,64). Однако, при сопоставлении средних значений изучаемых показателей относительно результатов, полученных у пациентов с миеломой в исходной контрольной точке, были определены следующие различия: при ММ медиана ИЛ-1 $\beta$  была ниже, чем в группе с ССЗ, тогда как для средних значений hsCRP соотношение имело прямо противоположный характер. Таким образом, можно высказать предположение о различном патогенезе системного воспалительного ответа, который характерен для обеих групп заболеваний. Вероятнее всего, развитие ССЗ взаимосвязано с гиперпродукцией ИЛ-1 $\beta$  в сосудистом русле, тогда

как при ММ указанный цитокин имеет высокие концентрации в КМ, а в сосудистом русле ключевым гуморальным маркером является hsCRP. В подтверждение можно представить и наличие у пациентов с ССЗ, выявленной в ходе корреляционного анализа прямой достоверной связи заметной силы между ЛПОНП и IL-1 $\beta$  ( $r=0,735$ ,  $p=0,011$ ) (Рисунок 3.23), которая не была определена для пациентов с ММ.

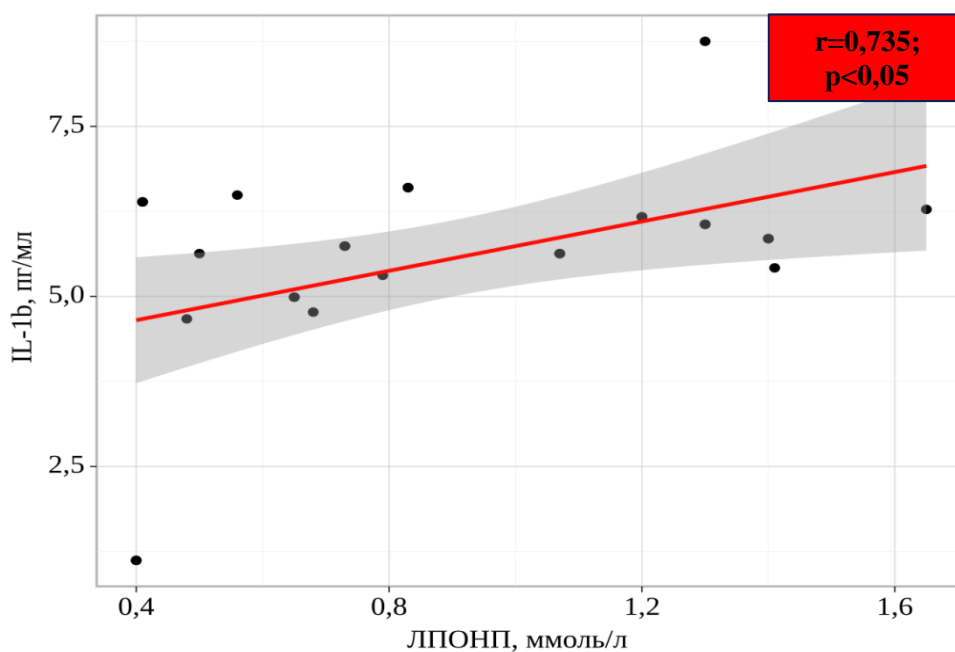


Рисунок 3.23 – Корреляционная связь между уровнем ЛПОНП и IL-1 $\beta$  у пациентов в группе ССЗ

#### 3.4.4 Результаты анализа основных кардиоспецифических маркеров у пациентов с доказанными заболеваниями ССС

В рамках данного исследования было произведено исследование высокочувствительного тропонина I (hs-TnI) и NT-pro-BNP с помощью одноименных коммерческих наборов компании «Вектор-Бест» (Россия) методом ИФА. Референсные значения для hs-TnI составили 0-0,1 нг/мл, для NT-proBNP – 0-200 пг/мл.

Средние показатели в группе пациентов с ССЗ представлены в Таблице 3.24.

Таблица 3.24 – Средние значения основных кардиоспецифических маркеров в группе пациентов с заболеваниями ССС

Показатель	Группа ССЗ (n=30)
hs-TnI, нг/мл (N 0 – 0,1)	0,26 (0,02; 0,63)
NT-proBNP, пг/мл (N 0 -200)	169,8 (78,6; 495,6)

Уровень hs-TnI превышал верхнюю границу нормы в 0,1 нг/мл у 16 (53,3%) пациентов. При этом, следует отметить, что у пациентов, с показателями данного серологического маркера выше референсных значений, на момент забора материала не было ни клинических проявлений ишемии миокарда, ни электрофизиологических изменений по результатам стандартной ЭКГ. Кардиоспецифический маркер повреждения миокарда у пациентов с ММ на момент установки онкологического диагноза был ниже относительно группы с ССЗ. Это может быть связано как с меньшей степенью ишемии у группы с онкологической гематологической патологией, так и может являться отражением недостоверного результата hs-TnI у пациентов с парапротеинемией непосредственно за счет наличия моноклонального парапротеина, приводящего к значимому нарушению соотношений белковых компонентов в сыворотке крови. Такое предположение об исходной недостоверности уровня маркера повреждения миокарда у пациентов с ММ не только основываясь на различие относительно группы ССЗ, но и учитывая во внимание достоверную взаимосвязь hs-TnI с СОЭ и М-градиентом, выявленную в ходе корреляционного анализа и представленную в разделе 3.3.2.

Показатель NT-proBNP, составлял в среднем 169,8 пг/мл, что соответствует референсной норме, при детальном же анализе было определено, что показатель дисфункции ЛЖ превышал референсные нормы у 10 пациентов (33,3%). При этом четких клинических данных за наличие ХСН у пациентов изучаемой группы выявлено не было, однако, до конца нельзя было исключить ХСНсФВ, так как

среди прочих причин повышения NT-proBNP можно назвать лишь избыточную массу тела, определенную для группы пациентов с ССЗ без онкологического заболевания. Представляется интересным тот факт, что при сопоставлении уровня средних значений маркера дисфункции миокарда между двумя исследуемыми группами, обнаружено, что медиана его у пациентов с ММ была выше, при относительно равнозначных значениях скорости клубочковой фильтрации почек, отсутствии избыточного веса у онкологических пациентов и, как будет показано далее, лучших показателях систолической и диастолической функции миокарда. Таким образом, возможным представляется высказывание предположения о том, что более высокие значения NT-proBNP – результат наличия у пациентов с плазмноклеточной патологией непосредственно онкологического заболевания, что также подкрепляется описанной выше в диссертационном исследовании тенденцией к снижению сывороточного маркера на фоне терапии злокачественной опухоли.

### **3.4.5 Оценка основных показателей инструментальных методов исследования у пациентов с доказанными заболеваниями ССС**

Всем включенным в исследуемую группу были проведены следующие инструментальные методы диагностики: стандартное 12-канальное ЭКГ покоя, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру и стандартная трансторакальная Эхо-КГ. В Таблице 3.25 представлена структура распределения изменений стандартной ЭКГ у пациентов группы ССЗ.

Таблица 3.25 – Анализ стандартного ЭКГ-исследования покоя и суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру

Показатель	Характеристика пациентов с ССЗ (n = 30)
<i>Стандартная ЭКГ</i>	
Признаки гипертрофии миокарда ЛЖ, n (%)	11 (36,7)
Синусовая аритмия, n (%)	4 (13,3)

## Продолжение Таблицы 3.25

Экстрасистолы наджелудочковые единичные, n (%)	3 (10)
Экстрасистолы желудочковые единичные n (%)	2 (6,7)
AV-блокада любой степени, n (%)	0 (0)
Депрессия ST, n (%)	0 (0)
<i>Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру</i>	
НЖЭС	38 (14; 86)
Куплеты НЖЭС	1 (0; 2)
ЖЭС	2 (0; 11)

Результаты эхо-кардиографического исследования пациентов с доказанной патологией ССС продемонстрированы в Таблице 3.26. Признаков значимой гипертрофии миокарда и нарушения систолической функции у пациентов с доказанными ССЗ выявлено не было, что сопоставимо со средними показателями результатов Эхо-КГ пациентов с миеломной болезнью.

Таблица 3.26 – Результаты трансторакальной Эхо-КГ у пациентов с доказанными заболеваниями ССС

Показатель	Группа ССЗ (n=30)
ЗС ЛЖ, см (N <1,0)	1,0 (1,0; 1,2)
МЖП, см (N <1,0)	1,1 (1,0; 1,1)
ФВ ЛЖ, % (N > 55%)	62 (61; 66)
Е/А (N 1,0 – 1,5)	0,65 (0,58; 0,85)
Е/е' (N < 8)	12,4 (7,2; 13,4)
Объем ЛП, мл (N < 52)	52 (49; 64)
Индекс ЛП, мл/м <sup>2</sup> (LAVI) (N <34)	27,7 (24,5; 32,6)
Объем ПП, мл (N <52)	48 (41; 50)
КДР ЛЖ, см (N < 5,2)	4,6 (4,5; 4,7)

Продолжение Таблицы 3.26

КДО ЛЖ, мл (N 34-75)	78 (72; 92)
КСО ЛЖ, мл (N 11 – 31)	28 (26; 36)
ИММ ЛЖ (N 43 – 95)	90 (81; 104)

Однако, имели место признаки диастолической дисфункции. Средние значения E/A составили 0,65 [0,58;0,85], E/e' – 12,4 [7,2;13,4], а объема ЛП – 52 [49;64] мл, что явилось худшим результатом, относительно группы пациентов с парапротеинемией, у которой средние результаты всех трех показателей, указывающие на наличие нарушения диастолической функции находились на верхней границе нормы.

### 3.5 Клинический пример

Пациентка Ф., 69 лет в сентябре 2021 года была госпитализирована в отделение гематологии Сеченовского Университета с подозрением на парапротеинемический гемобластоз. По результатам дообследования ей был установлен диагноз: Множественная миелома с секрецией моноклонального парапротеина G $\lambda$  II стадии (Durie-Salmon), II стадия (ISS). Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь 3 степени II стадии, риск ССО 4 (очень высокий).

На момент госпитализации жалобы на выраженные боли в поясничном отделе позвоночника, похудание на 9 кг в течение 3-х месяцев, отсутствие аппетита, периодические подъемы АД, сопровождающиеся головными болями и тошнотой, выраженную слабость, утомляемость.

Диагноз ММ был установлен на основании следующих критериев: наличие 35% плазматических клеток по результатам миелограммы, наличия нормохромной нормоцитарной анемии (Hb 92 г/л), моноклонального парапротеина G $\lambda$  57 г/л, наличия  $\beta_2$  – 4,8 мг/л, наличия переломов 2-х компрессионных переломов: Th12,

L1, верифицированных при помощи КТ грудного и поясничного отделов позвоночника. Из анамнеза также известно, что в течении 9 лет страдает АГ. На постоянной основе принимает бисопролол 2,5 мг, эналаприл 10 мг, на фоне чего максимальное АД 130/90 мм рт ст. Вредные привычки отрицает, со слов пациентки, у матери и отца имели место заболевания ССС. По результатам дообследования обращало на себя внимание повышение уровня NT-proBNP 365 нг/мл, при этом у пациентки отсутствовали клинические симптомы СН, ИМТ составлял 22,4 кг/м<sup>2</sup>, анамнез не был отягощен тромбозами и тромбоэмболическими осложнениями, зарегистрированных пароксизмов ФП в течении жизни не отмечала, по данным Эхо-КГ – расширения камер сердца, признаков диастолической дисфункции нет, ЗС ЛЖ и МЖП не утолщены, ФВ ЛЖ 68%. Ввиду отсутствия абсолютных показаний к проведению терапии онкогематологического заболевания, пациентке было проведено 6 курсов программной ХТ по программе VCD из расчета на ППТ. На фоне химиотерапии продолжалось наблюдение за состоянием пациентки и обследование системы кровообращения, согласно дизайну исследования. Динамика показателей представлена в Таблице 3.27.

Таблица 3.27 – Динамика показателей у пациентки Ф. во время ХТ

Показатель	До курсов ХТ	После 3-х курсов ХТ	После 6-ти курсов ХТ
<b>Результаты показателей липидного спектра</b>			
ОХ, ммоль/л	4,92	6,04	5,78
ЛПНП, ммоль/л	3,5	4,56	4,8
ЛПОНП, ммоль/л	0,75	1,25	0,92
ЛПВП, ммоль/л	1,35	1,15	1,26
ТГ, ммоль/л	1,52	2,44	1,69
<b>Результаты внутрисердечной гемодинамики</b>			
ФВ ЛЖ, %	68	64	60
Е/А	1,1	0,9	0,7
Е/е'	7,1	7,9	8,7
<b>Результаты суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру</b>			
НЖЭС, кол-во/сут	37	69	102
ЖЭС, кол-во/сут	5	8	21
<b>Результаты показателей системного воспаления</b>			
hCRP, МЕ/мл	7,4	5,2	1,1



Продолжение Таблицы 3.27

IL-1 $\beta$ , пг/мл	5,6	7,3	8,1
СИБ	325,8	562,2	904,1
НЛО	1,1	1,7	2,3
Результаты основных показателей кардиотоксичности			
hsTnI,	0,06	0,104	0,57
NT-proBNP,	365	175	154

За все время наблюдения, на фоне ХТ у пациентки имела отмечалось систематическое повышение АД до 160/100 мм рт ст, вследствие чего пациентке дополнительно был назначен индапамид 2,5 мг, на фоне проводимой терапии АД стабилизировалось. Обращало на себя внимание снижение показателей NT-proBNP, нарастание уровня hTnI, при этом – типичной клинической картины, изменений на ЭКГ, а также ишемической динамики по результатам 24-мониторирования ЭКГ по Холтеру не выявлено, отмечено нарастание количества НЖЭС, ЖЭС.

Таким образом, выявленные исходно изменения NT-proBNP следует рассматривать как связанные с непосредственно онкогематологическим заболеванием, а нарастающий hTnI в отсутствие признаков миокардита, ишемии, ТЭЛА может быть расценено, как субклиническое кардиотоксическое влияние проводимой ХТ.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В представленной работе была проведена оценка сердечно-сосудистой системы в двух группах: у пациентов с одним из наиболее часто встречающихся в практике онкогематолога парапротеинемическим гемобластозом – множественной миеломой и пациенты с доказанными кардиоваскулярными заболеваниями (ИБС+АГ) без признаков ХСН и онкологических заболеваний в анамнезе. Основными задачами исследования явились определение изменений липидного профиля, внутрисердечной гемодинамики, показателей ритма и проводимости, основных показателей системного воспаления и доказанных маркеров кардиотоксичности у пациентов с ММ на фоне химиотерапии первой линии, произведена попытка сопоставления исходного состояния ССС у больных с онкогематологическим заболеванием на момент его клинической манифестации с таковым у пациентов, имеющих доказанную кардиоваскулярную патологию. Проводился анализ динамики показателей и их возможная взаимосвязь в патогенезе развития кардиоваскулотоксического действия химиотерапии.

### *Анализ динамики основных клинических характеристик пациентов с ММ на фоне химиотерапии*

Основу пациентов исследуемой группы составили лица пожилого возраста, что соответствует общемировым данным [79], по половому составу незначительно преобладали мужчины.

В ходе лечения онкогематологического заболевания 6-ю бортезомиб-содержащими курсами ХТ, было выявлено улучшение средних результатов по ECOG и индексу Карновского, что, несомненно, является отражением эффективности противоопухолевой терапии, адекватной обезболивающей терапии, а также проведенной в межкурсовой период период пункционной вертебропластики при наличии у пациентов патологических переломов.

Однако результаты индексов коморбидности GFI и ИКЧ продемонстрировали обратную динамику, увеличившись за период проведения ХТ, что может быть обусловлено появлением осложнений противоопухолевой

терапии, таких как стероид-индуцированный СД, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, в редких случаях, поражение печени легкой степени.

Динамика основных гемодинамических показателей в группе пациентов с ММ на фоне химиотерапевтического лечения, имела тенденцию к повышению, причем для уровней САД и ЧСС изменения оказались статистически достоверными. Этот факт представляет немалый интерес еще и ввиду того, что, как было продемонстрировано при анализе изменения кардиальной терапии, увеличение степени АГ и нарастание тахикардии происходило несмотря на индивидуальную коррекцию антигипертензивной и ритмоурежающей терапии. Основываясь на вышеизложенных данных, можно высказать предположение, что пациенты с ММ, которым проводятся курсы программной ХТ VCD, нуждаются в более жестком контроле основных показателей системной гемодинамики и назначении более интенсивной сопутствующей терапии антигипертензивными и ритмоурежающими препаратами. Bruno G. и соавторы высказали схожее предложение о необходимости более активного использования антигипертензивных препаратов у пациентов с ММ, проходящих курс ХТ с использованием ИП 2-ого поколения – карфилзомиба: пациенты с уровнем АД  $> 140/90$  мм рт ст имели статистически значимо большую частоту СС-осложнений на фоне ХТ ( $p < 0,05$ ) [28, 40]. Подобных исследований для бортезомиб-содержащих курсов в современной литературе найдено не было.

*Анализ динамики основных лабораторных характеристик  
пациентов с ММ на фоне химиотерапии*

В ходе анализа основных лабораторных показателей: уровень гемоглобина у пациентов группы ММ был ниже лабораторной нормы (медиана 117 г/л (99; 125)), и в динамике имел тенденцию к увеличению (медиана 137 г/л (125; 143)  $p=0,06$ ); значения креатинина и СКФ при пересчете по СКД-ЕПІ у пациентов с ММ в момент установки диагноза не превышал референсных норм, но в динамике у пациентов группы с ММ определялось снижение средних значений исследуемых параметров; исходно у пациентов с ММ регистрировался высокий уровень общего белка за счет основного субстрата патологического процесса – парапротеина, меняющего

реологические свойства плазмы крови, в динамике значимо снизился. Все вышеперечисленные изменения следует трактовать, как результат эффективной терапии основного заболевания: подавление клона злокачественных плазматических клеток, снижение их секреторной активности и растормаживание эритроидного ростка в костном мозге за счет нормализации взаимодействия клеток микроокружения. К тому же, вышеописанные факты говорят об отсутствии среди включенных в группу ММ пациентов с рефрактерной и резистентной ММ.

Значимых нарушений электролитного баланса в исследуемой группе исходно не определялось, выраженных изменений средних уровней электролитов крови в динамике выявлено не было, показатели не выходили за рамки нормальных значений.

*Анализ динамики показателей липидного профиля  
пациентов с ММ на фоне химиотерапии*

При оценке липидного профиля в группе пациентов с ММ показатели ОХ, ЛПНП и ЛПВП в первой контрольной точке не превышали лабораторных норм. Несмотря на это, средние показатели ЛПОНП (медиана группы ММ – 0,58 ммоль/л (0,41; 0,87) и ТГ (медиана в группе пациентов с ММ – 1,15 ммоль/л (0,91; 1,57) у пациентов с парапротеинемией имели низкие значения, приближаясь к нижней границе нормы в 1-й контрольной точке. Данный факт подтверждает исследование Yavasoglu I. и соавторов, где в исследование были включены пациенты с доказанной симптоматической миеломой и группа контроля (здоровые добровольцы). Результаты данной работы показали, что уровни ОХ, ЛПНП и ЛПВП были статистически значимо ниже у пациентов с гемобластозом ( $p < 0,001$ ), при этом их уровень ТГ и ЛПНП достоверно зависел от стадии заболевания – пациенты с II-III стадией заболевания по Durie/Salmon отличались более низкими значениями указанных показателей [43]. К тому же, в современной онкогематологии широко изучается взаимодействие клеток ММ с микроокружением КМ: выявлена специфическая группа адипоцитов, участвующих в пролиферации патологических плазматитов. В исследовании С. Ronconi и соавторов в экспериментальном исследовании на мышах продемонстрировано, что

основным механизмом энергоснабжения патологических плазматитов является липолиз, а предотвращение адипогенеза КМ и ингибирование в нем липогенеза рассматривается как один из вариантов лечения рефрактерной ММ [81].

В динамике на фоне бортезомиб-содержащей курсовой химиотерапии, такие показатели липидного профиля как ОХ, ЛПНП, ЛПВП и ТГ показали одинаковый характер динамики в виде нарастания средних результатов в промежуточной точке контроля и тенденции к их снижению в завершающий момент исследования. Можно считать, что такая динамика является результатом включения статинов в сопутствующую терапию пациентов с ММ, так как на момент 1-й контрольной точки статины принимали 8 пациентов из 30 включенных в исследование (26,7%), после 3-х проведенных курсов уже 18 пациентов из 26 (69,3%) включенных принимали гиполипидемическую терапию, а на момент завершения исследования данная группа препаратов была назначена 20 из 21 пациентов (95%).

Вышеописанные результаты и предположения не противоречат данным современной литературы. Имеются сведения о том, что зачастую, уровни ОХ и ЛПНП у пациентов с ММ и другими онкогематологическими заболеваниями ниже истинных значений, так как опухолевые клетки активно используют липиды в процессах своей пролиферации, а также активно экскретируются с мочой поврежденными почками [8, 43]. К тому же описан тот факт, что патологические плазматические клетки нарушают транскрипцию генов, отвечающих за метаболизм липидов в адипоцитах, являющихся одними из основных клеток микроокружения в костном мозге [80]. Согласно нынешним представлениям, при сравнении уровней липидов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями на фоне противоопухолевой терапии с включением ГКС, самые высокие показатели ОХ и ТГ были выявлены у пациентов с ММ ( $p < 0,001$ ) [56]. Данный факт был определен по результатам исследования Mehdi D. И др., в основе которого лежало сравнение показателей липидного спектра у пациентов с лимфомой Ходжкина, неходжкинскими лимфомами, хроническим лимфолейкозом и ММ, получающими химиотерапию с применением высоких доз ГКС. Это может быть объяснено тем, что пациенты с ММ – это пациенты пожилого возраста, процессы

атеросклеторических изменений, у которых встречаются чаще, чем у когорт пациентов с другими заболеваниями системы крови.

*Анализ динамики стандартных показателей системного воспаления  
пациентов с ММ на фоне химиотерапии*

При анализе основных клеточных показателей крови в группе с ММ было показано, что среднее число лейкоцитов у данных пациентов приближалось к нижней границе нормы и составило  $5,7 \pm 1,8$  тыс. Снижение этого показателя обусловлено снижением фракции нейтрофилов и моноцитов у пациентов онкогематологического профиля. Основной причиной данных изменений, несомненно, является инфильтрация костного мозга злокачественными плазматическими клетками. Этот факт подтверждается увеличением всех вышеперечисленных показателей клеток крови на фоне химиотерапии. Другим возможным патогенетическим механизмом может быть также использование высоких доз дексаметазона в составе программы химиотерапии. Данные изменения также лежат в основе полученных достоверных изменений показателей системного воспаления: СИБ (медианы – 402,95 (230,5; 534,0) и 1102,2 (453,1; 1307,9) для 1-ой и 3-ей контрольных точек соответственно,  $p=0,014$ ) и НЛЮ (в исходном измерении -1,54 (1,02; 1,83), после 6-ти курсов ХТ – 2,9 (1,9; 4,35),  $p=0,009$ ).

Высокий показатель СОЭ при изначальном измерении у пациентов с ММ является одним из основных проявлений парапротеинемического гемобластоza и имеет в своей основе два механизма: диспротеинемию и нарушение электролитного заряда мембраны эритроцитов при анемии. В ходе лечения уровень СОЭ значительно снизился, однако при завершающем исследовании имела место некоторая тенденция к нарастанию показателя без признаков прогрессирования заболевания (отсутствие нарастания М-градиента и анемии). Подобная динамика прослеживается и в отношении СРБ – после некоторого снижения средних значений показателя, после 6-ти курсов ХТ отмечается тенденция к увеличению. С учетом отсутствия на момент 3-ей контрольной точки признаков прогрессирования основного заболевания, патологии печени и других воспалительных заболеваний, можно предположить, что с учетом предшествующих изменений липидного

профиля, СРБ продуцируется эндотелиоцитами сосудистой стенки [35] за счет активации или прогрессирования атеросклеротических изменений в стенке сосудов крупного калибра. В подтверждение этой теории можно так же привести динамику абсолютных значений фракции  $\beta$ -глобулинов, коротая составила исходно – 8,37 г/л (6,45; 8,97), при втором измерении – 6,49 г/л (6,22; 7,41) и 7,22 г/л (6,27; 7,9) на третьем этапе исследования. Как известно, повышение уровня данной фракции глобулинов может быть связано с увеличением количества белков, транспортирующих липиды [74].

Высокий исходный уровень ферритина в группе пациентов с ММ является отражением активности основного заболевания, а постепенное его снижение на фоне лечения ХТ доказывает эффективность проводимой терапии и уменьшение активности процессов, лежащих в основе анемии хронических заболеваний и встречающихся при различных онкологических заболеваниях.

*Анализ динамики показателей специфических маркеров воспаления пациентов с ММ на фоне химиотерапии*

В рамках исследования в качестве специфических маркеров хронического системного воспаления были изучены IL-1 $\beta$  и h-CRP.

Средние значения IL-1 $\beta$  в группе пациентов с ММ (5,15 пг/мл (4,05; 5,77)) не выходили за рамки референсных значений, тогда как значения h-CRP были значимо выше нормальных значений 1,02 [0,02; 2,71] МЕ/л. Данный факт представляет особый интерес ввиду того, что именно IL-1 $\beta$  является цитокином, который совместно с провоспалительным IL-6 потенцирует синтез СРБ гепатоцитами. Как известно, IL-1 $\beta$  вырабатывается моноцитами, и макрофагами, а также нейтрофилами и дендритными клетками [63]. Таким образом, можно высказать предположение о том, что у пациентов с ММ уровень цитокина снижен именно за счет угнетения костного мозга, что подтверждает его, пусть и не статистически значимое повышение в динамике на фоне лечения. К тому же его постепенное нарастание может быть показателем кардиотоксического действия проводимой ХТ, так как влияние данного цитокина на ССС неоднократно было доказано в крупных исследованиях, в том числе исследовании CANTOS [63, 111].

Исходно высокий hCRP и его постепенное снижение следует рассматривать в данной концепции, как проявление основного заболевания и эффективную терапию онкогематологического заболевания.

*Анализ динамики современных показателей кардиотоксичности  
у пациентов с ММ на фоне химиотерапии*

Согласно первым официальным клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению кардиоонкологических пациентов, единственными доказанными кардиоспецифичными маркерами являются сердечные тропонины и натрийуретический пептид (BNP), либо его неактивный N-концевой фрагмент (NT-proBNP) [23]. В рамках исследования было проведено определение концентрации специфического высокочувствительного тропонина I (hs-TnI) и NT-proBNP до начала ХТ, а также после 3-х и 6-ти курсов программной бортезомиб-содержащей ХТ.

Исходный уровень NT-proBNP в группе пациентов с ММ превышал верхнюю границу нормы в 200 пг/мл у 50% пациентов, включенных в основную группу. Данное наблюдение можно связать с непосредственным наличием онкологического заболевания, так как других значимых, как кардиальных, так и некардиальных причин (избыточный ИМТ, нарушение функции почек, значимое снижение уровня гемоглобина) его повышения в группе ММ выявлено не было. В доказательство данного предположения может быть приведена динамика N-терминального концевого пептида на фоне терапии ММ: определено снижение среднего уровня показателя почти в 3 раза – с 316 пг/мл (75,9; 602,6) до 109,2 пг/мл (59,9; 344,5) ( $p=0,638$ ). Причиной такого наблюдения, помимо вышеописанных концепций влияния на миокард основного заболевания также может быть изменение сопроводительной терапии – в ходе лечения миеломы при возникновении побочных эффектов со стороны ССС пациентам постепенно проводилось симптоматическое назначение тех или иных групп кардиопротективных препаратов на постоянной основе. Среди других альтернативных причин повышения NT-proBNP может быть названа миеломная нефропатия (об этом свидетельствует наличие слабой прямой корреляционной



связи между  $\beta 2$ -микроглобулином и уровнем NT-proBNP ( $r=124$ ;  $p=0,624$ ) и влияние гиперпротеинемии, характерной для ММ и влияющей на периферический кровоток [110]. Несмотря на то, что в исследование не были включены пациенты, у которых течение ММ было осложнено амилоидозом, нельзя исключать описываемые в литературе случаи отложения в интерстиции миокарда легких цепей патологического парапротеина [84], так как исходно пациентам не проводились ни МРТ сердца с контрастированием, ни эндомиокардиальная биопсия, а подобные изменения на ранних этапах, как правило не проявляются снижением фракции выброса ЛЖ на Эхо-КГ. Однако, согласно современным алгоритмам диагностики СНсФВ, предложенных Экспертным советом Европейского общества кардиологов (HFA-ESC) [93] и американскими экспертами (шкала H2EPeF) [24] в 2019 и 2018 г., данных за СНсФВ у пациентов получено не было. Таким образом, согласно актуальным европейским клиническим рекомендациям по диагностике ХСН, наличие активного опухолевого процесса является одной из основных некардиальных причин повышения маркера дисфункции миокарда у пациентов с ММ [22].

Особый интерес представляет собой исходный уровень hs-TnI в группе пациентов с онкогематологическим заболеванием и его динамика на фоне курсов с бортезомибом. Уровень референсных значений, согласно данным производителя используемых в исследовании коммерческих наборов, составляет 0-0,1 нг/мл. Среднее значение данного кардиоспецифического маркера при постановке ММ составило 0,06 [0,02; 0,49] нг/мл, превышая нормальные значения у 43,3% ( $n=13$ ) пациентов. При детальном анализе было определено, что у 2-х пациентов с превышающими норму значениями hs-TnI имело место нарушение функции почек и ИМ в анамнезе, еще у 7-х – только ХБП. Помимо хорошо известных причин повышения уровня сердечных тропонинов, необходимо учитывать влияние концентрации антител на уровень тропонина. В современных источниках литературы наиболее часто описывается влияние гетерофильных антител и ревматоидного фактора на уровень тропонина I и T [20], однако следует помнить, что характерная гиперпротеинемия и гипергаммаглобулинемия являются

причиной нарушения реологических свойств крови [91] и могут привести к нарушению микроциркуляции в миокарде у пациентов, имеющих предпосылки к развитию или доказанные ССЗ. Следует подчеркнуть, что взаимосвязи данного показателя с показателем кардиоонкологического риска выявлено не было. Представляется интересной динамика данного показателя среди пациентов с ММ на фоне проводимого лечения. Во второй контрольной точке средние значения имели тенденцию к снижению, составив, тогда как в завершающий момент исследования медиана hs-TnI превысила исходные значения в 10 раз. Это может быть объяснено тем фактом, что именно на фоне первых курсов ХТ происходит наибольшее снижение моноклонального парапротеина в ответ на специфическую ХТ, что приводит к восстановлению реологии крови, тогда как на момент проведения 6 курсов, следует предположить, воздействие ингибитора протеасом, блокирующего белковый обмен, как известно, не только в патологических плазматических клетках, но и способных к делению кардиомиоцитах [77], достигает и превышает кардиотоксического эффекта бортезомиба. На данный момент, вопрос о кардиотоксической дозе бортезомиба является открытым и требует дальнейшего исследования. Не следует забывать, что в курс ХТ у всех пациентов был включен широко используемый классический цитостатик из группы алкилирующих препаратов – циклофосфамид, о кардиоваскулотоксичности которого накоплено большое количество доказательных фактов. Считается, что воздействие на ССС оказывает токсичный метаболит препарата – акролеин, вызывающий апоптоз, эндотелиальную дисфункцию, дисрегуляцию кальция внутри клетки, повреждение эндоплазматического ретикулума кардиомиоцитов и повреждение митохондрий.

*Анализ динамики показателей основных инструментальных методов  
диагностики у пациентов с ММ на фоне химиотерапии*

В ходе оценки средних значений основных параметров внутрисердечной гемодинамики, значимых нарушений структурных показателей и показателей систолической функции левого желудочка у пациентов с ММ выявлено не было.

По результатам Эхо-КГ исследования, выполненного пациентам исследуемой группы в динамике, было выявлено утолщение ЗС ЛЖ (до терапии –  $0,90 \pm 0,14$  см, после 6-ти курсов –  $1,11 \pm 0,13$  см,  $p=0,026$ ) и МЖП (до терапии –  $0,94 \pm 0,18$  см, после 6-ти курсов –  $1,13 \pm 0,23$  см,  $p=0,455$ ), что указывает на появление гипертрофии миокарда даже несмотря на короткий срок наблюдения. При этом, значимой динамики при сравнении параметров размеров и объемов ЛЖ за 6 мес. не выявлено, что позволяет сделать предположение о концентрическом характере гипертрофии миокарда [7]. Вероятнее всего, данные изменения лежат в основе дальнейшего развития диастолической дисфункции миокарда, которая так же прослеживается в динамике: E/A до начала терапии составлял 1,0 (0,9; 1,17), тогда как после 6-ти циклов курсовой ХТ среднее значение этого показателя составило 0,75 (0,62; 0,92) и оказалось ниже нормального значения даже у пациентов, не имевших признаков диастолической дисфункции при первом измерении. Такая же тенденция определена и для E/e': на фоне ХТ отмечено незначимое статистически увеличение медианы с исходного значения 8,1, до 9,9 в промежуточной и 8,4 конечной контрольных точках. Несмотря на отсутствие статистической значимости, определено увеличение объемов левого ( $56,25 \pm 25,51$  мл и  $63,00 \pm 23,76$  мл до и после химиотерапии соответственно,  $p=0,972$ ) и правого (медианы – 43 мл (36;50) и 53 мл (45; 55) до и после химиотерапии соответственно,  $p=0,248$ ) предсердий. Данное наблюдение также может быть подтверждением ремоделирования миокарда ЛЖ. Стоит отметить, что тенденция к описанным изменениям имела место даже с учетом того, что уже на момент второй точки наблюдения 25 из 26 включенных пациентов имели в составе сопутствующей терапии антигипертензивные препараты из группы иАПФ или БРА, а 18 из них – сочетание иАПФ/БРА с бета-блокаторами. В современной литературе практически отсутствуют подобные исследования, изучающие изменения внутрисердечных гемодинамических параметров у пациентов, не являющихся кандидатами на ВДХТ и дальнейшую ауто-ТГСК и проходящих ХТ с использованием бортезомиба. Наиболее активно было изучено влияние карфилзомиба – ИП 2-ого поколения. Так, в исследовании Mingnore G. и др, где

было изучено влияние на морфо-функциональные изменения сердца карфилзомиба после 6-ти курсов ХТ у пациентов с доказанной ММ без признаков амилоидного поражения, было показано ухудшение диастолической функции миокарда в виде достоверного увеличения показателя  $E/e'$  ( $p < 0,05$ ), что, так или иначе, косвенно подтверждает теорию о воздействии препаратов группы ИП на функциональные изменения миокарда ЛЖ [48].

*Анализ корреляционных связей показателей липидного профиля и островоспалительных маркеров у пациентов с ММ*

С учетом появления в современной литературе данных о взаимосвязи показателей липидного спектра и вялотекущего воспаления, а также особенностях липидограммы у пациентов с онкологическими, в том числе и онкогематологическими заболеваниями, интересным представлялся поиск корреляционных связей между показателями системного воспалительного ответа и атерогенных липидов. В результате данного исследования, были определены достоверная взаимосвязь заметная и умеренной силы между ОХ, ЛПНП и фибриногеном ( $r=0,504$  и  $r=0,401$ ,  $p < 0,05$  соответственно) и абсолютного значения  $\alpha 2$ -глобулинов с ОХ ( $r=0,514$ ,  $p=0,007$ ), ЛПНП ( $r=0,390$ ,  $p=0,037$ ). Это подтверждает роль липидов, как одних из основных регуляторов и участников процесса воспаления. К тому же, все больше работ в современных научных источниках подчеркивают особенности использования липидов опухолями и сложности регуляции их метаболизма в злокачественных клетках [77]. Особенно актуальна эта информация для онкогематологических заболеваний, субстрат которых концентрируется непосредственно в центральном органе кроветворения – костном мозге. Это связано с тем фактом, что одним из превалирующих компонентов микроокружения стволовых клеток являются именно адипоциты, регуляция жизнедеятельности которых значимо изменяется вследствие трансформации гемопоэтических клеток в злокачественные [80].

*Анализ взаимосвязи исходных показателей липидного спектра и основных диагностических критериев ММ*

В ходе исследования был проведен корреляционный анализ показателей липидного спектра и основных диагностических критериев ММ. В предшествующей подглаве было высказано предположение о немаловажном значении липидов в онкогенезе, в том числе и при ММ. Проведенный корреляционный анализ между исходными показателями липидограммы и одним из основных диагностических критериев миеломной болезни – количеством плазматических клеток в костном мозге показали наличие обратной достоверной взаимосвязи умеренной силы с ТГ сыворотки крови. Подтверждением данного предположения также может служить наличие достоверных взаимосвязей обратного характера между ОХ, проатерогенными липидами и уровнем сывороточного М-градиента: чем выше активность опухолевого процесса и продукция патологического парапротеина, тем ниже значения липидов в периферическом кровотоке, а значит, тем выше потребность в липидах патологических плазмоцитов КМ. Таким образом, возможным представляется высказать идею о том, что исходный уровень ОХ и атерогенных липопротеидов не всегда возможно трактовать как истинный, что затрудняет принятие решения о необходимости и объеме назначения гиполипидемической терапии до начала курсов ХТ.

*Анализ корреляционных связей исходных островоспалительных индексов, параметров Эхо-КГ и маркеров кардиотоксичности у пациентов с ММ*

В проведенном исследовании интересным фактом представилось выявление умеренной корреляционной связи СИБ и NT-proBNP при исходном измерении ( $r=0,446$ ;  $p=0,023$ ). Выявленная закономерность подтверждается схожими работами для пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани [67, 86], подчеркивая важность такого патофизиологического механизма, как воспаление в развитии и прогрессировании заболеваний системы кровообращения даже у пациентов, не имеющих значимых ФР их возникновения. Выявленная заметная корреляционная связь обратного характера между hCRP и ФВ ЛЖ также

служит подтверждением современной концепции взаимосвязи влияния цитокинов на ССС. Основным механизмом развития нарушения систолической функции является эндотелиальная дисфункция, опосредованная оксидативным стрессом в эндотелиоцитах микроваскулярного русла с последующим возникновением ремоделирования миокарда [89]. Особенностью, характерной для ММ также стало выявление статистически значимых взаимосвязей между количеством ПК с уровнем hsCRP прямого характера и обратная связь с ФВ ЛЖ. Таким образом, принимая во внимание определенную ранее взаимосвязь hsCRP и ФВ ЛЖ, выявленные корреляционные связи могут являться дополнительным подтверждением предположения, что непосредственное воздействие на миокард ММ оказывает еще до начала ХТ, а основным механизмом этих субклинических изменений может быть путь hsCRP. В современной научной литературе аналогов данным результатам нет, что подчеркивает интерес к описываемой проблеме и требует проведения более масштабных исследований у подобных пациентов.

В рамках проведенного исследования также была предпринята попытка определения взаимосвязи уровня основных лабораторных показателей, являющихся типичными проявлениями ММ и исходного уровня hsTnI у пациентов с онкогематологическим заболеванием. В ходе исследования была продемонстрирована достоверная положительная динамика таких показателей, как М-градиент и гемоглобин ( $p < 0,05$ ), а также характерное снижение уровня СОЭ ( $p > 0,05$ ). Ввиду выявления достоверного воздействия комплекса этих факторов на исходные значения hsTnI ( $p < 0,01$ ), была предпринята попытка анализа комплексной взаимосвязи М-градиента и СОЭ на исходные уровни маркера повреждения миокарда, определена достоверная тесная корреляция обратного характера. Это может давать основание предположить, что исходный уровень hsTnI также может быть не достоверным, учитывая во внимание и ту описанную в представленной работе особенность, что значения маркера в ходе терапии имели тенденцию к повышению, не сопровождающуюся появлением клиники ишемии и типичных изменений на ЭКГ. Однако, с учетом выявления незначительных ухудшений ФВ и показателей диастолической дисфункции в

динамике, полностью не представляется возможным исключение повышения hsTnI в рамках субклинического кардиотоксического действия ХТ.

*Анализ основных клинических, лабораторных и инструментальных параметров пациентов с доказанными ССЗ*

В исследование была включена группа пациентов, имеющие доказанные ССЗ: сочетание ГБ и ИБС, но не имеющие отягощенного онкологического анамнеза, госпитализированные в кардиологическое отделение клиники внутренних болезней им. А.А. Остроумова впервые. Основной целью изучения соматического состояния этой группы явилась попытка сопоставления общесоматического состояния, результатов основных клинических, лабораторных (в том числе маркеров дисфункции и повреждения миокарда, специфических маркеров системного иммунного воспаления) и инструментальных методов исследования данной группы с результатами вышеперечисленных данных относительно пациентов, страдающих ММ.

Группа пациентов с ССЗ была сопоставима по полу и возрасту с группой пациентов с ММ. При сопоставлении клинико-anamнестической характеристики пациентов, было определено, что пациенты с ССЗ имели более высокие значения ИМТ, относительно пациентов с парапротеинемическим гемобластозом, что связано, вероятнее всего, с наличием синдрома опухолевой интоксикации. Большинство пациентов с патологией системы кровообращения также имели более высокие значения АД и не достигали целевых значений. В плане назначения кардиальной терапии, данной группе чаще назначались препараты из группы БРА, БМКК, бетта-блокаторов, статинов и антиагрегантов.

Средние значения индексов коморбидности GFI и ИКЧ составили 2 и 3 балла соответственно, что меньше медиан данных показателей в группе пациентов с ММ и подчеркивает большую коморбидность пациентов онкогематологов.

Относительно основных лабораторных характеристик, в отличие от группы пациентов с парапротеинемическим гемобластозом, пациенты с ССЗ имели нормальные средние показатели уровня гемоглобина, общего белка, однако, следует также подчеркнуть, что медианы основных показателей фильтрационной

способности почек и электролитного баланса в обеих группах имели практически схожие значения.

Анализ показателей липидного спектра, было определено, что большее количество, включенных в группу пациентов с ССЗ без онкогематологического заболевания, не достигали целевых уровней общего холестерина и проатерогенных липидов. При этом, в ходе сопоставления данных липидограммы этой группы относительно пациентов с ММ, было отмечено, что результаты липидного профиля пациентов с онкогематологическим заболеванием были несколько ниже и приближались к нижней границе лабораторных норм, подчеркивая важность липопротеидов в процессах пролиферации опухолевого клона плазматиков в центральном органе кроветворения – КМ.

Средние показатели используемых в рутинной практике основных маркеров системного воспаления, такие как СОЭ, СРБ, ферритин, фибриноген у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, у большей части пациентов не выходили за рамки референсных значений, в отличие от высоких значений этих маркеров у пациентов с парапротеинемическим гемобластозом. Этот факт, вероятнее всего, подчеркивает хронический, вялотекущий характер воспалительного ответа при развитии патологии ССЗ.

Уровни медиан современных индексов системного воспаления – НЛЮ и СИВ, в анализируемой группе были выше относительно группы ММ, при этом НЛЮ превышал верхнюю границу установленной на данный момент нормы. Такая тенденция в разности средних значений между двумя группами, как упоминалось выше, связана, вероятнее всего с угнетением нормального гранулоцитопоеза у пациентов группы миеломной болезни.

Специфические маркеры системного воспаления, исследуемые в представленной работе – hCRP и IL-1 $\beta$ , у пациентов с сочетанием таких доказанных патологий, как ИБС и ГБ, не выходили за рамки нормальных значений, но относительно группы ММ, hCRP имел значимо более низкие показатели средних, тогда как IL-1 $\beta$  имел тенденцию к более высоким значениям именно у пациентов с ССЗ, несмотря на отсутствие превышения указанных лабораторных



референсов. Данное наблюдение может быть основанием для высказывания предположения, что механизмы развития такого типового патологического процесса, как системное воспаление, в исследуемых группах имеет разные молекулярные механизмы: у пациентов с ММ оно опосредовано hCRP, а у пациентов с ССЗ основным путем развития воспалительной реакции является провоспалительный цитокин IL-1 $\beta$ . К тому же, корреляционный анализ IL-1 $\beta$  и ЛПОНП в группе с ССЗ выявил достоверную заметную прямую корреляционную связь, чего не было обнаружено в группе пациентов с злокачественным новообразованием ПК.

Пациентам из группы ССЗ без онкопатологии также был произведен анализ кардиоспецифических маркеров: средний уровень маркера повреждения миокарда hs-TnI превышал установленный производителем верхний предел нормы, обоснованием чему, вероятнее всего, является наличие в анамнезе у, практически, трети пациентов ИМ, к тому же не стоит забывать, что в исследование включены пациенты, имеющие доказанную ИБС. Уровень медианы NT-proBNP у включенной когорты пациентов не превышал референсное значение отметкой 200 нг/мл, однако был несколько выше значений, установленных для пациентов с ХСНсФВ. При оценке всех возможных некардиальных причин в этой группе можно назвать лишь превышающий норму ИМТ. Таким образом, ввиду отсутствия других существенных известных на данном этапе некардиальных причин повышения данного маркера, полностью исключить в этой группе пациентов ХСНсФВ невозможно. Однако, сопоставление данных двух групп показало, что у пациентов с ММ медиана данного показателя значительно выше, что вероятнее всего, является результатом наличия опухолевого процесса с учетом отсутствия в группе ММ явных признаков нарушения систолической и диастолической функции ЛЖ, а также клинических, лабораторных и инструментальных признаков амилоидного поражения миокарда.

По результатам Эхо-КГ было определено, что нарушения систолической функции в группе пациентов с ССЗ не было, как медиана, так и интерквартильный размах были выше 55%. Однако, отмечались признаки диастолической

дисфункции – высокий средний показатель  $E/A$ ,  $E/e'$ , без выраженного увеличения объема и индекса ЛП. Признаки диастолической дисфункции у пациентов без онкопатологии, но с доказанными ССЗ были хуже при сопоставлении с результатами Эхо-КГ у пациентов с миеломной болезнью.

В заключении следует отметить, что сопоставление результатов использованных в ходе исследования методов диагностики продемонстрировали немаловажные различия в СС-статусе пациентов, имеющих онкологическое заболевание. К тому же, особый интерес представила противоречивость полученных результатов Эхо-КГ и сывороточных кардиоспецифических маркеров в группе пациентов с ММ, затрудняющая оценку исходного СС-статуса, вклад в его изменения непосредственно ММ, что отягощает объективную трактовку получаемых результатов и, как следствие, оценку исходного кардиоонкологического риска СС-осложнений.

Таким образом, проведенное научное исследование продемонстрировало, что пациенты с ММ, не являющиеся кандидатами на ВДХТ с последующей ауто-ТГСК – это общесоматически отягощенная и коморбидная группа пациентов, которая в значительной степени подвержена развитию кардиоваскулотоксических осложнений проводимой ХТ. Особенности влияния как самой онкогематологической патологии, так и используемой ХТ с ИП 1-ого поколения на миокард и сосуды, на современном этапе малоизучены. Это подчеркивает тот факт, что изученная в приведенной работе когорта пациентов, является непредсказуемой в плане развития СС-осложнений проводимой ХТ и может представлять значительные трудности ведения для кардиолога/кардиоонколога. Продолжение исследования изменений СС-статуса у этих пациентов на курсах ХТ является перспективным, малоизученным вопросом в кардиоонкологии и требует дальнейшего пристального изучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во всем мире лидерами по показателям заболеваемости и смертности населения остаются две основные группы заболеваний: патология системы кровообращения и онкопатология. В связи с прогрессивным ростом пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями различных органов и систем, в клинической практике врачей-онкологов, в том числе и онкогематологов, появилось большое количество современных, высокочувствительных и специфичных методов ранней диагностики новообразований и, как следствие, различных методов лечения. Благодаря этому, смертность от рака значимо снизилась за последние 30 лет [65, 73, 115]. Наиболее активно развивается медикаментозная таргетная терапия злокачественных новообразований, направленная на максимально эффективное разрушение опухолевых клеток. Однако, благодаря увеличению общей популяции пациентов, перенесших рак и достигших длительной ремиссии, со временем стало накапливаться все больше данных о том, что наиболее частыми непосредственными и отдаленными последствиями химиотерапии являются сердечно-сосудистые события, впервые возникшие в процессе лечения или являющиеся последствием декомпенсации уже имеющейся патологии сердца и сосудов [39]. Не стоит забывать, что на данный момент доказано, что и ССЗ и онкопатология имеют в основе единые факторы риска и общие элементы в патогенезе [52]. Благодаря тому, что в современной литературе стало появляться все больше данных о неблагоприятных воздействиях химиотерапии на систему кровообращения, в научной и клинической практике сформировалось такое направление, как «кардиоонкология». Его появление было ознаменовано представлением первого согласительного документа «Position Paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity» в 2016 года на Европейском конгрессе кардиологов [1]. Ввиду актуальности и неоспоримой значимости этой проблемы, спустя всего 6 лет, на очередном ежегодном конгрессе Европейского кардиологического общества были представлены официальные клинические рекомендации «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)» [23]. Согласно данному документу, современные критерии кардиотоксичности претерпели значимые изменения. Кардиотоксические проявления, ассоциированные с химиотерапией, разделяются на симптоматические и асимптомные, каждый из которых разделяется по степени тяжести в зависимости от наличия и выраженности симптомов СН, результатов Эхо-КГ и уровней основных серологических кардиоспецифических маркеров. Помимо этого, проявлениями токсичности химиопрепаратов являются миокардит, васкулотоксичность, артериальная гипертензия, а также нарушения ритма и проводимости сердца. Однако, остается не до конца изученным вопрос, какими кардиоваскулотоксическими осложнениями обладает тот или иной препарат, какова частота их возникновения, какие группы пациентов более подвержены развитию осложнений ХТ со стороны ССС и какие инструментальные или лабораторные маркеры до начала лечения онкологического заболевания являются предикторами фатальных сердечно-сосудистых катастроф и могут быть использованы для стратификации риска их возникновения.

Ввиду исходной коморбидности пациентов с ММ за счет эпидемиологических характеристик этой когорты пациентов, наличия к моменту манифестации онкологической патологии ФР, зачастую и непосредственно самих ССЗ, патогенетических особенностей парапротеинемического гемобластоза, многогранности его системного воздействия на различные органы и системы, а затем и длительного, почти пожизненного лечения, вопрос о кардиоваскулотоксичности препаратов, используемых в первой линии представлялся особенно актуальным.

Целью проведения настоящего исследования стала оценка исходного СС-статуса пациентов с ММ, оценка изменений кардиоваскулярной системы в динамике на фоне ХТ посредством оценки клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики, а также попытка сопоставления кардиоваскулярного статуса онкологических пациентов с таковым у пациентов,

имеющих доказанную СС-патологию, но не отягощенных по онкологическому профилю.

В рамках исследования было определено, что исходный СС-статус пациентов с ММ имеет большое количество сходств с таковым у пациентов с ССЗ без онкопатологии, но были выявлены и значимые различия. Однако, при сравнении результатов современных индексов коморбидности, учитывающих состояние других органов и систем, было показано, что пациенты с ММ имеют большую отягощенность, их общесоматическое состояние представляется более тяжелым. Это может быть связано с тем, что помимо типичных для ССЗ ФР, пациенты онкогематологического профиля имеют свои особые предпосылки возникновения, манифестации и/или усугубления имеющейся патологии ССС и развития кардиоваскулотоксичности на фоне химиотерапевтического лечения: высокий уровень показателей белкового состава плазмы (общий белок, патологический паропротейн), приводящие к нарушению реологических свойств крови, сниженный уровень гемоглобина, приводящий к закономерному увеличению ЧСС.

Интересным представилось выявление различий проатерогенных липопротеидов и концентрации IL-1 $\beta$  в группах пациентов с ММ и ССЗ– среди пациентов с ММ они оказались ниже, при этом в ходе корреляционного анализа не было выявлено их взаимосвязи с IL-1 $\beta$ , которая была показана для пациентов с ССЗ без онкологического диагноза. Кроме того, что концентрация изучаемого провоспалительного цитокина была несколько ниже у пациентов с парапротеинемическим гемобластозом, достоверно определено, и что она достигала минимальных значений у пациентов, имеющих распространенную стадию онкологического процесса. При этом, находкой явилось определение достоверной отрицательной корреляционной связи умеренной и средней силы таких показателей липидограммы, как ОХ, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ с уровнем патологического М-градиента, что подтверждает теории о активном использовании липидов в процессе развития и пролиферации опухолевых клеток. Таким образом, исходное значение уровня липидов у пациентов с ММ, вероятнее всего, не является истинным и нормальным, а иногда и сниженные показатели атерогенных

липопротеидов не могут являться объективными показателями развития дислипидемии и атерогенеза. Это предположение может быть подтверждено и результатами анализа динамики липидов: после начала специфического лечения уровень всех вышеперечисленных липидов повышался. Изменения липидограммы, помимо угнетения активности ММ, может быть связано и с применением ГКС-препаратов. Однако, срок проведенного наблюдения недостаточен для определения прогностической значимости выявленной гиперлипидемии в отношении развития/прогрессирования атерогенеза, СС-событий у данных пациентов, что обуславливает необходимость дальнейшего наблюдения и оценки отдаленного прогноза у пациентов с ММ.

Также, особого внимания заслуживает исходное значение уровня основного маркера дисфункции миокарда – NT-proBNP. В ходе исследования было показано, что уровень биомаркера на момент постановки диагноза ММ значительно превышает референсные значения, при этом клинических проявлений и соответствующих лабораторно-инструментальных критериев соответствия СН, в том числе СНсФВ выявлено не было. Единственным обоснованием таких показателей явилось наличие онкологического заболевания ввиду отсутствия у пациентов других объективных причин: нормальный или сниженный ИМТ, отсутствие выраженного повреждения почек, амилоидоза и исходных нарушений ритма в виде ФП. Данное предположение было подтверждено и динамикой уровня NT-proBNP: было отмечено снижение его концентрации на фоне специфического лечения ММ. Таким образом, можно сделать вывод, что исходно высокий уровень NT-proBNP не всегда является надежным критерием для исходной стратификации кардиоонкологического риска пациентов с ММ.

Были выявлены положительная корреляционная связь hsCRP и исходной ФВ ЛЖ и отрицательная обратная связь М-градиента и трансмитральных потоков Е/А. Это позволяет предположить, что непосредственно и само парапротеинемическое заболевание оказывает самостоятельное воздействие на миокард.

Что касается маркера повреждения миокарда, исследуемого в проведенной научной работе, то стоит отметить, что уровень hsTnI в первоначальном измерении

у пациентов с ММ находился в рамках референса лабораторных норм несмотря на то, что наличие М-протеина может быть одной из причин его ложноположительного результата. При этом, несмотря на отсутствие статистической значимости, было выявлено, что в ходе лечения данный показатель значимо возрастает, при этом ни один из пациентов на фоне ХТ не отмечал появления характерной ишемической симптоматики, по результатам инструментальных данных – признаков безболевого ишемии, асимптоматического снижения ФВ ЛЖ, появления зон гипо- и акинеза не обнаружено. Других причин, способных объяснить такие результаты группы пациентов с ММ также выявлено не было. Этот факт позволяет предположить, что несмотря на обратимый механизм действия ИП первого поколения – бортезомиба, сочетание его с классическими цитостатиками и ГКС имеет кардиотоксический эффект, несмотря на отсутствие изменений, соответствующих современному пониманию кардиотоксичности. Сделать заключение о дозозависимости и/или особенности сочетания непосредственно с такими препаратами, как циклофосфамид и дексаметазон, на данный момент не представляется возможным. Однако, описанные результаты могут явиться предпосылкой для дальнейшего изучения как кардиоваскулотоксичности курсов с бортезомибом, так и исходных особенностей течения СС-патологии в рамках парапротеинемического гемобластоза. С учетом результатов предпринятой попытки разработки прогностической модели зависимости кардиотоксического действия ХТ на миокард от исходных показателей ММ, необходимо проведение дальнейших исследований с включением в них большего количества пациентов с данной онкогематологической нозологией.

В ходе исследования показано, что СС-статус пациентов с ММ имеет определенные исходные отличия от состояния ССС пациентов с ССЗ без онкологического процесса. Иммуновоспалительный ответ представляет собой сложные взаимодействия клеточных и гуморальных компонентов, основными из которых на современном этапе являются hsCRP и IL-1 $\beta$ . По результатам исследования можно предположить, что в патогенезе СС-изменений при ММ

наиболее показательным маркером системного воспаления является hsCRP, тогда как основным провоспалительным маркером при заболеваниях ССС у пациентов без онкологического процесса представляется IL-1 $\beta$ .

Особого внимания заслуживает динамика основных гемодинамических показателей на фоне проводимой противоопухолевой терапии первой линии у пациентов группы с ММ. В проведенном исследовании показано наличие статистически значимой динамики повышения уровня САД и ЧСС, несмотря на коррекцию плановой антигипертензивной и ритмоурежающей терапии. Таким образом, необходим более «жесткий» контроль указанных параметров у пациентов, не являющихся кандидатами на ВДХТ и ауто-ТГСК, подлежащих иммунохимиотерапии по программе VCd. Становится очевидным необходимость дальнейшего исследования ремоделирования сосудистого русла для определения наиболее эффективных групп антигипертензивных препаратов, возможности превентивного их назначения с целью профилактики СС-катастроф как на фоне терапии ММ первой линии, так и в отдаленной перспективе.

В ходе проведенного проспективного исследования в течение 6 месяцев наблюдения на фоне курсовой терапии VCd у пациентов с ММ критериев кардиотоксичности, согласно современным клиническим рекомендациям, выявлено не было [23]. Однако, невозможно исключение развития «поздней» кардиоваскулотоксичности, что вновь подчеркивает актуальность рассматриваемого вопроса и ставит перед современным научным обществом необходимость дальнейшего его изучения.

При проведении исследования, стало очевидным, что подходы к оценке риска кардиоваскулотоксических изменений у пациентов с ММ имеют некоторые характерные особенности: при клинической манифестации парапротеинемического гемобластоza пациенты, как правило, имеют высокие показатели белкового статуса, что непосредственно связано с основной патофизиологической особенностью – парапротеинемией. Так, по результатам исследования показано, что исходные значения маркера повреждения миокарда hsTnI имеют тесную достоверную связь с уровнем патологического парапротеина



до начала лечения. На фоне эффективной ХТ отмечена тенденция к его повышению, что ассоциируется со снижением уровня М-протеина. Повышение уровня данного маркера не сопровождалось появлением характерной клинической и инструментальной ишемической картины, что подчеркивает наличие сложных межбелковых взаимодействий и затрудняет трактовку лабораторных значений.

ММ – патология развивающаяся в течении длительного времени, как правило, имеющая несколько бессимптомных этапов развития (МГНЗ, тлеющая/несекретирующая миелома) до момента клинической манифестации, не подлежащих, в настоящее время, специфической протвоопухолевогой терапии, при этом, сопровождающаяся системным иммуновоспалительным ответом, а наличие хронического вялотекущего воспаления, как известно, является одним из ключевых звеньев патогенеза развития ССЗ. Таким образом, невозможно отрицать вклад в развитие ССЗ у данной когорты пациентов и самой плазмоклеточной дискразии, не учитывая возможность осложнения патологии вторичным амилоидозом.

Полученные результаты исследования вызывают большой интерес, обуславливают научную-практическую и социально-экономическую значимость, однако требуют дальнейшего изучения и проведения детальных рандомизированных исследований, включающих большую выборку пациентов. Основываясь на вышесказанном, представляется необходимым также оценка основных параметров кардиотоксичности химиотерапии в более отдаленной перспективе, изучение и поиск новых инструментальных и серологических маркеров, отражающих изменения ССС как в до начала лечения, так и на фоне его проведения. Учитывая появление и/или прогрессирование уже имеющейся АГ у пациентов с ММ на фоне терапии с использованием ИП первого поколения, также целесообразным является изучение состояния сосудистого русла (артериальных сосудов различного калибра, микроциркуляторного русла) как до курсов ХТ, так и на фоне противоопухолевогой терапии. Определение динамики изменений состояния сосудистой стенки может явится основанием для выбора основных групп антигипертензивных препаратов, которые могут быть использованы в качестве

превентивно кардиальной терапии и способствовать предотвращению СС-катастроф. Такая стратегия может способствовать не только снижению смертности онкологических больных от СС-осложнений, но и значимо улучшить качество их жизни после возможного достижения ремиссии ММ. Отсутствие тяжелой коморбидности со стороны кардиоваскулярной системы у пациентов с резистентной/рефрактерной формами, а также в случае рецидива, позволит врачам онкогематологам проводить более агрессивные высокоэффективные курсы программной химиотерапии, что также может способствовать увеличению продолжительности жизни данной группы пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. При анализе изменений СС-статуса и липидного профиля у исследуемых пациентов с ММ на фоне ХТ выявлены следующие изменения: достоверное увеличение уровня САД и ЧСС ( $p < 0,05$ ) при регулярной коррекции антигипертензивной терапии, достоверное увеличение уровня ЛПНП (2,94 ммоль/л и 3,67 ммоль/л, соответственно ( $p < 0,01$ )), тенденция к нарастанию уровня других проатерогенных липопротеидов (медианы ОХ 4,69 ммоль/л и 6,06 ммоль/л, ЛПОНП 0,58 ммоль/л и 0,69 ммоль/л, ТГ 1,15 ммоль/л и 1,39 ммоль/л ( $p > 0,05$  для ОХ, ЛПОНП, ТГ) до и после ХТ, соответственно).

2. Оценка изменений уровней специфических маркеров воспаления до и после 6 курсов противоопухолевой терапии у изучаемых больных ММ выявила разнонаправленные тенденции: уровень hsCRP снижался (1,02 МЕ/л и 0,02 МЕ/л, соответственно ( $p > 0,05$ )), уровень IL-1 $\beta$  повышался (5,15 пг/мл и 6,22 пг/мл, соответственно ( $p > 0,05$ )).

3. В ходе оценки динамики рекомендованных маркеров кардиотоксичности на фоне 6 курсов противоопухолевой терапии у исследуемых больных ММ выявлены разнонаправленные тенденции: снижение уровня NT-proBNP (316 пг/мл и 109,2 пг/мл, соответственно ( $p > 0,05$ )), повышение уровня hsTnI (0,06 нг/мл и 0,65 нг/мл, соответственно ( $p > 0,05$ )).

4. На фоне 6-ти курсов ХТ с использованием ИП у исследуемых пациентов ММ выявлены следующие изменения морфофункциональных параметров сердца: достоверное увеличение степени гипертрофии ЗС ЛЖ (0,9 мм и 1,1 мм до и после ХТ, соответственно,  $p < 0,05$ ), тенденция к ухудшению диастолической функции миокарда ЛЖ (Е/А 1,0 и 0,75, Е/е' 8,1 и 8,4 до и после ХТ, соответственно ( $p > 0,05$ )).

5. Посредством корреляционного анализа установлены достоверные взаимосвязи: М-градиент и проатерогенные липиды ( $p < 0,05$ ), М-градиент и Е/А ( $p < 0,05$ ), hsCRP и ФВЛЖ ( $p < 0,05$ ), ПК и ФВЛЖ ( $p < 0,05$ ), отражающие исходное влияние течения ММ на СС-статус, а также различия уровня IL-1 $\beta$  в зависимости

от стадии ММ ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует об искаженном иммунновоспалительном статусе.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При стратификации исходного кардиоонкологического риска пациентов с ММ полученные значения концентраций NT-proBNP и hsTnI на момент верификации диагноза необходимо оценивать только в сочетании с кардиальным анамнезом, результатами трансторакальной Эхо-КГ и основными клинико-лабораторными показателями, отражающими активность и тяжесть течения онкогематологического заболевания ввиду влияния клинических и патогенетических особенностей парапротеинемического гемобластоза на исходный уровень оцениваемых кардиоспецифических маркеров в сыворотке крови пациентов с ММ.

2. Всем пациентам с впервые верифицированной ММ необходим тщательный мониторинг липидограммы и своевременное назначение полноценной гиполипидемической терапии на фоне проводимых курсов ХТ с применением ИП, так как исходные значения показателей липидного профиля у исследуемых пациентов с ММ на момент верификации диагноза могут быть результатом проявления активности опухолевого процесса, затрудняя объективную оценку липидного статуса.

3. Пациентам с ММ необходимо проводить постоянный тщательный контроль АД и ЧСС, а также отдавать предпочтение назначению более интенсивной антигипертензивной и ритмоурежающей терапии в период проведения курсов ХТ первой линии с включением ИП.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АД – артериальное давление

Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

АФК – активные формы кислорода

ВДХТ – высокодозная химиотерапия

ГБ – гипертоническая болезнь

ДН – дыхательная недостаточность

ЗНО – злокачественное новообразование

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИП – ингибиторы протеасом

КМ – костный мозг

КМЦ – кардиомиоциты

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

ММ – множественная миелома

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОХ – общий холестерин

ПК – плазматические клетки

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

СНсФВ- сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

ТГ – триглицериды

УПС – убиквитин-протеасомная система

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХТ – химиотерапия

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭРП – эндоплазматический ретикулум

Эхо-КГ – эхо-кардиография

eNOs – эндотелиальная синтаза оксида азота

ESC – европейское общество кардиологов

GLS – глобальная продольная деформация

hsCRP (high-sensitive CRP) – высокочувствительный СРБ

hsTnI (high-sensitive cardiac troponin I)– высокочувствительный тропонин I

IL-1 $\beta$  – интерлейкин 1 $\beta$

IL-6 – интерлейкин 6

NO – оксид азота

NT-proBNP (N-terminal pro b-type natriuretic peptide) – N-концевой мозговой натриуретический пептид

TNF-  $\alpha$  /ФНО- $\alpha$  – tumor-necrosis factor-  $\alpha$  /фактор некроза опухоли- $\alpha$

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ассоциация провоспалительных маркеров с параметрами внутрисердечной гемодинамики у пациентов с множественной миеломой на фоне полихимиотерапии с включением ингибиторов протеасом / С.А. Карданова, И.С. Ильгисонис, Ю.Ю. Кириченко [и др.]. – Текст: непосредственный // Тезисы Образовательный форум «Российские дни сердца 2022».
2. Буданова, Д.А. Оценка кардиотоксического эффекта химиотерапии лимфом индолентного типа по динамике маркеров раннего повреждения миокарда и показателей эндотелиальной дисфункции : специальность 14.01.05 «Кардиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Буданова Дарья Александровна ; [Место защиты: ФГБОУ БЮ «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова МЗ РФ]. – Москва, 2021. – 25 с.
3. Взаимосвязь маркеров острой фазы воспаления, параметров липидного состава крови и внутрисердечной гемодинамики на фоне химиотерапии у больных множественной миеломой / С.А. Карданова, Ю.Ю. Кириченко, О.В. Бочкарникова [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 9. – С. 18-26. – doi: 10.18087/cardio.2022.9.n2183.
4. Влияние полихимиотерапии на функцию эндотелия и микроциркуляцию у больных раком желудка / Ю.Ю. Кириченко, И.С. Ильгисонис, Ю.Н. Беленков [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 2. – С. 89-95. – DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n908.
5. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (Заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 250 с. – ISBN 978-5-85502-251-3. – Текст : непосредственный.
6. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (Заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзодова.



– Мшксква : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – 252 с. – ISBN 978-5-85502-268-1. – Текст : непосредственный.

7. Гипертрофия левого желудочка: патогенез, диагностика и прогноз / Ф.Ю. Копылов, Г.Г. Иванов, В.Е. Дворников [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2002. – № 3. – С. 106-130.

8. Ливандовский, Ю.А. Миеломная болезнь с секрецией иммуноглобулина А и гиперхолестеринемия: клиническое наблюдение и обзор литературы / Ю.А. Ливандовский, О.В. Рыбина. – Текст : непосредственный // Кардиосоматика. – 2015. – Т. 1, № 6. – С. 50-52.

9. Множественная миелома / Л.П. Менделеева, О.М. Вотякова, И.Г. Рехтина [и др.]. – Текст : непосредственный // Современная онкология. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 6-28. – DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457.

10. Общесоматический статус и липидный профиль пациентов с множественной миеломой: динамика и взаимосвязь на фоне бортезомиб-содержащих курсов химиотерапии / С.А. Карданова, Д.А. Буданова, Ш.М. Муртузалиев [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2022. – № 5. – С. 13-20. – doi: 10.24412/2686-9365-2022-5-13-20.

11. Особенности сердечно-сосудистого статуса и внутрисердечной гемодинамики у больных множественной миеломой до начала противоопухолевой терапии / С.А. Карданова, И.С. Ильгисонис, В.И. Ершов [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 2. – С. 4-11. – doi: 10.18087/cardio.2022.2.n1868.

12. Постлучевое поражение коронарных артерий у пациентки с исходной постцитостатической кардиомиопатией и первично-множественным метакронным раком (клинический случай) / С.А. Карданова, И.С. Ильгисонис, Ю.Ю. Кириченко [и др.]. – Текст : непосредственный // Тезисы и устный доклад «Российский национальный конгресс кардиологов 2022».

13. Множественная миелома. Клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы / И.В. Поддубная, В.Г. Савченко, А.Д. Каприн. – Москва, 2020. – 222 с. – Текст : непосредственный.

14. Семочкин, С.В. Новые ингибиторы протеасомы в терапии множественной миеломы / С.В. Семочкин. – Текст : непосредственный // Онкогематология. – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 29-40. – doi: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40.

15. Семочкин, С.В. Помалидомид в лечении рецидивов и рефрактерных форм множественной миеломы / С.В. Семочкин. – Текст : непосредственный // Клиническая онкогематология. – 2015. – Т. 8, № 4. – С. 379-389.

16. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии / Ю.А. Васюк, Г.Е. Гендлин, Е.И. Емелина [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 9. – С.152-233. – doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703.

17. Структурно-функциональные изменения сосудистого русла в основе формирования диастолической дисфункции левого желудочка у больных раком желудка / С.А. Карданова, Ю.Ю. Кириченко, И.С. Ильгисонис [и др.]. – Текст : непосредственный // Тезисы Национального онлайн-конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность 2020». Кардиология. – 2021.

18. Улумбекова, Г.Э. Онкогематологические заболевания в Российской Федерации и в развитых странах: смертность, заболеваемость, ресурсы и организация медицинской помощи с учетом пандемии COVID-19 / Г.Э. Улумбекова, И.В. Петрачков. – Текст : непосредственный // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2022. – № 2(28). – С. 22-47. – doi: 10.33029/2411-8621-2022-8-2-22-47.

19. Цитокины и артериальная гипертензия / Л.Е. Шинетова, А. Омар, Л. Елубаева [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник КазНМУ. – 2017. – № 1. – С. 264-268.

20. Чаулин, А.М. Некоронарогенные причины повышения тропонинов в клинической практике / А.М. Чаулин, Л.С. Карсян, Д.В. Дупляков. – Текст : непосредственный // Клиническая практика. – 2019. – Т 10, № 4. – С. 81-93. – doi: 10.17816/clinpract16309.

21. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) / J.L. Zamorano, P. Lancellotti, D. Rodriguez Munoz [et al.]. – Текст : непосредственный // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37. – P. S2768-S2801. – doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.

22. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / T.A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.]. – Текст : непосредственный // European journal of heart failure. – 2022. – Vol .24(1). – P. S4-131. – doi: 10.1002/ejhf.2333.

23. 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. Lopez-Fernandez, L.S. Couch [et al.]. – Текст : непосредственный // European Heart Journal. – 2022. – Vol. 43(41). – P. S4229-4361. – doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.

24. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / Y.N.V. Reddy, R.E. Carter, M. Obocato [et al.]. – Текст : непосредственный // Circulation. – 2018. – Vol. 138(9). – P. S861-870. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.

25. Adams, J. The proteasome: structure, function, and role in the cell / J. Adams. – Текст : непосредственный // Cancer treatment reviews. – 2003. – Vol. 29(1). – P. S3-9. – doi: 10.1016/s0305-7372(03)00081-1.

26. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment / Y. Saleh, O. Abdelkarim, K. Herzallah [et al.]. – Текст : непосредственный // Heart Failure Reviews. – 2021. – Vol. 26(5). – P. S1159-1173. – doi:10.1007/s10741-020-09968-2.
27. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: The Role of Endothelial Dysfunction / E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva [et al.]. – Текст : непосредственный // Cardiology. – 2021. – Vol. 146(3). – P. S315-323. – doi: 10.1159/000512771.
28. Arterial Hypertension and Multiple Myeloma: Physiopathology and Cardiovascular Risk and 'Practical' Indications in Patients Receiving Carfilzomib / A. Milan, G. Bruno, I. Maffei [et al.]. – Текст : непосредственный // Current hypertension reviews. – 2019. – Vol. 15(1). – P. S47-53. – doi: 10.2174/1573402114666180611110547.
29. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes and trastuzumab / H. Sawaya, I.A. Sebag, J.C. Plana [et al.]. – Текст : непосредственный // Circulation Cardiovascular Imaging. – 2012. – Vol. 5(5). – P. S596-603. – doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
30. 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 / A.R. Lyon, S. Dent, S. Stanway [et al.]. – Текст : непосредственный // European Journal of Heart Failure. – 2020. – Vol. 22(11). – P. S1945–1960. – doi:10.1002/ejhf.1920.
31. Benjamin, M. Myeloma and race: a review of the literature / M. Benjamin, S. Reddy, O.W Brawley. – Текст : непосредственный // Cancer Metastasis Reviews. – 2003. – Vol. 22(1). – P. S87-93. – doi: 10.1023/a:1022268103136.
32. Bhagat, A. Anthracycline-Induced cardiotoxicity: cases, mechanism, and prevention / A. Bhagat, E.S. Kleinerman. – Текст : непосредственный // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2020. – Vol. 1257. – P. S181-192. – doi: 10.1007/978-3-030-43032-0\_15.

33. Bojan, A. Assessment and Management of Cardiotoxicity in Hematologic Malignancies / A. Bojan, T. Torok-Vistai, A. Parvu. – Текст : непосредственный // Disease Markers. – 2021. – Vol. 2021. – Article ID 6616265. – doi: 10.1155/2021/6616265.
34. Bortezomib-based Chemotherapy for Multiple Myeloma Patients Without Comorbid Cardiovascular Disease Shows No Cardiotoxicity / S.B. Heitner, J. Minnier, A. Naher [et al.]. – Текст : непосредственный // Clinical Lymphoma, myeloma and leukemia. – 2018. – Vol. 18(12). – P. S796-802. – doi: 10.1016/j.clml.2018.08.004.
35. Calabro, P. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells / P. Calabro, J.T. Willerson, E.T. Yeh. – Текст : непосредственный // Circulation. – 2003. – Vol. 108(16). – P. 1930-1932. – doi: 10.1161/01.CIR.0000096055.62724.C5.
36. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease / P.M. Ridker, B.M. Everett, T. Thuren [et al.]. – Текст : непосредственный // The new England journal of medicine. – 2017. – Vol. 377(12). – P. S1119–1131. – doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
37. Cardiac amyloidosis / A. Martinez-Naharro, P.N. Hawkins, M. Fontana [et al.]. – Текст : непосредственный // Clinical medicine. – 2020. – Vol. 1(Suppl.2). – P. S30-35. – doi: 10.7861/clinmedicine.18-2-s30.
38. Cardiac Event Rates in Patients with Newly Diagnosed and Relapsed Multiple Myeloma in US Clinical Practice / K.D. Kistler, K. Rajandam, G. Faich [et al.]. – Текст : непосредственный // Blood. – 2012. – Vol. 120(21). – P. 2916. – doi: 10.1182/blood.V120.21.2916.2916.
39. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management / G. Curigliano, D. Cardinale, S. Dent [et al.]. – Текст : непосредственный // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2016. – Vol. 66(4). – P. S309-325. – doi: 10.3322/caac.21341.
40. Cardiovascular Organ Damage and Blood Pressure Levels Predict Adverse Events in Multiple Myeloma Patients Undergoing Carfilzomib Therapy / G. Bruno, S.

Bringham, I. Maffei [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cancers*. – 2019. – Vol. 11(5). – P. 622. – doi: 10.3390/cancers11050622.

41. Carfilzomib and the cardiorenal system in myeloma: an endothelial effect? / A. Rosental, J. Luthi, M. Belohlavek [et al.]. – Текст : непосредственный // *Blood Cancer Journal*. – 2016. – Vol. 6(1). – P. S1-3. – doi: 10.1038/bcj.2015.112.

42. Case Report: AL Amyloidosis Severe Restrictive Cardiomyopathy Associated with Multiple Myeloma-Diagnostic Difficulties / Y.Y. Kirichenko, I.S. Ilgisonis, E.S. Nakhodnova [et al.]. – Текст : непосредственный // *Front Cardiovasc Med*. – 2022. – Vol. 9. – P. 862409. – doi: 10.3389/fcvm.2022.862409.

43. Cholesterol levels in patients with multiple myeloma / I. Yavasoglu, M. Tombuloglu, G. Kadikoğlu [et al.]. – Текст : непосредственный // *Annals of hematology*. – 2008. – Vol. 87(3). – P. S223-228. – doi: 10.1007/s00277-007-0375-6.

44. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report / D.J. Pennell, U.P. Sechtem, C.B. Higgins [et al.]. – Текст : непосредственный // *European heart journal*. – 2004. – Vol. 25(21). – P. S1940-1965. – doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.040.

45. Continuously elevated cardiac troponin I in two patients with multiple myeloma and fatal cardiac amyloidosis / A. Zabernigg, R. Schranzhofer, A. Kreczy [et al.]. – Текст : непосредственный // *Annals of Oncology*. – 2003. – Vol. 14(12). – P. 1791. – doi: 10.1093/annonc/mdg487.

46. Cytokine profile in multiple myeloma / S. Jasrotia, R. Gupta, A. Sharma [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cytokine*. – 2020. – Vol. 136. – P. 155271. – doi: 10.1016/j.cyto.2020.155271.

47. Dual inhibition of canonical and noncanonical NF- $\kappa$ B pathways demonstrates significant antitumor activities in multiple myeloma / C. Fabre, N. Mimura, K. Bobb [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for the Cancer Research*. – 2012. – Vol. 18(17). – P. S4669-4681. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0779.

48. Effects of Carfilzomib Therapy on Left Ventricular Function in Multiple Myeloma Patients / G. Mingrone, A. Astarita, L. Airale [et al.]. – Текст : непосредственный // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 645678. – DOI: 10.3389/fcvm.2021.645678.

49. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study / J.F. San-Miguel, P.G. Richardson, P. Sonneveld [et al.]. – Текст : непосредственный // *Leukemia*. – 2008. – Vol. 22(4). – P. S842-849. – doi: 10.1038/sj.leu.2405087.

50. Epidemiology and Clinical Characteristics of Patients with Multiple Myeloma in the United Kingdom / M. Raluy, S. Ramagopalan, S. Panjabi [et al.]. – Текст : непосредственный // *Blood*. – 2014. – Vol. 124(21). – P. 2048. – doi: 10.1182/blood.V124.21.2048.2048.

51. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma / S.A. Padala, A. Barsouk, A. Barsouk [et al.]. – Текст : непосредственный // *Medical Science*. – 2021. – Vol. 9(1). P. S1-14. – doi: 10.3390/medsci9010003.

52. Friedenreich, C.M. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms / C.M. Friedenreich, Ch. Ryder-Burbidge, J. McNeil. – Текст : непосредственный // *Molecular oncology*. – 2021. – Vol. 15(3). – P. S790-800. – doi: 10.1002/1878-0261.12772.

53. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / A.J. Cowan, C. Allen, A. Barac [et al.]. – Текст : непосредственный // *JAMA Oncology*. – 2018. – Vol. 4(9). – P. S1221–1227. – doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2128.

54. Global Cancer Observatory: Cancer Today. – Текст : электронный // WHO. – 2020. – URL: <https://gco.iarc.fr/today>.

55. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability. – Текст : электронный // WHO (World Health Organisation). – 2019. – URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>

56. Glucocorticoid induced diabetes and lipid profiles disorders amongst lymphoid malignancy survivors / M. Dehdhani, A.M. Hobbi, S. Haghghat [et al.]. –

Текст : непосредственный // *Diabetes & Metabolic Syndrome*. – 2020. – Vol. 14(6). – P. S1645-1649. – doi: 10.1016/j.dsx.2020.08.027.

57. Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / J-P. Collet, H. Thiele, E. Barbato [et al.]. – Текст : непосредственный // *European heart journal*. – 2020. – Vol. 42(14). – P. S1289-1367. – doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.

58. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) as a biomarker for trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2-positive early-stage breast cancer: a pilot study / A.A. Onitilo, J.M. Engel, R.V. Stankowski [et al.]. – Текст : непосредственный // *Breast cancer research and treatment*. – 2012. – Vol. 134(1). – P. S291-298. – doi: 10.1007/s10549-012-2039-z.

59. High-sensitivity CRP reflects insulin resistance in smokers / O. Hanyu, J. Yoshida, E. Abe [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2009. – Vol. 16(5). – P. S560-567. – doi: 10.5551/jat.869.

60. Holstein, S.A. Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Clinical Experience / S.A. Holstein, P.L. McCarthy. – Текст : непосредственный // *Drugs*. – 2017. – Vol. 77(5). – P. S505-520. – doi: 10.1007/s40265-017-0689-1.

61. Hughes, D.M. A pharmacist's review of the treatment of systemic light chain amyloidosis / D.M. Hughes, A. Staron, V. Sanchorawala. – Текст : непосредственный // *Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. – 2021. – Vol. 27(1). – P. S187-198. – doi: 10.1177/1078155220963534.

62. Identification of two groups of smoldering multiple myeloma patients who are either high or low producers of interleukin-1 / Y. Xiong, K.A. Donovan, M.P. Kline [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of interferon & cytokine research*. – 2006. – Vol. 26(2). – P. S83-95. – doi: 10.1089/jir.2006.26.83.



63. IL-1 family cytokines in cardiovascular disease / S. Pfeiler, H. Winkels, M. Kelm [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cytokine*. – 2019. – Vol. 122. – P. 154215. – doi: 10.1016/j.cyto.2017.11.009.
64. Imazio, M. Colchicine and the heart / M. Imazio, M. Nidorf. – Текст : непосредственный // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42(28). – P. S2745-2760. – doi:10.1093/eurheartj/ehab221.
65. Improved estimates of cancer-specific survival rates from population-based data / N. Howlader, L.A.G. Ries, A.B. Mariotto [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2010. – Vol. 102(20). – P. S1584-1598. – doi: 10.1093/jnci/djq366.
66. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer / J. Chen, J.B. Ling, A. Hurria [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60. – P. S2504-2512. – doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.068.
67. Inflammation increases NT-proBNP and the NT-proBNP/BNP ratio / J. Jensen, L.P. Ma, M.L.X. Fu [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clinical research in cardiology*. – 2010. – Vol. 99(7). – P. S445-452. – doi: 10.1007/s00392-010-0140-z.
68. Inflammation, Aging, and Cardiovascular Disease : JACC Review Topic of the Week / L. Liberale, L. Badimon, F7 Montecucco [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2022. – Vol. 79(8). – P. S837-847. – doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.017.
69. Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity / A. Fernández-Sánchez, E. Madrigal-Santillán, M. Bautista [et al.]. – Текст : непосредственный // *International journal of molecular sciences*. – 2011. – Vol. 12(5). – P. S3117-3132. – doi: 10.3390/ijms12053117.
70. Interleukin-1 signaling mediates acute doxorubicin-induced cardiotoxicity / J. Zhu, J. Zhang, L. Zhang [et al.]. – Текст : непосредственный // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2011. – Vol. 65(7). – P. 481-485. – doi: 10.1016/j.biopha.2011.06.005.

71. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma / S.V. Rajkumar, M.A. Dimopoulos, A Palumbo [et al.]. – Текст : непосредственный // *Lancet Oncology*. – 2014. – Vol. 15(12). – P. S538-548. – doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
72. International Staging System for Multiple Myeloma / P.R. Greipp, J.S. Miguel, B.G. Durie [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23(15). – P. S3412-3420. – doi: 10.1200/jco.2005.04.242.
73. Jemal, A. Declining death rates reflect progress against cancer / A. Jemal, E. Ward, M. Thun. – Текст : непосредственный // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5(3). – P. e9584. – doi: 10.1371/journal.pone.0009584.
74. Lee, A.Y.M. Clinical use and interpretation of serum protein electrophoresis and adjunct assays / A.Y. M. Lee, A.M. Johnston, S. Adelstein. – Текст : непосредственный // *British Journal of Hospital Medicine*. – 2017. – Vol. 78(2). – P. C18-C20.- doi: 10.12968/hmed.2017.78.2.C18.
75. Lesions of intracardiac hemodynamics before specific antitumor therapy in patients with multiple myeloma / I.S. Ilgisonis, S.A. Kardanova, V.I. Ershov [et al.]. – Текст : непосредственный // Тезисы Heart Failure Congress. – 2020.
76. Lin, M. The Research Progress of Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity in HER-2-Positive Breast Cancer Treatment / M. Lin, W. Xiong, S. Wang [et al.]. – Текст : непосредственный // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 8. – P. 1-11. – doi: 10.3389/fcvm.2021.821663.
77. Lipids and cancer: Emerging roles in pathogenesis, diagnosis and therapeutic intervention / L.M. Butler, Y. Perone, J. Dehairs [et al.]. – Текст : непосредственный // *Advanced drug delivery reviews*. – 2020. – Vol. 159. – P. S245-293. – doi: 10.1016/j.addr.2020.07.013.
78. Management of inflammation in cardiovascular diseases / S.K. Goswami, P. Ranjan, R.K. Dutta [et al.]. – Текст : непосредственный // *Pharmacological research*. – 2021. – Vol. 173. – P. 105912. – doi: 10.1016/j.phrs.2021.105912.
79. Mateos, M.V. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Diagnosis and Epidemiology / M.V. Mateos, O. Landgren. – Текст : непосредственный // *Cancer*

treatment and research. – 2016. – Vol. 169. – P. S3-12. – doi: 10.1007/978-3-319-40320-5\_1.

80. Multiple myeloma cells alter adipogenesis, increase, Senescence-Related and Inflammatory Gene Transcript Expression, and Alter Metabolism in Preadipocytes / H. Fairfield, S. Costa, C. Falank [et al.]. – Текст : непосредственный // *Frontiers in oncology*. – 2021. – Vol. 10. – P. 584683. – doi: 10.3389/fonc.2020.584683.

81. Multiple myeloma cells induce lipolysis in adipocytes and uptake fatty acids through fatty acid transporter proteins / C. Panaroni, K. Fulzele, T. Mori [et al.]. – Текст : непосредственный // *Blood*. – 2022. – Vol. 139(6). – P. S876-888. – doi: 10.1182/blood.2021013832.

82. Multiple Myeloma: Molecular Pathogenesis and Disease Evolution / M. Heider, K. Nockel, M. Hogner [et al.]. – Текст : непосредственный // *Oncology research and treatment*. – 2021. – Vol. 44(12). – P. S672–680. – doi:10.1159/000520312.

83. Mycophenolate mofetil treatment improves hypertension in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis / J. Herrera, A. Ferrebuz, E.G. MacGregor [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. – 2016. – Vol. 17(12). – P. S218–S225. – doi: 10.1681/ASN.2006080918.

84. Nonamyloidotic Light Chain Cardiomyopathy: The Arrhythmogenic Magnetic Resonance Pattern / M.D. Lazzari, M. Fedrigo, F. Migliore [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133(14). – P. 1421-1423. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019895.

85. N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) is associated with disease severity in multiple myeloma / N. Pavo, A. Cho, R. Wurm [et al.]. – Текст : непосредственный // *European journal of clinical investigation*. – 2018. – Vol. 48(4). – doi: 10.1111/eci.12905.

86. N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and mortality risk in early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Registry (NOAR) / H. Mrjafari, P. Welsh, S.M.M. Verstappen [et al.]. – Текст : непосредственный // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2014. – Vol. 73(4). – P. S684-690. – doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202848.

87. Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008-2015. Real world data on 4904 patients from the Swedish Myeloma Registry (SMR) / C.H. Blimark, I. Turesson, A. Genell [et al.]. – Текст : непосредственный // *Haematologica*. – 2018. – Vol. 103(3). – P. S506-513. – doi: 10.3324/haematol.2017.178103.

88. Palumbo, A. Venous and arterial thrombotic risks with thalidomide: evidence and practical guidance / A. Palumbo, C. Palladino. – Текст : непосредственный // *Therapeutic advances in drug safety*. – 2012. – Vol. 3(5). – P. S255-66. – doi: 10.1177/2042098612452291.

89. Paulus, W.J. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation / W.J. Paulus, C. Tschope. – Текст : непосредственный // *Journal of the American Collage of cardiology*. – 2013. – Vol. 62(4). – P. S263-271. – doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.

90. Pavo, N. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality / N. Pavo, M. Raderer, M. Hulsmann [et al.]. – Текст : непосредственный // *Heart*. – 2015. – Vol. 101(23). P. S1874-1880. – doi: 10.1136/heartjnl-2015-307848.

91. Perez Rogers, A. Hyperviscosity Syndrome / A. Perez Rogers, M. Estes. – StatPearls Publishing, 2023. – Текст : непосредственный.

92. Primary proteasome inhibition results in cardiac dysfunction / J. Herrmann, C. Wohler, A.M. Saguner [et al.]. – Текст : непосредственный // *European journal of heart failure*. – 2013. – Vol. 15(6). – P. S614-623. – doi: 10.1093/eurjhf/hft034.

93. Prognostic impact of the updated 2018 HFA-ESC definition of advanced heart failure: results from the HELP-HF registry / M. Pagnesi, C.M. Lombardi, M. Chiarito [et al.]. – Текст : непосредственный // *European journal of heart failure*. – 2022. – Vol. 24(9). – P. S1493-1503. – doi: 10.1002/ejhf.2561.

94. Proteasome functional insufficiency activates the calcineurin-NFAT pathway in cardiomyocytes and promotes maladaptive remodelling of stressed mouse hearts / M. Tang, J. Li, W. Huang [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cardiovascular research*. – 2010. – Vol. 88(3). – P. S424-433. – doi: 10.1093/cvr/cvq217.

95. Proteasome Inhibitor-Related Cardiotoxicity: Mechanisms, Diagnosis, and Management / P. Wu, O. Oren, M.F Gertz [et al.]. – Текст : непосредственный // Current Oncology Reports. – 2020. – Vol. 22(7). – P. 66. – doi: 10.1007/s11912-020-00931-w.

96. Rajkumar, S.V. Multiple Myeloma: 2020 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management / S.V. Rajkumar. – Текст : непосредственный // American Journal of Hematology. – 2020. – Vol. 95(5). – P. S548-567. – doi: 10.1002/ajh.25791.

97. Rajkumar, S.V. Multiple myeloma: Every year a new standard? / S.V. Rajkumar. – Текст : непосредственный // Hematological oncology. – 2019. – Vol. 37(1). – P. S62-65. – doi: 10.1002/hon.2586.

98. Recent Trends in Multiple Myeloma Incidence and Survival by Age, Race and Ethnicity in the US / L. J. Costa, I.K. Brill, J. Omel [et al.]. – Текст : непосредственный // Blood. – 2016. – Vol. 128(22). – P. S282-287. – doi: 10.1182/bloodadvances.2016002493.

99. Ridker, P.M. Interleukin-6 signaling and anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease / P.M. Ridker, M. Rane. – Текст : непосредственный // Circulation research. – 2021. – Vol. 128(11). – P. S1728-1746. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319077.

100. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: are prospective cohort study / E.J. Bowles, R. Wellman, H.S. Feigelson [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the National Cancer Institute. – 2012. – Vol. 104(17). – P. S1293-1305. – doi: 10.1093/jnci/djs317.

101. Rivera-Serrano, E.E. NF- $\kappa$ B activation is cell type-specific in the heart / E.E. Rivera-Serrano, B. Sherry. – Текст : непосредственный // Virology. – 2017. – Vol. 502. – P. S133-143. – doi: 10.1016/j.virol.2016.12.022.

102. Role of cytokines in multiple myeloma: IL-1RN and IL-4 VNTR polymorphisms / I. Serine, Y. Oyaci, M. Pehlivan [et al.]. – Текст : непосредственный // Cytokine. – 2022. – Vol. 153. – P. 155851. – doi: 10.1016/j.cyto.2022.155851.

103. Rosenson R.S. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk in patients with coronary heart disease / R.S. Rosenson, W. Koenig. – Текст : непосредственный // *Current Opinion in Cardiology*. – 2002. – Vol. 17(4). – P. S325-331. – doi: 10.1097/00001573-200207000-00001.

104. Schmidt, M. Regulation of proteasome activity in health and disease / M. Schmidt, D. Finley. – Текст : непосредственный // *Biochimica et biophysica acta*. – 2014. – Vol. 1843(1). – P. S13-25. – doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.08.012.

105. SEER Cancer Statistics Review 1975–2016. – Текст : электронный // NIH (National Cancer Institute). – 2020. – URL: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2016/](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/).

106. SEER Lifetime Risk (Percent) of Being Diagnosed with Cancer by Site and Race/Ethnicity: Both Sexes, 18 SEER Areas, 2012-2014. – Текст : электронный / NIH (National Cancer Institute). – 2018. – URL: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2014/results\\_merged/topic\\_lifetime\\_risk.pdf](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/results_merged/topic_lifetime_risk.pdf).

107. Staging monoclonal plasma cell disease: comparison of the Durie-Salmon and the Durie-Salmon PLUS staging systems / K. Fechtner, J. Hillengass, S. Delorme [et al.]. – Текст : непосредственный // *Radiology*. – 2010. – Vol. 257(1). – P. S195-204. – doi: 10.1148/radiol.10091809.

108. Stangl, K. The ubiquitin-proteasome pathway and endothelial dysfunction // K. Stangl, V. Stangl. – Текст : непосредственный // *Cardiovascular research*. – 2010. – Vol. 85(2). – P. S281-290. – doi: 10.1093/cvr/cvp315.

109. Stiller, C.A. Global burden of childhood cancer: growing, but controllable / C.A. Stiller. – Текст : непосредственный // *Lancet oncology*. – 2019. – Vol. 20(9). – P. S1184-1185. – doi: 10.1016/S1470-2045(19)30424-3.

110. Systemic IgG4-related disease with extensive peripheral nerve involvement that progressed from localized IgG4-related lymphadenopathy: an autopsy case / M. Fujii, Ya. Sato, N. Ohara [et al.]. – Текст : непосредственный // *Diagnostic pathology*. – 2014. – Vol. 9(1). – P. 41. – doi: 10.1186/1746-1596-9-41.

111. The CANTOS Trial: one important step for clinical cardiology but a giant leap for vascular biology / R.A. Baylis, D. Gomez, Z. Mallat [et al.]. – Текст : непосредственный // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2017. – Vol. 37(11). – P. S174-177. – doi:10.1161/ATVBAHA.117.310097.

112. The prevalence and outcomes of frail older adults in clinical trials in multiple myeloma: A systematic review / H. Mian, A. McCurdy, S. Giri [et al.]. – Текст : непосредственный // *Blood cancer journal*. – 2023. – Vol. 13(1). – P. 1-14. – doi: 10.1038/s41408-022-00779-2.

113. The ubiquitin-proteasome system: a potential therapeutic target for heart failure / Y.D. Barac, F. Emrich, E. Krutzwald-Josefson [et al.]. – Текст : непосредственный // *The Journal of heart and lung transplantation*. – 2017. – Vol. 36(7). – P. S708-174. – doi: 10.1016/j.healun.2017.02.012.

114. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies / N. Dempsey, A. Rosental, N. Dabas, Y. Kropotova [et al.]. – Текст : непосредственный // *Breast Cancer research and treatment*. – 2021. – Vol. 188(1). – P. S21-36. – doi: 10.1007/s10549-021-06280-x.

115. Trends in the leading causes of death in the United States / A. Jemal, E. Ward, Y. Hao [et al.]. – Текст : непосредственный // *JAMA*. – 2005. – Vol. 294(10). – P. S1255-1259. – doi: 10.1001/jama.294.10.1255.

116. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis / L. Michel, R.I. Mincu, A.A. Mahabadi [et al.]. – Текст : непосредственный // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Vol. 22. – P. S350-361. – doi: 10.1002/ejhf.1631.

117. Ubiquitin proteasome dysfunction in human hypertrophic and dilated cardiomyopathies / J.M. Predmore, P. Wang, F. Davis [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121(8). – P. S997-1004. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.904557.

118. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease / S. Steven, K. Frenis, M. Oelze [et al.]. – Текст :

непосредственный // *Oxidative medicine and cellulare longevity*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 7092151. – doi: 10.1155/2019/7092151.

119. Williams, J.W. Cytokine Circuits in Cardiovascular Disease / J.W. Williams, L. Huang, G. J. Randolph. – Текст : непосредственный // *Immunity*. – 2019. – Vol. 50(4). – P. S941-954. – doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.007.

120. Zhuang, J. Ubiquitin-activating enzyme inhibition induces an unfolded protein response and overcomes drug resistance in myeloma / J. Zhuang, F. Shirazi, R.K. Singh [et al.]. – Текст : непосредственный // *Blood*. – 2019. – Vol. 133(14). – P. S1572–1584. – doi: 10.1182/blood-2018-06-859686.

121.  $\beta$ 2-macroglobulin triggers NLRP3 inflammasome activation in tumor-associated macrophages to promote multiple myeloma progression / D. Hofbauer, D. Mougiakakos, L. Brogгинi [et al.]. – Текст : непосредственный // *Immunity*. – 2021. – Vol. 54(8). – P. S1772-1787. – doi: 10.1016/j.immuni.2021.07.002.



## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Оценка общего состояния онкологических больных: индекс Карновского (0-100%) и ECOG – ВОЗ (0-4 балла)

Индекс Карновского	Активность, %	Шкала ECOG	Баллы
Состояние нормальное, жалоб нет	100	Нормальная активность	0
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания	90	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию	1
Нормальная активность с усилием	80		
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе	70	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лежа	2
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	60		
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	50	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени	3
Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской	40		
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация	30	Не способен обслуживать себя, прикован к постели	4
Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение	20		
Умирающий	10		

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1 – Методика расчета Гронингенского индекса хрупкости (тяжесть общеклинического статуса оценивается в зависимости от суммы полученных баллов: чем больше количество баллов, тем тяжелее общее состояние пациента)

<b>Подвижность.</b> Может ли пациент выполнять следующие задачи без помощи другого человека (разрешены вспомогательные средства для ходьбы:			
		Да	Нет
1.	Покупать продукты	0	1
2.	Прогуливаться вне дома (вокруг дома или к соседям)	0	1
3.	Одеваться	0	1
4.	Ходить до туалета	0	1
<b>Зрение</b>			
5.	Возникают ли у пациента проблемы в повседневной жизни из-за нарушения зрения?	1	0
<b>Слух</b>			
6.	Возникают ли у пациента проблемы в повседневной жизни из-за нарушения слуха?	1	0
<b>Питание</b>			
7.	Потерял ли пациент вес непреднамеренно за последние 6 месяцев (6 кг за 6 месяцев или 3 кг за 3 мес)?	1	0
<b>Коморбидность</b>			
8.	Принимает ли пациент более 4 различных препаратов?	1	0
<b>Когнитивная сфера</b>			
9.	Есть ли у пациента сложности с памятью (или диагноз деменция)?	1	0
<b>Психосоциальная сфера</b>			
10.	Испытывает ли пациент чувство одиночества? (например, вы чувствуете себя так грустно, что ваше окружение. Или, если кто-то, кого вы любите, больше не любит вас, что вы чувствуете?)	1	0
11.	Скучает ли когда-нибудь пациент по присутствию других людей вокруг него?	1	0

## Продолжение Таблицы Б.1

12.	Чувствует ли пациент когда-нибудь себя покинутым?	1	0
13.	Чувствовал ли пациент себя подавленным в последнее время?	1	0
14.	Испытывал ли пациент нервозность или тревогу в последнее время?	1	0
<b>Физическая подготовка</b>			
15.	Как пациент оценивает свою физическую подготовку? (0-10; 0 – очень плохое, 10 – очень хорошее) 0-6 = 1; 7-10 = 0	1	0
Общий балл			

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица В.1 – Индекс коморбидности Чарльсон (тяжесть общеклинического статуса оценивается в зависимости от суммы полученных баллов: чем больше количество баллов, тем тяжелее общее состояние пациента)

Балл	Заболевание
1	Инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность Болезнь периферических артерий Цереброваскулярное заболевание Деменция Хроническое заболевание легких Болезнь соединительной ткани Язвенная болезнь Легкое поражение печени Сахарный диабет без осложнений
2	Гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Диабет с поражением органов Злокачественное новообразование без метастазов Лейкемия Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
4	Метастазирующие злокачественные опухоли СПИД (болезнь, а не только вирус)
Примечание: добавляется по 1 баллу за каждые десять лет жизни после 40 (40-49 лет – 1 балл, 50-59 лет – 2 балла и т.д.).	