

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

ОСТРОВСЬКИЙ ВЛАДИСЛАВ ЛЕОНІДОВИЧ

УДК: 616.12-005.4-006.44-092-084-071

ДИСЕРТАЦІЯ
ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА
ПРОФІЛАКТИКИ ЦИТОСТАТИК-ІНДУКОВАНОЇ
КАРДІОТОКСИЧНОСТІ У ХВОРИХ НА МНОЖИННУ МІЄЛОМУ ІЗ
СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня *доктора філософії*

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

_____ В.Л. Островський

(підпис)

Науковий керівник:
СКРИПНИК Ігор Миколайович
доктор медичних наук, професор,

Заслужений діяч науки і техніки України

Полтава – 2025

АНОТАЦІЯ

Островський В.Л. Особливості патогенезу, діагностики та профілактики цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина – Полтавський державний медичний університет, МОЗ України, Полтава, 2025.

Актуальність. Множинна мієлома є однією з найбільш розповсюджених онкогематологічних патологій, яка займає близько 10 % в структурі злоякісних захворювань системи крові. Застосування сучасних схем хіміотерапії, які включають інгібітори протеасом, імуномодуляторні препарати та глюкокортикоїди дозволило значно покращити показники виживаності хворих на множинну мієлому упродовж останніх десятиліть. Розвиток уражень серцево-судинної системи під дією хіміотерапевтичних препаратів може обмежувати застосування відповідної схеми лікування. Наявність супутньої ішемічної хвороби серця значно підвищує ризик розвитку цитостатик-індукованої кардіотоксичності під час проведення хіміотерапії. Оптимізація діагностики уражень серця на тлі застосування специфічної хіміотерапії все ще потребує додаткового вивчення. Розробка сучасних методів профілактики та корекції кардіотоксичності на фоні накопичення кумулятивної дози хіміотерапії, які б впливали на основні патогенетичні механізми їх розвитку, залишається надзвичайно актуальним питанням в аспекті ведення хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця.

Мета дослідження. Підвищити ефективність профілактики цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця шляхом вивчення патогенетичних механізмів розвитку, оптимізації діагностики та розробки її сучасної фармакологічної корекції.

Завдання дослідження. Вивчити особливості показників гемограми та біохімічного аналізу крові у хворих із прогресією множинної мієломи із урахуванням супутньої ішемічної хвороби серця. Визначити особливості змін біоелектричної активності міокарда у хворих із прогресією множинної мієломи із урахуванням супутньої ішемічної хвороби серця. Дослідити стан прооксидантно-антиоксидантного статусу та аргінін/цитрулінового циклу у сироватці крові хворих із прогресією множинної мієломи із урахуванням супутньої ішемічної хвороби серця. Вивчити маркери цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому залежно від накопичення кумулятивної дози цитостатиків та супутньої ішемічної хвороби серця. Дослідити роль порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу, аргінін/цитрулінового циклу у сироватці крові у формуванні цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому із урахуванням супутньої ішемічної хвороби серця. Вивчити вплив комбінації L-аргінін/L-карнітин на прояви цитостатик-індукованої кардіотоксичності у пацієнтів з множинною мієломою та супутньою ішемічною хворобою серця у динаміці хіміотерапії. Вивчити вплив комбінації L-аргінін/L-карнітин на стан прооксидантно-антиоксидантного статусу та аргінін/цитрулінового циклу у сироватці крові хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця на фоні накопичення кумулятивної дози цитостатиків.

Методи дослідження. Оцінка загального стану хворого за шкалами Карновського та Eastern Cooperative Oncology Group, визначення показників гемограми (еритроцити, гемоглобін, тромбоцити), біохімічного аналізу крові (вміст загального білку, креатиніну, кальцію), оцінка стандартної ЕКГ (частота серцевих скорочень, тривалість інтервалу PQ та корегованого інтервалу QT (QTc), наявність порушень ритму та провідності серця) та холтерівське моніторування ЕКГ (визначення загальної кількості надшлуночкових екстрасистол та тягача шлуночкових екстрасистол), дослідження прооксидантно-антиоксидантного статусу: стан процесів вільнорадикального

окиснення за вмістом реактантів тіобарбітурової кислоти у сироватці крові, стан системи антиоксидантного захисту за активністю каталази в сироватці крові, визначення показників аргінін/цитрулінового циклу: вмісту цитруліну, аргініну та активності аргінази у сироватці крові.

Наукова новизна одержаних результатів. Отримала подальше вивчення частота розвитку та ступінь вираженості ураження серця у хворих на множинну мієлому у залежності від наявності супутньої ішемічної хвороби серця. Показано, що хворі на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця мають більш виражене збільшення тягара шлуночкових екстрасистол на фоні прогресії множинної мієломи.

Вперше досліджено роль порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу та аргінін/цитрулінового циклу на розвиток цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця.

Вперше доведено, що у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця холтерівське моніторування ЕКГ є більш чутливим методом діагностики цитостатик-індукованої кардіотоксичності на фоні досягнення кумулятивної дози бортезомібу $20,8 \text{ мг/м}^2$ у порівнянні з стандартною ЕКГ, що дозволяє зареєструвати зростання тягара шлуночкових екстрасистол, як одного з ключових проявів цитостатик-індукованої кардіотоксичності.

Вперше обґрунтована доцільність включення до складу супровідної терапії комбінації L-аргінін/L-карнітин пацієнтам із множинною мієломою та супутньою ішемічною хворобою серця на фоні хіміотерапії, що зменшує вираженість цитостатик-індукованої кардіотоксичності за рахунок пригнічення оксидативного стресу та зменшення вираженості порушень аргінін/цитрулінового циклу.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати мають теоретичне та практичне значення в наступних галузях медицини: гематології, онкології, кардіології, терапії, сімейній медицині.

Дослідження дало можливість оцінити частоту розвитку та ступінь вираженості ураження серця у хворих на множинну мієлому у залежності від наявності супутньої ішемічної хвороби серця та накопичення кумулятивної дози хіміотерапії. Аргументовано застосування холтерівського моніторування ЕКГ із визначенням тягара шлуночкових екстрасистол як показника цитостатик-індукованої кардіотоксичності.

Включення комбінації L-аргінін/L-карнітин до складу супровідної терапії пацієнтів із множинною мієломою та супутньою ішемічною хворобою серця зменшує вираженість цитостатик-індукованих кардіотоксичних реакцій, що дозволяє утримати необхідну інтенсивність дози хіміотерапії згідно протоколу ведення хворих з множинною мієломою.

Результати. У хворих на множинну мієлому наявність супутньої ішемічної хвороби серця підвищує ризик розвитку цитостатик-індукованої кардіотоксичності за рахунок порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу, які характеризуються зростанням концентрації ТБК-реактивних у сироватці крові у 1,3 раза ($p < 0,0001$) за одночасного зменшення активності каталази в сироватці крові у 1,4 раза ($p < 0,0001$), що асоціювалось з порушеннями аргінін/цитрулінового циклу у вигляді підвищення вмісту цитруліну в сироватці крові у 1,7 раза ($p < 0,0001$) порівняно з хворими на множинну мієлому без супутніх серцево-судинних захворювань.

Тягар шлуночкових екстрасистол у хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця був у 1,7 разів ($p < 0,05$) вищим порівняно з хворими на множинну мієлому.

Накопичення кумулятивної дози бортезомібу $20,8 \text{ мг/м}^2$ у хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця характеризувалось, за даними стандартної ЕКГ, подовженням інтервалу QTc у 1,04 раза ($p < 0,05$)

порівняно з первинним обстеженням, а за даними холтерівського моніторування ЕКГ – зростанням загальної кількості надшлуночкових екстрасистол у 1,7 рази ($p < 0,05$), та тягаря шлуночкових екстрасистол – у 2,2 рази ($p < 0,0001$) порівняно з хворими на множинну мієлому без супутніх захворювань серцево-судинної системи. Кумуляція бортезомібу призводила до підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові в 1,3 рази ($p < 0,05$) порівняно з до лікування, що слугує потенціюючим чинником бортезоміб-індукованої кардіотоксичності.

Проведення специфічного лікування у хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця супроводжувалось поглибленням порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу, які характеризувались зниженням активності каталази у 1,9 рази ($p < 0,0001$) та супроводжувалось більш вираженими порушеннями аргінін/цитрулінового циклу (зниження вмісту L-аргініну у 1,3 рази ($p < 0,0001$) та зростанням вмісту цитруліну у 1,6 рази ($p < 0,0001$)) порівняно з хворими на множинну мієлому без супутніх захворювань серцево-судинної системи.

Застосування комбінації L-аргінін/L-карнітин на фоні хіміотерапії у хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця дозволяє попередити прояви цитостатик-індукованого подовження інтервалу QTc та знижує тягар шлуночкових екстрасистол у 1,2 рази ($p < 0,05$) порівняно з хворими без профілактичного введення L-аргінін/L-карнітину.

Включення комбінації L-аргінін/L-карнітин до супровідної терапії хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця приводило до пригнічення проявів оксидативного стресу (зменшення концентрації ТБК-реактантів в сироватці крові у 1,1 рази ($p < 0,05$)) за одночасного відновлення антиоксидантної системи (зростання активності каталази у 1,8 рази ($p < 0,0001$)) порівняно з хворими, які не отримували L-аргінін/L-карнітин в якості профілактики. L-аргініну/L-карнітин викликає зростання вмісту L-аргініну в сироватці крові у 1,1 рази ($p < 0,05$) та цитруліну у 1,3 рази ($p < 0,05$) порівняно з хворими без профілактичного введення пропарату.

Отримані результати дозволяють рекомендувати використання холтерівського моніторування ЕКГ з метою своєчасної діагностики бортезоміб-індукованої кардіотоксичності у доповнення до стандартної ЕКГ, з визначенням тягаря шлуночкових екстрасистол. А також обґрунтовують доцільність застосування комбінації L-аргінін/L-карнітин у якості профілактики цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця в динаміці хіміотерапії.

Висновки. У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та нове вирішення наукової задачі, що полягає у підвищенні ефективності профілактики цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця за рахунок вивчення патогенетичних механізмів її розвитку, оптимізації діагностики та розробки сучасної фармакологічної корекції.

Ключові слова: множинна мієлома, ішемічна хвороба серця, оксидантний стрес, цукровий діабет, ожиріння, гострий інфаркт міокарда, окиснення ліпідів, кардіотоксичність, L-аргінін, ендотеліальна дисфункція, холтерівське моніторування електрокардіограми, інгібітори протеасом, бортезоміб, кардіоваскулярна токсичність, хіміотерапія.

ABSTRACT

Ostrovskyi V.L. Features of pathogenesis, diagnosis and prevention of cytostatic-induced cardiotoxicity in patients with multiple myeloma with concomitant coronary heart disease - Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 - Medicine - Poltava State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2025.

Relevance. Multiple myeloma is one of the most common oncohematologic pathologies, accounting for about 10% of blood system malignancies. The use of modern chemotherapy regimens, including proteasome inhibitors, immunomodulatory drugs and glucocorticoids, has significantly improved the survival rates of patients with

multiple myeloma in recent decades. The development of cardiovascular injury under the influence of chemotherapeutic drugs may limit the use of an appropriate treatment regimen. The presence of concomitant coronary heart disease significantly increases the risk of cytostatic-induced cardiotoxicity during chemotherapy. Optimization of the diagnosis of cardiac injury in the setting of specific chemotherapy still requires further study. The development of modern methods for the prevention and correction of cardiotoxicity against the background of accumulation of cumulative dose of chemotherapy, which would affect the main pathogenetic mechanisms of their development, remains an extremely important issue in the management of patients with multiple myeloma with concomitant coronary heart disease.

The aim of the study. To increase the effectiveness of prevention of cytostatic-induced cardiotoxicity in patients with multiple myeloma with concomitant coronary heart disease by studying the pathogenetic mechanisms of development, optimizing diagnosis and developing its modern pharmacological correction.

Research objectives: To study the peculiarities of hemogram and biochemical blood test in patients with multiple myeloma progression, considering concomitant coronary heart disease. To determine the peculiarities of changes in myocardial bioelectrical activity in patients with progressive multiple myeloma, considering concomitant coronary heart disease. To investigate the state of prooxidant-antioxidant status and arginine/citrulline cycle in the blood serum of patients with progressive multiple myeloma, considering concomitant coronary heart disease. To study the markers of cytostatic-induced cardiotoxicity in patients with multiple myeloma depending on the accumulation of cumulative dose of cytostatics and concomitant coronary heart disease. To investigate the role of disorders of prooxidant-antioxidant status, arginine/citrulline cycle in the blood serum in the formation of cytostatic-induced cardiotoxicity in patients with multiple myeloma, considering concomitant coronary heart disease. To study the effect of the combination of L-arginine/L-carnitine on the manifestations of cytostatic-induced cardiotoxicity in patients with multiple myeloma and concomitant coronary heart disease in the dynamics of chemotherapy.

To study the effect of the combination of L-arginine/L-carnitine on the state of prooxidant-antioxidant status and arginine/citrulline cycle in the blood serum of patients with multiple myeloma with concomitant coronary heart disease against the background of the cytostatics dose accumulation.

Research methods. Assessment of the general condition of the patient according to the Karnowski and Eastern Cooperative Oncology Group scales, determination of hemogram parameters (red blood cells, hemoglobin, platelets), biochemical blood test (total protein, creatinine, calcium), evaluation of a standard ECG (heart rate, duration of the PQ interval and corrected QT interval (QTc), the presence of rhythm and conduction disorders) and Holter ECG monitoring (determination of the total number of supraventricular extrasystoles and the burden of ventricular extrasystoles), study of prooxidant-antioxidant status: the state of free radical oxidation processes by the content of thiobarbituric acid reactants in the blood serum, the state of the antioxidant defense system by catalase activity in the blood serum, determination of arginine/citrulline cycle indicators: citrulline, arginine and arginase activity in the blood serum.

Scientific novelty of the results. The frequency of development and severity of heart damage in patients with multiple myeloma depending on the presence of concomitant coronary heart disease was further studied. It has been shown that patients with multiple myeloma with concomitant coronary heart disease have a more pronounced increase in burden of ventricular extrasystoles against the background of multiple myeloma progression.

It was investigated for the first time the role of prooxidant-antioxidant status and arginine/citrulline cycle disorders on the development of cytostatic-induced cardiotoxicity in patients with multiple myeloma with concomitant coronary heart disease.

It has been proved for the first time that in patients with multiple myeloma with concomitant coronary heart disease, Holter ECG monitoring is a more sensitive method for diagnosing cytostatic-induced cardiotoxicity after reaching a cumulative dose of

bortezomib of 20.8 mg/m² compared to a standard ECG, which allows to register an increase in the burden of ventricular extrasystoles as one of the key manifestations of cytostatic-induced cardiotoxicity.

Feasibility of including the combination of L-arginine/L-carnitine in the accompanying therapy of patients with multiple myeloma and concomitant coronary heart disease on the background of chemotherapy was first substantiated, which reduces the severity of cytostatic-induced cardiotoxicity by suppressing oxidative stress and reducing the severity of arginine/citrulline cycle disorders.

Practical significance of the results. The results obtained are of theoretical and practical importance in the following fields of medicine: hematology, oncology, cardiology, therapy, family medicine.

The study made it possible to estimate the frequency and severity of heart damage in patients with multiple myeloma, depending on the presence of concomitant coronary heart disease and the accumulation of cumulative dose of chemotherapy. The use of Holter ECG monitoring with the determination of the burden of ventricular extrasystoles as an indicator of cytostatic-induced cardiotoxicity is substantiated.

The inclusion of the combination L-arginine/L-carnitine in the maintenance therapy of patients with multiple myeloma and concomitant coronary artery disease reduces the severity of cytostatic-induced cardiotoxic reactions, which allows to maintain the required intensity of the chemotherapy dose according to the protocol for the management of patients with multiple myeloma.

Results. In patients with multiple myeloma, the presence of concomitant coronary heart disease increases the risk of cytostatic-induced cardiotoxicity due to impaired prooxidant-antioxidant status, characterized by an increase in the concentration of TBA-reactants in the blood serum by 1.3 times ($p < 0,0001$) with a simultaneous decrease in serum catalase activity by 1.4 times ($p < 0.0001$), which was associated with disorders of the arginine/citrulline cycle in the form of an increase in serum citrulline by 1.7 times ($p < 0.0001$) compared with patients with multiple myeloma without concomitant cardiovascular disease.

The burden of ventricular extrasystoles in patients with multiple myeloma with concomitant coronary heart disease was 1.7 times ($p<0.05$) higher compared with patients with multiple myeloma.

The accumulation of a cumulative dose of bortezomib 20.8 mg/m² in patients with multiple myeloma with concomitant coronary heart disease was characterized, according to standard ECG, by a 1.04-fold ($p<0.05$) prolongation of the QTc interval compared with the initial examination, and, according to Holter ECG monitoring, an increase in the total number of supraventricular extrasystoles by 1.7 times ($p<0.05$) and the burden of ventricular extrasystoles by 2.2 times ($p<0.0001$) compared with patients with multiple myeloma without concomitant cardiovascular disease. Bortezomib accumulation led to a 1.3-fold increase in serum creatinine concentration ($p<0.05$) compared with pretreatment, which serves as a potentiating factor of bortezomib-induced cardiotoxicity.

Specific treatment in patients with multiple myeloma with concomitant coronary heart disease was accompanied by a deepening of prooxidant-antioxidant status disorders, characterized by a 1.9-fold decrease in catalase activity ($p<0, 0001$) and was accompanied by more pronounced disorders of the arginine/citrulline cycle (a 1.3-fold decrease in L-arginine ($p<0.0001$) and a 1.6-fold increase in citrulline ($p<0.0001$)) compared with patients with multiple myeloma without concomitant cardiovascular disease.

The use of the combination L-arginine/L-carnitine in the background of chemotherapy in patients with multiple myeloma with concomitant coronary heart disease allows to prevent the manifestations of cytostatic-induced prolongation of the QTc interval and reduces the burden of ventricular extrasystoles by 1.2 times ($p<0.05$) compared with patients without prophylactic administration of L-arginine/L-carnitine.

The inclusion of the combination of L-arginine/L-carnitine in the accompanying therapy of patients with multiple myeloma with concomitant coronary heart disease led to the suppression of oxidative stress (reduction of the concentration of TBA-reactants in the blood serum by 1,1 times ($p<0.05$)) with simultaneous restoration of the

antioxidant system (increase in catalase activity by 1.8 times ($p<0.0001$)) compared with patients who did not receive L-arginine/L-carnitine as prophylaxis. L-arginine/L-carnitine causes an increase in the content of L-arginine in the blood serum by 1.1 times ($p<0.05$) and citrulline by 1.3 times ($p<0.05$) compared with patients without prophylactic administration of the drug.

The results obtained allow us to recommend the use of Holter ECG monitoring for the timely diagnosis of bortezomib-induced cardiotoxicity in addition to the standard ECG, with the determination of the burden of ventricular extrasystoles. The authors also substantiate the expediency of using the combination of L-arginine/L-carnitine as a prophylaxis of cytostatic-induced cardiotoxicity in patients with multiple myeloma with concomitant coronary heart disease in the dynamics of chemotherapy.

Conclusions. The dissertation presents a theoretical substantiation and a new solution to the scientific problem, which is to increase the effectiveness of prevention of cytostatic-induced cardiotoxicity in patients with multiple myeloma with concomitant coronary heart disease by studying the pathogenetic mechanisms of its development, optimizing diagnostics and developing modern pharmacological correction.

Key words: multiple myeloma, coronary heart disease, oxidative stress, diabetes mellitus, obesity, acute myocardial infarction, lipid oxidation, cardiotoxicity, L-arginine, endothelial dysfunction, Holter electrocardiogram monitoring, proteasome inhibitors, bortezomib, cardiovascular toxicity, chemotherapy.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Островський В. Л., Скрипник І. М., Маслова Г. С. (2021). Зміни біоелектричної активності міокарда у хворих з прогресуючою множинною мієломою. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 21(4 (76)), 57-62. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.4.57> (Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, підготовка статті до друку. Співавтор проф. І.М. Скрипник – концепція статті, редакція висновків і тексту, проф. Маслова Г.С. – статистична обробка результатів).

2. Островський В. Л., Скрипник І. М., Маслова Г. С., Шапошник О. А., Якимишина Л. І. (2022). Особливості біоелектричної активності міокарда у хворих з прогресією множинної мієломи в динаміці бортезоміб-вмісних схем хіміотерапії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 22(3-4), 80-84. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.3.4.80> (Здобувачем проведено обстеження хворих, огляд літератури. Співавтори проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту та висновків, проф. Маслова Г.С. – оформлення статті, доц. Шапошник О.А. – статистична обробка результатів, ас. Якимишина Л. І. – обстеження хворих).

3. Островський В. Л. (2023). Вплив бортезоміб-вмісних схем хіміотерапії на порушення біоелектричної активності міокарда у хворих з прогресією множинної мієломи та супутньою ішемічною хворобою серця. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 23(2.1), 55-60. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.2.1.55>

4. Островський В. Л., Скрипник І. М., Маслова Г. С., Якимишина Л. І., Чорнобай А. Ю. (2023). Вплив хіміотерапії на прооксидантно-антиоксидантний

статус хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 23(4), 154-158. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.154> (Здобувачем проведено набір хворих, літературний пошук, виконання біохімічних методів дослідження, оформлення статті. Співавтори проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція статті та висновків, проф. Маслова Г.С. – статистична обробка результатів, ас. Якимішина Л.І. – виконання біохімічних методів обстеження, Чорнобай А.Ю. – набір хворих).

5. Островський В. Л. (2024). Випадок розвитку гострого інфаркту міокарда у пацієнта з прогресією множинної мієломи на фоні введення хіміотерапії згідно схеми VRD. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 24(2), 213-218. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.2.213>

6. Скрипник І. М., Островський В. Л., Маслова Г. С., Скрипник Р. І. (2025). Вплив комбінації L-аргініну та L-карнітину на прооксидантно-антиоксидантний статус і аргінін-цитруліновий цикл у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця в динаміці хіміотерапії. Український терапевтичний журнал, 2025(1), 58–64. DOI: <https://doi.org/10.30978/UTJ2025-1-58> (Здобувачем проведено набір хворих, виконання біохімічних методів дослідження, оформлення статті. Співавтори проф. Скрипник І.М. – дизайн дослідження, редакція статті та висновків, проф. Маслова Г.С. – статистична обробка результатів. ас. Скрипник Р.І. – виконання біохімічних методів дослідження.)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Ostrovskyi V., Skrypnyk I., Maslova G. (2024). Oxidative stress potentiates the disorders of L-arginine-citrulline cycle in patients with progression of multiple myeloma. Online poster abstract book of 9th Kaunas International

Hematology/Oncology Colloquium, Kaunas, Lithuania, 24 May 2024, 21–22.
*(Здобувачем проведено, обстеження хворих, біохімічні методи обстеження.
Співавтори проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту тез,
проф. Маслова Г.С. – літературний пошук, статистична обробка результатів.)*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	19
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ ТА ПРОФІЛАКТИКУ ЦИТОСТАТИК-ІНДУКОВАНОЇ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ У ХВОРИХ НА МНОЖИННУ МІЄЛОМУ ІЗ СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ (огляд літератури)	28
1.1. Сучасні погляди на патогенетичні механізми розвитку кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця.	28
1.2. Особливості формування уражень серця на фоні множинної мієломи із супутньою ішемічною хворобою серця та їх роль у потенціюванні цитостатик-індукованої кардіотоксичності.	34
1.3. Сучасні принципи профілактики уражень серця у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця на фоні програмної хіміотерапії.	46
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ	53
2.1. Характеристика груп хворих клінічного, проспективного, відкритого, контрольованого дослідження	53
2.2. Інструментальні методи обстеження	59
2.3. Біохімічні методи досліджень	60
2.4. Методи математико-статистичного аналізу	61
РОЗДІЛ 3. ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ЦИТОСТАТИК-ІНДУКОВАНОЇ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ У ХВОРИХ НА МНОЖИННУ МІЄЛОМУ ІЗ СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ	63

3.1. Вплив клінічних проявів прогресії ММ на формування цитостатик-індукованої кардіотоксичності з урахуванням супутньої ІХС	63
3.2. Характеристика порушень біоелектричної активності міокарда на фоні накопичення кумулятивної дози цитостатиків у хворих на ММ із супутньою ІХС	70
3.3. Значення порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу у формуванні цитостатик-індукованого ураження серця у хворих на ММ із супутньою ІХС	77
3.4. Роль порушень аргінін/цитрулінового циклу у розвитку цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому із супутньою ІХС	79
РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНАЦІЇ L-АРГІНІН/L-КАРНІТИН У ПРОФІЛАКТИЦІ ЦИТОСТАТИК-ІНДУКОВАНОЇ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ У ХВОРИХ НА МНОЖИННУ МІЄЛОМУ ІЗ СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ	83
4.1. Вплив комбінації L-аргінін/L-карнітин на фактори ризику розвитку цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця	83
4.2. Вплив комбінації L-аргінін/L-карнітин на прояви цитостатик-індукованого порушення біоелектричної активності міокарда у хворих на множинну мієлому із супутньою ІХС	88
4.3. Ефективність комбінації L-аргінін/L-карнітин у профілактиці порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу хворих на множинну мієлому із супутньою ІХС у динаміці ХТ	92
4.4. Вплив L-аргінін/L-карнітину на аргінін/цитруліновий цикл у хворих на множинну мієлому із супутньою ІХС у динаміці ХТ	94

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	103
ВИСНОВКИ	122
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	125
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	126
ДОДАТКИ	150

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АВ-блокада – атріовентрикулярна блокада
АС – амілоїдоз серця
ГВС – гіпервіскозний синдром
ЕКГ – електрокардіограма
ІКР – інтерквартильний розмах
ІП – інгібітори протеасом
ІХС – ішемічна хвороба серця
ЛНПГ – ліва ніжка пучка Гіса
МДА – малоновий діальдегід
ММ – множинна міелома
МРТ – магнітно-резонансна томографія
НШЕ – надшлуночкова екстрасистола
ПГ ЛНПГ – передня гілка лівої ніжки пучка Гіса
ПНПГ – права ніжка пучка Гіса
РФК – реактивні форми кисню
СН – серцева недостатність
ССС – серцево-судинна система
ТБК – тіобарбітурова кислота
ХМ ЕКГ – Холтерівський моніторинг ЕКГ
ХТ – хіміотерапія
ЧСС – частота серцевих скорочень
ШЕ – шлуночкова екстрасистола
CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO – European Society for Medical Oncology
eNOS – ендотеліальна NO-синтаза
iNOS – індукцйбельна NO-синтаза
NO – оксид азоту

nNOS – нейрональна NO-синтаза

QTc – корегований інтервал QT

ВСТУП

Актуальність теми.

Множинна мієлома (ММ) є однією з найбільш розповсюджених онкогематологічних патологій сьогодення. Впродовж 2022 року зареєстровано близько 190 тисяч нових випадків захворювання у всьому світі, що становить 0,9% в структурі онкопатології та близько 10 % в структурі злоякісних захворювань системи крові [1, 2]. Показники захворюваності на ММ зросли на 126% з 1990 по 2016 роки [3]. Застосування сучасних схем хіміотерапії (ХТ), які включають інгібітори протеасом (ІП), імуномодуляторні препарати та глюкокортикоїди, та препаратів імунобіологічної терапії дозволило значно покращити показники виживаності хворих на ММ упродовж останніх десятиліть з 3-х до 10-ти років [2, 4, 5]. Одночасно збільшилась і частота реєстрації уражень внутрішніх органів на тлі прийому цитостатиків.

Розвиток уражень серцево-судинної системи (ССС) під дією хіміотерапевтичних препаратів може обмежувати застосування відповідної схеми лікування, а отже і погіршувати прогноз у даній категорії пацієнтів [6, 7]. Однак, ураження серця у хворих на множинну мієлому також можуть бути пов'язані з прогресією основного захворювання, за рахунок розвитку амілоїдозу серця, гіперкальціємії, гіпервіскозного та анемічного синдромів. З іншого боку, від 50 до 70% пацієнтів з ММ на момент встановлення діагнозу мають коморбідну патологію [6, 8, 9].

Наявність супутніх захворювань ССС, у тому числі й ішемічної хвороби серця (ІХС), значно підвищує ризик розвитку цитостатик-індукованих уражень серця під час проведення ХТ. Клінічно кардіотоксичні реакції можуть проявлятися широким спектром патологічних станів, які включають: серцеву недостатність, артеріальну гіпертензію, артеріальні та венозні тромбози, порушення ритму та провідності серця [6, 10]. Раннє виявлення та вчасна, ефективна корекція уражень серця на тлі застосування специфічної ХТ, все ще залишається відкритим питанням, зважаючи на існуючі обмеження сучасних

протоколів ведення хворих онкологічного профілю.

Найбільш вираженим профілем кардіотоксичності серед сучасних препаратів, які застосовуються для лікування ММ, володіють інгібітори протеасом. Ключовими патогенетичними механізмами ураження серця у хворих на ММ під час проведення ХТ є розвиток оксидативного стресу та виснаження системи оксиду азоту, які, в свою чергу, тісно пов'язані з функціонуванням аргінін/цитрулінового циклу [6, 10-13].

Вплив порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу та аргінін/цитрулінового циклу на розвиток цитостатик-індукованих кардіотоксичних реакцій у хворих на ММ із супутньою ІХС потребує подальшого вивчення.

Розробка сучасних методів профілактики та корекції кардіотоксичності на фоні накопичення кумулятивної дози ХТ, які б впливали на основні патогенетичні механізми їх розвитку, залишається надзвичайно актуальним питанням в аспекті ведення хворих на ММ із супутньою ІХС.

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

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету «Удосконалення методів діагностики, лікування та профілактики медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів», державний реєстраційний номер: 0121U113862. Здобувач є безпосереднім виконавцем вищезазначеної теми.

Мета – підвищити ефективність профілактики цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на ММ із супутньою ІХС шляхом вивчення патогенетичних механізмів розвитку, оптимізації діагностики та розробки її сучасної фармакологічної корекції.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості показників гемограми та біохімічного аналізу крові у хворих із прогресією ММ із урахуванням супутньої ІХС.

2. Визначити особливості змін біоелектричної активності міокарда у хворих із прогресією ММ із урахуванням супутньої ІХС.

3. Дослідити стан прооксидантно-антиоксидантного статусу та аргінін/цитрулінового циклу у сироватці крові хворих із прогресією ММ із урахуванням супутньої ІХС.

4. Вивчити маркери цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на ММ залежно від накопичення кумулятивної дози цитостатиків та супутньої ІХС.

5. Дослідити роль порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу, аргінін/цитрулінового циклу у сироватці крові у формуванні цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на ММ із урахуванням супутньої ІХС.

6. Вивчити вплив комбінації L-аргінін/L-карнітин на прояви цитостатик-індукованої кардіотоксичності у пацієнтів з ММ та супутньою ІХС у динаміці ХТ.

7. Вивчити вплив комбінації L-аргінін/L-карнітин на стан прооксидантно-антиоксидантного статусу та аргінін/цитрулінового циклу у сироватці крові хворих на ММ із супутньою ІХС на фоні накопичення кумулятивної дози цитостатиків.

Об'єкт дослідження – ураження серця на фоні прогресії ММ у динаміці ХТ з урахуванням впливу супутньої ІХС та методи їх корекції.

Предмет дослідження – патогенетичні механізми розвитку ураження серця у хворих на ММ із супутньої ІХС, впливу кумулятивної дози ХТ на розвиток цитостатик-індукованої кардіотоксичності, особливості її діагностики, профілактики та лікування.

Методи дослідження – оцінка загального стану хворого за шкалами Карновського та Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), визначення показників загального аналізу крові (еритроцити, гемоглобін, тромбоцити), біохімічного аналізу крові (вміст загального білку, креатиніну, кальцію), оцінка стандартної ЕКГ (ЧСС, тривалість інтервалу PQ та корегованого інтервалу QT

(QTc), наявність порушень ритму та провідності серця) та ХМ ЕКГ (визначення загальної кількості надшлуночкових екстрасистол (НШЕ) та тягара шлуночкових екстрасистол (ШЕ)), дослідження прооксидантно-антиоксидантного статусу: стан процесів вільнорадикального окиснення визначали за вмістом реактантів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактантів) у сироватці крові, стан системи антиоксидантного захисту – за активністю каталази, визначення показників аргінін/цитрулінового циклу – вмісту цитруліну, аргініну та активності аргінази у сироватці крові.

Наукова новизна одержаних результатів.

Отримала подальше вивчення частота розвитку та ступінь вираженості ураження серця у хворих на ММ у залежності від наявності супутньої ІХС. Показано, що хворі на ММ з супутньою ІХС мають більш виражене збільшення тягара ШЕ на фоні прогресії ММ.

Вперше досліджено роль порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу та аргінін/цитрулінового циклу на розвиток цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на ММ з супутньою ІХС.

Вперше доведено, що у хворих на ММ із супутньою ІХС холтерівське моніторування ЕКГ є більш чутливим методом діагностики цитостатик-індукованої кардіотоксичності на фоні досягнення кумулятивної дози бортезомібу 20,8 мг/м² у порівнянні з стандартною ЕКГ, що дозволяє зареєструвати зростання тягара ШЕ як одного з ключових проявів цитостатик-індукованої кардіотоксичності.

Вперше обґрунтована доцільність включення до складу супровідної терапії комбінації L- аргінін/L-карнітин пацієнтам із ММ та супутньою ІХС на фоні ХТ, що зменшує вираженість цитостатик-індукованої кардіотоксичності за рахунок пригнічення оксидативного стресу та зменшення вираженості порушень аргінін/цитрулінового циклу.

Практичне значення одержаних результатів.

Отримані результати мають теоретичне та практичне значення в

наступних галузях медицини: гематології, онкології, кардіології, терапії, сімейній медицині.

Дослідження дало можливість оцінити частоту розвитку та ступінь вираженості ураження серця у хворих на ММ у залежності від наявності супутньої ІХС та накопичення кумулятивної дози ХТ. Аргументовано застосування ХМ ЕКГ із визначенням тягаря ШЕ як показника цитостатик-індукованої кардіотоксичності.

Включення комбінації L-аргінін/L-карнітин до складу супровідної терапії пацієнтів із ММ та супутньою ІХС зменшує вираженість цитостатик-індукованих кардіотоксичних реакцій, що дозволяє утримати необхідну інтенсивність дози ХТ згідно протоколу ведення хворих з ММ.

Впровадження результатів досліджень у практику.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в практику роботи гематологічних відділень КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня», ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради».

Результати дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрах внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету, внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Медичного інституту Сумського державного університету, внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, терапії, сімейної та екстренної медицини післядипломної освіти ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням, яке виконано на базі кафедри внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету. Здобувач особисто провів патентно-інформаційний пошук, зробив огляд сучасної літератури, яка присвячена проблемі, що

вивчається.

Здобувачем впродовж 2020-2024 років, проведено клінічне обстеження пацієнтів з ММ та супутньою ІХС, оцінка частоти розвитку та особливостей уражень серця в динаміці ХТ на підставі вивчення механізмів патогенезу цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів, розроблений ефективний метод їх профілактики. Здобувачем самостійно проведено аналіз отриманих результатів, їх узагальнення та математично-статистична обробка.

Разом із науковим керівником розроблений дизайн дослідження, сформульовані мета, завдання, висновки та практичні рекомендації.

У друкованих роботах, які були опубліковані у співавторстві, особистий внесок здобувача полягає у проведенні літературного пошуку, обстеженні пацієнтів, виконанні біохімічних методів дослідження, аналізі та трактуванні результатів, їх узагальненні, підготовці робіт до друку.

Здобувачем не були використані матеріали та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертації були представлені на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука – 2021» (Полтава, 3 грудня 2021 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2022» (Полтава, 2 грудня 2022 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини», присвяченій пам'яті професора О. В. Катрушева (Полтава, 19 травня 2023 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2023» (Полтава, 1 грудня 2023 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення та перспективи розвитку внутрішньої медицини», присвяченій 50-річчю кафедри внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету (Полтава, 24-25 жовтня 2024 р.), 9-му Міжнародному колоквиумі гематологів/онкологів (Каунас, Литва, 24 травня 2024 р.)

Публікації. За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, у тому

числі 5 статей у фахових виданнях, які рекомендовані ДАК МОН України, 1 стаття у виданні наукометричної бази Scopus, 1 тези у матеріалах конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 157 сторінках загального тексту і складається анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, 2 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який містить 190 найменувань, з них – 26 кирилицею та 164 латиницею. Робота ілюстрована 13 таблицями, 2 рисунками, 1 клінічним випадком. Дисертація містить додатки.

РОЗДІЛ 1.

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ ТА ПРОФІЛАКТИКУ ЦИТОСТАТИК-ІНДУКОВАНОЇ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ У ХВОРИХ НА МНОЖИННУ МІЄЛОМУ ІЗ СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ (огляд літератури)

1.1. Сучасні погляди на патогенетичні механізми розвитку кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця

ММ – це онкогематологічне захворювання, яке характеризується клональною проліферацією плазмочитів у кістковому мозку, що призводить до накопичення моноклонального протеїну в сироватці крові та/або в сечі з подальшим розвитком поліорганної недостатності [14, 15].

ММ – це друге, після лімфом, найбільш поширене лімфопроліферативне захворювання. В західних країнах поширеність ММ становить близько 7 випадків на 100 тис. населення зі зростанням захворюваності на 143% порівняно з 1975 роком [16]. Середній вік пацієнтів з ММ становить 66-70 років, при чому лише 37% пацієнтів молодші 65 років. Згідно сучасних даних [16, 17], чоловіки хворіють в 1,5 раза частіше за жінок. Смертність серед чоловіків реєструється також частіше за жінок і складає 1,3 на 100 тис. та 0,9 на 100 тис. відповідно. Протягом 2018 року внаслідок ММ померло 106 тис. пацієнтів, що становить 1,1% в структурі смертності від онкопатології. Незважаючи на зростання рівня захворюваності, рівень смертності для всіх вікових категорій знизився з 3,3 на 100 тис. до 3,2 на 100 тис. у період з 2013 по 2017 роки.

Нові підходи до лікування перевели ММ у когорту хронічних захворювань, де основними завданнями є: профілактика уражень органів-мішеней, підвищення показників виживаності та покращення якості життя з подальшим його утриманням на максимально можливому рівні. Особливістю

ведення хворих на ММ є те, що велика кількість пацієнтів тривало приймає специфічну ХТ.

Зважаючи на це, 5-річна виживаність пацієнтів з ММ підвищилась у 2,27 рази протягом останніх 40 років. Лікування ранніх та віддалених ускладнень самого захворювання та відповідного специфічного лікування наразі займає центральне місце під час ведення хворих з ММ. Проте показник смертності у віковій категорії старше 65 років все ще залишається високим 20,5 на 100 тис [15, 16, 18].

Ураження серця, які виникають на фоні ММ, реєструються у близько 7,5% пацієнтів та зазвичай пов'язані з трьома основними групами факторів ризику або їх комбінаціями. До них належать: фактори ризику, які пов'язані з патогенезом основного захворювання, кардіотоксичними ефектами ХТ та факторами ризику, що притаманні конкретному хворому. Останні включають: вік, чоловічу стать, наявність супутніх захворювань ССС, цукрового діабету та інші. До факторів ризику, пов'язаних з ММ, відносяться: високий рівень імуноглобулінів у сироватці крові, що призводить до гіпервіскозного синдрому (ГВС), амілоїдоз серця (АС) та гіперкальціємія. Додатково слід відмітити ураження нирок та розвиток анемії, що часто зустрічається у хворих на ММ. Особливе місце серед факторів ризику, що викликають ураження серця, займає застосування потенційно кардіотоксичної ХТ, що включає інгібітори протеасом, імуномодуляторні препарати та глюкокортикостероїди [10, 19].

Одним з факторів ризику ураження серцево-судинної системи, пов'язаних з ММ, є розвиток АС, який переважно є проявом системного амілоїдозу, тоді як ізольований варіант спостерігається менш ніж у 5% випадків. За даними літератури [20-22], субклінічний амілоїдоз діагностується у 38% пацієнтів з ММ. В подальшому у 10-15% хворих на фоні прогресії ММ виникають клінічні прояви АС, який характеризується екстрацелюлярним накопиченням білку амілоїду в тканинах серця. Однією з найбільш поширених форм АС, що розвивається на фоні ММ, є амілоїдоз з накопиченням легких ланцюгів, що є

незалежним негативним прогностичним фактором розвитку кардіологічних ускладнень, навіть за умов асимптомного перебігу та незважаючи на високу ефективність сучасних схем ХТ. Ураження серця спостерігається у 70% пацієнтів з системним амілоїдозом легких ланцюгів [22]. При АС амілоїд накопичується переважно в тканинах передсердь, шлуночків, периваскулярно навколо дрібних судин та в структурах клапанів серця, описані випадки інфільтрації провідної системи серця [23].

Накопичення амілоїду призводить до потовщення стінок шлуночків без розширення їх порожнин. Це спричинює перевантаження передсердь тиском з подальшою дилатацією, незважаючи на потовщення, за рахунок амілоїду, стінки передсердь. Додатковими кардіотоксичними механізмами АС є дисфункція мембран кардіоміоцитів, стимуляція апоптозу, порушення гомеостазу кальцію та активація МАРК-сигнального шляху, що призводить до надлишкової продукції реактивних форм кисню (РФК) та оксидативного стресу [24, 25]. Клінічними проявами амілоїдозу серця є розвиток швидкопрогресуючої СН, що характеризується задишкою, периферичними набряками та на пізніх стадіях – асцитом. Дискомфорт за грудиною, що виникає на тлі АС, зазвичай є проявом застійної СН, проте розвиток типового ангінального болю може бути зумовлений ураженням дрібних судин серця за рахунок амілоїдної інфільтрації периваскулярного простору. Результатом коронарографії на фоні ангінального болю є інтактні епікардіальні судини та зниження резервного кровотоку в міокарді, що супроводжується незначним, проте тривалим підвищенням вмісту тропоніну в сироватці крові.

Пацієнти з АС мають підвищений ризик розвитку раптової смерті, більше за рахунок електромеханічної дисоціації, ніж за рахунок шлуночкових порушень ритму. ЕКГ характеризується зниженням вольтажу у всіх відведеннях від кінцівок, що часто супроводжується різким відхиленням електричної вісі серця та порушенням провідності у системі лівої ніжки пучка Гіса. За даними ЕХО-кардіографії, спостерігається концентрична гіпертрофія міокарду лівого

шлуночку без розширення його порожнини, що супроводжується підвищеною ехогенністю структур міокарда та рестриктивними змінами. Слід зазначити, що фракція викиду лівого шлуночка, зазвичай, залишається збереженою, за винятком термінальної стадії СН. Основним методом діагностики залишається біопсія міокарда з виявленням екстрацелюлярних депозитів амілоїду. Лікування АС базується на лікуванні множинної мієломи та проявів СН [24, 26, 27].

ГВС – це рідкісне ускладнення ММ, що виникає у 3-6% пацієнтів та часто призводить до фатальних наслідків, особливо у хворих похилого віку. Він зумовлений підвищенням в'язкості крові на фоні накопичення моноклонального протеїну в сироватці крові, що викликає значне зниження тканинного кровотоку та перфузії периферичних органів з можливим розвитком вираженої ішемії [28]. Класичними проявами ГВС є: кровоточивість слизових оболонок (носові кровотечі, кровотечі з ясен), порушення зору (зниження гостроти зору, набряк диска зорового нерву, крововиливи в сітківку та тромбоз вен ока) та ураження нервової системи (атаксія, крововилив у мозок) [29, 30]. Також ГВС може проявлятися як артеріальними, так і венозними тромбозами з подальшим розвитком ішемічного інсульту, ішемії міокарда та тромбозу печінкових вен. Діагностика базується на визначенні показників в'язкості крові, фундоскопії та детекції надлишку білків сироватки крові методом імунофіксації. Основним методом лікування залишається елімінація надлишку клональних білків за допомогою плазмаферезу [29, 31].

Клональні плазмоцити, що є субстратом ММ, викликають активацію остеокластів у кістковій тканині за рахунок продукції сигнальних молекул таких, як RANKL, TNF, MIP-1 α . В свою чергу, резорбція кісткової тканини призводить до гіперкальціємії. Підвищення рівня кальцію в сироватці крові є найбільш частим метаболічним ускладненням ММ та виникає у кожного 3-го пацієнта, а при ураженні нирок – у кожного 2-го хворого [32-35]. Ураження серця на фоні гіперкальціємії представлені переважно порушеннями ритму та провідності, що включають: вкорочення інтервалу QT, шлуночкові аритмії, різні

ступені атріовентрикулярних блокад, в тому числі атріовентрикулярну блокаду III ступеню та зупинку серця [36]. З іншого боку, вираженість гіперкальціємії залежить від наявності ниркової недостатності та її стадії. Мієломна нефропатія характеризується порушенням здатності нирки елімінувати надлишок кальцію за рахунок зниження клубочкової фільтрації та збільшення тубулярної реабсорбції кальцію [33, 35, 37]. Беручи до уваги численні патогенетичні зв'язки між серцево-судинною системою та нирками, що виражені в понятті кардіоренальний синдром, розвиток хронічної ниркової недостатності на фоні MM може призводити до хронічної СН, гіпертрофії міокарда, діастолічної дисфункції та значно підвищує ризик розвитку кардіоваскулярних подій. При чому, даний ризик зростає разом з прогресією хронічної ниркової недостатності, погіршуючи прогноз пацієнтів та збільшуючи рівень смертності. Хворі з хронічною нирковою недостатністю мають у 10-30 разів вищий ризик смерті від кардіологічних причин при порівнянні з пацієнтами зі збереженою функцією нирок [38-40]. Для діагностики уражень серця на фоні хронічної ниркової недостатності застосовується ЕХО-кардіоскопія, визначення рівнів тропоніну та натрійуретичних пептидів. У лікуванні кардіоренального синдрому основне місце займає лікування основного захворювання та патогенетичне лікування ниркової та серцевої недостатностей [39].

Розвиток анемії спостерігається у 73% пацієнтів з прогресією MM. Основними патогенетичними механізмами розвитку анемії на фоні MM є: витіснення еритроїдного паростка в кістковому мозку клональними плазмоцитами, пригнічення еритропоезу за рахунок прозапальних цитокінів, що продукуються неопластичними клітинами, передчасний апоптоз еритробластів, зниження тривалості життя еритроцитів та порушення обміну заліза. Наявність анемії на фоні MM може призводити до тривало персистуючої ішемії в органах та, в подальшому, поліорганної дисфункції, що може бути лімітуючим фактором для проведення ХТ [41].

Онкологічні захворювання та хвороби серцево-судинної системи разом складають більше 40% в структурі смертності у всьому світі. Ризик розвитку серцево-судинних захворювань на тлі онкопроцесу залежить від типу онкологічної патології та від наявних у хворого факторів серцево-судинного ризику. Пацієнти з ММ, неходжкінською лімфомою, раком легень та молочної залози мають достовірно вищий ризик розвитку кардіоваскулярної патології порівняно з іншими типами онкологічних захворювань [42]. Критичним періодом, що характеризується високими показниками смертності від серцево-судинних захворювань, є перший рік після постановки онкологічного діагнозу.

Пацієнти онкологічного профілю часто мають підвищену активність гемостатичної системи, за рахунок збільшення продукції прозапальних цитокінів, що в свою чергу, має протромботичний та проатеросклеротичний ефекти та підвищує ризик розвитку ІХС. Отже, хронічне запалення займає важливу роль як у прогресії онкопатології, так і у патогенезі ІХС. Застосування більшості протипухлинних засобів асоційоване з кардіоваскулярною токсичністю, в тому числі й з прогресією ІХС. Протягом перших 6 місяців після встановлення діагнозу у пацієнтів з ММ ризик розвитку ІХС був вдвічі вищим, ніж у хворих без ММ та залишався підвищеним протягом наступних 10 років.

За даними Lange та співав. (2023), поширеність гострого коронарного синдрому у пацієнтів з онкогематологічного профілю складала 478 випадків на 100 тис. населення. У 22,4% хворих на ММ існує ризик розвитку гострого коронарного синдрому, що займає третє місце в структурі онкогематологічних захворювань [43]. Слід зауважити, що супутня онкопатологія значно підвищувала показники смертності на фоні гострого коронарного синдрому, особливо, у віддаленому періоді. Пацієнти з ММ мали найнижчий рівень 5-річної виживаності, що на фоні гострого коронарного синдрому становив близько 20% та був у 2 рази нижчий за показники хворих на ММ без гострого коронарного синдрому. Однією з причин підвищення смертності у пацієнтів онкогематологічного профілю є обмежене використання сучасних протоколів

лікування гострого коронарного синдрому. У даної категорії пацієнтів спостерігається зниження очікуваного терапевтичного ефекту протокольних лікарських засобів, що показують високу ефективність у пацієнтів без супутньої гематологічної патології [43].

Особливої уваги заслуговує неоднозначне положення щодо призначення статинів. У пацієнтів з гострим інфарктом міокарда без елевації сегменту ST та гематологічною патологією ефективність статинів була знижена, а у пацієнтів з елевацією сегменту ST – практично нівельована [43]. Зазначені вище дані контрастують з очікуваною здатністю статинів інгібувати пухлинну проліферацію за рахунок зниження рівня холестерину, що описано в інших дослідженнях, зокрема, статин-чутливі та статин-нечутливі лінії плазмоцитів у пацієнтів із ММ [44-46].

1.2. Особливості формування уражень серця на фоні множинної мієломи із супутньою ішемічною хворобою серця та їх роль у потенціюванні цитостатик-індукованої кардіотоксичності

Впровадження сучасних схем ХТ у пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями значно покращили показники загальної та безрецидивної виживаності. Зважаючи на підвищення тривалості життя хворих, ризик розвитку цитостатик-індукованих ускладнень на фоні кумулятивної дози ХТ теж прогресивно збільшився. Виникнення вторинних уражень органів може бути лімітуючим фактором щодо продовження проведення ХТ [47, 48]. Одночасно, вплив ХТ на показники виживаності має дозо-залежний ефект. Відношення отриманої дози ХТ до запланованої, стандартної дози відображається у показнику «відносна інтенсивність дози ХТ». Зниження відносної інтенсивності дози ХТ до 85% від запланованої, призводить до клінічно значущого зниження ефективності ХТ. Таким чином, зниження кумулятивної дози ХТ чи відстрочення чергового курсу ХТ внаслідок розвитку цитостатик-індукованих

уражень органів негативно впливає на ефективність циторедукції та значно погіршує показники виживаності [49].

Кардіотоксичні ефекти ХТ займають особливе місце в структурі цитостатик-індукованих уражень. Кардіотоксичність визначається як будь яка серцево-судинна подія, що виникла внаслідок застосування протипухлинних ліків. Відповідно до сучасних уявлень, основні цитостатик-індуковані кардіотоксичні ефекти можна розділити на 5 груп: розвиток кардіоміопатії/СН, міокардиту, судинної токсичності, гіпертензії, порушень ритму та провідності [6].

Цитостатик-індукована СН може бути симптомна та асимптомна. Ключовими симптомами СН є задишка, набряки ніг та слабкість, що можуть доповнюватись наступними ознаками СН: підвищення тиску в яремних венах, хрипами в нижніх відділах легень. Основним методом діагностики цитостатик-індукованої СН є ультразвукове дослідження серця з визначенням основних показників, таких, як фракція викиду лівого шлуночка та глобальна поздовжня деформація лівого шлуночка. Асимптомна СН діагностується на підставі визначення показників ультразвукового дослідження серця та підвищення рівня мозкового натрійуретичного пептиду [6].

Патогістологічно цитостатик-індукований міокардит визначається як багатоосередкова інфільтрація міокарда запальними клітинами, що супроводжується загибеллю міокардіоцитів. Клінічно ознаками міокардиту є слабкість, біль за грудиною, задишка, серцебиття та периферичні набряки. Для підтвердження діагнозу ключовим є підвищення рівня тропоніну (після виключення гострого коронарного синдрому та інфекційного міокардиту) та підтвердження ураження міокарда, за даними МРТ серця [6].

Судинна токсичність, як і СН, може бути симптомна та асимптомна. Асимптомна судинна токсичність виражається новими атероклеротичними змінами, що раніше не були зафіксовані та не супроводжуються клінічними проявами. Одночасно, до асимптомних варіантів судинної токсичності

відносять венозні та артеріальні тромбози, що виявлені випадково під час обстежень та підвищену вазореактивність, як периферичних так і коронарних судин. Всі форми асимптомної судинної цитостатик-індукованої токсичності, прогресуючи з часом на фоні збільшення кумулятивної дози ХТ, можуть маніфестувати, як відповідні ураження органів та систем. При стенотичному ураженні коронарних судин внаслідок атеросклерозу формується ІХС, а при ураженні периферичних судин – облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок чи сонних артерій, порушення вазореактивності судин маніфестує, як вазоспастична стенокардія чи феномен Рейно [6, 50-53].

Цитостатик-індукована артеріальна гіпертензія може виникнути як під час ХТ, так і відстрочено після ХТ. Пацієнти з онкопатологією можуть мати супутню гіпертонічну хворобу ще до початку лікування цитостатиками, що беззаперечно підвищує ризик розвитку не тільки цитостатик-індукованої судинної токсичності, але й інших видів кардіотоксичних ефектів у даної категорії хворих. Відповідно до нових рекомендацій з ведення артеріальної гіпертензії, застосування як інгібіторів протеасом, так і кортикостероїдних препаратів пов'язане з підвищенням АТ. У пацієнтів високого кардіологічного ризику лікування слід розпочинати при реєстрації систолічного артеріального тиску вище 130 мм.рт.ст. та/чи діастолічного артеріального тиску вище 80 мм.рт.ст., для решти пацієнтів рівень артеріального тиску для початку лікування становить 140/90 мм. рт.ст. [6, 54-56].

Розвиток порушень ритму на фоні прийому ХТ представлений широким спектром аритмій. Клінічно значущим порушенням ритму, пов'язаним з впливом ХТ, є розвиток фібриляції передсердь. Особливе значення в аспекті ризику виникнення фатальних порушень ритму, мають шлуночкові аритмії, які включають шлуночкові екстрасистоли та пароксизми шлуночкової тахікардії. Відступаючи від класичної ролі шлуночкових екстрасистол, як триггеру пароксизмальних шлуночкових порушень ритму, підвищеної уваги заслуговує поняття тягара шлуночкових екстрасистол. Тягар шлуночкових екстрасистол –

це співвідношення кількості шлуночкових екстрасистол, зафіксованих в період ХМ ЕКГ, до кількості всіх скорочень серця за даний період, яке виражене у відсотках. Підвищення тягаря шлуночкових екстрасистол $> 10\%$ може призводити до розвитку кардіоміопатії з клінічними проявами СН. Особливої уваги потребує моніторування QTс на тлі введення ХТ. Цитостатик-індуковане подовження QTс у межах 480-500 мс потребує дообстеження та ретельного контролю з можливістю продовження ХТ, тоді як подовження QTс > 500 мс вимагає припинення курсу ХТ, дообстеження з подальшим зниженням дози ХТ чи заміною цитостатичних препаратів [6, 57, 58].

В залежності від виду цитостатику, що застосовується, змінюється вірогідність розвитку цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів та їх клінічні прояви. Найбільш вивченими в аспекті уражень ССС залишаються антрациклінові антибіотики, зокрема, доксорубіцин. Отже, розуміння патогенетичних механізмів розвитку уражень ССС під впливом тих чи інших хімотерапевтичних засобів, дозволяє виявити дані порушення на ранніх стадіях. Подальша корекція цитостатик-індукованих токсичних ефектів запобігає зниженню відносної інтенсивності дози ХТ та відстроченню наступного курсу ХТ, що позитивно впливає на її ефективність. Проте питання профілактики виникнення цитостатик-індукованої кардіотоксичності набуває особливого значення, в першу чергу, за наявності супутніх захворювань ССС та потребує подальшого вивчення [6, 58].

Незважаючи на численні дослідження, механізми розвитку цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів все ще залишаються не до кінця висвітленими. Проте, надлишкова прозапальна відповідь та розвиток оксидативного стресу вважаються провідними як на тлі прогресії ММ, так і в період проведення ХТ. Продукція прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6, інтерлейкін 1- β та фактор некрозу пухлин- α , порушують експресію іонних каналів та викликають ремоделювання серцевого м'язу, що в подальшому призводить до кардіальної дисфункції [59-62]. Ураження кардіоміоцитів, в свою

чергу, потенціює локальне запалення, що супроводжується розвитком оксидативного стресу, який в подальшому погіршує, як структурні, так і функціональні зміни міокарда, формуючи хибне коло [63]. Розвиток оксидативного стресу супроводжується накопиченням надлишку реактивних форм кисню (РФК) – нестабільних, реакційно-здатних, частково-відновлених похідних кисню, що включають: перекис водню, супероксиданіон, синглетний кисень та гідроксильний радикал. В нормі РФК беруть участь у реалізації імунного захисту та процесах внутрішньоклітинної сигналізації. Їх концентрація суворо контролюється внутрішньоклітинною системою антиоксидантного захисту, яка складається з ферментних антиоксидантів (супероксиддисмутаза, каталаза та пероксидаза) та неферментних – основними представниками яких є: глутатіон, тиреодоксин, вітаміни С та Е. Отже, РФК та антиоксидантні системи формують редокс-гомеостаз. Порушення даного гомеостазу в бік накопичення РФК та зниження активності систем антиоксидантного захисту лежить в основі розвитку оксидативного стресу, що супроводжується мітохондріальною дисфункцією та перекисним окисленням ліпідів [64, 65].

Варто зазначити, що розвиток оксидативного стресу відіграє важливу роль у прогресії канцерогенезу. Проте, ефект РФК залежить від їх концентрації всередині клітини. В цілому, концентрація РФК у пухлинних клітинах підвищена за рахунок їх високої метаболічної активності, що призводить до активації процесів проліферації, інвазії, ангіогенезу та міграції пухлинних клітин. Також продукція РФК призводить до ураження ДНК, розвитку мутацій, генетичної нестабільності та епігенетичних змін, що в свою чергу, може порушувати експресію супресорних протипухлинних генів та стимулювати онкогенез.

РФК можуть інгібувати білок p53, пригнічуючи апоптоз клітин, потенціюючи патологічну проліферацію [66]. Проте, надлишок РФК також призводить до уражень структур білків, нуклеїнових кислот, ліпідів, що запускають апоптоз. Саме мітохондрія відіграє важливу роль в ініціації апоптозу

внаслідок накопичення надлишку РФК. Руйнування мембрани мітохондрії внаслідок оксидативного стресу призводить до виходу в цитоплазму цитохрому с, що приймає участь в формуванні апоптосом та запуску внутрішнього шляху апоптозу через активацію каспази-9. Отже, задля запобігання клітинної смерті, пухлинні клітини мають захиститися від надлишку РФК шляхом підвищення рівня транскрипції компонентів антиоксидантної системи. Даний механізм реалізується за рахунок фактору, пов'язаного з еритроїдом-2, активація якого приводить до підвищення рівня транскрипції генів супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та каталази. Підвищена активність антиоксидантних систем обумовлює більшу чутливість пухлинних клітин до зовнішніх стимулів, що підвищують генерацію РФК. Дана властивість онкоклітин використовується, як точка прикладення хіміотерапевтичних препаратів, в тому числі й тих, що використовуються для лікування ММ [67, 68].

Різні види онкогематологічних захворювань характеризуються підвищеним рівнем РФК, ММ не є виключенням. Утворення РФК на фоні прогресії ММ прямопропорційно залежить від швидкості продукції моноклонального протеїну, де РФК є побічними продуктами реакції. Накопичення РФК стимулює онкогенез та порушує прооксидантно-антиоксидантний баланс [65]. Важливу роль у канцерогенезі займає мітохондріальна генерація РФК. Основними джерелами РФК є перший та третій комплекси дихального ланцюгу мітохондрій. РФК згенеровані саме третім комплексом, необхідним для активації гіпоксичного фактору, що в свою чергу стимулює анаеробне споживання глюкози за рахунок підвищення експресії гліколітичних ферментів, транспортерів глюкози та інактивації піруватдегідрогенази [65].

Слід зазначити, що рівень антиоксидантного захисту варіює залежно від типу онкологічного захворювання. За даними досліджень [62, 69], у пацієнтів з ММ активність супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази була достовірно нижче, а вміст малонового діальдегіду (МДА) вищий порівняно з

групою контролю. МДА (ТБК-реактанти) це – хімічно активний альгегід, що утворюється внаслідок взаємодії РФК з поліненасиченими жирними кислотами мембрани клітини при активації перекисного окислення ліпідів. Отже, підвищений вміст МДА (ТБК-реактантів) відображає активацію оксидативного стресу та накопичення РФК [70-72].

Важливим компонентом ферментативної частини антиоксидантного захисту є каталаза, яка руйнує перекис водню з утворенням води та кисню. Вона присутня майже у всіх еукаріотичних клітинах всередині пероксисом та вільно в цитоплазмі. Каталаза формує першу лінію антиоксидантного захисту та відіграє важливу роль як у запобіганню утворення РФК, так і у елімінації вже згенерованих РФК. Таким чином, зміни активності каталази є одним з біомаркерів оцінки прооксидантно-антиоксидантного статусу, в тому числі на фоні онкогенезу [72, 73].

Слід зазначити, що інгібітори протеасом, які використовуються для лікування ММ, реалізують свій цитотоксичний ефект, в тому числі, за рахунок потенціювання оксидативного стресу. Підвищений вміст РФК призводить до окислення мітохондріального кардіоліпіну, в результаті якого пошкоджується мітохондріальна мембрана. При чому, високий рівень антиоксидантного захисту у пацієнтів з ММ асоціюється з резистентністю до ХТ за рахунок зниження ефективності ІІ [65, 74].

Прогресія ММ супроводжується численними міжклітинними взаємодіями всередині кісткового мозку. Однією з таких взаємодій є проліферація супресорних клітин мієлоїдного походження. Дані клітини забезпечують розвиток ангіогенезу, метастазів, резистентності до ХТ та зниження протипухлинного імунітету не лише у пацієнтів з ММ, але й у хворих з іншими онкогематологічними та солідними пухлинами. Одним з механізмів зниження протипухлинного захисту під впливом супресорних клітин мієлоїдного походження є зниження рівня L-аргініну, що призводить до порушення утворення молекули CD3 та, як наслідок, порушення проліферації

протипухлинних Т-лімфоцитів. L-аргінін – напівнезамінна амінокислота, що приймає участь у синтезі поліамінів, креатину, оксиду азоту (NO) та у нейтралізації аміаку у циклі сечовини [75].

Іншим біохімічним шляхом виснаження пулу L-аргініну при ММ є підвищення активності аргінази, що спрямовує використання L-аргініну в бік утворення поліамінів, які володіють проліферативними властивостями та потенціюють канцерогенез [76]. З клінічної точки зору важливо, що аргіназа визначає доступність L-аргініну для синтезу NO та амінокислот.

NO в організмі людини має декілька основних функцій. Він виступає як внутрішньоклітинний месенджер, основний ендотеліальний вазодилатуючий агент, регулює секрецію інсуліну, модулює тонус гладких м'язів бронхів та перистальтику кишечника. Одночасно, NO слугує джерелом реактивних форм нітрогену, які включають нітрозил катіон, нітрозил аніон, пероксинітрит та інші. Реактивні форми нітрогену, подібно до РФК, мають неспарені електрони, що зумовлюють їх високу реакційну здатність. Накопичення реактивних форм нітрогену призводить до пошкодження внутрішньоклітинних структур. Дане явище описане як нітрозативний стрес. Слід зауважити, що на відміну від РФК реактивні форми нітрогену, за умови значного їх надлишку, призводять до зниження запасів АТФ та некрозу клітин [77, 78].

NO разом з цитруліном є продуктами реакції окислення L-аргініну за допомогою родини ферментів – NO-синтаз. Цитрулін у подальшому може знову виступати субстратом для ресинтезу L-аргініну. Дана послідовність реакцій формує аргінін/цитруліновий цикл. У літературі описано три основні ізоформи NO-синтаз: нейрональна NO-синтаза (nNOS), яка експресується в нейронах, скелетних м'язах та підшлунковій залозі, серці; ендотеліальна (eNOS) – в ендотеліоцитах та індукцибельна (iNOS), яка експресується в більшості клітин організму та, зокрема, в макрофагах [78, 79].

nNOS переважно локалізована в нервовій системі, де NO виконує роль нейротрансміттера. Проте, вона також представлена в міокарді, де реалізує

кардіопротективний ефект за рахунок зниження ризику діастолічної дисфункції, збільшення бета-адренергічного резерву, зменшення гіпертрофії міокарда та розміру ділянок ішемії, зниження ризику розвитку порушень ритму та провідності.

eNOS забезпечує продукцію NO в клітинах ендотелію та має важливе значення в регуляції судинного тонуусу, зокрема, вазодилатації, клітинної проліферації, адгезії лейкоцитів та агрегації тромбоцитів. Отже, функціонування eNOS має вагоме значення в роботі CCC.

iNOS бере участь у процесах імунного захисту, де NO виступає як прозапальний, цитотоксичний агент. iNOS може експресуватись в більшості клітин організму, де відіграє ключову роль у елімінації внутрішньоклітинних патогенів, в тому числі вірусів. Роль iNOS у канцерогенезі має 2 полюси та залежить від концентрації iNOS в ділянці пухлини. З одного боку, iNOS стимулює ангіогенез та прогресію метастазів, тоді, як з іншого боку – використовується макрофагами задля реалізації цитотоксичного ефекту в пухлинних клітинах. Продукція NO напряду залежить від доступності субстрату для NOS, тобто концентрації L-аргініну. Виснаження пулу L-аргініну за рахунок його споживання в інших метаболічних шляхах, в тому числі за участі аргінази на фоні ММ, контролює генерацію NO [78, 80, 81].

Розвиток оксидативного стресу призводить до виснаження пулу тетрагідробіптеридину, що є кофактором для NO-синтаз усіх типів, в тому числі й ендотеліальної, що призводить до роз'єднання ендотеліальної NO-синтази та її субстрату L-аргініну, що супроводжується зниженням концентрації NO та подальшою генерацією активних форм нітрогену, що ще більше потенціюють оксидативний стрес. Неефективна робота ендотеліальної NO-синтази, в свою чергу, сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції. Даний факт набуває особливого значення в умовах вже скомпрометованого ендотелію на фоні супутньої ІХС [82].

Отже, зниження концентрації L-аргініну у пацієнтів з прогресією ММ може мати мультифакторіальний характер та впливає на функціональний стан ССС за рахунок зниження продукції NO.

Таким чином, хворі на ММ з супутньою ІХС відносяться до категорії високого кардіологічного ризику щодо розвитку цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів, в тому числі, за рахунок зниження вмісту L-аргініну в сироватці крові, як субстрату для продукції NO.

В парадигмі сучасного підходу до ведення пацієнтів онкологічного профілю така субспеціальність, як кардіо-онкологія, займає особливе значення та активно розвивається. Вчасна та адекватна кардіологічна підтримка у даної категорії пацієнтів напряду впливає на досягнення цільової дози ХТ, а отже, і на потенційну ефективність лікування та прогноз. Ураження ССС – одна з найбільш частих побічних реакцій, викликаних ХТ. Частота розвитку СН на фоні ХТ варіює в межах 1-5%, в той час як асимптомне зниження функції лівого шлуночка реєструється у 5-20% випадках [83, 84]. Відповідно до рекомендацій European Society for Medical Oncology (ESMO), в якості сучасних схем ХТ для лікування ММ затверджено комбінації декількох основних класів цитостатиків, що включають: інгібітори протеасом (бортезоміб, іксазоміб, карфілзоміб), імуномодуляторні препарати (талідомід, леналідомід), глюкокортикостероїди та препарати біологічної терапії. Кожен клас препаратів має унікальний профіль кардіотоксичності, що за несприятливих умов може бути лімітуючим фактором його застосування [6, 85].

Інгібітори протеасом, що включають бортезоміб та карфілзоміб, володіють широким спектром кардіотоксичних ефектів, до яких відносяться: артеріальна гіпертензія, СН, гострий коронарний синдром, порушення ритму, легенева гіпертензія та венозний тромбоз [6, 86, 87]. Ризик розвитку дисфункції шлуночків коливається в межах 2-25%. За даними мета-аналізу [88] загальний ризик розвитку кардіотоксичних ефектів на фоні введення бортезомібу був у 1,47 раза вище порівняно з контролем (OR=1,47; 95% CI 1,19–1,82). Ризик

розвитку СН та інших серцево-судинних подій на тлі прийому карфілзомібу був у 2,68 рази вище, ніж у контрольній групі, яка не приймала карфілзоміб (OR = 2,68; 95% CI 1,63–4,40).

За даними літератури [11, 12] інгібітори протеасом, зокрема карфілзоміб здатні накопичуватись кардіоміоцитах, блокуючи протеасоми. Кардіоміоцити мають підвищену метаболічну активність, що зумовлює надмірне навантаження на протеасоми порівняно з іншими тканинами. Порушення роботи протеасом призводить до ініціації апоптозу в клітинах серця. Отже, серце є найдзвичайно чутливим органом щодо впливу інгібіторів протеасом. Накопичення регуляторних білків всередині ендоплазматичного ретикулуму внаслідок пригнічення протеасомної активності призводить до її стресу та, в подальшому, до порушення структури саркомерів з появою нерозчинних білкових агрегатів. Останні, в свою чергу, викликають активацію каспазного шляху апоптозу. Слід зазначити, що патологічні білкові скупчення в клітинах міокарда були знайдені при дилатативній кардіоміопатії та СН, що вказує на схожий механізм ураження серця. Карфілзоміб має найбільш виражений кардіотоксичний ефект порівняно з іншими інгібіторами протеасом, що пов'язано з незворотним інгібуванням протеасомного комплексу. Кардіотоксичність бортезомібу може бути обґрунтована активацією канонічного шляху ядерного транскрипційного фактору карра В у кардіоміоцитах. Короткотривало дане явище може мати кардіопротективний ефект, проте подальша активація ядерного транскрипційного фактору карра В призводить до прозапальної відповіді, стресу ендоплазматичного ретикулуму, що супроводжується оксидативним стресом та може маніфестувати як СН.

Ще одним важливим аспектом кардіотоксичного впливу ІІ є регуляція експресії eNOS. Низькі дози ІІ підвищують експресію eNOS, тоді як високі дози – знижують її. Також ІІ можуть викликати порушення функції eNOS, що призводить до накопичення РФК, потенціювання оксидативного стресу. Отже, основними механізмами ураження серцево-судинної системи на фоні введення

ІІ є оксидативний стрес, пригнічення активності протеасом та розвиток ендотеліальної дисфункції [6, 12].

Імуномодуляторні препарати, що включають леналідомід та талідомід є базовими складовими сучасних схем ХТ. Найбільш частими кардіотоксичними ефектами імуномодуляторних препаратів є порушення ритму та провідності, венозний тромбоемболізм, розвиток інфаркту міокарда. Тромботичні ураження на фоні прийому імуномодуляторних препаратів були зафіксовані у 26% випадків, проте ризик розвитку тромбозів значно зростає в комбінації з ІІ та на фоні гіперкоагуляції, пов'язаної з прогресією ММ. Слід зазначити, що застосування леналідоміду підвищує ризик розвитку артеріальних тромбозів, що маніфестують, як інфаркт міокарда у 2% випадків, що набуває особливого значення за наявності супутньої ІХС [89]. Основними механізмами розвитку кардіотоксичності на фоні прийому імуномодуляторів є пошкодження та дисфункція ендотелію. Протромботичний ефект реалізується за рахунок підвищеної концентрації фактору фон Віллебранда, тканинного фактору та активацій тромбоцитів. Одночасно спостерігається зниження активності складових антитромботичної системи, таких як простагландин Е2 та тромбомодулін [10, 13].

Найбільш поширеними представниками групи глюкокортикоїдів, які використовуються для лікування ММ, є дексаметазон та преднізолон. Глюкокортикостероїдні препарати не мають прямого кардіотоксичного ефекту, проте тривале їх застосування викликає затримку рідини, що може призводити до декомпенсації СН, а також потенціює розвиток інсулінорезистентності та артеріальної гіпертензії, що беззаперечно негативно впливає на стан ССС [90]. За даними мета-аналізу [88], у пацієнтів з ММ, що отримували імуномодулятори та дексаметазон ризик розвитку тяжких кардіотоксичних ефектів зростав у 2 рази порівняно з групою, що не отримувала імуномодуляторні препарати. Дані зміни зумовлені як застосуванням імуномодуляторів, так і високими дозами дексаметазону.

1.3. Сучасні принципи профілактики уражень серця у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця на фоні програмної хіміотерапії

Найбільш важливим ускладненням застосування ХТ є розвиток уражень ССС, що знижують якість життя та беззаперечно негативно впливають на показники смертності. В західному світі у пацієнтів онкологічного профілю ризик розвитку асимптомного ураження серця, навіть після завершення прийому антрациклінових антибіотиків, сягає 57%. В європейському регіоні близько 1 млн пацієнтів мають хронічну СН внаслідок прийому ХТ. В Азії кожен двадцятий онкохворий пацієнт має ознаки СН після застосування ХТ [91]. Таким чином, впровадження кардіопротекції має ключове значення у даній категорії пацієнтів та включає первинну та вторинну профілактику.

Метою первинної профілактики є запобігання розвитку уражень серця у пацієнтів онкологічного профілю, що не мають захворювань ССС, шляхом виявлення та модифікації факторів ризику розвитку кардіотоксичних ефектів [6, 92, 93]. Фактори ризику поділяються на пов'язані з пацієнтом, пов'язані з онкологічним процесом та зумовлені ХТ. Ключове значення має наявність кардіологічних факторів ризику, що пов'язані з пацієнтом та включають цукровий діабет, дисліпідемію, куріння, ожиріння та інші.

Під категорію вторинної профілактики підпадають: пацієнти, що раніше мали цитостатик-індуковані кардіотоксичні ефекти; хворі, у яких вперше зафіксовані ураження ССС на фоні даної лінії ХТ, а також ті, що мали захворювання ССС до прогресії онкопатології. Вторинна профілактика реалізується за допомогою оптимальної терапії цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів, коморбідностей, а також проведення регулярного клінічного обстеження, що доповнюється інструментальними та лабораторними методами обстеження [6, 92, 94]. Слід зазначити, що у пацієнтів, у яких була зафіксована прогресія захворювань ССС на фоні онкопатології, рівень

загальної виживаності був на 20% нижче порівняно з пацієнтами без захворювань ССС, що підкреслює важливість вторинної профілактики у пацієнтів високого кардіологічного ризику [91].

Ризик розвитку цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів змінюється залежно від динаміки лікування онкологічного процесу, а отже і оцінка факторів кардіологічного ризику та самих кардіотоксичних подій має декілька ключових точок. Першою з них є базова оцінка серцево-судинного ризику перед початком ХТ, виявлені на даному етапі фактори ризику та захворювання ССС мають бути скореговані відповідно до сучасних аспектів ведення хворих. Саме вродовж проведення курсів ХТ ризик розвитку кардіотоксичних подій набуває максимальних значень та потребує активного моніторингу функцій ССС з метою виявлення та корекції ранніх кардіотоксичних реакцій. Останньою ключовою точкою є оцінка функції ССС після завершення прийому ХТ [6].

В сучасних рекомендаціях [6] щодо ведення пацієнтів кардіо-онкологічного профілю вперше окремо відзначено поширеність кардіотоксичних ефектів препаратів, які використовуються для лікування ММ, та категорії кардіологічного ризику хворих на ММ. Наведений алгоритм моніторингу стану ССС та основні аспекти профілактики венозних тромбозів протягом ХТ. Проте чітких специфічних алгоритмів превенції інших кардіотоксичних ефектів у пацієнтів з ММ на фоні введення ХТ ще не представлено.

Провідним механізмом ураження ССС на фоні програмного лікування ХТ є розвиток ендотеліальної дисфункції та оксидативного стресу. Отже, додавання до складу супровідної терапії препаратів, які є субстратами для продукції NO, може профілакувати вторинне ураження ССС у найбільш уразливий період – під час введення хіміотерапевтичних середників. Одним з таких препаратів супровідної терапії є L-аргінін.

Зважаючи на вплив на ендотеліальну дисфункцію, додавання L-аргініну до оптимальної медикаментозної терапії захворювань ССС широко застосовується в наш час. Основними напрямками застосування L-аргініну є СН, гіпертонічна хвороба та ІХС [95]. Додавання L-аргініну до оптимальної медикаментозної терапії ІХС у пацієнтів з метаболічним синдромом покращує варіабельність серцевого ритму та впливає на регуляцію серцевої діяльності з боку вегетативної нервової системи. Зважаючи на вплив L-аргініну на стан ендотелію, цілком очікувано, що його застосування сприяє зменшенню проявів ендотеліальної дисфункції та сповільнює адгезію моноцитів у пацієнтів з прогресуючим атеросклерозом. Також доведений вплив L-аргініну на ліпідний спектр крові: при його додаванні до лікувальних комплексів, які включають стандартну ліпідознижуючу терапію, відмічено посилення гіполіпідемічного ефекту у вигляді зниження рівня тригліцеридів та підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності порівняно з базисною терапією [96].

Застосування L-аргініну позитивно впливало на ендотеліальну дисфункцію у епікардіальних коронарних судинах, а також у судинах меншого калібру, які розташовані інтрамурально, у пацієнтів після трансплантації серця. 10-тижневе додавання L-аргініну до стандартної терапії СН ішемічного генезу приводило до покращення фракції викиду лівого шлуночка, зменшення проявів діастолічної дисфункції та покращення якості життя [97, 98].

Призначення L-аргініну пацієнтам із ІХС приводило до зниження проявів пристінкового запалення в артеріальному руслі та стабілізації атеросклеротичних бляшок [99]. За даними Богдан Т.В. та співав. [100], вміст L-аргініну у пацієнтів із ІХС на фоні стандартної терапії достовірно знижений. Додавання L-аргініну до стандартної терапії ІХС приводило до підвищення концентрації L-аргініну в плазмі крові, що сприяло покращеному синтезу NO.

У пацієнтів з прогресією В-клітинного хронічного лімфлейкозу спостерігалось достовірне зниження рівня L-аргініну в сироватці крові, що ймовірно зумовлено підвищенням споживанням аргініну пухлинними клітинами

внаслідок зростання активності аргінази [101]. Схожі зміни реєструвались у хворих на гостру мієлобласну лейкемію з супутнім ожирінням. Слід зазначити, що на фоні введення ХТ зниження концентрації L-аргініну в сироватці крові було більш виражене, ніж при первинному обстеженні, що вказує на підвищене споживання L-аргініну [102]. Зважаючи на виснаження пулу L-аргініну на фоні прогресії онкогематологічних захворювань, додавання препаратів L-аргініну до супровідної терапії у даної категорії пацієнтів є перспективним методом вторинної профілактики кардіотоксичних ефектів ХТ за наявності супутніх захворювань ССС. Додавання L-аргініну до супровідної терапії у пацієнтів з гематологічною патологією приводило до зниження рівня оксидативного стресу за одночасного підвищення активності ферментативних систем антиоксидантного захисту, в тому числі й каталази [103]. Проте застосування препаратів L-аргініну у пацієнтів з прогресією ММ та супутньою ІХС залишається недостатньо вивченим.

L-карнітин – це похідне амінокислот, що відіграє ключову роль у транспорті довголанцюгових жирних кислот з цитозолу в мітохондрії, де вони, в подальшому підлягають окисленню з утворенням АТФ [104]. Одночасно L-карнітин видаляє побічні продукти β -окислення вільних жирних кислот з клітини. В кардіоміоцитах L-карнітин запобігає розвитку енергодефіциту, що має особливе значення у пацієнтів з супутніми захворюваннями ССС, в тому числі, ІХС [105]. Також L-карнітин зберігає цілісність клітинної мембрани, та знижує продукцію лактату [104]. Одночасно, L-карнітин пригнічує рівень оксидативного стресу, а, отже, і покращує ефективність використання L-аргініну NO-синтазою, поліпшуючи функцію ендотелію [106]. Слід зазначити, що 95% всього L-карнітину накопичується, внутрішньоклітинно, в скелетних м'язах та міокарді [104].

Зважаючи на це, додавання L-карнітину до стандартної терапії у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією покращувало показники діяльності серця [107]. У пацієнтів з СН застосування L-карнітину на фоні стандартної терапії знижувало

показники натрійуретичних пептидів та покращувало якість життя [108]. Додавання L-карнітину до оптимальної медикаментозної терапії ІХС знижувало рівень оксидативного стресу та маркерів запалення [109]. За даними мета-аналізу [110], L-карнітин також позитивно впливає на ліпідний спектр крові за рахунок зниження рівня ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів та підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності. Даний ефект набуває особливого значення у пацієнтів з ІХС.

Додавання L-карнітину до супровідної терапії у пацієнтів онкологічного профілю може зменшувати прояви цитостатик-індукованої поліорганної токсичності, запобігати редукції кумулятивної дози ХТ, що позитивно впливає на рівень виживаності. За даними Matsui та співав. [111], додавання L-карнітину до стандартної ХТ у пацієнтів з колоректальним раком та раком підшлункової залози сприяло зменшенню проявів індукованої внаслідок прийому хіміотерапевтичних засобів слабкості, а також сприяло утриманню оптимального рівня альбуміну в сироватці крові. Дані ефекти суттєво підвищували якість життя пацієнтів, а також позитивно впливали на фармакокінетику ХТ.

Застосування L-карнітину запобігало зниженню кількості лімфоцитів у сироватці крові, що є ключовим фактором в профілактиці інфекційних ускладнень [112]. Проте, за даними Watanabe та співав. [113], у пацієнтів з раком шлунка додаткове призначення L-карнітину достовірно підвищувало вміст L-карнітину в сироватці крові, але зниження рівня індукованої внаслідок ХТ слабкості не було зафіксовано. Існують поодинокі дослідження, присвячені застосуванню L-карнітину у якості супровідної терапії у хворих на ММ.

За даними Achilova та співав. [114], додавання L-карнітину до стандартної ХТ у хворих на ММ знижувало інтенсивність проявів диспепсичного та цитолітичного синдромів на фоні ХТ, що дозволяло не змінювати режим введення цитостатиків, а також зменшувало тривалість госпіталізації на 3-4 дні.

Застосування комбінації L-аргінін/L-карнітин широко використовується в кардіологічній практиці. Додавання її до стандартної терапії пацієнтам з гострим коронарним синдромом та інфарктом міокарда приводило до достовірного зменшення частоти виникнення реперфузійних порушень ритму та випадків гострої СН [99]. За даними В.О. Шумакова та співав. [115], у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда додавання до стандартної терапії комбінації L-аргінін/L-карнітин призводило до низки позитивних ефектів. Одним з них було достовірне зниження рівня креатиніну, тобто комбінація L-аргінін/L-карнітин мала нефропротективний ефект, що набуває особливого значення у пацієнтів з ММ, зважаючи на поширеність мієломної нефропатії. Іншим важливим ефектом застосування комбінації L-аргінін/L-карнітин було покращення показників гемодинаміки, за даними ЕХО-кардіоскопії, що виражались у тенденції до підвищення фракції викиду лівого шлуночка та зниження кінцево-сistolічного об'єму лівого шлуночка.

У пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією ST застосування комбінації L-аргінін/L-карнітин знижувало ризик розвитку порушень ритму та провідності та рівень ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором [116].

У пацієнтів зі стабільною стенокардією напружи додавання комбінації L-аргінін/L-карнітин до базисної терапії покращувало показники толерантності до фізичного навантаження, приводило до зниження функціонального класу стенокардії та добової потреби у нітратах [117].

Незважаючи на стрімкий розвиток онкогематології та впровадження сучасних протоколів кардіологічного нагляду за пацієнтами з ММ, які отримують ІП, патогенетичні механізми розвитку цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів у хворих на ММ з супутніми захворюваннями ССС, особливо ІХС, все ще потребують подальшого вивчення. На нашу думку, вартим уваги є дослідження взаємозв'язку між порушеннями прооксидантно-

антиоксидантного статусу та показниками аргінін-цитрулінового циклу у хворих на ММ з супутньою ІХС під час накопичення кумулятивної дози цитостатиків.

Особливої уваги заслуговує впровадження нових, для даної категорії пацієнтів, методів діагностики ураження серця, які в комплексі з загальноприйнятими діагностичними алгоритмами дозволять раніше виявити цитостатик-індуковані кардіотоксичні ефекти, а, отже, і сприятимуть вчасній корекції останніх, що дасть змогу проводити ХТ у повному обсязі. Перспективним в даній ситуації, на нашу думку, є застосування стандартної ЕКГ разом з ХМ ЕКГ, з визначенням загальної кількості НШЕ та тягара ШЕ, як ознак цитостатик-індукованого ураження серця.

В умовах сьогодення не втрачає актуальності розробка сучасних методів корекції та профілактики цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів, які б впливали на основні ланки патогенезу ураження серця. Зважаючи на те, що провідним кардіотоксичним механізмом сучасних цитостатичних засобів є активація оксидативного стресу, яка, в свою чергу, невід'ємно пов'язана з розвитком ендотеліальної дисфункції, на нашу думку, дослідження комбінованих засобів, які мають виражені антиоксидантний та антигіпоксичний ефекти може мати вагомє значення в розробці методів корекції та, в подальшому, профілактики цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на ММ з супутніми захворюваннями ССС, особливо ІХС. Одним з таких препаратів є комбінація L-аргінін/L-карнітин, де L-аргінін виступає субстратом для синтезу NO, а L-карнітин – антиоксидантом. Ми вважаємо, що дана комбінація потребує подальшого дослідження у якості препарату корекції та профілактики цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів у хворих на ММ з супутньою ІХС.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1. Характеристика груп хворих клінічного, проспективного, відкритого, контрольованого дослідження

Обстежено 59 пацієнтів із прогресією ММ, які перебували на лікуванні у гематологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР» з 2021 по 2024 роки, співвідношення чоловіків та жінок складало 30 (50,8%) і 29 (49,2%), середній вік обстежених – $61,6 \pm 8,5$ роки. У дослідження включали пацієнтів, загальний стан яких за шкалою ECOG становив I-II, за шкалою Карновського – 60-80%. Усі пацієнти дали інформовану добровільну згоду на участь у дослідженні. Отримано позитивний висновок від локальної етичної комісії Полтавського державного медичного університету, у якому зазначається, що воно відповідає загальноприйнятим нормам моралі та вимогам законодавчих документів України, а також не порушує права учасників дослідження.

Критеріями включення у дослідження були:

- 1) пацієнти з прогресією ММ без супутніх захворювань ССС;
- 2) хворі на ММ із супутньою ІХС (стенокардія напруги I, II функціональних класів, дифузний кардіосклероз).

Критеріями виключення з дослідження були:

- 1) пацієнти з супутніми захворюваннями ССС (нестабільною стенокардією, гострим коронарним синдромом протягом 1 року до включення в дослідження, гострим інфарктом міокарда, постінфарктним кардіосклерозом, зляканою та резистентною артеріальною гіпертензією, хронічною СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка ($<40\%$): IIб-III стадії, СН стадії D, IV функціонального класу за NYHA);
- 2) хворі з наявністю активного туберкульозу, вірусних гепатитів, вірусу імунodefіциту людини;
- 3) пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю III-IV ст.

- 4) пацієнти з тяжкою гепатоцелюлярною недостатністю;
- 5) пацієнти з гострим порушення мозкового кровообігу протягом 1 року до включення в дослідження;
- 6) пацієнти з психічними захворюваннями, з алкогольною чи наркотичною залежністю;
- 7) пацієнти з ендокринними захворюваннями в стадії декомпенсації;
- 8) пацієнти з захворюваннями сполучної тканини;
- 9) пацієнти з захворюваннями легень в стадії декомпенсації;
- 10) хворі з тяжкими захворюваннями шлунково-кишкового тракту;
- 11) пацієнти, що відмовились брати участь у дослідженні;
- 12) хворі з загальним станом за шкалою Карновського менше 50% та за шкалою ECOG III-IV;
- 13) кандидати на аутологічну трансплантацію стовбурових клітин.

Дослідження тривало протягом чотирьох курсів ХТ та супроводжувалось оцінкою стану хворих відповідно до стандартів ведення онкогематологічних пацієнтів із ММ згідно з наказом МОЗ України від 02.11.2015 № 710 [118] та European Society for Medical Oncology [85] та відповідно до стандартів ведення хворих з ІХС згідно з наказом МОЗ України від 23 грудня 2021 року № 2857 [119].

Загальний стан всіх пацієнтів перед включенням в дослідження був оцінений за шкалою ECOG, що активно застосовується для оцінки загального стану онкологічних хворих та пацієнтів з іншими хронічними захворюваннями [118]. Шкала ECOG передбачає визначення рівня функціонального стану пацієнта в плані здатності піклуватися про себе, повсякденної діяльності та фізичної активності за бальною системою : 0 (повна активність) у пацієнта немає обмежень щодо виконання повсякденних справ; I (помірні обмеження) хворі мають обмеження щодо виконання фізично важкої роботи; II (зниження активності) пацієнти не можуть працювати, проте можуть доглядати за собою; III (значне обмеження) хворий потребує сторонньої допомоги в

самообслуговуванні, виконує лише обмежену кількість дій; IV (хворий прикутий до ліжка) пацієнт повністю залежний від сторонньої допомоги; V (смерть).

Також оцінювали стан хворих за шкалою Карновського (0-100%), що широко використовується для оцінки функціонального стану пацієнтів онкологічного профілю, як спроба виміряти результати лікування [118]. За шкалою Карновського: 100% (повна функціональність) пацієнт безсимптомний, активний, не має обмежень у реалізації повсякденної діяльності; 90% (мінімальні симптоми) хворий має мінімальні обмеження та незначні симптоми; 80% (легка втрата працездатності) пацієнт здатен виконувати основні завдання та обслуговувати себе без сторонньої допомоги; 70% (неможливість працювати) хворий не здатен працювати, в побуті потребує мінімальної допомоги; 60% (потребує періодичної допомоги) переважну частину часу пацієнт може доглядати за собою, періодично потребує допомоги; 50% (потребує значної допомоги) хворий забезпечує основні потреби самостійно, проте потребує значної допомоги; 40% (нездатність доглядати за собою) пацієнт залежний від сторонньої допомоги; 30% (серйозна інвалідність) хворий повністю обмежений у пересуванні та потребує постійного медичного спостереження; 20% (крайня слабкість) важко хворий пацієнт, повністю залежний від медичної допомоги; 10% (агональний стан) помираючий хворий; 0% (смерть).

Згідно з класифікацією множинної мієломи за Durie, Salmon (1975): I A стадія зафіксована у 1 (1,7%) пацієнта, II A стадія – у 7 (11,9%), II B стадія – у 1 (1,7%), III A стадія – у 40 (67,7%) та III B стадія – у 10 (17%). Відповідно до класифікації ISS (International staging system): I стадія встановлена у 13 (22,1%) хворих, II стадія – у 25 (42,2%) та III стадія – у 21 (35,7%).

За типом парапротеїну у структурі MM спостерігались такі варіанти: BJ Карпа у 5 (8,5%) хворих, IgG Lambda – у 14 (23,8%), IgG Карпа – у 26 (43,9%), IgA Lambda – у 3 (5,1%), BJ Lambda – у 4 (6,8%), IgA Карпа – у 7 (11,9%).

У 39 (66,3%) хворих на ММ була діагностована супутня ІХС. Діагноз був встановлений згідно з даними амбулаторних карток пацієнтів, всі хворі отримали консультацію кардіолога КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР». Структуру ІХС складали: стенокардія напруги ІІ ФК у 4 (10,3%) пацієнтів, дифузний кардіосклероз – у 35 (89,7%). Окрім ІХС, у пацієнтів з ММ були виявлені наступні супутні захворювання: гіпертонічна хвороба – у 37 (62,9%) хворих, цукровий діабет ІІ типу – у 7 (11,9%), аутоімунний тиреоїдит – у 1 (1,7%). Ознак декомпенсації описаних вище хвороб: ІХС з ознаками декомпенсації хронічної СН, декомпенсованого цукрового діабету та аутоімунного тиреоїдиту не було зареєстровано. Пацієнти отримували терапію відповідно до діагнозу супутнього захворювання: ацетилсаліцилову кислоту, статини, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту/блокатори рецепторів ангіотензину ІІ, бета-адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, пероральні цукрознижуючі препарати, тіазидні/тіазидоподібні діуретики, L-тироксин.

Пацієнти з ММ були розподілені на три групи залежно від наявності супутньої ІХС та призначених лікувальних комплексів:

I (n=20) – хворі на ММ без супутніх захворювань ССС, які отримували стандартну ХТ;

II (n=22) – хворі на ММ із супутньою ІХС, які отримували стандартну ХТ та базисну медикаментозну терапію ІХС;

III (n=17) – хворі на ММ із супутньою ІХС, що отримували стандартну ХТ, базисну медикаментозну терапію ІХС у комбінації з L-аргініном та L-карнітином (табл. 2.1).

Всім хворим на фоні прогресії ММ згідно наказу МОЗ України №710 від 02.11.20 [118] призначались бортезоміб-вмісні схеми ХТ : VRD (бортезоміб, леналідомід, дексаметазон), VD (бортезоміб, дексаметазон), VCD (бортезоміб, циклофосфамід, дексаметазон), VTD (бортезоміб, талідомід, дексаметазон), VMP (бортезоміб, мелфалан, преднізолон).

Загальна характеристика пацієнтів з ММ

№ групи	Характеристика групи	Загальна кількість хворих	Стать	
			Ч (%)	Ж (%)
I	ММ без CCC (ХТ)	20	12 (60%)	8 (40%)
II	ММ з ІХС (ХТ + базисна терапія ІХС)	22	8 (36%)	14 (64%)
III	ММ з ІХС (ХТ + базисна терапія ІХС + L-аргінін/L-карнітин)	17	8 (47,2%)	9 (52,8%)

У I групі хворих схему VRD отримували 17 (85%) пацієнтів, VCD – 1 (5%), VTD – 1 (5%) та VD – 1 (5%) хворий, II групі VRD отримували 14 (64%) пацієнтів, VD – 3 (13,5%), VMP – 3 (13,5%), та VCD – 2 (9%) хворих, а у III групі VRD отримували 11 (64,6%), VCD – 3 (17,7%) хворих, VD – 2 (11,8%), VTD – 1 (5,9%) хворий.

Базисна медикаментозна терапія ІХС включала: препарати ацетилсаліцилової кислоти, статини, нітрати, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, β -адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів.

Хворим III групи на фоні стандартної ХТ та базисної терапії ІХС вводили: 100 мл розчину L-аргініну 420 мг та L-карнітину 200 мг внутрішньовенно крапельно в дні введення бортезомібу.

Оцінку стану пацієнтів обох груп проводили 2 рази: до початку специфічної ХТ та перед п'ятим курсом ХТ при досягненні критеріїв відповіді на лікування у пацієнтів із ММ згідно рекомендаціями Міжнародної робочої групи з мієломи (IMWG), 2011 (суворої повної відповіді, повної відповіді, дуже доброї часткової відповіді, часткової відповіді) на фоні кумуляційної дози бортезомібу 20,8 мг/м².

Відповідно до критеріїв Міжнародної робочої групи з мієломи, (2011), під час повторного обстеження: у I групі дуже доброї часткової відповіді досягли 11

(55%) хворих, часткової відповіді – 9 (45%) пацієнтів, у II групі дуже добра часткова відповідь зареєстрована у 12 (54%) хворих, часткова відповідь – у 10 (46%) пацієнтів, у III групі дуже добра часткова відповідь зареєстрована у 12 (70,8%) хворих, часткова відповідь – у 5 (29,2%) пацієнтів.

Критерії оцінки стану пацієнтів у динаміці спостереження:

1) показники клінічного аналізу крові: вміст гемоглобіну, загальна кількість еритроцитів та тромбоцитів (виконано на аналізаторі гематологічному «BC-5150» фірма-виробник «Mindray», в клініко-діагностичній лабораторії КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР»);

2) показники біохімічного аналізу крові: вміст загального білку, концентрація креатиніну, рівень загального кальцію (виконано на біохімічному аналізаторі «Sapphire 400», фірма-виробник «HIROSE ELECTRONICS» у клініко-діагностичній лабораторії КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР»);

3) стандартна ЕКГ: ЧСС, тривалість інтервалів PQ, QTс, наявність порушень ритму та провідності серця (виконано на електрокардіографі «Bene heart R3», фірма-виробник «Shenzhen Mindray 996 Bio-Medical Electronics CO., LTD.», у відділенні функціональної діагностики КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР»).

4) Холтерівське моніторування ЕКГ протягом 24 годин: оцінювали загальну кількість надшлуночкових екстрасистол та тагяр шлуночкових екстрасистол (співвідношення загальної кількості шлуночкових екстрасистол до загальної кількості скорочень за 24 години, виражене у відсотках) (виконано на комплексі моніторингу електрокардіосигналів «КАРДІОСЕНС К» фірма-виробник Національний аерокосмічний університет ім. Н.Е. Жуковського «ХАІ» інв № 101472229;

5) показники аргінін/цитрулінового циклу в сироватці крові, а саме: вміст цитруліну [120], вміст L-аргініну [121], активність аргінази в сироватці крові

[122] (виконано в науковій лібораторії кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету);

б) показники прооксидантно-антиоксидантного стану (концентрація ТБК-реактантів [123], активність каталази [124] (виконано в науковій лабораторії кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету);

Ступінь тяжкості порушень показників загального і біохімічного аналізу крові, даних стандартної ЕКГ та ХМ ЕКГ аналізували за Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version.5.0 [125].

Контрольна група складалась з 20 практично здорових осіб віком $25 \pm 1,6$ років. співвідношення чоловіків та жінок складало 11 (55%) і 9 (45%).

Задля профілактики цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів у хворих на ММ використовували комбінацію L-аргінін/L-карнітин (препарат «Тіворель», фармацевтична група компаній «Юрія-Фарм»). Механізм дії L-аргініну зумовлений підвищенням вмісту L-аргініну в сироватці крові, що є субстратом для eNOS під час утворення NO, тим самим застосування L-аргініну запобігає зниженню концентрації NO та розвитку/поглибленню ендотеліальної дисфункції [78, 100]. L-карнітин відіграє ключову роль у транспорті довголанцюгових жирних кислот з цитозолу клітин у мітохондрії, де вони в подальшому підлягають окисненню з утворенням АТФ. Таким чином, L-карнітин запобігає розвитку енергодефіциту в кардіоміоцитах. L-карнітин, як антиоксидант, має подвійну дію: напряду знижує вміст РФК та підвищує експресію компонентів антиоксидантного захисту таких, як глутатіонпероксидаза, супероксиддисмутаза та каталаза [104-106].

2.2. Інструментальні методи обстеження

Всім хворим проводили стандартну ЕКГ у стані спокою зі швидкістю руху ЕКГ-стрічки 50 мм/с за допомогою електрокардіографа «Bene heart R3 Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics CO., LTD».

Проводили оцінку ЧСС, тривалості інтервалів PQ та QTс. QTс розраховували за формулою Фредеріка $QTс = QT / \sqrt[3]{RR}$, критерієм подовження QTс слугувало подовження $QTс > 450$ мс, відповідно до STCAE v.5.0. критеріїв оцінки ступеня важкості найбільш частих побічних ефектів [125]. Оцінювали наявність порушень ритму та провідності серця відповідно до критеріїв Європейського товариства кардіологів [57, 126, 127].

ХМ ЕКГ проводили за допомогою комплексу моніторингу електрокардіосигналів «КАРДІОСЕНС К» фірма-виробник Національний аерокосмічний університет ім. Н.Е. Жуковського «ХАІ», інв № 101472229, Україна, 2015. Визначали загальну кількість надшлуночкових екстрасистол, проводили розрахунок показника: тягар шлуночкових екстрасистол (співвідношення загальної кількості шлуночкових екстрасистол за 24 години до загальної кількості серцевих скорочень за 24 години, виражене у відсотках). Результати обстежень були опрацьовані за допомогою програмного забезпечення комплексу амбулаторного моніторингу «КАРДІОСЕНС К».

2.3. Біохімічні методи досліджень

Вміст L-аргініну у сироватці крові визначали за допомогою реакції Я. Сакагучі [121], принцип якої полягає у взаємодії амінокислот, що мають гуанідинову групу, з реагентами з утворенням забарвленого комплексу. Сироватка крові була очищена від білків за допомогою розчину трихлоротцтової кислоти. До надосадової рідини додавали розчин α -нафтолу в метанолі в присутності гіпоброміду натрію, як окисника, лужне середовище забезпечувалось гідроксидом натрію. Розчин охолоджували з додаванням 40% розчину сечовини формуванням червоно-помаранчевого хромофорного комплексу. Концентрацію L-аргініну визначали методом колориметрії з довжиною хвилі 515 нм.

Вміст цитруліну в сироватці крові досліджували за методом T.R. Boyde, M. Rahmatullah [120]. Сутність методу полягає у здатності цитруліну реагувати з діацетилмоноксимом з формуванням специфічного кольорового комплексу.

Зразки очищували від білків шляхом осадження розчином трихлороцтової кислоти, центрифугували. До надосадової рідини додавали діацетилмоноксим у середовищі ортофосфорної та сірчаної кислот, з подальшим додаванням хлориду заліза та тіосемікарбазиду. Отриманий забарвлений розчин колориметрували з довжиною хвилі 530 нм.

Активність аргінази у сироватці крові визначали за методом В.А. Храмова, що є модифікацією методу В. Chinard [122]. До 0,1 мл досліджуваної сироватки додавали 0,5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду та розчин L-аргініну. Далі додавали нінгідриновий реактив та льодяну оцтову кислоту. Отриманий зразок кип'ятили на водяній бані протягом 1 години. Отримували забарвлений розчин, який осаджували за допомогою розчину трихлороцтової кислоти та центрифугували. Концентрацію орнітину визначали за допомогою колориметрії за довжини хвилі 490 нм.

Стан процесів вільно-радикального окиснення визначали за концентрацією ТБК-реактантів [123]. Сутність методу полягає у здатності ТБК реагувати з альдегідами, в тому числі й малоновим діальдегідом, з формуванням рожево-фіолетового комплексу, що має найбільшу інтенсивність поглинання світла за довжини хвилі 532 нм. Після осадження білків за допомогою розчину трихлороцтової кислоти та центрифугування, до надосадової рідини додавали 0,8% розчин тіобарбітурової кислоти. Кип'ятили на водяній бані впродовж 15 хвилин. Отриманий розчин колориметрували за довжини хвилі 532 нм.

Активність каталази в сироватці крові визначали за допомогою методу М.А. Королюка, Л.І. Іванова, І.Г. Майорова [124]. Сутність методу полягає у визначенні концентрації перекису водню, що залишився після взаємодії з каталазою. До супернатанту сироватки крові додавали 0,03% розчин перекису водню. Інкубували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Додавали 4% розчин молібдату амонію для отримання кольорового розчину. Кількість перекису водню, що залишився, визначали за допомогою колориметрії з довжиною хвилі 410 нм проти контролю.

2.4. Методи математико-статистичного аналізу

Статистична обробка результатів проводилась на персональному комп'ютері Intel core i5 з використанням таблиць Excel Microsoft Office 2019 (США) та програмного забезпечення GraphPad Prism версії 8.0.1 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA) [128]. Нормальність розподілу даних визначали за методом Шапіро-Вілка. Обробку отриманих результатів проводили з використанням методу варіаційної статистики Стюдента-Фішера. При нормальному розподілі даних результати представляли у вигляді середніх арифметичних величин (M) та їх похибки (SD), проводили порівняння отриманих значень t -критерію з критичними значеннями в таблицях розподілу Стюдента, за рівнем (p) визначали статистичну значущість результатів дослідження. При розподілі, що відрізнявся від нормального результати представляли у вигляді медіани (X) та інтерквартильного розмаху (ІКР) та використовували непараметричні методи рангових критеріїв Вілкоксона та Манна-Уїтні. Для оцінки зв'язку між досліджуваними показниками, що мали нормальний розподіл використовували кореляційний аналіз за Пірсоном (r), при розподілі, що відрізнявся від нормального використовували метод Спірмена (r_s). Відносний ризик аналізували за допомогою розрахунку X^2 , точного методу Фішера, тесту МакНемара [128].

РОЗДІЛ 3.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ЦИТОСТАТИК-ІНДУКОВАНОЇ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ У ХВОРИХ НА МНОЖИННУ МІЄЛОМУ ІЗ СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

3.1. Вплив клінічних проявів прогресії ММ на формування цитостатик-індукованої кардіотоксичності з урахуванням супутньої ІХС

Прогресія ММ супроводжується численними ураженнями периферичних органів, основні з яких відображені в діагностичних CRAB критеріях, де С – гіперкальціємія $> 2,75$ ммоль/л, як наслідок резорбції кісткової тканини; А – анемія з рівнем гемоглобіну < 100 г/л, що виникає у результаті ураження кісткового мозку моноклональними плазмоцитами; R – ниркова недостатність, спричинена пошкодженням структур нирки моноклональним парапротеїном та гіперкальціємією та В – ураження кісткової тканини з утворенням множинних вогнищ остеолізу на фоні надмірної продукції сигнальних молекул таких, як RANKL, TNF, MIP-1 α [33, 35, 129].

Проте, патогенез ММ не обмежується ушкодженнями органів, які відображені в CRAB критеріях. Особливої уваги заслуговує ураження серця на фоні ММ, що представлені підвищеним ризиком розвитку порушень ритму та провідності за рахунок гіперкальціємії, розвитком кардіоренального синдрому на фоні мієломної нефропатії та ішемії міокарда, зумовленої анемічним синдромом. Можливий розвиток амілоїдозу серця та порушення доставки кисню до міокарда в результаті гіпервіскозного синдрому.

Слід зазначити, що середній вік пацієнтів з ММ становить 66 років, а отже значна частина хворих, на момент маніфестації ММ, вже має супутні захворювання ССС, у тому числі й ІХС. Супутні захворювання формують додаткове підґрунтя для ураження серця на фоні ММ [42, 129]. Окремо слід виділити, що сучасні схеми ХТ, які застосовується для лікування ММ,

включають групи препаратів з широким профілем кардіотоксичних ефектів, таких, як ІІ та імуномодуляторні препарати [6, 10, 13, 86, 87, 89]. Найбільш вираженою кардіотоксичністю серед них володіють саме ІІ. Важливо, що 10% хворих на ММ помирають від ниркової недостатності, інфекційних ускладнень та кардіоваскулярних подій протягом перших 60 днів від початку ХТ [129].

Прогресія ММ супроводжувалась розвитком порушень показників периферичної крові, які були представлені метапластичною анемією різних ступенів важкості та тромбоцитопенією. Так, в І групі відповідно до критеріїв СТСАЕ 5.0 анемію було зафіксовано у 19 (95%) хворих: зниження рівня гемоглобіну 1 ступеню – у 12 (60%) хворих, 2 ступеню – у 5 (25%), 3 ступеню – у 1 (5%) та 4 ступеню у – 1 (5%) пацієнта. У ІІ групі хворих на ММ із супутньою ІХС на фоні прогресії ММ анемію було зафіксовано у 18 (81%) хворих: зниження вмісту гемоглобіну 1 ступеню – у 4 (18%) пацієнтів, 2 ступеню – у 7 (31,5%), 3 ступеню – у 6 (27%) та 4 ступеню у – 1 (4,5%) хворого. Слід зазначити, що наявність супутньої ІХС не впливала на ризик розвитку анемії при первинному обстеженні ($RR=0,86$; 95% CI 0,69-1,07; $p>0,05$).

Під час первинного обстеження у пацієнтів обох груп була зафіксована тромбоцитопенія 1 ступеню важкості відповідно до критеріїв СТСАЕ 5.0.: у 3 (15%) та у 6 (27%) хворих відповідно. Ризик розвитку тромбоцитопенії на фоні прогресії ММ достовірно не відрізнявся у групах порівняння ($RR=1,38$; 95% CI 0,68-2,31; $p>0,05$).

Перед початком хіміотерапевтичного лікування рівень еритроцитів у пацієнтів обох груп знижувався у 1,3 раза ($p_1<0,0001$) та у 1,5 раза ($p_2<0,0001$) відповідно при порівнянні з показниками практично здорових осіб та без достовірної різниці між показниками І та ІІ груп ($p_3=0,2$) (табл. 3.1). Одночасно, вміст гемоглобіну у пацієнтів обох груп знижувався у 1,2 раза ($p_1<0,0001$) та у 1,5 раза ($p_2<0,0001$) відповідно порівняно з показниками групи контролю, без достовірної різниці в групах порівняння ($p_3=0,3$) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Показники загального аналізу крові у хворих I та II груп у динаміці
ХТ, Х; ІКР**

Досліджувані групи		Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	Гемоглобін, г/л	Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$
Практично здорові (n=20)		4,55; 4,34-4,76	136,00; 131,30-142,00	207,50; 190,00-234,00
I (n=20)	E1	3,41; 3,15-3,85	109,5; 93,12-117,00	187,00 150,00-160,30
	E2	4,19; 3,83-4,52	118,00; 111,30-129,50	263,50; 207,50-309,30
II (n=22)	E1	3,05; 2,52-3,90	94,0; 76,00-118,50	211,50; 141,5-280,50
	E2	3,96; 3,50-4,31	116,5; 103,8-126,00	249,50; 184,80-331,30
p		$p_1 < 0,0001$, $p_2 < 0,0001$, $p_3 = 0,2$, $p_4 = 0,0001$, $p_5 = 0,0001$, $p_6 = 0,09$	$p_1 < 0,0001$, $p_2 < 0,0001$, $p_3 = 0,3$, $p_4 < 0,0001$, $p_5 < 0,0001$, $p_6 = 0,73$	$p_1 = 0,18$, $p_2 = 0,9$, $p_3 = 0,7$, $p_4 = 0,0002$, $p_5 = 0,02$, $p_6 = 0,66$

Примітка: У цій та наступних таблицях даного розділу E1 – первинне обстеження, E2 – обстеження після 4-х курсів ХТ, p ($p < 0,05$) – достовірна різниця між показниками: p_1 – між показниками E1 пацієнтів I групи та практично здоровими, p_2 – між показниками E1 пацієнтів II групи та практично здоровими, p_3 – між показниками пацієнтів E1 I та II груп, p_4 – між показниками E1 та E2 хворих I групи, p_5 – між показниками E1 та E2 хворих II групи, p_6 – між показниками E2 хворих I та II груп.

У пацієнтів I та II груп рівень тромбоцитів достовірно не відрізнявся від практично здорових осіб ($p_1 = 0,18$, $p_2 = 0,9$) та між собою ($p_3 = 0,7$) (табл. 3.1).

Отже, розвиток метапластичної анемії на фоні прогресії ММ може напряму впливати на розвиток уражень серця за рахунок розвитку ішемії міокарда та виникнення субстрату для формування порушень біоелектричної активності серця. Даний факт може потенціювати розвиток цитостатик-індукованої кардіотоксичності в динаміці ХТ, особливо у хворих на ММ з супутньою ІХС [130].

Маніфестація ММ супроводжувалась розвитком гіперпротеїнемії за рахунок зростання рівня парапротеїну в сироватці крові. Так, у пацієнтів І групи підвищення вмісту загального білка у сироватці крові 1 ступеню за СТСАЕ 5.0 зареєстровано у 7 (35%) пацієнтів, а у ІІ групі з супутньою ІХС – у 10 (45%) хворих. Зростання рівня загального білка в сироватці крові супроводжувалось порушенням функції нирок, яке було представлене підвищенням концентрації креатиніну вище 177 мкмоль/л у 6 (30%) пацієнтів І групи та у 4 (18%) хворих ІІ групи. Слід зауважити, що у пацієнтів з ММ наявність супутньої ІХС не впливала на ризик розвитку гіперпротеїнемії та гіперкреатинінемії ($RR=1,26$; 95% CI 0,38-1,50; $p>0,05$; $RR=1,371$; 95% CI 0,656-2,457; $p>0,05$).

Додатковим аспектом ураження периферичних органів на фоні прогресії ММ може бути розвиток гіперкальціємії. Так, у хворих І групи підвищення рівня кальцію в сироватці крові визначалось у 5 (25%) пацієнтів, з них: гіперкальціємія І ступеню була виявлена у 3 (15%) хворих, ІІ ступеню – у 1 (5%), та ІІІ ступеню у – 1 (5%), тоді як у пацієнтів ІІ групи підвищення рівня кальцію в сироватці крові за СТСАЕ 5.0 зареєстровано у – 4 (18%) хворих, з них: І ступеню – у 3 (13,5%) та ІІІ ступеню у 1 (4,5%) пацієнта. Ризик розвитку гіперкальціємії на фоні прогресії ММ у пацієнтів обох груп достовірно не відрізнявся ($RR=1,22$; 95% CI 0,55-2,23; $p>0,05$).

Перед початком ХТ уміст загального білка в сироватці крові у пацієнтів І групи зростав у 1,2 раза ($p_1=0,004$) порівняно з практично здоровими, тоді як у хворих ІІ групи він достовірно не відрізнявся від групи контролю ($p_2=0,19$. Вміст

загального білка у групах порівняння достовірно не відрізнявся ($p_3=0,86$) (табл. 3.2).

На фоні прогресії ММ у пацієнтів І групи концентрація креатиніну в сироватці крові зростала у 1,2 раза ($p_1=0,01$) порівняно з практично здоровими, тоді як у хворих з супутньою ІХС достовірно не відрізнялась від групи контролю ($p_2=0,21$). Одночасно вміст креатиніну в групах порівняння достовірно не відрізнявся ($p_3=0,42$) (табл. 3.1).

У пацієнтів із ММ обох груп концентрація кальцію підвищувалась у 1,04 раза ($p_1=0,02$) та у 1,08 раза ($p_2=0,007$) відповідно порівняно з практично здоровими особами, без достовірної різниці при порівнянні показників І та ІІ груп ($p_3=0,86$). Таким чином, розвиток ММ, незалежно від наявності ІХС, супроводжувався порушенням функції нирок, що характеризувалося підвищенням рівня креатиніну в сироватці крові. Даний факт може формувати підґрунтя для розвитку уражень серця з розвитком кардіоренального синдрому та потенційно підвищує ймовірність цитостатик-індукованих кардіотоксичних реакцій на тлі зростання кумулятивної дози ХТ. Одночасно прогресія ММ супроводжувалась порушенням електролітного балансу у вигляді розвитку гіперкальціємії, що з одного боку, додатково негативно впливає на функціонування нирок, а з іншого, призводить до порушень біоелектричної активності міокарда, потенціюючи розвиток порушень ритму та провідності.

Після проведення 4-х курсів ХТ спостерігалось значне покращення клінічного стану хворих на ММ, що супроводжувалось змінами показників загального аналізу крові. Так, у пацієнтів І групи зниження рівню гемоглобіну виявлено у 14 (70%) пацієнтів (1 ступеню – у 11 (55%) хворих, 2 ступеню – у 2 (10%) та 3 ступеню – у 1 (5%) хворого), у хворих ІІ групи зменшення рівню гемоглобіну було встановлено у 13 (58,5%) пацієнтів (І ступеню – у 12 (54%) та ІІ ступеню – у 1 (4,5%) хворого).

**Показники біохімічного аналізу крові у хворих I та II груп у динаміці ХТ
Х, ІКР**

Досліджувані групи		Креатинін, мкмоль/л	Загальний білок, г/л	Кальцій, ммоль/л
Практично здорові (n=20)		73,50; 69,25-81,38	72,50; 69,25-78,75	2,31; 2,22-2,40
I (n=20)	E1	87,50; 73,50-86,75	84,00; 73,50-86,75	2,41; 2,31-2,66
	E2	85,00; 73,33-97,00	71,00; 67,63-78,50	2,46; 2,37-2,58
II (n=22)	E1	82,90; 67,70-104,30	78,50; 66,53-92,93	2,50; 2,27-2,57
	E2	105,90; 84,43-135,50	69,30; 62,63-75,00	2,41; 2,35-2,46
p		p ₁ =0,01, p ₂ =0,21, p ₃ =0,42, p ₄ =0,33, p ₅ =0,002, p ₆ =0,02	p ₁ =0,004, p ₂ =0,19, p ₃ =0,86, p ₄ =0,001, p ₅ <0,0001, p ₆ =0,26	p ₁ =0,02, p ₂ =0,007, p ₃ =0,86, p ₄ =0,65, p ₅ =0,43, p ₆ =0,20

Таким чином, у хворих на ММ незалежно від наявності супутньої ІХС спостерігалась тенденція до зменшення частоти виникнення та ступеню тяжкості анемії ((95% проти 70% X^2 (1, N=20) = 3,2; p=0,074), (81% проти 58,5% X^2 (1, N=22) = 3,2; p=0,074; RR_{I-II} =1,3, 95% CI 0,67-2,8, p>0,05). Одночасно у 2 (9%) пацієнтів з супутньою ІХС зареєстровано зниження кількості тромбоцитів

I ступеню за STCAE 5.0, тоді як у хворих без ІХС зниження кількості тромбоцитів не було зафіксовано.

Під час повторного обстеження у пацієнтів обох груп рівень еритроцитів у загальному аналізі крові зростав у 1,2 раза ($p_4 < 0,0001$) та у 1,3 раза ($p_5 < 0,0001$) відповідно порівняно з первинним обстеженням та достовірно не відрізнявся між собою ($p_6 = 0,09$) (табл.3.1).

Одночасно у пацієнтів I та II груп вміст гемоглобіну зріс у 1,07 раза ($p_4 < 0,0001$) та у 1,24 раза ($p_5 < 0,0001$) відповідно порівняно з первинним обстеженням, без достовірної різниці у групах порівняння ($p_6 = 0,73$). Після чотирьох курсів ХТ у пацієнтів обох груп вміст тромбоцитів у периферичній крові зростав у 1,4 раза ($p_4 = 0,0002$) та у 1,2 раза ($p_5 = 0,02$) відповідно порівняно з первинним обстеженням, без достовірної різниці в групах порівняння ($p_6 = 0,66$) (табл. 3.1). Отримані результати вказують на незалежне від ІХС відновлення кровотворення у кістковому мозку у пацієнтів з ММ на фоні зменшення пулу пухлинних клітин у динаміці ХТ.

Перед п'ятим курсом ХТ у пацієнтів I та II груп виявлено позитивну динаміку показників біохімічного аналізу крові та зменшення вираженості електролітних порушень. Так, у пацієнтів з ММ без супутніх захворювань ССС збільшення рівня загального білка в сироватці крові встановлено у 2 (10%) хворих, а у пацієнтів II групи випадків гіперпротеїнемії не було виявлено. У 1 (5%) пацієнта I групи та у 1 (4,5%) хворого II групи вміст креатиніну в сироватці крові перевищував 177 мкмоль/л. У хворих I групи підвищення рівня кальцію в сироватці крові за STCAE 5.0 зареєстровано у 3 (15%) пацієнтів, тоді як у II групі – у 1 (4,5%) хворого. Всі випадки гіперкальціємії були представлені 1 ступенем важкості за STCAE 5.0. Слід зазначити, що ризик розвитку гіперкальціємії у динаміці ХТ не залежав від супутньої ІХС ($RR_{I-II} = 1,7$, 95% CI 0,64-2,8, $p > 0,05$).

Перед п'ятим курсом ХТ у пацієнтів обох груп вміст загального білка в сироватці крові знижувався у 1,2 раза ($p_4 = 0,001$) та у 1,1 раза ($p_5 < 0,0001$)

відповідно порівняно з показниками до ХТ, без достовірної різниці у групах порівняння ($p_6=0,26$) (табл. 3.2).

На фоні накопичення кумулятивної дози бортезомібу 20,8 мг/м² у пацієнтів II групи концентрація креатиніну в сироватці крові зростала у 1,3 раза ($p_5=0,002$), тоді як у хворих I групи вона достовірно не змінювалась ($p_4=0,33$) порівняно з первинним обстеженням. У хворих на ММ з супутньою ІХС концентрація креатиніну в сироватці крові підвищувалась у 1,2 раза ($p_6=0,02$) порівняно з пацієнтами I групи.

На фоні ХТ у пацієнтів обох груп вміст загального кальцію достовірно не змінювався як порівняно з первинним обстеженням, так і при порівнянні показників груп I та II між собою ($p_4=0,65$, $p_5=0,43$, $p_6=0,2$) (табл.3.2). Зафіксоване нами зменшення вираженості гіперпротеїнемії вказує на однакову ефективність ХТ незалежно від наявності супутньої ІХС на фоні специфічного лікування. Проте хворі на ММ з супутньою ІХС мають більш виражене порушення функції нирок на фоні накопичення кумулятивної дози ХТ, що підвищує ризик розвитку кардіотоксичних реакцій.

3.2. Характеристика порушень біоелектричної активності міокарда на фоні накопичення кумулятивної дози цитостатиків у хворих на ММ із супутньою ІХС

Порушення ритму та провідності у хворих на ММ можуть бути пов'язані як з прогресією основного захворювання, так і з наявністю супутніх захворювань ССС чи впливом ХТ. Препарати, які включені до схем лікування ММ, володіють проаритмогенним ефектом, а вірогідність розвитку аритмій корелює з накопиченням кумулятивної дози цитостатиків у динаміці ХТ. Таким чином, хворі на ММ із супутньою ІХС потребують ретельного моніторингу показників ЕКГ з метою раннього виявлення цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів.

Прогресія ММ у пацієнтів обох груп супроводжувалась розвитком порушень ритму та провідності. За даними стандартної ЕКГ, під час первинного обстеження порушення ритму у І групі були виявлені у 5 (25%) пацієнтів (синусова тахікардія – у 3 (15%) хворих, синусова брадикардія – у 1(5%) та епізоди передсердного ритму в комбінації з ШЕ – у 1 (5%) пацієнта).

У пацієнтів ІІ групи з супутньою ІХС порушення ритму були зареєстровані у 6 (27%) хворих (синусова брадикардія – у 1 (4,5%), НШЕ – у 2 (9%), фібриляція передсердь – у 1 (4,5%), синусова брадикардія в поєднанні з ШЕ та НШЕ – у 1 (4,5%) та комбінація ШЕ та НШЕ – у 1 (4,6%) хворого. Слід зазначити, що комбіновані порушення ритму частіше спостерігались у пацієнтів з супутньою ІХС, а частота виникнення порушень ритму у групах порівняння достовірно не відрізнялась ($RR=1,09$; 95% СІ 0,39-3,03; $p>0,05$). Проте у пацієнтів без супутніх захворювань ССС, розвиток ММ характеризувався переважно порушеннями ритму синусового походження, тоді як у групі з супутньою ІХС – надшлуночковими та комбінованими порушення ритму.

Порушення провідності під час первинного обстеження у І групі виявлені у 7 (35%) хворих (АВ-блокада 1 ступеню – у 2 (10%) пацієнтів, блокада передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса (ПГ ЛНПГ) – у 4 (20%), неповна блокада правої ніжки пучка Гіса (ПНПГ) – у 1 (5%) пацієнта). У пацієнтів ІІ групи з супутньою ІХС при первинному обстеженні порушення провідності встановлені у 11 (50%) хворих (АВ-блокада 1 ступеню – у 2 (9%) пацієнтів, блокада ПГ ЛНПГ – у 7 (31,5%), неповна блокада ПНПГ – у 2 (9%) пацієнтів).

Таким чином, ризик розвитку порушень провідності достовірно не відрізнявся у групах порівняння ($RR=1,54$, 95% СІ 0,80-3,171 $p>0,05$). На момент первинного обстеження у пацієнтів обох груп порушення провідності характеризувались переважно подовженням атріовентрикулярного проведення та фасцикулярними блокадами.

Лише у 4 (18%) пацієнтів ІІ групи з ММ та супутньою ІХС було зафіксовано подовження QTс відповідно до критеріїв STCAE 5.0, з них: 1

ступеню – у 3 (13,5%) та 2 ступеню – у 1 (4,5%) хворого. Даний факт свідчить про підвищений ризик розвитку фатальних аритмій у пацієнтів із ММ та супутньою ІХС, що потребує ретельного моніторингу в динаміці ХТ, зважаючи на потенційний проаритмогенний ефект цитостатичних засобів. Важливо, що подовження QTc > 500 мс є лімітуючим фактором застосування ХТ та вимагає припинення проведення поточного курсу ХТ з подальшим зниження дози цитостатиків.

Під час первинного обстеження на фоні анемічного синдрому у пацієнтів І групи ЧСС зростала у 1,2 раза ($p_1=0,0001$) порівняно з практично здоровими, тоді як у хворих ІІ групи вона достовірно не відрізнялась від групи контролю ($p_2=0,21$). Одночасно у хворих на ММ без супутніх захворювань ССС частота серцевих скорочень була у 1,2 раза ($p_3=0,01$) вище порівняно з показниками ІІ групи. Встановлені зміни ЧСС, ймовірно, зумовлені негативним хронотропним ефектом бета-блокаторів, що застосовувались у складі базисної терапії хворих на ІХС. Одночасно у пацієнтів обох груп тривалість інтервалів PQ та QTc достовірно не відрізнялась ні від практично здорових, ні між собою ($p_{1-3}>0,05$) [130-132] (табл. 3.3).

За даними 24-годинного холтерівського моніторування ЕКГ, перед початком ХТ у пацієнтів ІІ групи кількість НШЕ зростала у 2,9 раза ($p_2=0,005$) порівняно з практично здоровими (табл. 3.4). Одночасно у пацієнтів обох груп тягар ШЕ зростав у 2,2 раза ($p_1=0,009$) та у 3,8 раза ($p_2<0,0001$) відповідно до показників практично здорових осіб. Слід зазначити, що у хворих на ММ з супутньою ІХС тягар ШЕ був у 1,7 раза вище ($p_3=0,02$) порівняно з пацієнтами І групи (табл. 3.4).

Даний факт свідчить про більш виражене порушення біоелектричної активності міокарда у пацієнтів з ММ та супутньою ІХС, що в подальшому підвищує ризик розвитку цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів.

**Показники стандартної ЕКГ у хворих I та II груп у динаміці ХТ,
Х, ІКР**

Досліджувані групи		ЧСС, уд/хв	PQ, ms	QTс, ms
Практично здорові (n=20)		70,00; 64,25-78,50	150,00; 140,00-160,00	400,00; 388,50-415,80
I (n=20)	E1	85,50; 75,00-95,75	150,00; 130,00-170,00	395,00; 372,50-430,00
	E2	76,50; 68,25-85,00	160,00; 140,00-200,00	427,50; 413,80-444,50
II (n=22)	E1	74,50; 66,00-75,00	160,00; 140,00-192,50	410,00; 391,50-441,80
	E2	73,00; 67,50-81,25	170,00; 150,00-200,00	425,00; 410,00-460,00
p		p ₁ =0,0004, p ₂ =0,3 p ₃ =0,01, p ₄ =0,004, p ₅ =0,23, p ₆ =0,34	p ₁ =0,81, p ₂ =0,16 p ₃ =0,33, p ₄ =0,03 , p ₅ =0,43, p ₆ =0,68	p ₁ =0,54, p ₂ =0,15, p ₃ =0,07, p ₄ =0,002, p ₅ =0,003, p ₆ =0,72

Під час повторного обстеження, при досягненні кумулятивної дози бортезомібу 20,8 мг/м², у хворих обох груп, за даними стандартної ЕКГ, частіше реєструвались порушення провідності серця. Так, у 2 (10%) хворих I групи виявлені порушення ритму у вигляді синусової брадикардії – у 1 (5%) хворого та ШЕ – у 1 (5%) пацієнта. У 4 (18%) хворих II групи встановлено: синусову

брадикардію – у 2 (9%) пацієнтів, фібриляцію передсердь – у 1 (4,5%) та поєднання синусової брадикардії з НШЕ – у 1 (4,5%) пацієнта.

Таблиця 3.4

Показники холтерівського моніторингу ЕКГ у хворих I та II груп у динаміці ХТ, Х, ІКР

Досліджувані групи		НШЕ, кількість	ШЕ тягар, %
Практично здорові (n=20)		15,50; 10,50-28,50	0,017; 0,010-0,032
I (n=20)	E1	30,00; 16,00-45,00	0,038; 0,020-0,066
	E2	33,50; 25,25-50,75	0,045; 0,028-0,062
II (n=22)	E1	44,50; 23,25-61,75	0,064; 0,040-0,085
	E2	58,00; 40,25-85,50	0,100 0,078-0,145
p		p ₁ =0,06, p ₂ =0,005, p ₃ =0,24, p ₄ =0,09, p ₅ =0,02, p ₆ =0,02	p ₁ =0,009, p ₂ <0,0001, p ₃ =0,02, p ₄ =0,31, p ₅ <0,0001, p ₆ <0,0001

У хворих на ММ із супутньою ІХС на фоні проведення 4-х курсів ХТ зафіксована тенденція до підвищення ризику виникнення порушень ритму (RR=1,3; 95% CI 0,57-2,25; p>0,05) порівняно з I групою. На фоні відновлення червоного паростка крові у пацієнтів обох груп порушення ритму синусового

походження стали реєструватись рідше, проте зросла частота надшлуночкових порушень ритму, що беззаперечно має гірший прогноз у порівнянні з синусовими порушеннями.

Одночасно порушення провідності серця виявлені у 9 (45%) хворих I групи (АВ блокада 1 ступеню – у 5 (25%) , блокада ПГ ЛНПГ – у 3 (15%) та неповна блокада ПНПГ – у 1 (5%) пацієнта). У 15 (67,5%) пацієнтів II групи з супутньою ІХС встановлені наступні порушення провідності серця: АВ-блокада 1 ст. – у 3 (13,5%) хворих, блокада ПГ ЛНПГ – у 5 (22,5%), неповна блокада ПНПГ – у 2 (9%), поєднання АВ-блокади 1 ст. та блокади ПГ ЛНПГ – у 2 (9%), поєднання АВ-блокади 1 ст. та неповної блокади ПНПГ – у 1 (4,5%), поєднання АВ-блокади 1 ст. та повної блокади ЛНПГ – у 1 (4,5%) та поєднання неповної блокади ПНПГ та феномену преекзитації шлуночків – у 1 (4,5%) хворого.

У пацієнтів II групи із супутньою ІХС на фоні бортезоміб-вмісних схем ХТ частіше спостерігались поєднані порушення провідності, в тому числі вперше маніфестували повна блокада ЛНПГ та феномен преекзитації шлуночків. Спостерігалась тенденція до збільшення ризику розвитку порушень провідності порівняно з хворими I групи без супутніх захворювань ССС (RR=1,7; 95% CI 0,87-3,27; $p>0,05$).

Перед п'ятим курсом ХТ подовження QTc 1 ступеню зафіксоване у 1 (5%) хворого I групи, тоді як у хворих II групи з супутньою ІХС – у 6 (27%) пацієнтів, з них подовження QTc 1 ступеню – у 4 (18%) та 2 ступеню – у 2 (9%) хворих. Таким чином, у пацієнтів II групи спостерігалась тенденція до збільшення ризику подовження QTc у пацієнтів з ІХС на фоні чотирьох курсів ХТ (RR=3,8; 95% CI 0,05-1,01; $p>0,05$)

Після чотирьох курсів ХТ у пацієнтів I групи ЧСС знижувалась у 1,1 раза ($p_4=0,004$) раза, тоді як у пацієнтів II групи ЧСС достовірно не змінювалась ($p_5=0,23$) порівняно з показниками первинного обстеження. Достовірної різниці в значеннях ЧСС у групах порівняння не було виявлено ($p_6=0,34$) (табл. 3.3). Одночасно у пацієнтів I групи тривалість інтервалу PQ збільшувалась у 1,07 раза

($p_4=0,03$) порівняно з первинним обстеженням, тоді як у пацієнтів II групи достовірно не змінювалась ($p_5=0,44$). У пацієнтів I та II груп тривалість PQ не відрізнялась між собою ($p_6=0,68$).

Так, перед п'ятим курсом ХТ, на фоні накопичення кумулятивної дози бортезомібу $20,8 \text{ мг/м}^2$ у пацієнтів обох груп спостерігалась тенденція до збільшення тривалості QTс у 1,08 раза ($p_4=0,002$) та у 1,04 раза ($p_5=0,003$) відповідно порівняно з первинним обстеженням, без достовірної різниці в групах порівняння ($p_6=0,72$) (табл. 3.3). Отримані результати можуть свідчити про необхідність проведення ретельного контролю QTс у пацієнтів з ММ та, особливо, у хворих з супутньою ІХС задля запобігання розвитку фатальних аритмій в динаміці ХТ [130-132].

Під час повторного обстеження у пацієнтів I групи загальна кількість НШЕ достовірно не змінилась ($p_4=0,09$), тоді як у хворих з супутньою ІХС вона зросла у 1,3 раза ($p_5=0,02$) порівняно з первинним обстеженням. Слід зазначити, що у пацієнтів II групи загальна кількість НШЕ зростала у 1,7 раза ($p_6=0,02$) порівняно з I групою (табл. 3.4). У пацієнтів I групи тягар ШЕ достовірно не змінювався ($p_4=0,31$), тоді як у хворих II групи – зростав у 1,5 раза ($p_5=0,001$) порівняно з первинним обстеженням, та був у 2,2 раза ($p_6<0,0001$) вище, ніж у хворих I групи без супутніх захворювань ССС (табл. 3.4).

Отже, кумулятивна доза бортезомібу $20,8 \text{ мг/м}^2$ у хворих на ММ з супутньою ІХС призводить до більш виражених порушень біоелектричної активності міокарда, які можна розглядати як прояви цитостатик-індукованої кардіотоксичності.

Беручи до уваги обмеження стандартної ЕКГ та особливості проаритмогенного ефекту цитостатиків у вигляді зростання тягаря ШЕ, проведення 24-годинного моніторингу ЕКГ сприятиме ранньому виявленню цитостатик-індукованих порушень ритму.

3.3 Значення порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу у формуванні цитостатик-індукованого ураження серця у хворих на ММ із супутньою ІХС

На фоні розгорнутої клінічної картини ММ спостерігались зміни прооксидантно-антиоксидантного статусу. Так, перед початком проведення специфічного лікування у пацієнтів I та II груп концентрація ТБК-реактивних у сироватці крові, як показника оксидативного стресу, зростала у 1,85 рази ($p_1 < 0,0001$) та у 2,36 рази ($p_2 < 0,0001$) відповідно порівняно з практично здоровими. Одночасно, у пацієнтів з ММ та супутньою ІХС вміст ТБК-реактивних у сироватці крові підвищувався у 1,28 рази ($p_3 < 0,0001$) порівняно з пацієнтами з ММ без супутніх захворювань ССС (табл.3.5). На момент первинного огляду активність каталази у сироватці крові, як показника антиоксидантного захисту, у пацієнтів I групи не відрізнялась від норми ($p_1 = 0,34$) (табл.3.5). Однак, у пацієнтів II групи із супутньою ІХС вона знижувалась у 1,28 рази ($p_3 < 0,0001$) порівняно з практично здоровими, та у 1,37 рази ($p_3 < 0,0001$) порівняно з I групою [133].

Таким чином, за даними нашого дослідження пацієнти з ММ та супутньою ІХС мали вищу концентрацію РФК, а, отже, і більш виражені прооксидативні зміни порівняно з хворими на ММ без супутніх захворювань ССС. Одночасно вищеописані зміни супроводжувались виснаженням системи антиоксидантного захисту. Дані факти свідчать, що хворі на ММ з супутньою ІХС мають підвищений ризик розвитку цитостатик-індукованої кардіотоксичності в динаміці ХТ, за рахунок розвитку більш вираженого оксидативного стресу.

Під час повторного обстеження у пацієнтів I та II груп концентрація ТБК-реактивних у сироватці крові знижувалась у 1,1 рази ($p_4 = 0,03$) та у 1,2 рази ($p_5 = 0,0003$) відповідно порівняно з показниками до ХТ. Одночасно у пацієнтів з ММ та супутньою ІХС концентрація ТБК-реактивних у сироватці крові

збільшувалась у 1,2 раза ($p_6 < 0,05$) порівняно з пацієнтами з ММ без супутніх захворювань ССС (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Показники концентрації ТБК-реактантів та активності каталази сироватки крові у хворих на ММ І та ІІ груп в динаміці ХТ, Х ІКР

Досліджувані групи		ТБК-реактанти, мкмоль/л	Каталаза, мккат/л
Практично здорові (n=20)		0,92; 0,85-1,32	12,93; 1,33-14,42
І (n=20)	E1	1,70; 1,62-1,76	13,77; 12,50-14,86
	E2	1,50; 1,43-1,57	15,37; 14,24-16,01
ІІ (n=22)	E1	2,17; 1,98-2,34	10,07; 9,40-10,25
	E2	1,85; 1,74-1,94	8,00; 7,74-8,23
p		$p_1 < 0,0001$, $p_2 < 0,0001$, $p_3 < 0,0001$, $p_4 = 0,03$, $p_5 = 0,0003$ $p_6 < 0,0001$	$p_1 = 0,34$, $p_2 < 0,0001$, $p_3 < 0,0001$, $p_4 = 0,03$, $p_5 < 0,0001$, $p_6 < 0,0001$

У пацієнтів І групи перед п'ятим курсом ХТ активність каталази в сироватці крові зростала у 1,1 раза ($p_4 = 0,03$), тоді як у пацієнтів ІІ групи – знижувалась у 1,3 раза ($p_5 < 0,0001$) порівняно з первинним обстеженням. У пацієнтів з ММ та супутньою ІХС активність каталази була у 1,9 раза ($p_6 < 0,0001$)

нижчою за показники I групи (табл. 3.5). Отже, застосування цитостатиків у пацієнтів з ММ та супутньою ІХС поглиблювало порушення прооксидантно-антиоксидантного статусу, яке характеризувалось зниженням активності каталази [133].

3.4 Роль порушень аргінін/цитрулінового циклу у розвитку цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому із супутньою ІХС

Прогресія ММ у пацієнтів обох груп супроводжувалась порушеннями аргінін/цитрулінового циклу. Так, у пацієнтів I та II груп вміст L-аргініну, як основного субстрату утворення NO, знижувався у 2 рази ($p_1 < 0,0001$) та у 2,3 рази ($p_2 < 0,0001$) відповідно порівняно з практично здоровими особами, без достовірної різниці в групах порівняння ($p_3 = 0,31$) (табл.3.6). Одночасно активність аргінази, як основного ферменту з яким конкурує з NO-синтазою за L-аргінін, у пацієнтів I та II груп підвищувалася у 2,6 рази ($p_1 < 0,0001$) та у 2,8 рази ($p_2 < 0,0001$) відповідно порівняно з контролем. Слід зазначити, що під час первинного обстеження достовірної різниці у показниках активності аргінази обох груп не було виявлено ($p_3 = 0,12$) (табл.3.6).

Отже, можна припустити, що на підвищення активності аргінази, яка спрямовує біотрансформацію L-аргініну у бік утворення поліамінів, у першу чергу, впливає прогресія ММ.

Разом з тим вміст сироваткового цитруліну у хворих I та II груп зростав у 3,1 рази ($p_1 < 0,0001$) та 5,1 рази ($p_2 < 0,0001$) відповідно порівняно із нормою. У хворих II групи вміст цитруліну був у 1,7 рази ($p_3 < 0,0001$) вище, ніж у пацієнтів I групи. Даний факт вказує на порушення ресинтезу L-аргініну в клітинах судинної стінки на фоні оксидативного стресу, викликаного прогресією ММ, що може призводити до порушення функції ендотелію, особливо у пацієнтів з ММ та супутньою ІХС (табл.3.6).

Показники вмісту L-аргініну, цитруліну та активності аргінази сироватки крові у хворих на ММ I та II груп в динаміці ХТ, Х, ІКР

Досліджувані групи		L-аргінін, мкмоль/л	Аргіназа, ммоль/л/хв	Цитрулін, мкмоль/л
Практично здорові (n=20)		95,07; 82,15-104,9	3,3; 0,99-4,18	54,11; 49,08-64,49
I (n=20)	E1	48,24; 36,54-58,87	8,75; 8,22-9,20	167,9; 151,3-183,5
	E2	85,77; 74,50-90,47	6,50; 6,21-7,00	120,20; 109,70-157,80
II (n=22)	E1	40,58; 37,54-49,9	9,19; 8,32-10,4	277,1; 229,3-334,6
	E2	64,25; 59,41-69,47	7,23; 5,42-8,72	197,00; 175,00-243,50
p		p ₁ <0,0001, p ₂ <0,0001, p ₃ =0,31, p ₄ <0,0001, p ₅ <0,0001 p ₆ <0,0001	p ₁ <0,0001, p ₂ <0,0001, p ₃ =0,12, p ₄ <0,0001, p ₅ <0,0001, p ₆ =0,3	p ₁ <0,0001, p ₂ <0,0001, p ₃ <0,0001, p ₄ <0,0001, p ₅ =0,0002 p ₆ <0,0001

Досягнення кумулятивної дози бортезомібу 20,8 мг/м² у хворих обох груп супроводжувалось змінами показників аргінін/цитрулінового циклу. Перед п'ятим курсом ХТ у пацієнтів I та II груп вміст L-аргініну зріс у 1,5 раза (p₄<0,0001) та у 1,6 раза (p₅<0,0001) відповідно порівняно з первинним обстеженням. Одночасно, при порівнянні показників між групами у пацієнтів з ММ та супутньою ІХС вміст сироваткового L-аргініну знижувався в 1,3 раза

($p_6 < 0,0001$) порівняно із пацієнтами з ММ без супутніх захворювань ССС (табл. 3.6).

Перед п'ятим курсом ХТ у пацієнтів I та II груп активність аргінази зменшилась у 1,4 раза ($p_4 < 0,0001$) та у 1,3 раза ($p_5 < 0,0001$) відповідно порівняно з первинним обстеженням, без достовірної різниці змін активності аргінази в динаміці ХТ між групами порівняння ($p_6 = 0,3$) (табл. 3.6).

Слід зазначити, що у I та II груп вміст цитруліну перед п'ятим курсом ХТ знизився у 1,4 раза ($p_4 < 0,0001$), ($p_5 = 0,0002$) відповідно порівняно з первинним обстеженням. При цьому у пацієнтів II групи вміст цитруліну в сироватці крові був вищим у 1,6 раза ($p_6 < 0,0001$) порівняно із хворими на ММ без супутніх захворювань ССС (табл. 3.6). Таким чином, проведення ХТ сприяє підвищенню концентрації L-аргініну в сироватці крові переважно за рахунок зниження активності аргіназного шляху його біотрансформації, проте у пацієнтів з ММ та супутньою ІХС підвищення концентрації L-аргініну було менш виражене за одночасного більш помірного зниження вмісту цитруліну, що вказує на підвищене споживання L-аргініну в умовах скомпрометованого ендотелію.

Матеріали даного розділу викладені в наступних публікаціях:

1. Островський ВЛ, Скрипник ІМ, Маслова ГС, Шапошник ОА, Якимишина ЛП. Особливості біоелектричної активності міокарда у хворих з прогресією множинної мієломи в динаміці бортезоміб-вмісних схем хіміотерапії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022;22(3-4):80-84. doi: 10.31718/2077-1096.22.3.4.80

2. Островський ВЛ, Скрипник ІМ, Маслова ГС. Зміни біоелектричної активності міокарда у хворих з прогресуючою множинною мієломою. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;21(4):57-62. doi: 10.31718/2077-1096.21.4.57

3. Островський ВЛ. Вплив бортезоміб-вмісних схем хіміотерапії на порушення біоелектричної активності міокарда у хворих з прогресією

множинної мієломи та супутньою ішемічною хворобою серця. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(2.1):55-60. doi: 10.31718/2077-1096.23.2.1.55

4. Островський ВЛ, Скрипник ІМ, Маслова ГС, Якимишина ЛІ, Чорнобай АЮ. Вплив хіміотерапії на прооксидантно-антиоксидантний статус хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(4):154-158. doi: 10.31718/2077-1096.23.4.154

РОЗДІЛ 4.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНАЦІЇ L- АРГІНІН/L-КАРНІТИН У ПРОФІЛАКТИЦІ ЦИТОСТАТИК-ІНДУКОВАНОЇ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ У ХВОРИХ НА МНОЖИННУ МІЄЛОМУ ІЗ СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

4.1. Вплив комбінації L-аргінін/L-карнітин на фактори ризику розвитку цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця

Основними механізмами ураження серця на фоні прогресії ММ та в динаміці ХТ є: розвиток оксидативного стресу за рахунок накопичення РФК та порушення аргінін/цитрулінового циклу, що насамперед, зумовлено підвищенням активності аргінази, притаманної пухлинним клітинам [62, 64, 65, 81]. Наявність супутніх захворювань ССС, у тому числі й ІХС, суттєво підвищує ризик розвитку цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів під час проведення специфічного лікування [43]. Формування уражень серця у хворих на ММ на фоні проведення ХТ може призводити до необхідності зміни режимів введення препаратів цитостатичного ряду, що впливає на показники виживаності пацієнтів на ММ [49]. Отже, рання діагностика та профілактика цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів набуває особливого значення у пацієнтів з прогресією ММ, перш за все, за наявності супутньої ІХС. Зважаючи на це, нами була сформована група хворих на ММ із супутньою ІХС, що отримували стандартну ХТ та базисну терапію ІХС у комбінації з L-аргініном та L-карнітином. Обґрунтуванням вибору даного засобу були ефекти L-аргініну як субстрату для NOS-залежного синтезу NO, та його антиоксидантні властивості, та ефекти L-карнітину, як засобу, що має виражений антиоксидантний ефект, який доповнюється покращенням енергетичного метаболізму кардіоміоцитів.

Прогресія ММ у хворих III групи супроводжувалась розвитком порушень кровотворення, які були представлені метапластичною анемією та тромбоцитопенією. Так, у пацієнтів III групи анемію відповідно до СТСАЕ 5.0 було зафіксовано у 14 (82,6%) хворих: зниження рівня гемоглобіну 1 ступеню – у 5 (29,5%) хворих, 2 ступеню – у 4 (23,6%), 3 ступеню – у 5 (29,5%) пацієнтів. Одночасно тромбоцитопенія була виявлена у 3 (17,7%) хворих, з них зниження тромбоцитів 1 ступеню – у 2 (11,8%) пацієнтів та 3 ступеню – у 1 (5,9%).

Під час первинного обстеження у пацієнтів III групи рівень еритроцитів знижувався у 1,2 раза ($p_1 < 0,0001$), вміст гемоглобіну зменшувався у 1,4 раза ($p_1 < 0,0001$), а кількість тромбоцитів не відрізнялась від значень групи контролю ($p_1 = 0,68$). Одночасно перед початком ХТ показники загального аналізу крові у пацієнтів III групи, а саме рівень еритроцитів ($p_2 = 0,31$, $p_3 = 0,66$), вміст гемоглобіну ($p_2 = 0,36$, $p_3 = 0,7$) та рівень тромбоцитів ($p_2 = 0,6$, $p_3 = 0,97$) достовірно не відрізнялись від показників I та II груп (табл. 4.1). Отже, наявність супутньої ІХС у хворих на ММ не впливає на розвиток порушень кровотворення.

Розвиток ММ у пацієнтів III групи супроводжувався підвищенням рівня загального білка в сироватці крові та порушенням функції нирок. Так, перед початком ХТ у пацієнтів III групи підвищення рівня загального білка за СТСАЕ 5.0 було виявлено у 12 (70,8%) пацієнтів. Підвищення рівня креатиніну вище 177 мкмоль/л було зафіксовано у 1 (5,9%) хворого. Важливо, що у пацієнтів III групи випадків гіперкальціємії не було зареєстровано.

За результатами нашого дослідження, у пацієнтів III групи вміст загального білка зростав у 1,3 раза ($p_2 = 0,007$), у 1,2 раза ($p_3 = 0,02$) та у 1,4 раза ($p_1 = 0,0003$) відповідно до показників I та II груп та практично здорових. Достовірна різниця в показниках загального білка ймовірно зумовлена невеликим розміром вибірки пацієнтів з ММ у III групі.

Вміст креатиніну та загального кальцію у сироватці крові у пацієнтів III групи зростав у 1,3 раза ($p_1 = 0,002$) та у 1,07 раза ($p_1 = 0,01$) відповідно порівняно з показниками групи контролю.

Таблиця 4.1

**Показники загального аналізу крові у хворих на ММ на фоні
призначення лікувальних комплексів, Х; ІКР**

Досліджувані групи		Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	Гемоглобін, г/л	Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$
Практично здорові (n=20)		4,55; 4,34-4,76	136,00; 131,30-142,00	207,50; 190,00-234,00
I (n=20)	E1	3,41; 3,15-3,85	109,5; 93,12-117,00	187,00 150,00-160,30
	E2	4,19; 3,83-4,52	118,00; 111,30-129,50	263,50; 207,50-309,30
II (n=22)	E1	3,05; 2,52-3,90	94,0; 76,00-118,50	211,50; 141,5-280,50
	E2	3,96; 3,50-4,31	116,5; 103,8-126,00	249,50; 184,80-331,30
III (n=17)	E1	3,26; 2,56-3,79	97,00; 74,50-116,00	209,00; 163,00-270,50
	E2	3,91; 3,27-4,17	112,0; 99,00-129,5	238,00; 179,50-317,50
p		$p_1 < 0,0001, p_2 = 0,31$ $p_3 = 0,66, p_4 = 0,06,$ $p_5 = 0,5, p_6 = 0,04$	$p_1 < 0,0001, p_2 = 0,36,$ $p_3 = 0,7, p_4 = 0,25,$ $p_5 = 0,7, p_6 = 0,03$	$p_1 = 0,68, p_2 = 0,6,$ $p_3 = 0,97, p_4 = 0,49,$ $p_5 = 0,74, p_6 = 0,41$

Примітка: У цій та наступних таблицях даного розділу E1 – первинне обстеження, E2 – обстеження після 4-х курсів ХТ, p ($p < 0,05$) - достовірна різниця між показниками: p_1 – між показниками E1 пацієнтів III групи та практично здорових, p_2 – між показниками E1 пацієнтів III та I груп, p_3 – між показниками E1 пацієнтів III та II груп, p_4 – між показниками E2 пацієнтів III та I груп, p_5 – між показниками E2 пацієнтів III та II груп, p_6 – між показниками E1 та E2 хворих III групи.

Проте, при порівнянні значень креатиніну ($p_2 = 0,46, p_3 = 0,14$) та кальцію ($p_2 = 0,79, p_3 = 0,65$) з показниками I та II груп достовірної різниці не було

зафіксовано (табл. 4.2). Отримані дані, насамперед, характеризують патогенетичні особливості основного захворювання незалежно від наявності супутньої ІХС.

Перед п'ятим курсом ХТ у пацієнтів ІІІ групи ознаки метапластичної анемії за СТСАЕ 5.0 зафіксовано у 12 (70,8%) пацієнтів: зниження рівня гемоглобіну 1 ступеню – у 7 (41,3%) хворих та 2 ступеню – у 5 (29,5%) пацієнтів. Одночасно, зниження рівня тромбоцитів 1 ступеню за СТСАЕ 5.0 виявлено у 2 (11,8%) хворих. При чому, додавання до лікування пацієнтів ІІІ групи комплексу L-аргінін/L- цитрулін не впливало на динаміку анемічного синдрому під час повторного обстеження ($RR_{I-III}=1,02$, 95% CI 0,51-2,36, $p>0,05$; $RR_{II-III}=1,3$, 95% CI 0,64-3,18, $p>0,05$).

Під час повторного обстеження у пацієнтів ІІІ групи кількість еритроцитів у загальному аналізі крові достовірно не відрізнялася ($p_4=0,06$; $p_5=0,5$) від показників І та ІІ груп, та зростала у 1,2 раза ($p_6=0,04$) порівняно з первинним обстеженням. Одночасно, вміст гемоглобіну у хворих ІІІ групи теж достовірно не відрізнявся від значень І та ІІ груп ($p_4=0,25$; $p_5=0,7$) та підвищувався у 1,2 раза ($p_6=0,03$) порівняно з показниками до ХТ. Кількість тромбоцитів у пацієнтів з ММ та супутньою ІХС, що отримували корекцію достовірно не змінювалась, як при порівнянні зі значеннями І та ІІ груп, так і в динаміці ХТ ($p_4=0,49$, $p_5=0,74$, $p_6=0,4$) (табл. 4.1).

Після проведення чотирьох курсів ХТ у пацієнтів ІІІ групи збільшення вмісту загального білка та підвищення вмісту кальцію у сироватці крові 1 ступеню за СТСАЕ 5.0 виявлено у 2 (11,8%) хворих. Слід зазначити, що випадків підвищення рівня креатиніну понад 177 мкмоль/л у хворих ІІІ групи не було зафіксовано.

Під час повторного обстеження у пацієнтів ІІІ групи вміст загального білка в сироватці крові знижувався у 1,5 раза ($p_6=0,0002$) порівняно з первинним обстеженням та достовірно не відрізнявся від показників І, ІІ груп ($p_4=0,36$; $p_5=0,33$).

**Показники біохімічного аналізу крові у хворих на ММ на фоні
призначення лікувальних комплексів, Х; ІКР**

Досліджувані групи		Креатинін, мкмоль/л	Загальний білок, г/л	Кальцій, ммоль/л
Практично здорові (n=20)		73,50; 69,25-81,38	72,50; 69,25-78,75	2,31; 2,22-2,40
I (n=20)	E1	87,50; 73,50-86,75	84,00; 73,50-86,75	2,41; 2,31-2,66
	E2	85,00; 73,33-97,00	71,00; 67,63-78,50	2,46; 2,37-2,58
II (n=22)	E1	82,90; 67,70-104,30	78,50; 66,53-92,93	2,50; 2,27-2,57
	E2	105,90; 84,43-135,50	69,30; 62,63-75,00	2,41; 2,35-2,46
III (n=17)	E1	91,80; 77,75-118,9	103,5; 75,70-126,50	2,47; 2,29-2,56
	E2	88,80; 72,50-95,10	69,00; 64,20-75,90	2,42; 2,37-2,58
p		p ₁ =0,002, p ₂ =0,46, p ₃ =0,14, p ₄ =0,91, p ₅ =0,03, p ₆ =0,04	p ₁ =0,0003, p ₂ =0,007, p ₃ =0,02, p ₄ =0,36, p ₅ =0,33, p ₆ =0,0002	p ₁ =0,01, p ₂ =0,79, p ₃ =0,65, p ₄ =0,81, p ₅ =0,46, p ₆ =0,69

Одночасно у пацієнтів III групи концентрація креатиніну знизилась у 1,03 раза (p₆=0,04) порівняно з показниками до ХТ та у 1,2 раза (p₅=0,03) порівняно з показниками II групи та достовірно не відрізнялась від значень I групи (p₄=0,91).

У хворих III групи вміст кальцію в сироватці крові достовірно не змінювався, як в динаміці ХТ, так і при порівнянні з показниками I та II груп ($p_4=0,81$; $p_5=0,46$; $p_6=0,69$) (табл. 4.2).

Отже, додавання до супровідної терапії у хворих на ММ із супутньою ІХС комбінації L-аргінін/L-карнітин мало нефропротективний ефект, свідченням чого було зниження концентрації креатиніну у сироватці крові порівняно з хворими, що не отримували корекцію, що, набуває особливого значення в умовах накопичення кумулятивної дози ХТ.

4.2. Вплив комбінації L-аргінін/L-карнітин на прояви цитостатик-індукованого порушення біоелектричної активності міокарда у хворих на множинну мієлому із супутньою ІХС

Під час первинного обстеження у хворих III групи були виявлені порушення ритму та провідності серця. Так, за даними стандартної ЕКГ, порушення ритму були зареєстровані у 5 (29,5%) пацієнтів (синусова тахікардія – у 2 (11,8%) хворих, фібриляція передсердь – у 1 (5,9%) та НШЕ – у 2 (11,8%) пацієнтів).

У 7 (41,3%) пацієнтів III групи були зафіксовані порушення провідності: АВ-блокада 1 ступеню – у 1 (5,9%), неповна блокада ПНПГ – у 5 (29,5%) та повна блокада ЛНПГ у поєднанні з АВ-блокадою I ст. – у 1 (5,9%) пацієнта. У хворих III групи епізодів подовження QTc відповідно до STCAE 5.0 не було зареєстровано. Отже, у пацієнтів III групи порушення провідності серця реєструвались частіше за порушення ритму та переважно, мали фасцикулярне походження.

Під час первинного обстеження у пацієнтів III групи, за даними стандартної ЕКГ, ЧСС зростала у 1,1 раза ($p_1=0,008$) порівняно з практично здоровими та достовірно не відрізнялась від значень I та II груп ($p_2=0,46$; $p_3=0,09$), а тривалість інтервалів PQ ($p_2=0,4$; $p_3=0,82$; $p_1=0,13$) та QT ($p_2=0,13$;

$p_3=0,79$; $p_1=0,14$) достовірно не змінювалися порівняно з показниками I, II груп та групи контролю (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Показники стандартної ЕКГ крові у хворих на ММ на фоні призначення лікувальних комплексів, X; ІКР

Досліджувані групи		ЧСС, уд/хв	PQ, ms	QTc, ms
Практично здорові (n=20)		70,00; 64,25-78,50	150,00; 140,00-160,00	400,00; 388,50-415,80
I (n=20)	E1	85,50; 75,00-95,75	150,00; 130,00-170,00	395,00; 372,50-430,00
	E2	76,50; 68,25-85,00	160,00; 140,00-200,00	427,50; 413,80-444,50
II (n=22)	E1	74,50; 66,00-75,00	160,00; 140,00-192,50	410,00; 391,50-441,80
	E2	73,00; 67,50-81,25	170,00; 150,00-200,00	425,00; 410,00-460,00
III (n=17)	E1	80,00; 73,50-88,50	160,00; 145,00-180,00	410,00; 390,00-432,50
	E2	76,00 70,00-88,50	170,00; 160,00-180,00	420,00; 390,0-442,50
p		$p_1=0,008, p_2=0,46$ $p_3=0,09, p_4=0,84,$ $p_5=0,32, p_6=0,55$	$p_1=0,13, p_2=0,4$ $p_3=0,82, p_4=0,37,$ $p_5=0,76, p_6=0,17$	$p_1=0,14, p_2=0,13,$ $p_3=0,79, p_4=0,59,$ $p_5=0,27, p_6=0,47$

До початку протокольного лікування ММ у пацієнтів III групи, за даними ХМ ЕКГ, загальна кількість НШЕ зростала у 2,6 раза ($p_1=0,007$) порівняно з практично здоровими та не відрізнялась від значень I та II груп ($p_2=0,27$;

$p_3=0,84$). Одночасно тягар ШЕ зростав у 3,7 рази ($p_1<0,0001$) та у 1,7 рази ($p_2=0,03$) відповідно порівняно з показниками групи контролю та значеннями І групи. Слід зазначити, що у пацієнтів ІІІ групи тягар ШЕ достовірно не відрізнявся від показників ІІ групи ($p_3=0,83$) (табл. 4.4).

Перед п'ятим курсом ХТ у пацієнтів ІІІ групи реєструвались порушення ритму та провідності.

Так, порушення ритму були виявлені у 5 (29,5%) хворих: синусова тахікардія- у 3 (17,7%), фібриляція передсердь – у 1 (5,9%) та міграція водія ритму по передсердях – у 1 (5,9%) хворого. Слід зазначити, що у пацієнтів ІІІ групи додавання комплексу L-аргінін/L-цитрулін не впливало на ризик розвитку порушень ритму ($RR_{III-I}=1,6$; 95% CI 0,66-2,90; $p>0,05$; $RR_{III-II}=1,2$; 95% CI 0,48-2,38; $p>0,05$).

Одночасно порушення провідності серця були зафіксовані у 8 (47,2%) пацієнтів ІІІ групи (неповна блокада ПНПГ – у 4 (23,6%) хворих, АВ-блокада І ступеню – у 2 (11,8%) та повна блокада ЛНПГ – у 1 (5,9%) пацієнта) та поєднання АВ-блокади І ступеню з неповною блокадою ПНПГ – у 1 (5,9%).

Важливо, що у пацієнтів ІІІ групи додавання до лікування комплексу L-аргінін/L-цитрулін не впливало на ризик розвитку порушень провідності ритму, за даними стандартної ЕКГ ($RR_{III-I}=1,3$; 95% CI 0,66-2,70; $p>0,05$; $RR_{III-II}=0,78$; 95% CI 0,38-1,62; $p>0,05$). У 1 (5,9%) хворого зафіксовані комбіновані порушення ритму та провідності, які були представлені синусовою тахікардією та неповною блокадою ПНПГ. Подовження QTс І ступеню за СТСАЕ 5.0 зареєстровано у 1 (5,9%) пацієнта ІІІ групи.

Після чотирьох курсів ХТ у пацієнтів ІІІ групи ЧСС достовірно не змінювалась, як при порівнянні з показниками до ХТ ($p_6=0,55$), так і при порівнянні з показниками І та ІІ груп ($p_4=0,84$; $p_5=0,32$) відповідно.

Одночасно, у хворих ІІІ групи не було виявлено достовірної різниці між показниками тривалості інтервалу PQ, як при порівнянні з первинним обстеженням ($p_6=0,17$), так і при порівнянні з показниками І та ІІ груп ($p_4=0,37$;

$p_5=0,76$). Подібні результати отримані при порівнянні показників тривалості інтервалу QTc ($p_6=0,47$; $p_4=0,59$; $p_5=0,27$) (табл. 4.3).

Таблиця 4.4

Показники ХМ ЕКГ у хворих на ММ на фоні призначення лікувальних комплексів, Х; ІКР

Досліджувані групи		НШЕ, Кількість	ШЕ тягар, %
Практично здорові (n=20)		15,50; 10,50-28,50	0,017; 0,010-0,032
I (n=20)	E1	30,00; 16,00-45,00	0,038; 0,020-0,066
	E2	33,50; 25,25-50,75	0,045; 0,028-0,062
II (n=22)	E1	44,50; 23,25-61,75	0,064; 0,040-0,085
	E2	58,00; 40,25-85,50	0,100 0,078-0,145
III (n=17)	E1	41,00; 25,00-68,00	0,063; 0,044-0,072
	E2	68,00; 44,5-97,00	0,081; 0,064-0,103
p		$p_1=0,007$, $p_2=0,27$, $p_3=0,84$, $p_4=0,004$, $p_5=0,44$, $p_6=0,02$	$p_1<0,0001$, $p_2=0,03$, $p_3=0,83$, $p_4=0,0006$, $p_5=0,03$, $p_6=0,04$

За даними ХМ ЕКГ, на фоні накопичення кумулятивної дози бортезомібу 20,8 мг/м² у пацієнтів III групи загальна кількість НШЕ зростала у 1,7 раза ($p_6=0,03$) порівняно з первинними обстеженням та у 2 рази ($p_4=0,004$) порівняно

з показниками I групи хворих на ММ без супутніх захворювань ССС та достовірно не відрізнялась ($p_5=0,44$) від значень хворих II групи. Одночасно тягар ШЕ підвищувався у 1,3 раза ($p_6=0,04$) порівняно з первинним обстеженням та у 1,8 раза ($p_4=0,0006$) порівняно з показниками I групи. Проте, у пацієнтів з ММ та супутньою ІХС, яким призначалась комбінація L-аргінін/L-карнітин тягар ШЕ знижувався у 1,2 раза ($p_5=0,03$) порівняно з показниками хворих II групи, що не отримували превентивне введення препарату (табл. 4.4).

Отже, включення у супровідну терапію комбінації L- аргінін/L-карнітин у хворих на ММ із супутньою ІХС на фоні накопичення кумулятивної дози бортезомібу 20,8 мг/м² сприяє зменшенню частоти виникнення порушень біоелектричної активності міокарда у вигляді ШЕ та може застосовуватись як вторинна профілактика цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів.

4.3. Ефективність комбінації L-аргінін/L-карнітин у профілактиці порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу хворих на множинну мієлому із супутньою ІХС у динаміці ХТ

Під час первинного обстеження у пацієнтів III групи концентрація ТБК-реактантів зростала у 2,4 раза ($p_1<0,0001$) та у 1,3 раза ($p_2<0,0001$) відповідно порівняно практично здоровими та пацієнтами I групи. Одночасно, достовірної різниці між показниками ТБК-реактантів у сироватці крові хворих II та III не було зареєстровано ($p_3=0,38$) (табл. 4.5).

Активність каталази у крові хворих III групи знижувалась у 1,24 раза ($p_1<0,0001$) та у 1,3 раза ($p_1<0,0001$) відповідно порівняно з показниками групи контролю та значеннями I групи, без достовірної різниці ($p_3=0,35$) з показниками II групи (табл. 4.5).

Перед п'ятим курсом ХТ у пацієнтів III групи концентрація ТБК-реактантів у сироватці крові знизилася у 1,4 раза ($p_3<0,0001$) порівняно з первинним обстеженням.

**Концентрація ТБК-реактантів та активність каталази у хворих на
ММ на фоні призначення лікувальних комплексів, Х; ІКР**

Досліджувані групи		ТБК-реактанти, мкмоль/л	Каталаза, мккат/л
Практично здорові (n=20)		0,92; 0,85-1,32	12,93; 1,33-14,42
I (n=20)	E1	1,70; 1,62-1,76	13,77; 12,50-14,86
	E2	1,50; 1,43-1,57	15,37; 14,24-16,01
II (n=22)	E1	2,17; 1,98-2,34	10,07; 9,403-10,25
	E2	1,85; 1,74-1,94	8,00; 7,74-8,23
III (n=17)	E1	2,2; 2,01-2,47	10,43; 9,55-10,75
	E2	1,63; 1,36-1,81	14,26; 12,45-15,81
p		$p_1 < 0,0001$, $p_2 < 0,0001$, $p_3 = 0,38$, $p_4 = 0,22$, $p_5 = 0,006$, $p_6 < 0,0001$	$p_1 < 0,0001$, $p_2 < 0,0001$, $p_3 = 0,35$, $p_4 = 0,13$, $p_5 < 0,0001$, $p_6 < 0,0001$

Вищезазначені результати підкреслюють значущість саме ММ у генерації РФК та прогресуванні оксидативного стресу. Одночасно у пацієнтів III групи, яким профілактично в день введення бортезомібу призначали комбінацію L-аргінін/L-карнітин, концентрація ТБК-реактантів зменшувалась у 1,1 раза ($p_1 = 0,006$) порівняно з II групою та достовірно не відрізнялась від показників I

групи без супутніх ССС ($p_2=0,22$). Це вказує на виражений антиоксидантний вплив комбінації L-карнітин/L-аргінін та її потенційну кардіопротекцію на фоні накопичення кумулятивної дози ХТ (табл. 4.5).

Перед п'ятим курсом ХТ у пацієнтів III групи активність каталази в сироватці крові зростала у 1,4 раза ($p_6<0,0001$) при порівнянні з первинним обстеженням. Одночасно, у пацієнтів III групи активність каталази підвищилась у 1,8 раза ($p_5<0,0001$) порівняно з II групою, та достовірно не відрізнялась від I групи ($p_4=0,13$) [134]. Отримані результати вказують на відновлення антиоксидантного захисту та зниження вираженості оксидативного стресу в динаміці ХТ у хворих на ММ з супутньою ІХС, яким було призначено корекцію комбінацією L-аргінін/L-карнітин. Виражений антиоксидантний ефект комбінації L-карнітин/L-аргінін, який опосередковано сприяє відновленню активності каталази (табл. 4.5), може бути свідченням ефективної профілактики цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів ХТ.

4.4. Вплив L-аргінін/L-карнітину на аргінін/цитруліновий цикл у хворих на множинну мієлому із супутньою ІХС у динаміці ХТ

На фоні прогресії ММ у пацієнтів III групи вміст L-аргініну в сироватці крові знижувався у 2,6 раза ($p_6<0,0001$) порівняно з практично здоровими, без достовірної різниці при порівнянні з показниками I та II груп ($p_2=0,7$; $p_3=0,84$).

Одночасно, активність аргінази в сироватці крові зростала у 2,9 раза ($p_1<0,0001$) порівняно з групою контролю та достовірно не відрізнялась від показників I та II груп ($p_2=0,15$; $p_3=0,89$). Під час первинного обстеження у пацієнтів III групи вміст цитруліну в сироватці крові зростав у 5,6 раза ($p_1<0,0001$) та у 1,9 раза ($p_2<0,0001$) відповідно порівняно з показниками практично здорових та значеннями I групи, без достовірної різниці ($p=0,36$) при порівнянні з II групою (табл. 4.6).

Перед п'ятим курсом у пацієнтів III групи вміст L-аргініну в сироватці крові зріс у 1,7 раза ($p_6=0,0002$) порівняно з первинним обстеженням. Одночасно у пацієнтів III групи вміст L-аргініну в сироватці крові зростав у 1,1 раза ($p_5=0,0001$) порівняно з пацієнтами II групи, що не отримували корекцію L-аргініном та L-карнітином, та знижувався у 1,2 раза ($p_4=0,0009$) порівняно з пацієнтами з ММ без супутніх захворювань ССС (табл. 4.6).

Після чотирьох курсів ХТ у пацієнтів III групи активність аргінази в сироватці крові знижувалась у 1,3 раза ($p_6<0,0001$) порівняно з первинним обстеженням, без достовірної різниці між показниками у групах порівняння ($p_4=0,07$; $p_5=0,09$). Отримані дані вказують на високу ефективність бортезоміб-вмісних схем ХТ у хворих на ММ незалежно від наявності супутньої ІХС чи додавання комбінації L-аргінін/L-карнітин до супровідної терапії (табл. 4.6). Більш виражене підвищення вмісту L-аргініну в сироватці крові у хворих III групи, що отримували додатково L-аргінін/L-карнітин порівняно з хворими II групи, свідчить про потенційний кардіопротективний ефект застосованої комбінації за рахунок збільшення концентрації субстрату для синтезу NO, особливо на тлі зниження активності аргінази під дією ХТ.

У хворих III групи концентрація цитруліну в сироватці крові знижувалась у 1,3 раза ($p_6=0,008$) порівняно з первинним обстеженням. У пацієнтів III групи, які отримували додатково L-аргінін та L-карнітин, концентрація цитруліну в сироватці крові зростала у 1,3 раза ($p_5=0,007$) та у 2,1 раза ($p_4<0,0001$) порівняно з показниками II та I груп (табл. 4.6).

Це свідчить про активацію NOS-залежного метаболізму L-аргініну з утворенням NO на фоні антиоксидантної активності L-карнітину та корекції вмісту L-аргініну в сироватці крові, що підтверджується прямим кореляційним зв'язком між активністю каталази та вмістом цитруліну в сироватці крові ($r_s=+0,49$; $p=0,04$ за Спірменом).

Вміст L-аргініну, цитруліну та активність аргінази сироватки крові у хворих на ММ на фоні призначення лікувальних комплексів, X; ІКР

Досліджувані групи		L-аргінін, мкмоль/л	Аргіназа, ммоль/л/хв	Цитрулін, мкмоль/л
Практично здорові (n=20)		95,07; 82,15-104,9	3,3; 0,99-4,18	54,11; 49,08-64,49
I (n=20)	E1	48,24; 36,54-58,87	8,75; 8,22-9,20	167,9; 151,3-183,5
	E2	85,77; 74,50-90,47	6,50; 6,21-7,00	120,20; 109,70-157,80
II (n=22)	E1	40,58; 37,54-49,9	9,19; 8,32-10,4	277,1; 229,3-334,6
	E2	64,25; 59,41-69,47	7,23; 5,42-8,72	197,00; 175,00-243,50
III (n=17)	E1	42,03; 37,74-55,51	9,43; 8,3-10,6	314,3; 265,3-358,1
	E2	71,11; 68,74-77,79	7,12; 6,7-7,43	250,5; 205,4-285,3
p		p ₁ <0,0001, p ₂ =0,7, p ₃ =0,84, p ₄ =0,0009, p ₅ =0,0001 p ₆ =0,0002	p ₁ <0,0001, p ₂ =0,15, p ₃ =0,89, p ₄ =0,07, p ₅ =0,09, p ₆ <0,0001	p ₁ <0,0001, p ₂ <0,0001, p ₃ =0,36, p ₄ <0,0001, p ₅ =0,007, p ₆ =0,008

Клінічний випадок 1

Хвора І., 62 роки на момент маніфестації ММ скаржилась на загальну слабкість, швидку втомлюваність при виконання побутових завдань, що

супроводжувалась інспіраторною задишкою. Діагноз ММ вперше встановлений у травні 2024 року. На момент постановки діагнозу у пацієнтки були ознаки активної ММ та показання для початку програмної ХТ. У мієлограмі хворої зафіксовано 84% плазматичних клітин. У сироватці крові виявлено моноклональний парапротеїн класу Карра у β -зоні електрофореграми в концентрації 5,25 г/л, ВJ-протеїн класу Карра в сечі в β -зоні електрофореграми в концентрації 5,25 г/л (8,622 г/добу). Вміст β_2 -мікроглобуліну в сироватці крові становив 14,63 мг/г. Перед початком ХТ, за даними клінічного аналізу крові, виявлена анемія середнього ступеню (Hb= 74 г\л) та тромбоцитопенія легкого ступеню (тромбоцити= 111×10^9 /л).

За даними КТ-остеоскринінгу (08.05.2024): кістки черепа – численні поліморфні зливні вогнища остеодеструкції, найбільші в лобній та потиличній кістках розміром до 18 мм; шийний відділ хребта – численні поліморфні зливні вогнища остеодеструкції, найбільші в тілі С2 розміром до 15 мм; грудний відділ хребта - численні поліморфні зливні вогнища остеодеструкції, найбільше в тілі Т9 хребця розміром до 15 мм; попереково-крижовий відділ хребта - численні поліморфні зливні вогнища остеодеструкції, найбільше в тілі L5 хребця розміром до 23 мм; грудина та ребра - множинні вогнищеві ділянки розрідження кісткової структури, також визначаються ділянка остеодеструкції в задньому відрізку 7 ребра справа розміром 18мм; плечові кістки - вогнищеві ділянки розрідження кісткової структури з поодинокими ділянками остеодеструкції розміром до 8мм; кістки тазу - вогнищеві ділянки розрідження кісткової структури та дрібні ділянки остеодеструкції; стегнові кістки - вогнищеві ділянки розрідження кісткової структури. Щільність кісткової тканини знижена (на рівні тіла L1 до +105НУ), остеопороз.

Біохімічний аналіз крові (06.05.2024): вміст загального білка знижений (61,2 г/л), вміст кальцію знижений (1,44 ммоль/л), концентрація креатиніну підвищена (112,7 мкмоль/л), кліренс креатиніну знижений (45,5 мл/хв/1,73м²), рівень загального білірубіну знижений (4,2 мкмоль/л), активність лужної

фосфатази підвищена (157,6 ОД/л). Показники АЛАТ (21,6 ОД/л), АсАТ (32,1 ОД/л), ГГТП (32,8 ОД/л), сечовини (4,5 ммоль/л) знаходились у межах норми.

ЕКГ (07.05.2024 р.): синусова брадикардія, ЧСС 55/хв, ЕВС горизонтальна, поодинокі передсердна екстрасистола з аберацією внутрішньошлуночкового проведення, PQ=170 мс, QTcF=427 мс.

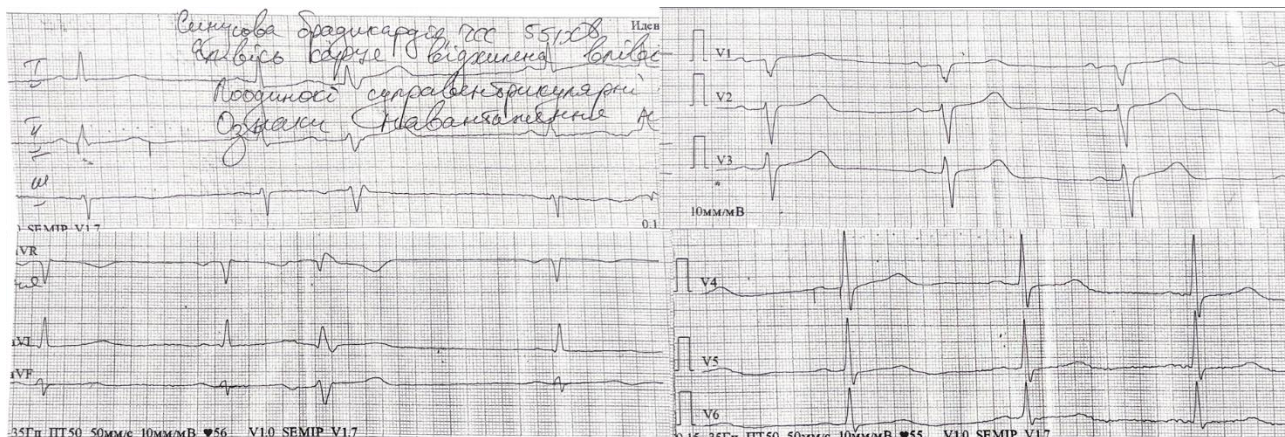


Рис. 4.1. Поодинокі передсердна екстрасистола з аберацією внутрішньошлуночкового проведення, що виникла на фоні синусової брадикардії у пацієнтки І., перед початком ХТ, за даними стандартної ЕКГ (07.05.2024 р.).

Консультація кардіолога (08.05.2024 р.): ІХС: дифузний кардіосклероз. порушення ритму по типу аберованої передсердної екстрасистолії. СН І ФК ІІ. Гіпертонічна хвороба ІІ ст., 2 ст. ризик високий.

Хворій встановлено клінічний діагноз: Множинна мієлома ВJ-протеїну класу Карра. ІІІ А ст (Durie, Salmon), ІІІ ст.по ISS з ураженням кісток черепа та тотальним ураженням кісток скелету, вперше встановлена.

Вторинна метапластична анемія тяжкого ступеню і тромбоцитопенія середнього ступеню тяжкості.

ІХС: Дифузний кардіосклероз. СН І. ФК ІІ. Гіпертонічна хвороба ІІ ст., 2 ст., ризик високий.

У рамках дисертаційного дослідження нами проведення ХМ ЕКГ (07.05.2024 р.) (загальна кількість НШЕ – 31, тягар ШЕ – 0,061), визначення

показників аргінін/цитрулінового циклу (L-аргінін – 38,6 мкмоль/л, цитрулін – 280,9 мкмоль/л, аргіназа – 12,5 ммоль/л/хв) та показників прооксидантно-антиоксидантного статусу (ТБК-реактанти – 2,65 мкмоль/л, активність каталази – 10,45 мккат/л).

Таким чином, у хворої І. прогресія ММ супроводжувалась розвитком оксидативного стресу за рахунок зростання концентрації РФК та порушеннями аргінін/цитрулінового циклу у вигляді зниження вмісту L-аргініну та підвищення вмісту цитруліну, що свідчить про підвищене споживання L- аргініну на тлі зростання активності аргінази та порушення ресинтезу L- аргініну в клітинах судинної стінки на фоні оксидативного стресу, викликаного прогресією ММ.

З 07.05.2024 р. хворій І. призначена ХТ згідно режиму «VRD» (бортезоміб по 2,21 мг в 1-й, 4-й, 8-й, 11-й день курсу (доза бортезомібу на 1 курс ХТ 1,3 мг/м²), леналідомід 25 мг з 1-14 день , дексаметазон 40 мг у дні введення бортезомібу в 1-й, 4-й, 8-й, 11-й день курсу). В якості супровідної терапії було призначено: фебуксостат 80 мг/ добу (з метою попередження синдрому лізису пухлини), омепразол 20 мг 2 рази на добу за 1 годину до прийому їжі (з метою профілактики ураження слизової оболонки шлунку під дією дексаметазону та ацетилсаліцилової кислоти), кардіомагніл 75 мг (призначення кардіолога), розувастатин 5 мг (призначення кардіолога), раміприл 5мг (призначення кардіолога), бісопролол 2,5 мг (призначення кардіолога).

Відповідно до рекомендацій нашого дослідження, хвора отримувала додатково до супровідної терапії комбінацію L-аргінін 420 мг та L-карнітин 200 мг внутрішньовенно крапельно у дні введення бортезомібу (1-й, 4-й, 8-й, 11-й дні курсу).

На 112-й день (27.08.2024 р.) спостереження перед початком п'ятого курсу ХТ проведено повторне обстеження хворої. Пацієнтка відмічає, що вираженість загальної слабкості зменшилась, значно зменшилась втомлюваність при виконання побутових завдань, задишка перестала турбувати.



Рис. 4.2. Епізод шлуночкової тригемінії, зареєстрований під час ХМ ЕКГ у хворой І. до початку проведення ХТ (07.05.2024 р.)

За даними загального аналізу крові (27.08.2024 р.) всі показники в межах норми (гемоглобін – 138 г/л, еритроцити – $4,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити – $6,23 \times 10^9$ /л, тромбоцити – 238×10^9 /л), за даними біохімічного аналізу крові (28.08.2025 р.) гіперкальціємія – 2,8 ммоль/л, решта показників під дією ХТ покращились чи не змінились (загальний білок (71,2 г/л), концентрація креатиніну (96,2 мкмоль/л), кліренс креатиніну (54,8 мл/хв/1,73м²), загальний білірубін (8,3 мкмоль/л), лужна фосфатаза (58 ОД/л), АЛАТ (35,3 ОД/л), АсАТ (38,8 ОД/л), ГГТП (30,1 ОД/л), сечовини (6,2 ммоль/л)).

За даними ЕКГ під час повторного огляду (27.08.2024 р.): ритм синусовий, ЧСС 72/хв. ЕВС горизонтальна.

За даними ХМ ЕКГ під час повторного обстеження (27.08.2024 р.): загальна кількість НШЕ зросла у 1,5 раза (48 проти 31) та показники тягаря ШЕ не змінились – 0,061 проти 0,064.

Під час повторного обстеження (27.08.2024 р.) зареєстровано зростання вмісту L- аргініну у 1,8 раза (68,3 ммоль/л проти 38,6 ммоль/л), зниження вмісту цитруліну у 1,8 раза (160 ммоль/л проти 280,9 ммоль/л) та зниження вираженості оксидативного стресу: зменшення концентрації ТБК-реактивних у 2,3 раза (1,14 мкмоль/л проти 2,65 мкмоль/л) за одночасного підвищення активності каталази у 1,2 раза (12,74 проти 10,45 мкат/л).

Отримані дані свідчать про ефективну профілактику цитостатик-індукованої кардіотоксичності у вигляді зменшення тягаря ШЕ за умов включення комплексу L- аргінін/L-цитрулін до складу супровідної терапії у пацієнтів з ММ та супутньою ІХС, що асоціювалось зі зниженням вираженості оксидативного стресу та порушень аргінін/цитрулінового циклу.

Таким чином, даний клінічний випадок підтверджує отримані нами результати дослідження. Зважаючи на високий ризик розвитку цитостатик-індукованої кардіотоксичності у пацієнтів з ММ та супутньою ІХС, хворим даної категорії доцільно включати комбінацію L-аргінін/L-карнітин до складу супровідної терапії. Такий підхід дозволяє знизити прояви цитостатик-індукованої кардіотоксичності у вигляді зменшення тягаря ШЕ, що супроводжується зменшенням вираженості оксидативного стресу та підвищенням вмісту L-аргініну в сироватці крові.

Комбінація L-аргінін/L-карнітин має виражений антиоксидантний ефект переважно за рахунок L-карнітину, що безпосередньо знижує вміст РФК та опосередковано підвищує активність антиоксидантних систем та L-аргініну, який виступає субстратом для утворення NO, що зменшує прояви порушень аргінін-цитрулінового циклу. Зважаючи на те, що основними патогенетичними механізмами ураження серця під час ХТ є потенціювання оксидативного стресу та порушення аргінін/цитрулінового циклу, додавання до супровідної терапії комбінації L-аргінін/L- карнітин дозволяє профілактувати прояви цитостатик-індукованої кардіотоксичності у пацієнтів з ММ та супутньою ІХС.

Матеріали даного розділу викладені в наступних публікаціях:

Скрипник ІМ, Островський ВЛ, Маслова ГС, Скрипник РІ. Вплив комбінації L-аргініну та L-карнітину на прооксидантно-антиоксидантний статус і аргінін-цитруліновий цикл у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця в динаміці хіміотерапії. Український терапевтичний журнал. 2025;1:58-64. doi: 10.30978/UTJ2025-1-58

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Впровадження сучасних схем ХТ у лікування ММ суттєво знизило показники смертності від даної патології та подовжило тривалість життя пацієнтів [14]. Проте, частота реєстрації цитостатик-індукованих уражень внутрішніх органів на фоні накопичення кумулятивної дози хіміотерапевтичних препаратів нової генерації також зросла [15-17]. Особливе місце в профілі цитотоксичних ефектів ХТ, що застосовуються для лікування ММ, займає цитостатик-індукована кардіотоксичність [10, 19]. Існує 5 видів цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів: розвиток СН, міокардиту, судинної токсичності, артеріальної гіпертензії та порушень ритму/провідності серця [6]. Розвиток порушень ритму на фоні прийому ХТ представлений широким спектром аритмій. Особливе значення в аспекті ризику виникнення фатальних порушень ритму, мають шлуночкові аритмії, що включають ШЕ та пароксизми шлуночкової тахікардії. Одночасно підвищення кількості шлуночкових екстрасистол понад 10% від загальної кількості скорочень серця може призводити до розвитку кардіоміопатії з клінічними проявами СН [6, 57, 58].

Хіміотерапевтичні препарати можуть мати прямий проаритмогенний ефект за рахунок зміни електрофізіологічних властивостей міокарду, до таких засобів відноситься талідомід [135]. Важливо, розвиток порушень ритму, на фоні хіміотерапії, може бути пов'язаний з потенціюванням оксидативного стресу, стресу ендоплазматичного ретикулуму, ішемії міокарда, саме за таким принципом реалізується кардіотоксичний ефект ІП, які наразі входять до більшості схем хіміотерапії ММ [6, 58, 135, 136].

Наявність супутніх захворювань ССС, у тому числі й ІХС, суттєво підвищує ризик розвитку цитостатик-індукованих кардіотоксичних реакцій [42, 43]. Одним з основних механізмів розвитку уражень серця, поряд з потенціюванням оксидативного стресу, є порушення аргінін/цитрулінового циклу, що супроводжується поглибленням ендотеліальної дисфункції та

формуванням субстрату для порушень біоелектричної активності серця [82, 137, 138].

На першому етапі дослідження нами було проведено визначення частоти виникнення та особливостей ураження серця на фоні прогресії ММ, вплив супутньої ІХС. Вивчені зміни показників кровотворення, функції нирок, вмісту кальцію, прооксидантно-антиоксидантний статус та компоненти аргінін/цитрулінового циклу. Маніфестація ММ, незалежно від наявності супутньої ІХС, супроводжувалась розвитком порушень кровотворення, які характеризувались метапластичною анемією, яка реєструвалась у 19 (95%) хворих І групи, у 18 (81%) ІІ групи та у 14 (82,6%) пацієнтів ІІІ групи. Одночасно вміст гемоглобіну у пацієнтів І-ІІІ груп знижувався у 1,2 раза ($p < 0,0001$), у 1,5 раза ($p < 0,0001$) та – у 1,4 раза ($p < 0,0001$) відповідно порівняно з показниками групи контролю, без достовірної різниці в групах порівняння ($p=0,3$; $p=0,7$; $p=0,36$). Розвиток анемії, насамперед, пов'язаний з патогенезом ММ та є одним з основних її клінічних проявів, який беззаперечно потенціює ураження серця за рахунок порушення балансу між доставкою та споживанням кисню в міокарді в бік зниження доставки. Таким чином, хворі на ММ мають підвищений ризик ураження серця на фоні анемічного синдрому, що набуває особливого значення за наявності супутніх захворювань ССС, в тому числі й ІХС, коли баланс між доставкою кисню та його споживанням вже був порушений ще до розвитку анемії, а компенсаторні можливості частково чи повністю вичерпані.

Зважаючи на вищезазначене, наявність анемічного синдрому може потенціювати розвиток цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів у динаміці ХТ за рахунок формування ділянок ішемії міокарда, а отже і субстрату для порушень ритму та провідності, особливо у хворих з вже ураженим серцевим м'язом на фоні супутньої ІХС. Отримані нами дані співпали з даними інших дослідників [41, 139, 140], які зазначають, що анемія є найбільш частим синдромом, що супроводжує прогресію ММ. Розвиток анемічного синдрому погіршує якість життя хворих та виступає незалежним прогностичним фактором

їх низької виживаності. Ступінь важкості анемії напряду залежить від навантаження кісткового мозку пухлинними клітинами. Слід зазначити, що тяжкі форми анемії асоційюються з гіршою відповіддю на лікування. Одночасно наявність анемічного синдрому у пацієнтів з ІХС підвищує переднавантаження, знижує постнавантаження серця, призводить до активації симпатичної нервової системи, яка підвищує ЧСС та потенціює розвиток гіпертрофії міокарда, що в свою чергу, збільшує споживання кисню. Наявність супутньої анемії у пацієнтів з ІХС пов'язана з підвищенням ризику госпіталізації з приводу СН.

Прогресія ММ супроводжувалась зростанням вмісту загального білка в сироватці крові 1 ступеню за СТСАЕ 5.0 у 7 (35%) пацієнтів I групи, у 10 (45%) II групи та у 12 (70,8%) пацієнтів III групи. Одночасно вміст загального білка у сироватці крові I та III груп зростав у 1,2 ($p=0,004$) та 1,4 рази ($p=0,0003$) відповідно порівняно з групою контролю, тоді, як у пацієнтів II групи достовірно не відрізнявся від практично здорових ($p=0,19$). Отримані дані співпадають з результатами дослідників [28, 141, 142], що засвідчують високу частоту гіперпротеїнемії у пацієнтів з ММ, яка виступає фактором ризику розвитку мієломної нефропатії. Одночасно накопичення моноклонального білка в сироватці крові хворих на ММ потенціює розвиток гіпервіскозного синдрому, який порушує перфузію периферичних органів та викликає артеріальні та венозні тромбози, СН, ішемію міокарда. Таким чином, гіперпротеїнемія може підвищувати ризик розвитку кардіотоксичних реакцій на фоні накопичення кумулятивної дози ХТ, особливо у пацієнтів з ІХС.

Під час первинного обстеження підвищення вмісту загального кальцію в сироватці крові було виявлено у 5 (25%) хворих I групи та у 4 (18%) пацієнтів II групи. Важливо, що концентрація кальцію в сироватці крові I-III груп зростала у 1,04 рази ($p=0,04$), у 1,08 рази ($p=0,01$) та у 1,07 рази ($p=0,01$) відповідно порівняно з практично здоровими, без достовірної різниці у групах порівняння ($p> 0,05$). Отримані дані співпали із даними досліджень [32-35], в яких

зазначається, що гіперкальціємія є найбільш частим метаболічним ускладненням ММ та виникає у кожного третього пацієнта.

Ураження нирок на фоні ММ у вигляді підвищення рівня креатиніну вище 177 мкмоль/л було виявлено у 6 (30%) пацієнтів I групи, у 4 (18%) хворих II групи та – у 1 (5,9%) пацієнта III групи. Вміст креатиніну у пацієнтів I та III груп зростав у 1,2 раза ($p=0,01$) та у 1,3 раза ($p=0,002$) відповідно порівняно з практично здоровими, у пацієнтів II групи вміст креатиніну достовірно не відрізнявся від контролю ($p=0,87$), без достовірної різниці у групах порівняння ($p>0,05$). Отримані дані свідчать, що ураження нирок у даної категорії пацієнтів зумовлене саме патогенетичними особливостями розвитку ММ, а не впливом супутньої ІХС. Провідними механізмами розвитку мієломної нефропатії є пошкодження структур нефрону під дією гіперпротеїнемії та гіперкальціємії. Ці дані узгоджуються із результатами інших дослідників [33, 35, 37, 143], що фіксують накопичення патологічного білка та гіперкальціємію, як провідні механізми ураження нирок при ММ. Моноклональний парапротеїн здатен формувати депозити у різних ділянках структур нефронів, порушуючи функцію останніх. Водночас, гіперкальціємія викликає вазоконстрикцію ниркових судин, тим самим зменшуючи кровоплин в тканинах нирки. Одночасно, підвищений вміст кальцію стимулює кальцій-чутливі рецептори в висхідній частині петлі Генле, що призводить до натрійурезу та зниження об'єму циркулюючої крові, які негативно впливають на функцію нирок.

Розвиток мієломної нефропатії негативно впливає на стан ССС та може призводити до хронічної СН, гіпертрофії міокарда, діастолічної дисфункції, а також підвищує ризик смерті від кардіологічних причин, за даними ряду досліджень, у 10-30 разів [38-40]. Таким чином, ураження нирок на фоні прогресії ММ може формувати підґрунтя для розвитку цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів у динаміці ХТ, особливо у хворих на ММ з супутньою ІХС.

Прогресія ММ супроводжувалась порушеннями ритму серця, які були зафіксовані за допомогою стандартної ЕКГ у 5 (25%) хворих I групи, у 6 (27%) пацієнтів II групи та у 5 (29,5%) хворих III групи. Важливо, що лише у пацієнтів з ММ та супутньою ІХС реєструвались епізоди фібриляції передсердь – у 1 (4,5%) хворого II групи та у 1 (5,9%) пацієнта III групи. Слід зазначити, що у пацієнтів без супутньої ІХС порушення ритму переважно виявлялись у вигляді синусової тахікардії на фоні анемічного синдрому, тоді, як у пацієнтів II та III груп переважали надшлуночкові та поєднані порушення ритму. Отримані результати узгоджуються з даними [144, 145], які засвідчують про порушення ритму серця майже у половини пацієнтів з ММ, а порушення ритму синусового походження найбільш поширені серед них. Слід зауважити, що поєднання різних типів порушень ритму не впливало на прогноз порівняно з пацієнтами, у яких була зафіксована лише аритмія. Одночасно, різні типи аритмій по різному впливали на смертність від всіх причин: хворі на ММ з синусовою брадикардією мали нижчі показники смертності порівняно з пацієнтами з ММ та фібриляцією передсердь. Більше того, наявність синусової брадикардії позитивно впливала на показники виживаності хворих.

Порушення провідності серця на фоні маніфестації ММ реєструвались у 7 (35%) пацієнтів I групи, у 11 (50%) хворих II групи та у 7 (41,3%) пацієнтів III групи. Переважну більшість порушень провідності складали фасцикулярні блокади та АВ-блокада 1 ступеню. У 1 (5,9%) хворого III групи було зареєстроване комбіноване порушення провідності у вигляді АВ-блокади 1 ступеню та повної блокади ЛНПГ. Отримані дані співпали з результатами інших дослідників [144, 146], які фіксують наявність порушень провідності у 6% пацієнтів з ММ, зазначивши, що порушення провідності серця частіше асоціюються з розвитком амілоїдозу серця на фоні ММ. Фасцикулярні порушення провідності, зазвичай, не супроводжуються клінічною симптоматикою, проте, з часом вони можуть прогресувати до клінічно значущих порушень провідності серця.

За даними нашого дослідження, блокада ПГ ЛНПГ реєструвалась у 4 (20%) хворих I групи та – у 7 (31,81%) пацієнтів II групи. Важливо, що наявність даного типу порушення провідності асоціювалось з підвищенням ризику розвитку повної АВ блокади у 2% пацієнтів кардіологічного профілю протягом наступних 10 років [147]. АВ-блокада 1 ступеню вважається доброякісним порушенням, проте подовження інтервалу $PQ > 300$ мс може викликати розвиток псевдо-пейсмейкерного синдрому, що супроводжується скаргами на слабкість та порушення толерантності до фізичного навантаження. Слід зауважити, що тяжкі форми псевдо-пейсмейкерного синдрому потребують імплантації кардіостимулятора. Виражене подовження інтервалу PQ також може прогресувати до повної АВ блокади [144, 146, 148, 149]. Отже, наявність асимптомних порушень провідності у пацієнтів з ММ потребує детального моніторингу ЕКГ, особливо за наявності супутньої ІХС та в динаміці ХТ, задля вчасного виявлення їх прогресування та подальшого лікування.

Подовження QTс відповідно до критеріїв STCAE 5.0 під час первинного обстеження було зафіксовано у 4 (18%) пацієнтів з ММ та супутньою ІХС. Отримані нами результати співпадають із даними P. Kim et al. [150, 151], які свідчать про подовження QTс у 15,7 % пацієнтів онкологічного профілю у порівнянні зі здоровими особами. Важливо, що у онкологічних пацієнтів, які лікувались стаціонарно, QTс був довший за QTс у амбулаторних хворих. Це насамперед, пов'язано з лікуванням ускладнень основного захворювання або побічних ефектів специфічного лікування.

Найбільш поширеними не хіміотерапевтичними препаратами, що пов'язані з подовженням QTс, є антиеметики, антимікробні засоби, знеболюючі. Отже, наявність вихідного подовження QTс у хворих на ММ та супутньою ІХС, ще до початку ХТ, потребує ретельного подальшого моніторингу протягом ХТ та має супроводжуватись корекцією супровідної терапії з використанням препаратів з менш вираженим проаритмогенним ефектом [151].

Перед початком специфічного лікування ЧСС у пацієнтів I та III груп зростала у 1,2 раза ($p=0,0001$) та у 1,1 раза ($p=0,008$) порівняно з показниками практично здорових осіб. Отримані дані співпали з результатами дослідження [145], якому встановлено, що підвищення ЧСС у спокої пов'язане з вищим рівнем смертності у пацієнтів онкологічного профілю, особливо при ЧСС вище за 80 уд/хв. Підвищення значень ЧСС на 10-12 уд/хв збільшує показник смертності на 13% [152]. Одночасно підвищення ЧСС у онкологічних пацієнтів до початку хіміотерапії асоціювалось з підвищенням маркерів ураження серцево-судинної системи, що може бути першими ознаками дисфункції міокарда. Зміни ЧСС, які виникають на фоні прогресії ММ мають мультифакторіальний характер та можуть бути викликані метапластичною анемією, дизбалансом автономної нервової системи з переважанням активації симпатичної ланки, розвитком інфекційних ускладень на тлі зниження імунної відповіді, наявністю гіперкальціємії [153].

Отже, хворі на ММ з ЧСС вище за 100 уд/хв та хворі з фібриляцією передсердь відносяться до категорії високого кардіологічного ризику, особливо за наявності супутньої ІХС та під час застосування потенційно кардіотоксичних хіміотерапевтичних препаратів. Моніторування ЧСС спокою у пацієнтів з ММ та вплив на зворотні причини його підвищення може знизити ризик розвитку ураження серця під час проведення специфічного лікування.

Тривалість інтервалів PQ та QT у пацієнтів I-III груп достовірно не відрізнялась від групи контролю ($p>0,05$). Дані щодо подовження інтервалу PQ до 200 мс у пацієнтів онкологічного профілю є обмеженими та потребують подальшого вивчення. Проте, за даними більшості досліджень [150, 151] пацієнти онкологічного профілю мають подовження QTc. Нами були зафіксовані лише поодинокі випадки подовження QTc за критеріями STCAE 5.0, без достовірної різниці у групах порівняння, що ймовірно зумовлено невеликим розміром вибірки пацієнтів. Слід зазначити, що навіть поодинокі випадки подовження QTc потребують ретельного моніторування, зважаючи на

підвищений ризик розвитку фатальної аритмії по типу «torsades de pointes» [150, 154].

Прогресія ММ у пацієнтів I-III груп супроводжувалась зростанням кількості НШЕ у 1,9 ($p=0,06$), у 2,9 ($p=0,005$) та у 1,7 рази ($p=0,03$) відповідно порівняно з практично здоровими особами, без достовірної різниці у групах порівняння ($p>0,05$). Отримані дані узгоджуються з результатами інших дослідників [144], які демонструють, що за даними стандартної ЕКГ НШЕ реєструються у 6,3% хворих з ММ та займають друге місце за частотою реєстрації, поступаючись лише порушенням ритму синусового походження. Проте, дослідження з використанням детекції НШЕ за допомогою довготривалого ЕКГ-моніторингу у пацієнтів онкогематологічного профілю є обмеженими. Слід зазначити, що за даними досліджень К. Sakaki et al. [155], підвищення кількості НШЕ на підставі 24-годинного ЕКГ моніторингу є фактором ризику розвитку фібриляції передсердь.

Одночасно, у пацієнтів I-III груп зростає тягар ШЕ у 2,2 рази ($p=0,009$), у 3,8 рази ($p<0,0001$) та у 3,7 рази ($p<0,0001$) відповідно порівняно з групою контролю. При чому, у хворих на ММ з супутньою ІХС тягар ШЕ збільшувався у 1,7 рази ($p<0,05$) при порівнянні з показниками I групи без супутніх захворювань ССС. Отримані результати співпали з даними інших дослідників [136, 156], які фіксують збільшення частоти реєстрації ШЕ та нестійких пароксизмів шлуночкової тахікардії у пацієнтів онкологічного профілю.

Нами вперше використаний тягар ШЕ, як маркер цитостатик-індукованої кардіотоксичності, у хворих на ММ із супутньою ІХС на фоні накопичення кумулятивної дози бортезомібу $20,8 \text{ мг/м}^2$. Наявність шлуночкових порушень ритму суттєво підвищує показники смертності незалежно від локалізації онкологічного процесу, стадії захворювання та впливу ХТ. Описаний випадок маніфестації ММ у вигляді амілоїдозу серця, що був представлений зростанням тягара ШЕ [157]. Отже, порушення ритму, в першу чергу, шлуночкового генезу можуть бути важливим прогностичним фактором виживаності пацієнтів з ММ,

що потребують ретельного моніторингу та профілактики під час застосування потенційно кардіотоксичних схем ХТ, особливо у пацієнтів з ММ та супутньою ІХС.

Нами було проведено визначення показників аргінін/цитрулінового циклу у пацієнтів з прогресією ММ. При первинному обстеженні у пацієнтів I-III груп вміст L-аргініну в сироватці крові знижувався у 2 рази ($p < 0,0001$), у 2,3 рази ($p < 0,0001$) та у 2,6 рази ($p < 0,0001$) відповідно порівняно з практично здоровими, без достовірної різниці у групах порівняння ($p > 0,05$). Отримані нами дані співпали з результатами інших дослідників [101, 138, 158], які засвідчують зниження рівня аргініну у пацієнтів онкогематологічного профілю, що насамперед пов'язано з підвищенням активності аргінази, викликаній основним захворюванням. Важливо, що зниження рівня L-аргініну може викликати резистентність ММ до ХТ за рахунок зниження ефективності інгібіторів протеасом [75].

Одночасно, у пацієнтів I-III груп активність аргінази в сироватці крові зростала у 2,6 рази ($p < 0,0001$), у 2,8 рази ($p < 0,0001$) та у 2,9 рази ($p < 0,0001$) відповідно порівняно з практично здоровими, без достовірної різниці в групах порівняння ($p > 0,05$). Отримані нами результати співпадають з даними інших дослідників [138, 159, 160], що засвідчують підвищення активності аргінази на тлі онкопатології. Слід зазначити, що аргіназа може конкурувати з ендотеліальною NO-синтазою за L-аргінін, що призводить до зниження продукції NO. Зменшення концентрації NO, в свою чергу, лежить в основі ендотеліальної дисфункції, що набуває особливого значення у хворих на ММ з супутньою ІХС та може створювати передумови до цитостатик-індукованих кардіотоксичних реакцій протягом ХТ. Одночасно, існують дослідження [137], які свідчать про підвищення рівня L-аргініну у пацієнтів з ІХС, що пояснюється як протективний, компенсаторний механізм у відповідь на дисфункцію ендотелію. Зважаючи на патогенетичні особливості прогресії ММ,

вищеописаний компенсаторний механізм може бути нівельований за рахунок утилізації L-аргініну за участю аргінази.

Під час первинного обстеження у пацієнтів з ММ вміст сироваткового цитруліну зростав у 3,1 раза ($p < 0,0001$), у 5,1 ($p < 0,0001$) та у 5,6 раза ($p < 0,0001$) порівняно з практично здоровими. У пацієнтів II та III груп вміст цитруліну в сироватці крові збільшувався у 1,7 раза ($p < 0,0001$) та у 1,9 раза ($p < 0,0001$) порівняно з пацієнтами I групи, без достовірної різниці між собою. Отримані нами результати співпадають з даними інших дослідників [138], що фіксують зростання вмісту цитруліну в сироватці крові на фоні розгорнутої клінічної картини онкогематологічної патології, в тому числі й ММ. Одночасно, зростання рівня цитруліну зафіксоване й у пацієнтів з ІХС [137].

Нами було проведене визначення показників прооксидантно-антиоксиданного статусу у пацієнтів з прогресією ММ. Під час первинного обстеження у пацієнтів I-III груп концентрація ТБК-реактантів у сироватці крові зростала у 1,9 раза, у 2,4 раза та у 2,4 раза ($p < 0,0001$) відповідно порівняно з групою контролю. Важливо, що у пацієнтів II та III груп концентрація ТБК-реактантів зростала у 1,3 раза ($p < 0,0001$) порівняно з хворими на ММ без супутніх захворювань ССС. Отримані нами дані співпадають з результатами інших дослідників [138, 158, 161, 162], що засвідчують порушення прооксидантно-антиоксидантного статусу у бік надлишкової прооксидації, як у хворих з розгорнутою клінічною картиною онкогематологічних захворювань, так і у пацієнтів з ІХС.

За даними нашого дослідження, у пацієнтів I групи активність каталази достовірно не відрізнялась від практично здорових осіб ($p = 0,34$) тоді, як у пацієнтів II та III груп знижувалась у 1,3 раза та 1,2 раза ($p < 0,0001$) порівняно з контролем. Отримані нами дані частково тотожні результатам інших досліджень [161, 163, 164], що фіксують зниження активності систем антиоксидантного захисту у пацієнтів з ІХС. Проте, більшість досліджень вказують на зниження активності антиоксидантного захисту, в тому числі й каталази на фоні

вираженого оксидативного стресу, викликаного маніфестацією онкопатології [62, 165-169].

Таким чином, прогресія ММ супроводжувалась розвитком мультисистемних уражень, викликаних як інфільтрацією кісткового мозку пухлинними клітинами, так і особливостями патогенезу ММ. Нами зареєстровані ураження кісткового мозку, нирок, серця, вагомими механізмами розвитку яких були розвиток оксидативного стресу та порушення аргінін/цитрулінового циклу, що співпадає з результатами інших дослідників [19, 34, 62, 138, 139, 158, 170].

Проведення програмної ХТ супроводжувалось тенденцією до покращення показників загального аналізу крові за рахунок зменшення пулу пухлинних клітин. Зниження вмісту гемоглобіну у I групі виявлено у 14 (70%) пацієнтів (95% проти 70% $X^2(1, N=20) = 3,2; p=0,074$), у II групі у 13 (58,5%) хворих (81% проти 58,5% $X^2(1, N=22) = 3,2; p=0,074$) та у III групі у 12 (70,8%) пацієнтів (82,6% проти 70,8% $X^2(1, N=17) = 0,5; p=0,48$). Таким чином, саме проведення ХТ сприяло зменшенню частоти виникнення анемії незалежно від наявності супутньої ІХС чи додавання до складу супровідної терапії пацієнтів з ММ та супутньою ІХС комбінації L-аргінін/L-карнітин ($p>0,05$). Описані вище зміни були підтверджені зростанням вмісту гемоглобіну у пацієнтів I-III груп у 1,07 раза ($p_4<0,0001$), у 1,24 раза ($p_5<0,0001$) та у 1,2 раза ($p=0,04$) відповідно порівняно з первинним обстеженням, без достовірної різниці у групах порівняння ($p>0,05$). Отримані нами дані співпадають з результатами інших дослідників [171-173], що засвідчують зниження поширеності анемії у пацієнтів з ММ на фоні ХТ, за рахунок зниження об'єму пухлинних клітин в кістковому мозку та рівня прозапальних цитокінів у мікрооточенні еритроїдного паростка.

Після чотирьох курсів ХТ у хворих на ММ зменшилась частота реєстрації гіперпротеїнемії: підвищення вмісту загального білка виявлено у 2 (10%) пацієнтів I групи (35% проти 10% $X^2(1, N=20) = 3,2; p=0,07$) та у 2 (11,8%) хворих III групи (70,8% проти 11,8% $X^2(1, N=17) = 10; p<0,01$), у пацієнтів II

групи випадків гіперпротеїнемії не було зареєстровано. Одночасно зареєстровано зниження вмісту загального білка у хворих I-III груп у 1,2 раза ($p < 0,05$), у 1,1 раза ($p < 0,05$) та у 1,5 раза ($p < 0,05$) відповідно порівняно з первинним обстеженням до лікування, без достовірної різниці при порівнянні показників I та II, II та III груп ($p > 0,05$). Проте, вміст загального білка у пацієнтів III групи знижувався у 1,1 раза ($p = 0,04$) порівняно з показниками I групи. Отримані нами дані співпали з результатами дослідників [138, 158], що засвідчують зниження вмісту загального білка за рахунок цитостатик-індукованого пригнічення продукції моноклонального парапротеїну патологічними плазмочитами.

Після чотирьох курсів ХТ за різними режимами відносний ризик розвитку гіперкальціємії не відрізнявся у групах порівняння ($RR_{I=II} = 1,7$, 95% CI 0,64-2,8, $p > 0,05$; $RR_{I=III} = 1,1$, 95% CI 0,42-2,0, $p > 0,05$; $RR_{II=III} = 0,57$, 95% CI 0,1-1,5, $p > 0,05$). Вміст кальцію у сироватці крові у пацієнтів I-III груп достовірно не змінювався, як при порівнянні з первинним обстеженням, так і при порівнянні між групами ($p > 0,05$). Проте більшість дослідників відмічають зниження частоти реєстрації гіперкальціємії на тлі специфічного лікування за рахунок зменшення загальної кількості пухлинних клітин, а отже і зниження ступеню резорбції кісткової тканини та вираженості ниркової недостатності. Одночасно, нормалізація вмісту кальцію в сироватці крові може бути зумовлена відновленням метаболізму кісткової тканини завдяки включенню бісфосфонатів до супровідної терапії [174-177]. Отже, ризик розвитку гіперкальціємії у пацієнтів з супутньою ІХС не залежить ні від супутньої ІХС, ні від включення до супровідної терапії комплексу L-аргінін/L-карнітин, а насамперед залежить від ефективності специфічного лікування та включення до супровідної терапії бісфосфонатів.

За даними нашого дослідження, перед п'ятим курсом ХТ концентрація креатиніну у пацієнтів I групи не змінювалась порівняно з первинним обстеженням ($p > 0,05$). У пацієнтів II групи на фоні ХТ концентрація креатиніну

зростала у 1,3 раза ($p=0,002$), порівняно з показниками до ХТ тоді, як у хворих ІІІ групи, що додатково до стандартної терапії ММ та базисної терапії ІХС отримували комплекс L-аргінін/L-карнітин, концентрація креатиніну знижувалась у 1,03 раза ($p=0,04$) порівняно з первинним обстеженням, та у 1,2 раза ($p=0,03$) порівняно з ІІ групою, без достовірної різниці при порівнянні з показниками повторного обстеження І групи ($p>0,05$). Однак більшість дослідників [178, 179] відмічає зниження концентрації креатиніну у пацієнтів з ММ протягом ХТ, що є результатом зменшення кількості патологічних плазмоцитів, а отже і пригнічення синтезу нефротоксичних моноклональних імуноглобулінів. Отримані нами дані співпали з результатами інших дослідників [180], які фіксують, що у пацієнтів з ураженням нирок додавання до супровідної терапії L-карнітину мало нефропротективний ефект за рахунок зниження концентрації РФК, покращення енергетичного метаболізму нефронів та відновлення функцій мітохондрій. Одночасно, застосування L-карнітину знижувало кількість кардіо-васкулярних ускладнень, викликаних порушенням функції нирок.

Існують експериментальні дані, що засвідчують нефропротективний ефект L-аргініну, який реалізується шляхом підвищення концентрації NO в тканинах нирки, в тому числі, й під час цитостатик-індукованих уражень нирок [181]. Отже, додавання до супровідної терапії комбінації L-аргінін/L-карнітин у пацієнтів з ММ та супутньою ІХС має нефропротективний ефект та може опосередковано покращити функціональний стан ССС.

Проведення ХТ супроводжувалось тенденцією до зниження реєстрації порушень ритму, за даними стандартної ЕКГ, у пацієнтів з ММ без супутньої ІХС. У хворих І групи під час повторного обстеження порушення ритму виявлені у 2 (10%) хворих (25% проти 10% Х2 (1, N=20) = 1,3; $p=0,25$). Отримані дані пов'язані зі зменшенням кількості синусових порушень ритму, ймовірно, на фоні відновлення червоного паростка крові. Одночасно, частота реєстрації порушень ритму у пацієнтів ІІ-ІІІ груп достовірно не відрізнялась від

первинного обстеження (27% проти 18% $\chi^2(1, N=22) = 0,5; p=0,48$; 29,5% проти 29,5%). Слід зазначити, що у пацієнтів з ММ та супутньою ІХС частіше реєструвались поєднані порушення ритму. Отже, за даними стандартної ЕКГ, саме наявність супутньої ІХС впливала на частоту реєстрації порушень ритму у хворих на ММ незалежно від включення комплексу L-аргінін/L-карнітин до складу супровідної терапії в динаміці ХТ.

Перед п'ятим курсом ХТ порушення провідності частіше реєструвались у пацієнтів з ММ та супутньою ІХС (67,5% проти 45% $\chi^2_{II-I}(1, N=42) = 1,7; p=0,21$; 47,2% проти 45% $\chi^2_{III-I}(1, N=37) = 1,3; p=0,51$), без достовірної різниці при порівнянні з первинним обстеженням ($p>0,05$). При чому переважна більшість порушень провідності у пацієнтів II та III груп була представлена саме порушеннями внутрішньошлуночкової провідності 12/14 (85,7%) та 6/8 (66,7%) відповідно. Отже, за даними нашого дослідження, саме наявність супутньої ІХС у пацієнтів з ММ впливала на частоту реєстрації порушень провідності. Отримані дані співпали з результатами досліджень [182, 183], що фіксують прямопропорційну залежність між наявністю кардіологічних факторів ризику та поширеністю порушень провідності. Одночасно, наявність саме внутрішньошлуночкових порушень провідності асоціюється підвищенням ризику виникнення раптової серцевої смерті у даної категорії пацієнтів. Таким чином, моніторування показників внутрішлуночкової провідності, за даними стандартної ЕКГ, має особливе значення у хворих на ММ з супутньою ІХС.

У пацієнтів III групи, що отримували додатково до супровідної терапії комплекс L-аргінін/L-карнітин, спостерігалась тенденція до зменшення частоти виникнення подовження QTc порівняно з пацієнтами II групи (27,3% проти 5,9% $RR_{II-III}=1,7$ 95% CI 0,91-2,67, $p=0,11$). Одночасно, після чотирьох курсів ХТ у пацієнтів I та II груп QTc подовжувався у 1,08 раза та у 1,04 раза відповідно порівняно з первинним обстеженням ($p<0,02$), тоді як у пацієнтів III групи, що отримували комплекс L-аргінін/L-карнітин у якості супровідної терапії – достовірно не змінювався ($p>0,05$). Подовження QTc свідчить про

кардіотоксичний, проаритмогенний ефект кумулятивної дози ХТ. Одночасно застосування комплексу L-аргінін/L-карнітин мало кардіопротективний ефект у хворих на ММ з супутньою ІХС. Отримані дані співпали з результатами інших дослідників [184-186], що фіксують проаритмогенний вплив цитостатиків за рахунок подовження QTc та позитивний вплив L-аргініну на тривалість електричної систоли шлуночків.

Після чотирьох курсів ХТ у пацієнтів II та III групи, за даними ХМ ЕКГ, кількість НШЕ зростала у 1,7 раза та у 2 рази порівняно з показниками I групи ($p<0,05$), без достовірної різниці у групах порівняння ($p>0,05$), тоді, як у пацієнтів без супутньої ІХС достовірно не змінювалась ($p=0,09$). Отже, у пацієнтів з ММ та супутньою ІХС зареєстрований прояв цитостатик-індукованої кардіотоксичності у вигляді збільшення частоти реєстрації НШЕ.

Накопичення кумулятивної дози ХТ у хворих на ММ з супутньою ІХС мало кардіотоксичний ефект у вигляді зростання тягаря ШЕ. У пацієнтів II-III груп тягар ШЕ збільшувався у 1,5 раза та у 1,3 раза відповідно порівняно з первинним обстеженням ($p<0,05$) та у 2,2 раза та у 1,8 раза відповідно порівняно з показниками хворих на ММ без супутніх захворювань ССС ($p<0,05$). Одночасно, у пацієнтів з ММ та супутньою ІХС додавання до супровідної терапії комплексу L-аргінін/L-карнітин приводило до зниження тягаря ШЕ у 1,2 раза порівняно з хворими II групи, що не отримували корекції ($p<0,05$). В дослідженні щодо осіб старшого віку показано, що порушення ритму є одним з частих проявів цитостатик-індукованих токсичних ефектів, особливо у пацієнтів старшого віку.

Хіміотерапевтичні препарати можуть напряму впливати на електрофізіологічні властивості кардіоміоцитів. До такого типу кардіотоксичної дії належать імуномодуляторні препарати, а саме талідомід – препарат, що застосовується в схемах ХТ для лікування ММ. Слід зазначити, що цитостатик-індуковані аритмії можуть бути викликані опосередкованим ефектом хіміотерапевтичних засобів, що реалізується за рахунок потенціювання

оксидативного стресу, ішемії міокарда, стресу ендоплазматичного ретикулуму та стимуляції апоптозу. ІІ, що наразі є основними препаратами для лікування ММ мають саме опосередкований кардіотоксичний ефект. Отже, включення до супровідної терапії пацієнтів з ММ та супутньою ІХС комплексу L-аргінін/L-карнітин знижувало прояви цитостатик-індукованої кардіотоксичності у вигляді зменшення тягаря ШЕ, ймовірно, за рахунок зниження вираженості оксидативного стресу, насамперед, викликаного застосуванням інгібіторів протеасом [6, 58, 135, 136].

Отже, ХМ ЕКГ є більш чутливим методом для діагностики цитостатик-індукованої кардіотоксичності у вигляді порушень ритму порівняно з стандартною ЕКГ. Додавання до супровідної терапії комплексу L-аргінін/L-карнітин приводить до зменшення тягаря ШЕ, що має кардіопротективний ефект у пацієнтів з ММ та супутньою ІХС та потенційно профілактує виникнення шлуночкових аритмій більш високих градацій.

Проведення програмної ХТ у пацієнтів I-III груп призводило до змін аргінін/цитрулінового циклу. Вміст L-аргініну в сироватці крові у пацієнтів I-III груп зріс у 1,8 раза ($p < 0,0001$); у 1,6 раза ($p < 0,0001$) та у 1,7 раза ($p < 0,05$) відповідно порівняно з первинним обстеженням. Це насамперед, пов'язано зі зниженням активності аргіназно-опосередкованого шляху біотрансформації L-аргініну на фоні ХТ. Проте, у пацієнтів III групи, що додатково отримували комплекс L-аргінін/L-карнітин вміст L-аргініну в сироватці крові зростав у 1,1 раза ($p = 0,0001$) порівняно з II групою, що не отримували корекцію L-аргініном та L-карнітином, та знижувався у 1,2 раза ($p = 0,0009$) порівняно з пацієнтами з ММ без супутніх захворювань ССС. Отримані дані співпадають з результатами досліджень [100, 187, 188], які доводять, що додавання L-аргініну до стандартної терапії у пацієнтів з ІХС приводило до змін амінокислотного спектру крові, в тому числі у вигляді збільшення вмісту L-аргініну в сироватці крові, сприяючи покращенню синтезу NO. Важливо, що за результатами експериментальних

досліджень [189], додавання L-аргініну потенціює протипухлинний ефект хіміотерапевтичних засобів.

На фоні проведення ХТ у хворих I-III груп концентрація цитруліну в сироватці крові знижувалась у 1,4 раза ($p<0,0001$); 1,4 раза ($p=0,0002$) та у 1,3 раза ($p<0,05$) відповідно порівняно з первинним обстеженням. Одночасно, у пацієнтів III групи, які отримували додатково L-аргінін та L-карнітин, концентрація цитруліну в сироватці крові зростала у 1,3 раза ($p=0,007$) та у 2,1 раза ($p<0,0001$) порівняно з показниками II та I груп. Отримані дані узгоджувались з результатами інших досліджень [138, 158], що фіксують зниження вмісту цитруліну у пацієнтів з ММ на фоні проведення ХТ. Зростання вмісту цитруліну у пацієнтів III групи свідчить про активацію NOS-залежного метаболізму L- аргініну з утворенням NO на фоні антиоксидантної активності L-карнітину та корекції вмісту L-аргініну в сироватці крові.

Перед п'ятим курсом ХТ у пацієнтів I-III груп активність аргінази в сироватці крові знижувалась у 1,4 раза ($p<0,0001$), у 1,3 раза ($p<0,0001$) та у 1,3 раза ($p<0,0001$) відповідно порівняно з первинним обстеженням, без достовірної різниці між показниками у групах порівняння ($p>0,05$). Отримані дані співпали з результатами інших дослідників [102, 190], які фіксують зниження активності аргінази під дією ХТ за рахунок зменшення кількості патологічних плазмоцитів, що свідчить про високу ефективність бортезоміб-вмісних схем ХТ у хворих на ММ незалежно від наявності супутньої ІХС.

Включення комбінації L-аргінін/L-карнітин до супровідної терапії хворих на ММ з супутньою ІХС приводило до достовірного зниження концентрації ТБК-реактантів на фоні підвищення активності каталази в сироватці крові.

Перед п'ятим курсом ХТ у пацієнтів I-III груп концентрація ТБК-реактантів у сироватці крові знижувалась у 1,1 раза ($p<0,05$); у 1,2 раза ($p<0,05$) та у 1,4 раза ($p<0,05$) відповідно порівняно з первинним обстеженням. Одночасно, у пацієнтів III групи, які отримували корекцію комбінацією L- аргінін/L-карнітин, концентрація ТБК-реактантів зменшувалась у 1,1 раза

($p=0,006$) порівняно з II групою та достовірно не відрізнялась від показників хворих на ММ без супутніх захворювань ССС ($p=0,22$).

Після чотирьох курсів ХТ у пацієнтів I та III груп активність каталази в сироватці крові зростала у 1,1 раза ($p<0,05$) та у 1,4 раза ($p<0,001$) відповідно при порівнянні з первинним обстеженням, тоді, як у пацієнтів II групи – знижувалась у 1,3 раза ($p<0,001$) порівняно з показниками до ХТ. Одночасно у пацієнтів III групи активність каталази зростала у 1,8 раза ($p<0,001$) порівняно з показниками II групи, та достовірно не відрізнялась від показників I групи ($p=0,13$). Зниження вираженості оксидативного стресу, як одного з основних механізмів ураження серця у хворих з кардіологічною та онкологічною патологією, зменшує ризик розвитку цитостатик-індукованих кардіотоксичних реакцій та пов'язаних з цим обмежень використання сучасних схем ХТ, надаючи можливість застосовувати ефективні дози ХТ, що покращує виживаність хворих. Отримані нами результати узгоджуються з даними Saka et al. [103], згідно яких, додавання L-аргініну у пацієнтів з гемолітичною анемією приводило до зниження рівня оксидативного стресу за одночасного підвищення вмісту ферментативних систем антиоксидантного захисту, в тому числі й каталази. Одночасно додавання L-карнітину до базисної медикаментозної терапії у пацієнтів з ІХС приводило до зниження вираженості оксидативного стресу, маркерів запалення та посилення антиоксидантного захисту [106, 109].

Нами обґрунтований новий підхід до профілактики цитостатик-індукованої кардіотоксичності у пацієнтів з ММ та супутньою ІХС з включенням до лікувальних комплексів комбінації L-аргінін/L-карнітин в якості супровідної терапії на фоні протокового лікування хворих на ММ з супутньою ІХС задля профілактики цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів.

Таким чином, за результатами нашого дослідження, були визначені основні механізми розвитку, фактори ризику, лабораторні та інструментальні прояви уражень серця у хворих з ММ. Висвітлено, що прогресія ММ супроводжується змінами прооксидантно-антиоксидантного статусу у бік

переважання процесів пероксидації, а також вираженими порушеннями аргінін/цитрулінового циклу. Наявність супутньої ІХС суттєво підвищує ризик розвитку цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів у хворих на ММ у динаміці ХТ. Згідно з результатами нашого дослідження, основними патогенетичними механізмами ураження серця на тлі ХТ є потенціювання оксидативного стресу та пов'язані з ним порушення аргінін/цитрулінового циклу.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та нове вирішення наукової задачі, що виражається у підвищенні ефективності профілактики цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця шляхом вивчення патогенетичних механізмів її розвитку, оптимізації діагностики та розробки сучасної фармакологічної корекції.

1. У 95% хворих на множинну мієлому та у 81% хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця розвивається метапластична анемія, проте анемія III ступеня в 5,2 рази ($p < 0,05$) переважала у хворих за умов коморбідності.

2. порушення ритму серця, за даними ЕКГ, зареєстровані у 25% пацієнтів на множинну мієлому і у 27% хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця. Частота серцевих скорочень у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця була в 1,2 рази ($p < 0,05$) нижче за одночасного зростання тягара шлуночкових екстрасистол у 1,7 рази ($p < 0,05$) порівняно з хворими на множинну мієлому.

3. порушення прооксидантно-антиоксидантного статусу у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця характеризувались зростанням концентрації ТБК-реактивних у сироватці крові у 1,3 рази ($p < 0,0001$) за одночасного зменшення активності каталази в сироватці крові у 1,4 рази ($p < 0,0001$), що асоціювалось з порушеннями аргінін/цитрулінового циклу у вигляді підвищення вмісту цитруліну в сироватці крові у 1,7 рази ($p < 0,0001$) порівняно з хворими на множинну мієлому.

4. Цитостатик-індукована кардіотоксичність у пацієнтів з множинною мієломою та супутньою ішемічною хворобою серця на фоні накопичення кумулятивної дози бортезомібу 20,8 мг/м², за даними стандартної ЕКГ, характеризувалась подовженням інтервалу QTc у 1,04 рази ($p < 0,05$) порівняно з первинним обстеженням, а за даними холтерівського моніторингу ЕКГ –

зростанням загальної кількості надшлуночкових екстрасистол у 1,7 рази ($p < 0,05$), та тягаря шлуночкових екстрасистол – у 2,2 рази ($p < 0,0001$) порівняно з хворими на множинну мієлому без супутніх захворювань серцево-судинної системи. Кумуляція бортезомібу ($20,8 \text{ мг/м}^2$) призводила до підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові в 1,3 рази ($p < 0,05$) порівняно з до лікування, що слугує потенціюючим чинником бортезоміб-індукованої кардіотоксичності.

5. Накопичення кумулятивної дози бортезомібу $20,8 \text{ мг/м}^2$ у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця поглиблювало порушення прооксидантно-антиоксидантного статусу, які характеризувались зниженням активності каталази у 1,9 рази ($p < 0,0001$) та супроводжувалось більш вираженими порушеннями аргінін/цитрулінового циклу (зниження вмісту L- аргініну у 1,3 рази ($p < 0,0001$) та зростанням вмісту цитруліну у 1,6 рази ($p < 0,0001$)) порівняно з хворими на множинну мієлому без супутніх захворювань серцево-судинної системи.

6. Застосування комбінації L-аргінін/L-карнітин на фоні хіміотерапії у хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця дозволяє попередити прояви цитостатик-індукованого подовження інтервалу QTc (тривалість інтервалу QTc достовірно не змінювалась в динаміці ХТ ($p > 0,05$)) та знижує тягар шлуночкових екстрасистол у 1,2 рази ($p < 0,05$) порівняно з хворими без профілактичного введення L-аргінін/L-карнітину.

7. Включення комбінації L-аргінін/L-карнітин до супровідної терапії хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця приводило до пригнічення проявів оксидативного стресу (зменшення концентрації ТБК-реактивних у сироватці крові у 1,1 рази ($p < 0,05$)) за одночасного відновлення антиоксидантної системи (зростання активності каталази у 1,8 рази ($p < 0,0001$)) порівняно з хворими, які не отримували L- аргінін/L-карнітин в якості профілактики. L-аргініну/L-карнітин викликає зростання вмісту L-аргініну в сироватці крові у 1,1 рази ($p < 0,05$) та цитруліну у

1,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з хворими без профілактичного введення препарату, що свідчить про активацію NOS-залежного метаболізму L-аргініну з утворенням NO та підтверджується прямим кореляційним зв'язком між рівнем цитруліну та активністю каталази ($r_s = +0,49$; $p = 0,04$ за Спірменом).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою своєчасної діагностики бортезоміб-індукованої кардіотоксичності у пацієнтів з множинною мієломою та супутньою ішемічною хворобою серця доцільно використовувати холтерівське моніторування ЕКГ з підрахунком тягаря шлуночкових екстрасистол (перед початком курсу хіміотерапії та перед проведенням 5-го курсу хіміотерапії) у доповнення до стандартної ЕКГ.

2. Хворим з множинною мієломою та супутньою ішемічною хворобою серця з метою профілактики цитостатик-індукованої кардіотоксичності рекомендовано включати в якості супровідної терапії введення L- аргінін/L- карнітину у дозах 420 мг/200 мг внутрішньовенно крапельно (зі швидкістю 10 крапель за хв у перші 10 хв, потім до 30 крапель за хв) у дні введення бортезомібу (1-й, 4-й, 8-й, 11-й).

Список використаних джерел

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. . 2020;95(5):548-567. doi: 10.1002/ajh.25791.
3. Hemminki K, Försti A, Houlston R, Sud A. Epidemiology, genetics and treatment of multiple myeloma and precursor diseases. *Int J Cancer*. 2021;149(12):1980-1996. doi: 10.1002/ijc.33762
4. Desai K, Iqbal S, Rather M, Thirumaran R. Has the survival in patients with multiple myeloma changed with the advent of latest treatments?. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):6655. doi: 10.1182/blood-2023-190103
5. Gulla A, Anderson KC. Multiple myeloma: the (r)evolution of current therapy and a glance into future. *Haematologica*. 2020;105(10):2358-2367. doi: 10.3324/haematol.2020.247015
6. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 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). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244
7. Morelli MB, Bongiovanni C, Da Pra S, Miano C, Sacchi F, Lauriola M, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: molecular mechanisms and strategies for cardioprotection. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:847012. doi: 10.3389/fcvm.2022.847012
8. Vargas-Serafin C, Acosta-Medina AA, Ordonez-Gonzalez I, Martinez-Banos D, Bourslon C. Impact of socioeconomic characteristics and comorbidities on therapy initiation and outcomes of newly diagnosed multiple myeloma: real-world data from a

resource-constrained setting. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21(3):182-7. doi: 10.1016/j.clml.2020.11.020

9. Kysenius K, Anttalainen A, Toppila I, Miettinen T, Lassenius M, Lievonen J, et al. Comorbidities and survival of multiple myeloma patients diagnosed in Finland between 2000 and 2021. *Ann Hematol.* 2024;103(8):2931-2943.

doi: 10.1007/s00277-024-05865-y

10. El-Cheikh J, Moukalled N, Malard F, Bazarbachi A, Mohty M. Cardiac toxicities in multiple myeloma: an updated and a deeper look into the effect of different medications and novel therapies. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):83.

doi: 10.1038/s41408-023-00849-z

11. Georgiopoulos G, Makris N, Laina A, Theodorakakou F, Briasoulis A, Trougakos Ioannis P, et al. Cardiovascular toxicity of proteasome inhibitors: underlying mechanisms and management strategies. *JACC: CardioOncol.* 2023;5(1):1-21. doi: 10.1016/j.jacc.2022.12.005

12. Wu P, Oren O, Gertz MA, Yang EH. Proteasome inhibitor-related cardiotoxicity: mechanisms, diagnosis, and management. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(7):66. doi: 10.1007/s11912-020-00931-w

13. Martinez-Sanchez J, Palomo M, Torramade-Moix S, Moreno-Castaño AB, Rovira M, Gutiérrez-García G, et al. The induction strategies administered in the treatment of multiple myeloma exhibit a deleterious effect on the endothelium. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(12):2270-2278. doi: 10.1038/s41409-020-0947-9

14. Usui Y, Ito H, Koyanagi Y, Shibata A, Matsuda T, Katanoda K, et al. Changing trend in mortality rate of multiple myeloma after introduction of novel agents: a population-based study. *Int J Cancer.* 2020;147(11):3102-3109. doi: 10.1002/ijc.33135

15. Chakraborty R, Majhail NS. Treatment and disease-related complications in multiple myeloma: implications for survivorship. *Am J Hematol.* 2020;95(6):672-690. doi: 10.1002/ajh.25764

16. Padala SA, Barsouk Ad, Barsouk Al, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, staging, and management of multiple myeloma. *Med Sci (Basel)*. 2021;9(1):3. doi: 10.3390/medsci9010003
17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492
18. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016. Bethesda MD: National Cancer Institute; 2019. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/
19. Fontes Oliveira M, Naaktgeboren WR, Hua A, Ghosh AK, Oakervee H, Hallam S, et al. Optimising cardiovascular care of patients with multiple myeloma. *Heart*. 2021;107(22):1774-1782. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318748
20. Bajwa F, O'Connor R, Ananthasubramaniam K. Epidemiology and clinical manifestations of cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2022;27(5):1471-1484. doi: 10.1007/s10741-021-10162-1
21. Baker KR. Light chain amyloidosis: epidemiology, staging, and prognostication. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2022;18(2):27-35. doi: 10.14797/mdcvj.1070
22. Wang J, Yang S, Liao P, Zeng L, Ling W, Wan L, et al. Incidence and effect of secondary cardiac amyloidosis on outcomes of patients with t(11;14) multiple myeloma. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:994384. doi: 10.3389/fcvm.2022.994384
23. Monica De G, Nicoletta F, Cristina B. Cardiac amyloidosis: the pathologist's point of view. *Vessel Plus*. 2022;6:57. doi: 10.20517/2574-1209.2022.05
24. Saito Y, Nakamura K, Ito H. Molecular mechanisms of cardiac amyloidosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(1):25. doi: 10.3390/ijms23010025
25. Liu M, Shao L, Yang Z, Wang Q, Wu B, Liu X, et al. Extracellular volume fraction based on cardiac magnetic resonance T1 mapping: an effective way to evaluate cardiac injury caused by cardiac amyloidosis in patients with multiple myeloma. *J Immunol Res*. 2022;2022:3094933. doi: 10.1155/2022/3094933

26. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554-1568. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072
27. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503-3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194
28. Gangopadhyay D, Roy M, Laha S, Nandi D, Sengupta R, Chattopadhyay A. Hyperviscosity syndrome revisited. *Ann Pediatr Cardiol*. 2022;15(3):284-290. doi: 10.4103/apc.apc_157_21
29. Debureaux PE, Harel S, Parquet N, Lemiale V, Siguret V, Goubeau L, et al. Prognosis of hyperviscosity syndrome in newly diagnosed multiple myeloma in modern-era therapy: a real-life study. *Front Immunol*. 2022;13:1069360. doi: 10.3389/fimmu.2022.1069360
30. Martins CP, Reigota R, Santos SD, Gonçalves DL, Ribeiro PM. Hyperviscosity syndrome: a rare presentation of IgG multiple myeloma. *Clin Case Rep Int*. 2021;5(1):1219. doi: 10.25107/2638-4558.1219
31. Yurtsever N, Binns TC, Hendrickson JE, Tormey CA, Lee ES. Therapeutic plasma exchange for hyperviscosity syndrome in IgA multiple myeloma. *Lab Med*. 2025;56(1):85-88/ doi: 10.1093/labmed/lmae054
32. Shin MA, Oh S, Kim MC, Sim DS, Hong YJ, Kim JH, et al. Time to presentation and mortality outcomes among patients with diabetes and acute myocardial infarction. *Korean J Intern Med*. 2024;39(1):110-122. doi: 10.3904/kjim.2023.307
33. Bao L, Wang Y, Lu M, Chu B, Shi L, Gao S, et al. Hypercalcemia caused by humoral effects and bone damage indicate poor outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Cancer Med*. 2020;9(23):8962-8969. doi: 10.1002/cam4.3594

34. Karim KJ, Hassan AM, Getta HA, Khoshnaw NSH, Jalal SD, Mohammed AM, et al. Frequency and prognostic significance of hypercalcemia in patients with multiple myeloma. *Med J Babylon*. 2020;17(4):327-331. doi: 10.4103/MJBL.MJBL_54_20
35. Cheng J, Zhang W, Zhao Y, Li X, Lv R, Li H, et al. Association of serum calcium levels with renal impairment and all-cause death in Chinese patients with newly diagnosed multiple myeloma: a cross-sectional, longitudinal study. *Nutr Metab (Lond)* 2021;18(1):19. doi: 10.1186/s12986-020-00525-0
36. Asonitis N, Angelousi A, Zafeiris C, Lambrou GI, Dontas I, Kassi E. Diagnosis, pathophysiology and management of hypercalcemia in malignancy: a review of the literature. *Horm Metab Res*. 2019;51(12):770-778. doi: 10.1055/a-1049-0647
37. Hanna RM, Ahdoot RS, Kalantar-Zadeh K, Ghobry L, Kurtz I. Calcium transport in the kidney and disease processes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:762130. doi: 10.3389/fendo.2021.762130
38. Zoccali C, Mallamaci F, Halimi J-M, Rossignol P, Sarafidis P, De Caterina R, et al. From cardiorenal syndrome to chronic cardiovascular and kidney disorder: a conceptual transition. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024;19(6):813-820. doi: 10.2215/CJN.0000000000000361
39. Raina R, Nair N, Chakraborty R, Nemer L, Dasgupta R, Varian K. An update on the pathophysiology and treatment of cardiorenal syndrome. *Cardiol Res*. 2020;11(2):76-88. doi: 10.14740/cr955
40. Ricci Z, Romagnoli S, Ronco C. Cardiorenal syndrome. *Crit Care Clin*. 2021;37(2):335-347. doi: 10.1016/j.ccc.2020.11.003
41. Banaszkiewicz M, Małyszko J, Vesole DH, Woziwodzka K, Jurczyszyn A, Żórawski M, et al. New biomarkers of ferric management in multiple myeloma and kidney disease-associated anemia. *J Clin Med*. 2019;8(11):1828. doi:10.3390/jcm8111828
42. Mitchell JD, Laurie M, Xia Q, Dreyfus B, Jain N, Jain A, et al. Risk profiles and incidence of cardiovascular events across different cancer types. *ESMO Open*. 2023;8(6):101830. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101830

43. Lange SA, Schliemann C, Engelbertz C, Feld J, Makowski L, Gerß J, et al. Survival of patients with acute coronary syndrome and hematologic malignancies-a real-world analysis. *Cancers (Basel)*. 2023;15(20):4966. doi: 10.3390/cancers15204966
44. Huang B, Song BL, Xu C. Cholesterol metabolism in cancer: mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Metab*. 2020;2(2):132-141. doi: 10.1038/s42255-020-0174-0
45. Xiao M, Xu J, Wang W, Zhang B, Liu J, Li J, et al. Functional significance of cholesterol metabolism in cancer: from threat to treatment. *Exp Mol Med*. 2023;55(9):1982-1995. doi: 10.1038/s12276-023-01079-w
46. Barbalata CI, Tefas LR, Achim M, Tomuta I, Porfire AS. Statins in risk-reduction and treatment of cancer. *World J Clin Oncol*. 2020;11(8):573-588. doi: 10.5306/wjco.v11.i8.573
47. Shimazu Y, Mizuno S, Fuchida S-i, Suzuki K, Tsukada N, Hanagaishi A, et al. Improved survival of multiple myeloma patients treated with autologous transplantation in the modern era of new medicine. *Cancer Sci*. 2021;112(12):5034-5045. doi: 10.1111/cas.15163
48. Nagy A, Börzsei D, Hoffmann A, Török S, Veszelka M, Almási N, et al. A comprehensive overview on chemotherapy-induced cardiotoxicity: insights into the underlying inflammatory and oxidative mechanisms. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2024.Advance online publication. doi: 10.1007/s10557-024-07574-0
49. Nielson CM, Bylsma LC, Fryzek JP, Saad HA, Crawford J. Relative dose intensity of chemotherapy and survival in patients with advanced stage solid tumor cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2021;26(9):e1609-e1618. doi: 10.1002/onco.13822
50. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575

51. Macedo AVS, de Carvalho e Silva CMPD, Pellegrino LB, Marcatti PTF. Vascular toxicity and cardiotoxicity of cancer treatment. In: Zerati AE, Nishinari K, Wolosker N, editors. *Vascular Surgery in Oncology*. Cham: Springer; 2022: 409-418. doi: 10.1007/978-3-030-97687-3_12

52. Barachini S, Ghelardoni S, Varga ZV, Mehanna RA, Montt-Guevara MM, Ferdinandy P, et al. Antineoplastic drugs inducing cardiac and vascular toxicity – an update. *Vascul Pharmacol*. 2023;153:107223. doi: 10.1016/j.vph.2023.107223

53. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(8):503-522. doi: 10.1038/s41569-020-0347-2

54. Tini G, Tocci G, Battistoni A, Sarocchi M, Pietrantonì C, Russo D, et al. Role of arterial hypertension and hypertension-mediated organ damage in cardiotoxicity of anticancer therapies. *Curr Heart Fail Rep*. 2023;20(1):56-62. doi: 10.1007/s11897-023-00590-5

55. Cohen JB, Brown NJ, Brown S-A, Dent S, van Dorst DCH, Herrmann SM, et al. Cancer therapy–related hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2023;80(3):e46-e57. doi: 10.1161/HYP.0000000000000224

56. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178

57. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the

Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262

58. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(8):474-502. doi: 10.1038/s41569-020-0348-1

59. Campana C, Dariolli R, Boutjdir M, Sobie EA. Inflammation as a risk factor in cardiotoxicity: an important consideration for screening during drug development. *Front Pharmacol*. 2021;12:598549. doi: 10.3389/fphar.2021.598549

60. Jefferies JL, Mazur WM, Howell CR, Plana JC, Ness KK, Li Z, et al. Cardiac remodeling after anthracycline and radiotherapy exposure in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude lifetime cohort study. *Cancer*. 2021;127(24):4646-4655. doi: 10.1002/cncr.33860

61. Panpan T, Yuchen D, Xianyong S, Meng L, Ruijuan H, Ranran D, et al. Cardiac remodelling following cancer therapy: a review. *Cardiovasc Toxicol*. 2022;22(9):771-786. doi: 10.1007/s12012-022-09762-6

62. Kul AN, Ozturk Kurt B. Multiple myeloma from the perspective of pro- and anti-oxidative parameters: potential for diagnostic and/or follow-up purposes?. *J Pers Med*. 2024;14(3):221. doi: 10.3390/jpm14030221

63. Fabiani I, Aimo A, Grigoratos C, Castiglione V, Gentile F, Saccaro LF, et al. Oxidative stress and inflammation: determinants of anthracycline cardiotoxicity and possible therapeutic targets. *Heart Fail Rev*. 2021;26(4):881-890. doi: 10.1007/s10741-020-10063-9

64. Demirci-Çekiç S, Özkan G, Avan AN, Uzunboy S, Çapanoğlu E, Apak R. Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense. *J Pharm Biomed Anal*. 2022;209:114477. doi: 10.1016/j.jpba.2021.114477

65. Xiong S, Chng W-J, Zhou J. Crosstalk between endoplasmic reticulum stress and oxidative stress: a dynamic duo in multiple myeloma. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(8):3883-3906. doi: 10.1007/s00018-021-03756-3

66. Jelic MD, Mandic AD, Maricic SM, Srdjenovic BU. Oxidative stress and its role in cancer. *J Cancer Res Ther*. 2021;17(1):22-28. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_862_16

67. Nakamura H, Takada K. Reactive oxygen species in cancer: current findings and future directions. *Cancer Sci.* 2021;112(10):3945-3952. doi: 10.1111/cas.15068
68. Perillo B, Di Donato M, Pezone A, Di Zazzo E, Giovannelli P, Galasso G, et al. ROS in cancer therapy: the bright side of the moon. *Exp Mol Med.* 2020;52(2):192-203. doi: 10.1038/s12276-020-0384-2
69. Скрипник РІ, Маслова ГС. L-орнітин- L-аспаратат у профілактиці хіміотерапевтично-індукованого мукозиту у хворих на множинну мієлому. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(2.1):78-82. doi: 10.31718/2077-1096.23.2.1.78
70. Sharifi-Rad M, Anil Kumar NV, Zucca P, Varoni EM, Dini L, Panzarini E, et al. Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Front Physiol.* 2020;11:694. doi: 10.3389/fphys.2020.00694
71. Juan CA, Pérez de la Lastra JM, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4642. doi: 10.3390/ijms22094642
72. Carmo de Carvalho e Martins Md, da Silva Santos Oliveira AS, da Silva LAA, Primo MGS, de Carvalho Lira VB. Biological indicators of oxidative stress [malondialdehyde, catalase, glutathione peroxidase, and superoxide dismutase] and their application in nutrition. In: Patel VB, Preedy VR editors. *Biomarkers in Nutrition. In: Biomarkers in disease: methods, discoveries and applications.* Cham: Springer; 2022:833-56. doi:10.1007/978-3-031-07389-2_49
73. Sarıkaya E, Doğan S. Glutathione peroxidase in health and diseases. Glutathione system and oxidative stress in health and disease. London: IntechOpen; 2020: 1-15. doi: 10.5772/intechopen.91009
74. Saavedra-García P, Martini F, Auner HW. Proteasome inhibition in multiple myeloma: lessons for other cancers. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2020;318(3):451-462. doi: 10.1152/ajpcell.00286.2019

75. Trudu M, Oliva L, Orfanelli U, Romano A, Di Raimondo F, Sanvito F, et al. Preclinical evidence of a direct pro-survival role of arginine deprivation in multiple myeloma. *Front Oncol.* 2022;12:968208. doi: 10.3389/fonc.2022.968208
76. Grzywa TM, Sosnowska A, Matryba P, Rydzynska Z, Jasinski M, Nowis D, et al. Myeloid cell-derived arginase in cancer immune response. *Front Immunol.* 2020;11:938. doi: 10.3389/fimmu.2020.00938
77. Pérez-Torres I, Manzano-Pech L, Rubio-Ruíz ME, Soto ME, Guarner-Lans V. Nitrosative stress and its association with cardiometabolic disorders. *Molecules.* 2020;25(11):2555. doi: 10.3390/molecules25112555
78. Król M, Kepinska M. Human nitric oxide synthase—its functions, polymorphisms, and inhibitors in the context of inflammation, diabetes and cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(1):56. doi: 10.3390/ijms22010056
79. Skrypnyk IM, Maslova GS, Skrypnyk RI, Gopko OF, Lymanets TV. Arginine/citrulline cycle changes in diet-induced rat model of non-alcoholic fatty liver disease. *Wiad Lek.* 2020;73(6):1087-1092. doi: 10.36740/WLek202006101
80. Wang H, Wang L, Xie Z, Zhou S, Li Y, Zhou Y, et al. Nitric oxide (NO) and NO synthases (NOS)-based targeted therapy for colon cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(7):1881. doi: 10.3390/cancers12071881
81. Gantner BN, LaFond KM, Bonini MG. Nitric oxide in cellular adaptation and disease. *Redox Biol.* 2020;34:101550. doi: 10.1016/j.redox.2020.101550
82. Eichwald T, da Silva LD, Staats Pires AC, Niero L, Schnorrenberger E, Filho CC, et al. Tetrahydrobiopterin: beyond its traditional role as a cofactor. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(5):1037. doi: 10.3390/antiox12051037
83. Babbar P, Lokanatha D, Jacob LA, Babu MCS, Lokesh KN, Rudresha AH, et al. Cardiotoxic effect of chemotherapeutic agents. *Eur J Mol Clin Med.* 2020;7(10):3252-3277
84. Ferreira VV, Ghosh AK. Essentials of cardio-oncology. *Clin Med (Lond).* 2023;23(1):52-55. doi: 10.7861/clinmed.2022-0588

85. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(3):309-322. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014
86. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, Dahm CN, Gupta DK, Du L, et al. Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2019;37(22):1946-1955. doi: 10.1200/JCO.19.00231
87. Fakhri B, Fiala MA, Shah N, Vij R, Wildes TM. Measuring cardiopulmonary complications of carfilzomib treatment and associated risk factors using the SEER-medicare database. *Cancer.* 2020;126(4):808-813. doi: 10.1002/cncr.32601
88. Das A, Dasgupta S, Gong Y, Shah UA, Fradley MG, Cheng RK, et al. Cardiotoxicity as an adverse effect of immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors in multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *Hematol Oncol.* 2022;40(2):233-242. doi: 10.1002/hon.2959
89. Giudice V, Vecchione C, Selleri C. Cardiotoxicity of novel targeted hematological therapies. *Life (Basel).* 2020;10(12):344. doi: 10.3390/life10120344
90. Самура ББ, Панасенко МО, Доценко СЮ. Множинна мієлома та кардіоваскулярний ризик (огляд літератури). *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2020;13(3):437-444. doi: 10.14739/2409-2932.2020.3.216234
91. Kourek C, Touloupaki M, Rempakos A, Loritis K, Tsoungkos E, Paraskevaidis I, et al. Cardioprotective strategies from cardiotoxicity in cancer patients: a comprehensive review. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(8):259. doi: 10.3390/jcdd9080259
92. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. 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. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1945-1960. doi: 10.1002/ejhf.1920

93. Ferdinandy P, Baczkó I, Bencsik P, Giricz Z, Görbe A, Pacher P, et al. Definition of hidden drug cardiotoxicity: paradigm change in cardiac safety testing and its clinical implications. *Eur Heart J.* 2019;40(22):1771-1777. doi: 10.1093/eurheartj/ehy365

94. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the cardio-oncology study group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1966-1983. doi: 10.1002/ejhf.2017

95. Михайловська НС, Стецюк ІО, Кулинич ТО, Лісова ОО. Клінічна ефективність застосування L-аргініну у хворих на ішемічну хворобу серця та метаболічний синдром. *Сімейна медицина.* 2019;2(82):59-65.

96. Зайченко А В, Клименко О В, Шумейко О В, Сорокопуд К Ю, Клименко О Г. Фармакодинаміка амінокислот. *Вісник проблем біології та медицини.* 2021;1(159):264- 272. doi: 10.29254/2077-4214-2021-1-159-264-272

97. Salmani M, Alipoor E, Navid H, Farahbakhsh P, Yaseri M, Imani H. Effect of l-arginine on cardiac reverse remodeling and quality of life in patients with heart failure. *Clin Nutr.* 2021;40(5):3037-3044. doi: 10.1016/j.clnu.2021.01.044

98. Ташук ВК, Хребтій ГІ, Вовчок ТС, Вінтоняк МО, Анфілофієва ВВ. Кардіоцитопротекція – об’єктивізовані можливості при кардіоваскулярних захворюваннях. *Клінічна та експериментальна патологія.* 2021;20(4):129-136. doi: 10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.18

99. Шумаков ВО. Ефективність терапії пацієнтів із ішемічною хворобою серця з застосуванням фіксованої комбінації L-аргініну та L-карнітину з точки зору доказової медицини. *Огляд міжнародних наукових джерел. Український медичний часопис.* 2021;3(143):1-6. doi: 10.32471/umj.1680-3051.143.207515

100. Богдан ТВ, Пліскевич ДА, Богдан ВВ, Мошковська ЮО, Савченко ОВ. Корекція дисбалансу незамінних амінокислот плазми крові у хворих на стабільну стенокардію. Лік. справа. 2021;3-4:36-41. doi: 10.31640/JVD.3-4.2021(4)
101. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Вплив S-адеметіоніну на вміст аргініну і його метаболітів у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію на фоні хіміотерапії. Сімейна медицина. 2020;3(89):20-23. doi: 10.30841/2307-5112.3.2020.211188
102. Маслова ГС, Скрипник ІМ. Вплив хіміотерапії на показники аргінін/цитрулінового циклу у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію із супутним ожирінням. Медичні перспективи. 2020;25(2):103-108. doi: 10.26641/2307-0404.2020.2.206378
103. Saka WA, Anigbogu CN, Kehinde MO, Jaja SI. L-arginine supplementation enhanced expression of glucose transporter (GLUT 1) in sickle cell anaemia subjects in the steady state. Curr Res Physiol. 2023;6:100096. doi: 10.1016/j.crphys.2022.11.003
104. Gnoni A, Longo S, Gnoni GV, Giudetti AM. Carnitine in human muscle bioenergetics: can carnitine supplementation improve physical exercise?. Molecules. 2020;25(1):182. doi: 10.3390/molecules25010182
105. Mosawi AJA. The uses of L-carnitine in cardiology. Int J Biomed Res. 2021;1(1):1-5. doi: 10.31579/IJBR-2021/006
106. Mateus FG, Moreira S, Martins AD, Oliveira PF, Alves MG, Pereira MdL. L-carnitine and male fertility: is supplementation beneficial?. J Clin Med. 2023;12(18):5796. doi: 10.3390/jcm12185796
107. Weng Y, Zhang S, Huang W, Xie X, Ma Z, Fan Q. Efficacy of L-carnitine for dilated cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Biomed Res Int. 2021;2021(1):9491615. doi: 10.1155/2021/9491615
108. Kristian YY, Lestari W. Effect of carnitine on patients with heart failure: an evidence-based case report. World Nutr J. 2020;4(1):9-14. doi: 10.25220/WNJ.V04.i1.0003

109. Nachvak SM, Shabanpur M, Mostafai R, Heidari Moghaddam R, Moludi J. L-carnitine supplementation reduces biomarkers of inflammatory and oxidative stress in patients with coronary artery disease: a randomised controlled trial. *Arch Physiol Biochem.* 2023;129(1):61-68. doi: 10.1080/13813455.2020.1797102

110. Askarpour M, Hadi A, Miraghajani M, Symonds ME, Sheikhi A, Ghaedi E. Beneficial effects of l-carnitine supplementation for weight management in overweight and obese adults: an updated systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2020;151:104554. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104554

111. Matsui H, Einama T, Shichi S, Kanazawa R, Shibuya K, Suzuki T, et al. L-carnitine supplementation reduces the general fatigue of cancer patients during chemotherapy. *Mol Clin Oncol.* 2018;8(3):413-416. doi: 10.3892/mco.2018.1557

112. Petric D. Potential clinical relevance of L-carnitine supplementation in oncology. *Food Ther Health Care.* 2022;4(2):7. doi: 10.53388/FTHC20220501007

113. Watanabe H, Kunisaki C, Tanaka Y, Sato S, Miyamoto H, Yukawa N, et al. [Effectiveness of L-carnitine in the treatment of fatigue associated with chemotherapy in patients with gastric cancer][article in Japanese]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2020;47(3):490-492

114. Achilova O, Makhamadalieva G, Iskhakov E. Evaluation of the efficacy of levocarnitine in supporting therapy in multiple myeloma. *Society and Innovations.* 2021;2(1):56-61. doi: 10.47689/2181-1415-vol2-iss1-pp56-61

115. Шумаков ВО, Терещенко НМ, Волошина ОВ, Терешкевич ЛП, Малиновська ІЕ. Ефективність комбінованого препарату L-аргініну та L-карнітину в терапії пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. *Український кардіологічний журнал.* 2019;26(5):53-63. doi: 10.31928/0.31928/1608-635X-2019.5.5363

116. Швед МІ, Цуглевич ЛВ, Геряк СМ, Ковбаса НМ, Прокопович ОО, Ястремська ІО. Шляхи підвищення ефективності лікування та профілактики реперфузійного синдрому у хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт

міокарда), яким проведено балонну ангіопластику та стентування коронарної артерії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;(1):173-181. doi: 10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10071

117. Фуштей І, Подсевахіна С, Чабанна О, Ткаченко О. Оцінювання ефективності та переносимості комбінації L-карнітину та аргініну гідрохлорид у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги. Сімейна медицина. 2019;3(83):81-85. doi: 10.30841/2307-5112.3.2019.178595

118. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Множинна мієлома. Наказ МОЗ України № 710 від 02.11.2015 Київ: МОЗ України; 2015. Доступно: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2015_710_MM/2015_710_Y_KPMD_MM.pdf

119. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Стабільна ішемічна хвороба серця. Наказ МОЗ України № 2857 від 23.12.2021 Київ: МОЗ України; 2021 Доступно: https://moz.gov.ua/uploads/7/35063-dn_2857_23_12_2021_dod.pdf

120. Boyde TR, Rahmatullah M. Optimization of conditions for the colorimetric determination of citrulline, using diacetyl monoxime. Anal Biochem. 1980;107(2):424-431. doi: 10.1016/0003-2697(80)90404-2

121. Sakaguchi S. Colorimetric determination of arginine. J Biochem. 1950;5:25-32.

122. Храмов ВА, Листопад ГГ. Модификация метода определения орнитина по Chinard и ее использование для количественного определения сывороточной аргиназы. Лабораторное дело. 1973;10:591-592

123. Стальная И Д, Гаришвили Т Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. Москва: Медицина; 1977:66-68.

124. Короліук МА, Іванова ЛІ, Майорова ІГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988;1:16-18.

125. US Department of Health and Human Services, National Institute of Health, National Cancer Institute. Common terminology for adverse events (CTCAE). Version 5.0. Published 2017. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf

126. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia the task force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC): developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2020;41(5):655-720. doi: 10.1093/eurheartj/ehz467

127. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: developed by the task force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J. 2021;42(35):3427-3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehab364

128. Антомонов МЮ. Математична обробка та аналіз медико-біологічних даних. 2-е видання. К: МПЦ «Медінформ»; 2018.579 с.

129. Atkin C, Iqbal G, Planche T, Pratt G, Yong K, Wood J, et al. Diagnostic pathways in multiple myeloma and their relationship to end organ damage: an analysis from the tackling early morbidity and mortality in myeloma (TEAMM) trial. Br J Haematol. 2021;192(6):997-1005. doi: 10.1111/bjh.17044

130. Островський ВЛ, Скрипник ІМ, Маслова ГС, Шапошник ОА, Якимишина ЛІ. Особливості біоелектричної активності міокарда у хворих з прогресією множинної мієломи в динаміці бортезоміб-вмісних схем хіміотерапії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022;22(3-4):80-84. doi: 10.31718/2077-1096.22.3.4.80

131. Островський ВЛ, Скрипник ІМ, Маслова ГС. Зміни біоелектричної активності міокарда у хворих з прогресуючою множинною мієломою. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;21(4):57-62. doi: 10.31718/2077-1096.21.4.57

132. Островський ВЛ. Вплив бортезоміб-вмісних схем хіміотерапії на порушення біоелектричної активності міокарда у хворих з прогресією множинної мієломи та супутньою ішемічною хворобою серця. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(2.1):55-60. doi: 10.31718/2077-1096.23.2.1.55

133. Островський ВЛ, Скрипник ІМ, Маслова ГС, Якимишина ЛІ, Чорнобай АЮ. Вплив хіміотерапії на прооксидантно-антиоксидантний статус хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(4):154-158. doi: 10.31718/2077-1096.23.4.154

134. Скрипник ІМ, Островський ВЛ, Маслова ГС, Скрипник РІ. Вплив комбінації L-аргініну та L-карнітину на прооксидантно-антиоксидантний статус і аргінін-цитруліновий цикл у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця в динаміці хіміотерапії. Український терапевтичний журнал. 2025;1:58-64. doi: 10.30978/UTJ2025-1-58

135. Li W, Cheng X, Zhu G, Hu Y, Wang Y, Niu Y, et al. A review of chemotherapeutic drugs-induced arrhythmia and potential intervention with traditional Chinese medicines. Front Pharmacol. 2024;15:1340855. doi: 10.3389/fphar.2024.1340855

136. Agarwal MA, Sridharan A, Pimentel RC, Markowitz SM, Rosenfeld LE, Fradley MG, et al. Ventricular arrhythmia in cancer patients: mechanisms, treatment strategies and future avenues. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2023;12:e16. doi: 10.15420/aer.2023.04

137. Miyazaki K, Masaki N, Adachi T. Decreased arginine bioavailability in patients with coronary artery disease in an outpatient setting. *Vascular Failure*. 2020;3(2):31- 36. doi: 10.30548/vascfail.3.2_31
138. Маслова ГС. Патогенетичне обґрунтування диференційованого підходу до профілактики уражень печінки у хворих на гемобластози із надмірною вагою і ожирінням [дисертація]. Полтава: Полтавський державний медичний університет; 2021.484 с.
139. Shragai T, Gatt ME, Shaulov A, Katodritou E, Triantafyllou T, Lavi N, et al. Characteristics and outcome of multiple myeloma patients presenting with anaemia only: a retrospective multi-centre study. *Leuk Res*. 2021;101:106498. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106498
140. Steinke P, Schupp T, Kuhn L, Abumayyaleh M, Weidner K, Bertsch T, et al. Prognostic impact of anemia and hemoglobin levels in unselected patients undergoing coronary angiography. *J Clin Med*. 2024;13(20):6088. doi: 10.3390/jcm13206088
141. Hussain A, Almenfi HF, Almehdewi A, Hamza M, Bhat M, Vijayashankar N. Laboratory features of newly diagnosed multiple myeloma patients. *Cureus*. 2019;11(5):e4716. doi: 10.7759/cureus.4716
142. Weaver A, Rubinstein S, Cornell R. Hyperviscosity syndrome in paraprotein secreting conditions including Waldenstrom macroglobulinemia. *Front Oncol*. 2020;10:815. doi: 10.3389/fonc.2020.00815
143. Owoyemi I, Sethi S, Leung N. Kidney injury in multiple myeloma: a kidney biopsy teaching case. *Kidney Med*. 2021;3:303-306. doi: 10.1016/j.xkme.2020.10.013
144. Li Y, Tang M, Zhong L, Wei S, Song J, Liu H, et al. Incidence of arrhythmias and their prognostic value in patients with multiple myeloma. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:753918. doi: 10.3389/fcvm.2021.753918
145. Wang J, Tang M, Long Y, Song J, Chen L, Wang M, et al. Prognostic potential of heart rate and hypertension in multiple myeloma patients. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:681484. doi: 10.3389/fcvm.2021.681484

146. Camilli M, La Vecchia G, Lillo R, Iannaccone G, Lamendola P, Montone RA, et al. Cardiovascular involvement in patients affected by multiple myeloma: a comprehensive review of recent advances. *Expert Rev Hematol.* 2021;14(12):1115-1128. doi: 10.1080/17474086.2021.2003704
147. Nyholm BC, Ghouse J, Lee CJ-Y, Rasmussen PV, Pietersen A, Hansen SM, et al. Fascicular heart blocks and risk of adverse cardiovascular outcomes: results from a large primary care population. *Heart Rhythm.* 2022;19(2):252-259. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.09.041
148. Mežnar Z, Mrak M, Štublar J, Žižek D. Marked first-degree AV block may lead to complete AV block development. *EP Europace.* 2023;25(issue supplement_1):euad122.387. doi: 10.1093/europace/euad122.387
149. Saad Shaukat MH, Khalil F, Ahmed M, Petrasko MS. Abstract 16643: pacemaker for first degree AV block without bradycardia: pseudo-pacemaker syndrome. *Circulation.* 2021;144(suppl_2):A16643. doi: 10.1161/circ.144.suppl_2.16643
150. Kim P, Masha L, Olson A, Iliescu C, Karimzad K, Hassan S, et al. QT prolongation in cancer patients. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:613625. doi:10.3389/fcvm.2021.613625
151. Rowe EJ, Shugg T, Ly RC, Philips S, Rosenman MB, Callaghan JT, et al. Association of QT interval-prolonging drugs with clinical trial eligibility in patients with advanced cancer. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:894623. doi: 10.3389/fcvm.2022.894623
152. Pozuelo-Carrascosa DP, Caverro-Redondo I, Lee IM, Álvarez-Bueno C, Reina-Gutierrez S, Martínez-Vizcaíno V. Resting heart rate as a predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2021;10(7):1354. doi: 10.3390/jcm10071354
153. Anker M, Frey M, Goliasch G, Bartko P, Prausmüller S, Gisslinger H, et al. Increased resting heart rate and prognosis in treatment-naïve unselected cancer

patients: results from a prospective observational study. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1230-1238. doi: 10.1002/ejhf.1782

154. Kim PY, Irizarry-Caro JA, Ramesh T, Iliescu C, Lopez-Mattei JC. How to diagnose and manage QT prolongation in cancer patients. *JACC CardioOncol.* 2021;3(1):145-149. doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.002

155. Sasaki K, Nakajima I, Higuma T, Yamada M, Kasagawa A, Togashi D, et al. Revisit to the prognostic value of premature atrial contraction burden in 24-h holter electrocardiography for predicting undiagnosed atrial fibrillation- a propensity score-matched study. *Circ J.* 2021;85(8):1265-1272. doi: 10.1253/circj.CJ-20-1277.

156. Anker MS, von Haehling S, Coats AJS, Riess H, Eucker J, Porthun J, et al. Ventricular tachycardia, premature ventricular contractions, and mortality in unselected patients with lung, colon, or pancreatic cancer: a prospective study. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(1):145-153. doi: 10.1002/ejhf.2059

157. Figueroa L, Espada C, Weber J, Khalique OK, Landau SW, Jermin RA. How come it's not HCOM? Premature ventricular contractions (PVC) and left ventricular hypertrophy presenting as multiple myeloma (MM). *JACC.* 2023;81(8_Supplement):3224. doi: 10.1016/S0735-1097(23)03668-9

158. Скрипник ПІ. Взаємозв'язок уражень печінки та кишечника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання та методи їх корекції [дисертація]. Полтава: Полтавський державний медичний університет; 2024. 214 с.

159. Caldwell R, Rodriguez P, Toque H, Narayanan S. Arginase: a multifaceted enzyme important in health and disease. *Physiol Rev.* 2018;98(2):641-665. doi: 10.1152/physrev.00037.2016

160. Wang X, Xiang H, Toyoshima Y, Shen W, Shichi S, Nakamoto H, et al. Arginase- 1 inhibition reduces migration ability and metastatic colonization of colon cancer cells. *Cancer Metab.* 2023;11:1. doi: 10.1186/s40170-022-00301-z

161. Islam M, Habib M, Lia FA, Islam L. Role of oxidase and antioxidant enzymes in neutrophils and blood circulation in patients with acute coronary syndrome. *J Biosci Biotechnol Discov.* 2023;8(1):1-9. doi: 10.31248/jbbd2022.172

162. Tofas T, Fatouros IG, Draganidis D, Deli CK, Chatzinikolaou A, Tziortzis C, et al. Effects of cardiovascular, resistance and combined exercise training on cardiovascular, performance and blood redox parameters in coronary artery disease patients: an 8-month training-detraining randomized intervention. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(3):409. doi: 10.3390/antiox10030409.
163. Aladağ N, Asoğlu R, Ozdemir M, Asoğlu E, Derin AR, Demir C, et al. Oxidants and antioxidants in myocardial infarction (MI): investigation of ischemia modified albumin, malondialdehyde, superoxide dismutase and catalase in individuals diagnosed with ST elevated myocardial infarction (STEMI) and non-STEMI (NSTEMI). *J Med Biochem*. 2020;40(3):286-294. doi: 10.5937/jomb0-28879.
164. Radeen KR, Hafiz F, Haque R, Choudhury T, Kamruzzaman M, Islam L. Evaluation of cellular and circulatory antioxidant- and glutathione associated enzymes in patients with acute coronary syndrome. *Afr J Biol Sci (Cape Town)*. 2021;3(2):27-35. doi: 10.33472/AFJBS.3.2.2021.27-35
165. Sarmiento-Salinas FL, Perez-Gonzalez A, Acosta-Casique A, Ix-Ballote A, Diaz A, Treviño S, et al. Reactive oxygen species: role in carcinogenesis, cancer cell signaling and tumor progression. *Life Sci*. 2021;284:119942. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119942
166. Xue D, Zhou X, Qiu J. Emerging role of NRF2 in ROS-mediated tumor chemoresistance. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110676. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110676
167. Salman R, AlBairuty GAA, Abdul-Rasheed O. Decreased catalase activity and glutathione concentration levels in women patients with breast cancer. *Annals of Tropical Medicine and Public Health*. 2020;23(13B):1-10. doi: 10.36295/asro.2020.231371
168. Niazi Z, Farhan F, Muneer S, Mujtaba H, Ibrahim N, Yusop N. Role of antioxidant enzymes in pathogenesis of oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Chin J Dent Res*. 2024;27(3):243-251. doi: 10.3290/j.cjdr.b5698337

169. Zhang X-X, Zhang Y-Z, Yu S, Wang W. [Correlation between CRAB Symptoms and Antioxidant Enzyme Activity in Patients with Multiple Myeloma][article in Chinese]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2024;32(2):493-498. doi: 10.19746/j.cnki.issn.1009- 2137.2024.02.026

170. Proskuriakova E, Jada K, Djossi SK, Khedr A, Neupane B, Mostafa J. Mechanisms and potential treatment options of heart failure in patients with multiple myeloma. *Cureus*. 2021;13(6):e15943. doi: 10.7759/cureus.15943

171. Tothong W, Tantiworawit A, Norasetthada L, Chai-Adisaksopha C, Punpachet T, Hantrakun N, et al. Prevalence, outcomes and impact of disease-related complications in the survival of multiple myeloma patients. *Hematol Rep*. 2024;16(1):89-97. doi: 10.3390/hematolrep16010009

172. Hamdan J, Truhlar A, Rudolph E, Mahafzah M. Multiple myeloma presenting as autoimmune hemolytic anemia: bortezomib as potential therapy for autoimmune hemolytic anemia refractory to standard corticosteroid therapy. *Clin Rev Cases*. 2020;2(2):1-4. doi: 10.33425/2689-1069.1019

173. Banaszkievicz M, Małyszko J, Batko K, Koc-Żórawska E, Żórawski M, Dumnicka P, et al. The key role of hepcidin-25 in anemia in multiple myeloma patients with renal impairment. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(3):417. doi: 10.3390/medicina58030417

174. Yang P, Qu Y, Wang M, Chu B, Chen W, Zheng Y, et al. Pathogenesis and treatment of multiple myeloma. *MedComm (2020)*. 2022;3(2):e146. doi: 10.1002/mco2.146

175. Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, Drake MT, García-Sanz R, Abildgaard N, et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the bone working group of the international myeloma working group. *Lancet Oncol*. 2021;22(3):e119-e130. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30559-3

176. Gavriatopoulou M, Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Malandrakis P, Eleutherakis-Papaiakovou E, Papatheodorou A, et al. Consolidation with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) following ASCT results in high rates of

minimal residual disease negativity and improves bone metabolism, in the absence of bisphosphonates, among newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2020;10(3):25. doi: 10.1038/s41408-020-0297-2

177. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Katodritou E, Kyrtsolis MC, Douka V, Spanoudakis E, et al. Carfilzomib improves bone metabolism in patients with advanced relapsed/refractory multiple myeloma: results of the CarMMa study. *Cancers (Basel).* 2021;13(6):1257. doi: 10.3390/cancers13061257

178. Zhang Y, Pan J, Kang H, Peng S, Tung T-H, Shen B. Prognosis of concurrent renal impairment at diagnosis of multiple myeloma: a systematic review. *Ann Med.* 2024;56(1):2380301. doi: 10.1080/07853890.2024.2380301.

179. Bridoux F, Arnulf B, Karlin L, Blin N, Rabot N, Macro M, et al. Randomized trial comparing double versus triple bortezomib-based regimen in patients with multiple myeloma and acute kidney injury due to cast nephropathy. *J Clin Oncol.* 2020;38(23):2647-2657. doi: 10.1200/JCO.20.00298

180. Ulinski T, Cirulli M, Virmani MA. The role of L-carnitine in kidney disease and related metabolic dysfunctions. *Kidney Dial.* 2023;3(2):178-191. doi: 10.3390/kidneydial3020016

181. Hsu C-N, Tain Y-L. Developmental origins of kidney disease: why oxidative stress matters? *Antioxidants (Basel).* 2021;10(1):33. doi: 10.3390/antiox10010033

182. Haimovich Julian S, Di Achille P, Nauffal V, Singh P, Reeder C, Wang X, et al. Frequency of electrocardiogram-defined cardiac conduction disorders in a multi-institutional primary care cohort. *JACC Adv.* 2024;3(7.1):101004. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.101004

183. Lahti R, Rankinen J, Järvensivu-Koivunen M, Tynkkynen J, Eskola M, Nikus K, et al. Prognostic implications of intraventricular conduction disorders for sudden cardiac death in coronary artery disease. *medRxiv.* 2023;11.01:23297945. doi: 10.1101/2023.11.01.23297945

184. Fradley MG, Beckie TM, Brown SA, Cheng RK, Dent SF, Nohria A, et al. Recognition, prevention, and management of arrhythmias and autonomic disorders in

cardio-oncology: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(3):e41-e55. doi: 10.1161/CIR.0000000000000986

185. Chandrasekhar S, Fradley MG. QT interval prolongation associated with cytotoxic and targeted cancer therapeutics. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(7):55. doi: 10.1007/s11864-019-0657-y

186. Abdel-Salam OME, Abd El Baset M, Omara EA, Sleem AA. Protection by L-arginine against epinephrine-induced arrhythmia and cardiotoxicity. *Innov Discov*. 2024;1 (2):12. doi: 10.53964/id.2024012

187. da Silva DVT, Baião DDS, Almeida CC, Paschoalin VMF. A critical review on vasoactive nutrients for the management of endothelial dysfunction and arterial stiffness in individuals under cardiovascular risk. *Nutrients*. 2023;15(11):2618. doi: 10.3390/nu15112618

188. Cziráki A, Lenkey Z, Sulyok E, Szokodi I, Koller A. L-arginine-nitric oxide-asymmetric dimethylarginine pathway and the coronary circulation: translation of basic science results to clinical practice. *Front Pharmacol*. 2020;11:569914. doi: 10.3389/fphar.2020.569914

189. Satoh Y, Kotani H, Iida Y, Taniura T, Notsu Y, Harada M. Supplementation of l-arginine boosts the therapeutic efficacy of anticancer chemoimmunotherapy. *Cancer Sci*. 2020;111(7):2248-2258. doi: 10.1111/cas.14490

190. Ramji K, Grzywa TM, Sosnowska A, Paterek A, Okninska M, Pilch Z, et al. Targeting arginase-1 exerts antitumor effects in multiple myeloma and mitigates bortezomib-induced cardiotoxicity. *Sci Rep*. 2022;12(1):19660. doi: 10.1038/s41598-022-24137-1

ДОДАТКИ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник головного лікаря з медичної частини

КП «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В.Склясовського Полтавської обласної ради»



Т.А. ВОРОШИЛОВА

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва впровадження** «Спосіб діагностики кардіотоксичних реакцій у хворих на множинну мієлому без супутніх захворювань серцево-судинної системи»
- Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Полтавський державний медичний університет 36011, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., д.мед.н., проф. Маслова Г.С., к.мед.н., доц. Шапошник О.А., к.мед.н., ас. Якимішина Л.І., Островський В.Л.
- Джерело інформації:**
Островський В, Скрипник І, Маслова Г, Шапошник О, Якимішина Л. Особливості біоелектричної активності міокарда у хворих з прогресією множинної мієломи в динаміці бортезоміб-вмісних схем хіміотерапії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022;22(3-4):80-4. doi: 10.31718/2077-1096.22.3.4.80.
- Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
Гематологічне відділення КП «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В.Склясовського Полтавської обласної ради»

Дата початку впровадження 9 січня 2023 р.
Загальна кількість спостережень 15
- Результати застосування** методу за період з 09.01.2023 р. по 31.10.2024 р.
Позитивні (к-ть спостережень) 15
Не визначені 0
Негативні 0
- Ефективність впровадження:** хворим на множинну мієлому без супутніх захворювань серцево-судинної системи проведення стандартної ЕКГ в комплексі з 24-годинним холтеровським моніторингом ЕКГ перед початком хіміотерапії, після другого та після четвертого курсів хіміотерапії, дозволяє діагностувати ранні прояви кардіотоксичних реакцій, у вигляді порушень ритму та провідності, що сприяє їх вчасній корекції та запобігає зміні протоколу проведення хіміотерапії.
- Зауваження, пропозиції.**

Відповідальна за впровадження

Завідувачка гематологічним відділенням

Ю.О.Гусаченко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП СОР «Сумська обласна
клінічна лікарня»



В.В. Горюх
2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва впровадження** «Спосіб діагностики кардіотоксичних реакцій у хворих на множинну мієлому без супутніх захворювань серцево-судинної системи»
- Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Полтавський державний медичний університет 36011, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., д.мед.н., проф. Маслова Г.С., к.мед.н., доц. Шапошник О.А., к.мед.н., ас. Якимішина Л.І., Островський В.Л.
- Джерело інформації:**
Островський В, Скрипник І, Маслова Г, Шапошник О, Якимішина Л. Особливості біоелектричної активності міокарда у хворих з прогресією множинної мієломи в динаміці бортезоміб-вмісних схем хіміотерапії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022;22(3-4):80-4. doi: 10.31718/2077-1096.22.3.4.80.
- Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
Гематологічне відділення КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня»
Дата початку впровадження 13.02.2023.
Загальна кількість спостережень 12
- Результати застосування методу за період з 13.02.2023. по 16.08.2024.**
Позитивні (к-ть спостережень) 12
Не визначені 0
Негативні 0
- Ефективність впровадження:** хворим на множинну мієлому без супутніх захворювань серцево-судинної системи проведення стандартної ЕКГ в комплексі з 24-годинним холтерівським моніторуванням ЕКГ перед початком хіміотерапії, після другого та після четвертого курсів хіміотерапії, дозволяє діагностувати ранні прояви кардіотоксичних реакцій, у вигляді порушень ритму та провідності, що сприяє їх вчасній корекції та запобігає зміні протоколу проведення хіміотерапії.
- Зауваження, пропозиції.**

Відповідальний за впровадження
лікар-гематолог

Дудченко І.О.

30.01
«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор ОКНП
«Чернівецька лікарня швидкої медичної
допомоги»
О.І. Грушко
“ 24 ” 12 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва впровадження** «Спосіб діагностики кардіотоксичних реакцій у хворих на множинну мієлому без супутніх захворювань серцево-судинної системи»
- Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Полтавський державний медичний університет 36011, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., д.мед.н., проф. Маслова Г.С., к.мед.н., доц. Шапошник О.А., к.мед.н., ас. Якимішина Л.І., Островський В.Л.
- Джерело інформації:**
Островський В, Скрипник І, Маслова Г, Шапошник О, Якимішина Л. Особливості біоелектричної активності міокарда у хворих з прогресією множинної мієломи в динаміці бортезоміб-вмісних схем хіміотерапії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022;22(3-4):80-4. doi: 10.31718/2077-1096.22.3.4.80.
- Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
Гематологічне відділення ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги»
Дата початку впровадження 06.03.2023.
Загальна кількість спостережень 14
- Результати застосування методу за період з 06.03.2023 р. по 29.11.2024 р.**
Позитивні (к-ть спостережень) 14
Не визначені 0
Негативні 0
- Ефективність впровадження:** хворим на множинну мієлому без супутніх захворювань серцево-судинної системи проведення стандартної ЕКГ в комплексі з 24-годинним холтерівським моніторингом ЕКГ перед початком хіміотерапії, після другого та після четвертого курсів хіміотерапії, дозволяє діагностувати ранні прояви кардіотоксичних реакцій, у вигляді порушень ритму та провідності, що сприяє їх вчасній корекції та запобігає зміні протоколу хіміотерапії.
- Зауваження, пропозиції.**

Відповідальний за впровадження
Завідувач гематологічного відділення


В.В. Тимофєєв

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»

О.І. Гришук
2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва впровадження** «Спосіб діагностики кардіотоксичних реакцій у хворих на множинну мієлому без супутніх захворювань серцево-судинної системи»
- Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Полтавський державний медичний університет 36011, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., д.мед.н., проф. Маслова Г.С., к.мед.н., доц. Шапошник О.А., к.мед.н., ас. Якимішина Л.І., Островський В.Л.
- Джерело інформації:**
Островський В, Скрипник І, Маслова Г, Шапошник О, Якимішина Л. Особливості біоелектричної активності міокарда у хворих з прогресією множинної мієломи в динаміці бортезоміб-вмісних схем хіміотерапії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022;22(3-4):80-4. doi: 10.31718/2077-1096.22.3.4.80.
- Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
Гематологічне відділення КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»
Дата початку впровадження 15 травня 2023 р.
Загальна кількість спостережень _____ 10 _____
- Результати застосування методу за період з 15.05.2023 р. по 13.12.2024 р.**
Позитивні (к-ть спостережень) _____ 10 _____
Не визначені _____ 0 _____
Негативні _____ 0 _____
- Ефективність впровадження:** хворим на множинну мієлому без супутніх захворювань серцево-судинної системи проведення стандартної ЕКГ в комплексі з 24-годинним холтерівським моніторингом ЕКГ перед початком хіміотерапії, після другого та після четвертого курсів хіміотерапії, дозволяє діагностувати ранні прояви кардіотоксичних реакцій, у вигляді порушень ритму та провідності, що сприяє їх вчасній корекції та запобігає зміні протоколу проведення хіміотерапії.
- Зауваження, пропозиції.**

Відповідальний за впровадження
Завідувачка гематологічного відділення
к.мед.н., доцент



Н.Л. Глушко

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного
університету

професор

В. Дворник

2025



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Островського Владислава Леонідовича

Ми, що нижче підписалися, члени комісії:

д.мед.н., професор Маслова Г.С. – завідувачка кафедри внутрішньої медицини №1,
к.мед.н., доцент Шапошник О.А. - доцент кафедри внутрішньої медицини №1; к.мед.н., доцент
Приходько Н.П. - доцент кафедри внутрішньої медицини №1

склали цей акт в тому, що на кафедрі внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету у навчальний процес дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 6-го курсу медичного факультету №1 і №2 у 2024-2025 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Островського В.Л. на здобуття ступеня доктора філософії з медицини за темою «Особливості патогенезу, діагностики та профілактики цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця».

Впроваджені наступні дані:

1. Прогресія множинної мієломи супроводжувалась розвитком прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу, що характеризувався зростанням концентрації ТБК-реактивних у сироватці крові у пацієнтів з множинною мієломою без супутніх захворювань серцево-судинної системи та у пацієнтів з множинною мієломою і супутньою ішемічною хворобою серця у 1,85 рази ($p < 0,0001$) та у 2,35 рази ($p < 0,0001$) відповідно порівняно з нормою.

2. Наявність супутньої ішемічної хвороби серця призводить до підвищення вмісту ТБК-реактивних у сироватці крові хворих на множинну мієлому у 1,28 рази ($p < 0,0001$) за одночасного зниження активності каталази у 1,37 рази ($p < 0,0001$) порівняно з пацієнтами без захворювань серцево-судинної системи.

3. Проведення специфічної хіміотерапії (VRd (бортезоміб, леналідомід, дексаметазон), Vd (бортезоміб, дексаметазон), VCD (бортезоміб, циклофосфамід, дексаметазон), VTd (бортезоміб, талідомід, дексаметазон), VMP (бортезоміб, мелфалан, преднізолон)) у хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця призводить до прогресуючого поглиблення прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу за рахунок зниження активності каталази у сироватці крові у 1,4 рази ($p < 0,05$) порівняно з первинним обстеженням.

Джерело інформації:

Островський В, Скрипник І, Маслова Г, Якимішина Л, Чорнобай А. Вплив хіміотерапії на прооксидантно-антиоксидантний статус хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(4):154-8. doi: 10.31718/2077-1096.23.4.154.

Голова комісії: д.мед.н., проф.

Маслова Г.С.

Члени комісії: к.мед.н., доц.

Шапошник О.А.

к.мед.н., доц.

Приходько Н.П.



ЗАТВЕРДЖУЮ

Перша проректорка
(посада)

Інна ШКОЛЬНИК

(підпис) (ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

2025 р.

АКТ

впровадження (використання) результатів

науково-дослідної роботи (етапу НДР) / дисертаційної роботи у навчальний процес

«Особливості патогенезу, діагностики та профілактики цитостатик-індукованої
кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця»

(номер держреєстрації НДР, назва теми, етапу; назва теми дисертації)

Прогресія множинної мієломи супроводжувалась розвитком прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу, що характеризувався зростанням концентрації ТБК-реактивів у сироватці крові у пацієнтів з множинною мієломою без супутніх захворювань серцево-судинної системи та у пацієнтів з множинною мієломою і супутньою ішемічною хворобою серця у 1,85 рази ($p < 0,0001$) та у 2,35 рази ($p < 0,0001$) відповідно порівняно з нормою.

Наявність супутньої ішемічної хвороби серця призводить до підвищення вмісту ТБК-реактивів у сироватці крові хворих на множинну мієлому у 1,28 рази ($p < 0,0001$) за одночасного зниження активності каталази у 1,37 рази ($p < 0,0001$) порівняно з пацієнтами без захворювань серцево-судинної системи.

Проведення специфічної хіміотерапії (VRd (бортезоміб, леналідомід, дексаметазон), Vd (бортезоміб, дексаметазон), VCD (бортезоміб, циклофосфамід, дексаметазон), VTd (бортезоміб, талідомід, дексаметазон), VMP (бортезоміб, мелфалан, преднізолон)) у хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця призводить до прогресуючого поглиблення прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу за рахунок зниження активності каталази у сироватці крові у 1,4 рази ($p < 0,05$) порівняно з первинним обстеженням

Керівник теми/Здобувач наукового ступеня (доктора філософії/доктора наук) Островський В.Л.
(прізвище, ім'я та по батькові)

Комісія в складі:

Голова комісії: голова ради з якості ННМІ

Вікторія ПЕТРАШЕНКО

Члени комісії: гарант освітньої програми
222 «Медицина» (магістр) завідувачка
кафедри внутрішньої та сімейної медицини

Людмила ПРИСТУПА

Доцент кафедри внутрішньої
та сімейної медицини

Ірина ДУДЧЕНКО

Асистент кафедри внутрішньої
та сімейної медицини

Анна КОВЧУН

Встановила, що результати науково-дослідної роботи використовуються в навчальному процесі за освітньою програмою «Медицина» освітнього ступеня магістр спеціальності «Медицина» шляхом реалізації наступного: включено до викладання дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 6-го курсу

“ 9 ” 04 2025 р.

Голова комісії:

Вікторія ПЕТРАШЕНКО

Члени комісії:

Людмила ПРИСТУПА

Ірина ДУДЧЕНКО

Анна КОВЧУН

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи Буковинського
державного медичного університету
доцент Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ

“ 17 ” 04 2025 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Островського Владислава Леонідовича

На кафедрі внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету у навчальний процес дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 6-го курсу медичного факультету у 2024-2025 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Островського В.Л. на здобуття ступеня доктора філософії з медицини за темою «Особливості патогенезу, діагностики та профілактики цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця».

Впроваджені наступні дані:

1. Прогресія множинної мієломи супроводжувалась розвитком прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу, що характеризувався зростанням концентрації ТБК-реактивних у сироватці крові у пацієнтів з множинною мієломою без супутніх захворювань серцево-судинної системи та у пацієнтів з множинною мієломою і супутньою ішемічною хворобою серця у 1,85 рази ($p < 0,0001$) та у 2,35 рази ($p < 0,0001$) відповідно порівняно з нормою.

2. Наявність супутньої ішемічної хвороби серця призводить до підвищення вмісту ТБК-реактивних у сироватці крові хворих на множинну мієлому у 1,28 рази ($p < 0,0001$) за одночасного зниження активності каталази у 1,37 рази ($p < 0,0001$) порівняно з пацієнтами без захворювань серцево-судинної системи.

3. Проведення специфічної хіміотерапії (VRd (бортезоміб, леналідомід, дексаметазон), Vd (бортезоміб, дексаметазон), VCD (бортезоміб, циклофосфамід, дексаметазон), VTd (бортезоміб, талідомід, дексаметазон), VMP (бортезоміб, мелфалан, преднізолон)) у хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця призводить до прогресуючого поглиблення прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу за рахунок зниження активності каталази у сироватці крові у 1,4 рази ($p < 0,05$) порівняно з первинним обстеженням.

Джерело інформації:

Островський В, Скрипник І, Маслова Г, Якимішина Л, Чернобай А. Вплив хіміотерапії на прооксидантно-антиоксидантний статус хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(4):154-8. doi: 10.31718/2077-1096.23.4.154.

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини
д.мед.н., професор



Олександр ФЕДІВ

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи Івано-Франківського національного медичного

університету
професор **Наталія КОЗАНЬ**

“31 10 2024”



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів дисертаційної роботи
Островського Владислава Леонідовича

На кафедрі терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» у навчальний процес зі слухачами циклу спеціалізації з терапії у 2024-2025 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Островського В.Л. на здобуття ступеня доктора філософії з медицини за темою «Особливості патогенезу, діагностики та профілактики цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця».

Впроваджені наступні дані:

1. Прогресія множинної мієломи супроводжувалась розвитком прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу, що характеризувався зростанням концентрації ТБК-реактантів у сироватці крові у пацієнтів з множинною мієломою без супутніх захворювань серцево-судинної системи та у пацієнтів з множинною мієломою і супутньою ішемічною хворобою серця у 1,85 рази ($p < 0,0001$) та у 2,35 рази ($p < 0,0001$) відповідно порівняно з нормою.

2. Наявність супутньої ішемічної хвороби серця призводить до підвищення вмісту ТБК-реактантів у сироватці крові хворих на множинну мієлому у 1,28 рази ($p < 0,0001$) за одночасного зниження активності каталази у 1,37 рази ($p < 0,0001$) порівняно з пацієнтами без захворювань серцево-судинної системи.

3. Проведення специфічної хіміотерапії (VRd (бортезоміб, леналідомід, дексаметазон), Vd (бортезоміб, дексаметазон), VCD (бортезоміб, циклофосфамід, дексаметазон), VTd (бортезоміб, талідомід, дексаметазон), VMP (бортезоміб, мелфалан, преднізолон)) у хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця призводить до прогресуючого поглиблення прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу за рахунок зниження активності каталази у сироватці крові у 1,4 рази ($p < 0,05$) порівняно з первинним обстеженням.

Джерело інформації:

Островський В, Скрипник І, Маслова Г, Якимішина Л, Чорнобай Ю. Вплив хіміотерапії на прооксидантно-антиоксидантний статус хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(4):154-8. doi: 10.31718/2077-1096.23.4.154.

Завідувач кафедри
терапії, сімейної та екстреної медицини
післядипломної освіти
д.мед.н., професор

С. В. ФЕДОРОВ