



Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на множинну мієлому після протипухлинного лікування та коронавірусної інфекції (COVID-19)

Б. Б. Самура^{id}A,C,D,E,F, М. О. Панасенко^{id}*B,C,D,E, Т. О. Самура^{id}B,C, І. В. Чорна^{id}C,D

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Множинна мієлома – агресивне онкогематологічне захворювання, результати лікування якого за останні десятиліття значно покращилися завдяки впровадженню ефективних таргетних препаратів. Виникнення серцево-судинних ускладнень після протипухлинного лікування множинної мієломи є одним із ключових негативних факторів, що впливають на тривалість життя пацієнтів.

Мета роботи – визначення прогностичної цінності показників регіональної скорочувальної функції міокарда для виникнення кардіоваскулярних подій у пацієнтів із множинною мієломою.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 107 пацієнтів, які досягли ремісії множинної мієломи після курсу протипухлинної терапії та не мали ознак прогресування захворювання протягом усього періоду спостереження. Усі етапи дослідження здійснили, дотримуючись вимог щодо організації та виконання клінічних досліджень. Учасників дослідження поділили на групи залежно від того, чи мали вони серцево-судинні ускладнення протягом періоду спостереження. Для оцінювання біомаркерів аналізували зразки плазми крові за допомогою методу імуноферментного аналізу, який давав змогу кількісно визначити речовини, що циркулюють.

Результати. У 29 пацієнтів зафіксовано 65 серцево-судинних ускладнень, що становить 27,1 % контингенту дослідження. Спектр ускладнень включав 4 випадки серцево-судинної смерті, 15 епізодів аритмії, що потребували лікування, та 8 ішемічних подій. Серед інших відомих інцидентів – 2 інсульти, 4 випадки тромбоемболії легеневої артерії та 2 випадки тромбозу глибоких вен. Крім того, в 11 пацієнтів виявили декомпенсацію хронічної серцевої недостатності, а 19 хворих госпіталізовані з приводу серцево-судинної патології.

Значення параметра e' значно нижчі порівняно з контрольною групою у пацієнтів із множинною мієломою – на 17,6 % ($p < 0,05$), особливо в підгрупі хворих із перенесеною симптоматичною формою COVID-19, де зниження становило 23,5 % ($p < 0,05$). Нижчі значення E та співвідношення E/A встановили в пацієнтів із перенесеною симптоматичною формою COVID-19 порівняно з тими, хто не мав цього захворювання. Циркулярна систолічна деформація міокарда значно нижча в пацієнтів із множинною мієломою порівняно з контрольною групою – на 38,1 % ($p < 0,001$), включаючи підгрупу пацієнтів із перенесеною симптоматичною формою COVID-19 (зниження становило 42,6 %, $p < 0,001$) та підгрупу без перенесеної коронавірусної інфекції (зниження на 38,5 %, $p < 0,001$).

У результаті уніваріантного аналізу встановлено, що найвищий відносний ризик виникнення кардіоваскулярних подій мали симптоматична форма COVID-19 (BP = 1,880; 95 % ДІ = 1,291–2,745, $p = 0,009$), хіміотерапія з використанням антрациклінів (BP = 1,493; 95 % ДІ = 1,014–2,040, $p = 0,041$), поздовжня систолічна деформація міокарда (BP = 1,354; 95 % ДІ = 1,139–1,611, $p = 0,008$), хіміотерапія з імуномодулювальними препаратами (BP = 1,210; 95 % ДІ = 1,009–1,345, $p = 0,048$), циркулярна систолічна деформація міокарда (BP = 1,171; 95 % ДІ = 1,056–1,297, $p = 0,028$). За результатами мультиваріантного аналізу, прогностична значущість збереглася лише для таких факторів: перенесена симптоматична форма COVID-19 (BP = 1,079; 95 % ДІ = 1,041–1,780, $p = 0,025$) та поздовжня систолічна деформація міокарда (BP = 1,078; 95 % ДІ = 1,021–1,184; $p = 0,032$).

Висновки. Зниження циркулярної та поздовжньої систолічної деформації міокарда має прогностичну цінність для виникнення кардіоваскулярних ускладнень в осіб зі встановленим діагнозом множинної мієломи впродовж року після протипухлинного лікування. Прогностична значущість цих показників не залежала від наявності коронавірусної інфекції в анамнезі.

Ключові слова: кардіоваскулярні події, лімфопроліферативні захворювання, множинна мієлома, виживання, прогностичні маркери.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 1(47). С. 32-39

ARTICLE INFO



UDC 616.1-008-091-02:[616-006.44-08:[616.98:578/834COV]]-036.8
DOI: [10.14739/2409-2932.2025.1.322559](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.1.322559)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):32-39

Keywords: cardiovascular events, lymphoproliferative diseases, multiple myeloma, survival, prognostic markers.

*E-mail: panasenkomari95@gmail.com

Received: 26.12.2024 // Revised: 01.02.2025 // Accepted: 04.02.2025

Structural-geometric and functional indicators of the heart in patients with multiple myeloma after anti-tumor treatment and COVID-19

B. B. Samura, M. O. Panasenko, T. O. Samura, I. V. Chorna

Multiple myeloma is a severe hematologic malignancy characterized by aggressive progression. Over the last decade, the introduction of novel targeted therapies has significantly improved treatment outcomes. Despite these advancements, cardiovascular complications following antitumor therapy continue to pose a significant challenge, adversely affecting patient life expectancy.

The aim of the study was to assess the predictive role of regional myocardial contractile function indicators in identifying the risk of cardiovascular events in patients with multiple myeloma.

Materials and methods. The study included 107 patients who achieved regression of multiple myeloma after completing a course of antitumor therapy and did not experience disease progression during the entire observation period. All stages of the study were conducted in compliance with strict compliance with clinical trial regulations. The study participants were categorized into distinct groups based on whether they experienced cardiovascular complications during the follow-up period. To assess biomarkers, blood plasma samples were analyzed using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method, which allowed for the quantification of circulating substances.

Results. A total of 65 cardiovascular complications were recorded among 29 patients, representing 27.1 % of the studied population. The spectrum of complications comprised 4 cardiovascular-related deaths, 15 arrhythmia episodes requiring treatment, and 8 ischemic events. Other notable incidents included 2 strokes, 4 cases of pulmonary embolism, and 2 instances of deep vein thrombosis. Moreover, 11 patients exhibited decompensation of pre-existing chronic heart disease, and 19 were hospitalized for cardiovascular pathologies.

The values of the parameter e' were significantly lower than in the control group in patients with multiple myeloma by 17.6 % ($p < 0.05$), especially in the subgroup of patients with a history of symptomatic COVID-19, where the decrease was 23.5 % ($p < 0.05$). The lowest values of the E and E/A indices were observed in patients with a history of symptomatic COVID-19 compared to those who did not have this disease. Circular systolic myocardial strain was significantly lower in the multiple myeloma group compared to the control group by 38.1 % ($p < 0.001$), including the subgroup of patients with symptomatic COVID-19, where the reduction was 42.6 % ($p < 0.001$), and the subgroup without a previous infection, where the reduction was 38.5 % ($p < 0.001$).

Using univariate analysis, it was found that the highest relative risk of cardiovascular events was associated with: symptomatic COVID-19 (HR = 1.880; 95 % CI = 1.291–2.745, $p = 0.009$), chemotherapy with anthracyclines (HR = 1.493; 95 % CI = 1.014–2.040, $p = 0.041$), reduced longitudinal systolic myocardial strain (HR = 1.354; 95 % CI = 1.139–1.611, $p = 0.008$), chemotherapy with immunomodulating drugs (HR = 1.210; 95 % CI = 1.009–1.345, $p = 0.048$), and reduced circular systolic myocardial strain (HR = 1.171; 95 % CI = 1.056–1.297, $p = 0.028$). During multivariate analysis, the prognostic significance was preserved only for some factors: prior symptomatic COVID-19 (HR = 1.079; 95 % CI = 1.041–1.780, $p = 0.025$) and reduced longitudinal systolic myocardial strain (HR = 1.078; 95 % CI = 1.021–1.184, $p = 0.032$).

Conclusions. A decrease in circular and longitudinal systolic myocardial strain has prognostic value for the occurrence of cardiovascular complications in multiple myeloma treatment within 12 months after anticancer treatment. The prognostic significance of these indicators did not depend on the presence of cardiac infection in the anamnesis.

Keywords: cardiovascular events, lymphoproliferative diseases, multiple myeloma, survival, prognostic markers.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):32-39

Множинна мієлома – агресивне онкогематологічне захворювання, результати лікування якого за останні десятиліття значно покращилися завдяки впровадженню ефективних таргетних препаратів. Однак на цьому фоні зросла роль коморбідної патології у загальній виживаності пацієнтів. Виникнення серцево-судинних ускладнень після протипухлинного лікування множинної мієломи є одним із ключових негативних факторів, що впливають на тривалість життя пацієнтів [1]. Істотний вплив, який має ураження серцево-судинної системи, на прогноз хворих на множинну мієлому свідчить про доцільність детальної стратифікації ризику залежно від виникнення кардіоваскулярних подій у цих пацієнтів.

Відомо, що перенесена коронавірусна інфекція (COVID-19) значно збільшує ризик виникнення кардіоваскулярних ускладнень, що підтверджено численними дослідженнями [2]. Серед найімовірніших механізмів ураження серцево-судинної системи при COVID-19 – безпосереднє ураження міокарда вірусом SARS-CoV-2, викид запальних цитокінів та активація факторів коагуляції [3].

Враховуючи рекомендації Європейського кардіологічного товариства, до рутинної практики включено діагностичні інструменти для виявлення кардіотоксичності, зокрема визначення регіональної скорочувальної функції міокарда [4]. Втім, нез'ясованим залишається питання щодо діагностичної цінності показників систолічної та діастолічної функції міокарда в осіб зі встановленим діагнозом множинної мієломи.

Дослідження, що здійснили, спрямоване на перевірку гіпотези щодо можливості деталізації стратифікації ризику виникнення кардіоваскулярних подій за допомогою оцінювання показників регіональної скорочувальної функції міокарда в пацієнтів із множинною мієломою. Одержані дані можуть сприяти розробленню схеми ризик-адаптованої терапії.

Мета роботи

Визначення прогностичної цінності показників регіональної скорочувальної функції міокарда для виникнення кардіоваскулярних подій у пацієнтів із множинною мієломою.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 107 пацієнтів, які досягли ремісії множинної мієломи після курсу протипухлинної терапії та не мали ознак прогресування захворювання протягом усього періоду спостереження [5]. Усі етапи дослідження здійснили, дотримуючись вимог щодо організації та виконання клінічних досліджень. Пацієнтів поділили на групи залежно від наявності кардіоваскулярних ускладнень, що виникли під час періоду спостереження [6].

Гемодинамічні параметри оцінювали за допомогою ультразвукового сканера «MyLab 50» (Італія). Дослідження здійснили у М- і В-режимах ехокардіографії, використали трансторакальний доступ і датчик з частотою 2,5–3,5 МГц. Кінцево-діастолічний (КДО) і кінцево-систолический (КСО) об'єми лівого шлуночка оцінювали за допомогою модифікованого методу Сімпсона. Фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ) та індекс регіональної скорочувальної функції розраховували за рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії [7,8].

Характеристику учасників дослідження наведено в таблиці 1. Якщо в пацієнтів виявляли супутні захворювання, лікування призначали згідно з чинними клінічними рекомендаціями. Наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпертензією рекомендували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або антагоністи рецепторів до ангіотензину II (АРАII), а також антиагрегантну терапію та статини. Для пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу основним препаратом був метформін. У групі пацієнтів, у яких зафіксовано кардіоваскулярні події, частіше використовували ІАПФ та діуретики. Це може свідчити про більш інтенсивний підхід до лікування хворих із високим ризиком серцево-судинних ускладнень.

Після залучення до дослідження пацієнтів щомісяця обстежували протягом 12 місяців. Під час кожного візиту реєстрували кардіоваскулярні події: ішемічні ускладнення (інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія), транзиторні ішемічні атаки, інсульти, смерть від будь-яких причин, смерть від кардіоваскулярних патологій, госпіталізації через серцево-судинні захворювання, випадки вперше виявленої серцевої недостатності, прогресування множинної мієломи, а також інсульти, підтвержені комп'ютерною томографією.

Для статистичного аналізу даних використали програму SPSS для Windows версії 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, США). Залежно від характеру розподілу даних, для безперервних величин розраховували або середнє значення (М) та стандартне відхилення (σ), або медіану та квартилі розподілу. Для порівняння груп пацієнтів за основними показниками застосували непарний t-критерій Стьюдента (для нормального розподілу) або U-критерій Манна-Вітні, якщо розподіл даних не відповідав закону нормального розподілу [9]. Для аналізу таблиць спряженості 2 × 2 використали двосторонній точний критерій Фішера та критерій χ^2 . Потенційні фактори визначали за допомогою універсального аналізу (ANOVA), мультіваріантного ре-

гресійного аналізу. Різницю даних вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Отже, дослідження передбачало ретельний моніторинг кардіоваскулярних ускладнень в осіб зі встановленим діагнозом множинної мієломи, які перенесли COVID-19. Використали сучасні методи статистичного аналізу для оцінювання результатів.

Результати

До дослідження залучено 107 пацієнтів із множинною мієломою, яким здійснили обстеження в умовах стаціонара та лікування з досягненням ремісії захворювання в гематологічному відділенні, а також котрі зверталися по амбулаторну допомогу до поліклініки КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР. До дослідження не залучали пацієнтів, у яких виявляли ознаки прогресування основного захворювання, а також тих, кому показані курси хіміє- або променевої терапії. Такий підхід дав змогу уникнути потенційних статистичних похибок, пов'язаних із неоднорідністю вибірки. До контрольної групи залучили 18 осіб без виражених проблем зі здоров'ям; це забезпечило об'єктивну основу для аналізу результатів.

У результаті дослідження частотності факторів ризику кардіоваскулярних ускладнень серед учасників виявили низку закономірностей. Так, найпоширеніший фактор ризику – артеріальна гіпертензія, що діагностована в 55,1 % обстежених. Дисліпідемію Іа, Іб та ІV типів за класифікацією Фредріксона визначили у третини пацієнтів, а цукровий діабет 2 типу – у 4,7 % осіб із множинною мієломою. Серед інших факторів ризику – надмірна маса тіла (29,0 %) та ожиріння (11,2 %). Найменш поширений фактор – куріння, що виявили лише у 4,7 % пацієнтів.

Зауважимо, що в 35 (32,7 %) пацієнтів протягом 3–12 місяців до залучення до дослідження зафіксована симптоматична форма COVID-19, підтверджена виявленням РНК SARS-CoV-2 за допомогою полімеразної ланцюгової реакції у зразках із носоглотки. Дані про перенесений COVID-19 частіше визначали у підгрупі пацієнтів із кардіоваскулярними подіями порівняно з тією, де таких ускладнень не було.

У пацієнтів із множинною мієломою зафіксовано більші значення медіани КСО на 23,6 % ($p < 0,05$), зокрема у пацієнтів із перенесеним COVID-19 – на 23,9 % ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. Медіана КДО більша в пацієнтів із множинною мієломою без перенесеного COVID-19 – на 24,1 % ($p < 0,05$); значення ФВ нижчі на 8,9 % ($p < 0,05$), зокрема у хворих, які перенесли симптоматичну форму COVID-19 – на 11,8 % ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою. Відповідно до критеріїв залучення до дослідження, в усіх пацієнтів ФВ становила не менше ніж 50 %. Втім зазначимо, що в пацієнтів із множинною мієломою цей показник нижчий порівняно з хворими, у яких в анамнезі не було COVID-19. Хоча медіана КДО у пацієнтів із множинною мієломою вища, ніж у контрольної групи, статистично значущі відмінності не визначено, разом із тим між КСО

Таблиця 1. Показники структурно-функціонального стану серця у хворих на множинну мієлому, Me [Q25; Q75]

Показник, одиниці вимірювання	Група контролю, n = 18	Усі хворі на множинну мієлому, n = 107	Хворі на множинну мієлому з перенесеною коронавірусною хворобою (COVID-19), n = 35	Хворі на множинну мієлому без перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19), n = 72
КДО, мл	88,10 [82,43; 92,55]	99,20 [71,20; 121,15]	98,8 [83,45; 120,30]	93,85 [83,23; 105,10]
КСО, мл	34,55 [31,60; 37,00]	42,70 [30,10; 50,60]*	42,80 [36,40; 56,15]*	40,55 [34,73; 46,50]
ФВ, %	60,36 [57,66; 61,44]	54,99 [50,05; 58,44]*	53,27 [51,35; 56,92]**	55,46 [53,38; 59,89]
ТМШПд, мм	9,00 [8,25; 10,00]	9,00 [7,00; 10,00]	9,20 [9,00; 10,00]	9,30 [9,00; 10,00]
ТЗСЛШд, мм	10,00 [8,00; 11,00]	10,00 [8,00; 10,15]*	10,00 [9,00; 11,00]	10,00 [9,00; 11,00]
Е, м/с	1,14 [1,09; 1,19]	0,98 [0,49; 1,10]*	0,96 [0,87; 1,00]**	1,01 [0,92; 1,13]
А, м/с	0,89 [0,72; 0,86]	0,84 [0,38; 0,92]	0,84 [0,77; 0,91]	0,82 [0,69; 0,93]
Е/А, од.	1,26 [1,20; 1,37]	1,24 [0,70; 1,39]	1,10 [0,99; 1,35]	1,27 [1,14; 1,41]
е', м/с	0,17 [0,15; 0,18]	0,14 [0,06; 0,16]*	0,13 [0,11; 0,15]*	0,14 [0,12; 0,17]
Е/е', од.	6,72 [6,47; 7,79]	8,89 [4,23; 10,86]	7,22 [5,78; 10,26]	6,85 [6,22; 8,67]
Циркулярна систолічна деформація міокарда, %	-26,50 [-28,80; -23,40]	-16,40 [-20,60; -15,80]***	-16,50 [-17,15; -15,80]***	-16,30 [-18,13; -15,80]***
Швидкість систолічної циркулярної деформації міокарда, с ⁻¹	-1,33 [-1,41; -1,22]	-1,18 [-1,56; -1,13]	-1,20 [-1,41; -1,10]	-1,8 [-1,37; -1,14]
Поздовжня систолічна деформація міокарда, %	-18,60 [-20,48; -15,95]	-18,40 [-22,10; -15,70]	-18,80 [-20,10; -16,05]	-17,65 [-20,33; -15,60]
Швидкість систолічної поздовжньої деформації міокарда, с ⁻¹	-1,04 [-1,21; -0,90]	-1,00 [-1,37; -0,76]	-1,03 [-1,09; -0,75]	-0,99 [-1,09; -0,78]

*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$ – вірогідність відмінностей показників порівняно з групою контролю.

та КДО виявили сильний прямий кореляційний зв'язок ($r = +0,82$; $p < 0,05$).

Порівняння підгрупи пацієнтів із множинною мієломою, котрі перенесли симптоматичну форму COVID-19, із підгрупою без перенесеного COVID-19 не показало статистично значущих відмінностей за показниками скорочувальної функції міокарда ($p > 0,05$). Проте у всіх обстежених пацієнтів виявили ехокардіографічні ознаки порушення релаксації лівого шлуночка, що підтверджено низькими значеннями піку раннього діастолічного наповнення (Е) ($p < 0,05$). Особливо це було помітно у підгрупі пацієнтів, які перенесли симптоматичну форму COVID-19 ($p < 0,01$) (табл. 1).

У хворих на множинну мієлому показник е' на 17,6 % нижчий порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Найбільше зниження зафіксовано в підгрупі пацієнтів, котрі перенесли симптоматичну форму COVID-19: значення е' у них знижено на 23,5 % ($p < 0,05$). Втім не виявили статистично значущих відмінностей за показником Е/е' між групами дослідження. У пацієнтів, які перенесли симптоматичний COVID-19, зафіксовано особливо низькі показники Е та співвідношення Е/А порівняно з тими, хто не мав інфекції. Ці результати підтверджують більш виражені порушення діастолічної функції лівого шлуночка, що, ймовірно, пов'язано з додатковим впливом COVID-19 на серцево-судинну систему.

Циркулярна систолічна деформація міокарда значно нижча в осіб зі встановленим діагнозом множинної

мієломи порівняно з контрольною групою – на 38,1 % ($p < 0,001$), включаючи підгрупу пацієнтів із перенесеною симптоматичною формою COVID-19 (зниження становило 42,6 %, $p < 0,001$) та підгрупу без перенесеного COVID-19 (зниження на 38,5 %, $p < 0,001$).

Протягом 12 місяців після досягнення ремісії пацієнти, які брали участь у дослідженні, перебували під постійним наглядом. У 29 (27,1 %) осіб зареєстровано 65 серцево-судинних ускладнень. Так, зафіксовано 4 випадки смерті, що пов'язані з серцево-судинними патологіями, 15 епізодів аритмій, які потребували медикаментозного втручання, 8 ішемічних подій, 2 інсульти, 4 випадки тромбоемболії легеневої артерії, 2 випадки тромбозу глибоких вен, 11 епізодів декомпенсації хронічної серцевої недостатності та 19 госпіталізацій, спричинених серцево-судинними захворюваннями. Усіх учасників дослідження з діагнозом множинної мієломи поділили на дві групи, залежно від того, чи мали вони серцево-судинні події протягом року після залучення до дослідження (табл. 2).

Отже, результати спостереження підкреслили значну частоту серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із множинною мієломою, що свідчить про необхідність ретельного моніторингу стану серцево-судинної системи у цих хворих.

У результаті дослідження не виявлено статистично значущих відмінностей між групами пацієнтів за такими параметрами, як стать, вік, наявність факторів ризику серцево-судинних захворювань (дисліпідемія, артеріальна

Таблиця 2. Характеристика пацієнтів

Показник, одиниці вимірювання	Група без кардіоваскулярних подій, n = 78	Група з кардіоваскулярними подіями, n = 29	p
Вік, роки	62,23 [59,00; 68,00]	66,45 [63,00; 70,00]	>0,05
Чоловіки, n (%)	58 (74,4)	16 (55,2)	>0,05
Артеріальна гіпертензія, n (%)	43 (55,1)	16 (55,2)	>0,05
Дисліпідемія, n (%)	26 (33,3)	10 (34,5)	>0,05
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	3 (3,9)	2 (6,9)	>0,05
Коронавірусна хвороба (COVID-19)	16 (20,5)	19 (65,6)	<0,05
ІМТ, кг/м ²	24,83 [22,40; 27,29]	26,55 [23,89-28,93]	>0,05
Ожиріння, n (%)	8 (10,3)	4 (13,8)	>0,05
Надлишкова маса тіла, n (%)	22 (28,2)	9 (31,0)	>0,05
Тютюнопаління, n (%)	3 (3,9)	2 (6,9)	>0,05
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	76,02 [58,14; 93,22]	67,65 [46,16; 82,63]	>0,05
Креатинін, ммоль/л	100,51 [77,00; 116,50]	114,59 [82,00; 123,00]	>0,05
Загальний холестерин, ммоль/л	4,75 [4,25; 5,13]	4,85 [4,25; 5,04]	>0,05
САТ, мм рт. ст.	125,4 [115,7; 138,2]	129,2 [112,4; 144,0]	>0,05
ЧСС, удари за 1 хв	79,59 [68,25; 90,50]	81,44 [64,4; 92,40]	>0,05
ФВ, %	55,52 [53,20; 59,04]	53,85 [51,15; 57,67]	>0,05
Е/А, од.	1,31 [1,21; 1,44]	0,97 [0,91; 1,09]	<0,01
Е', см/с	0,15 [0,12; 0,17]	0,11 [0,08; 0,14]	<0,05
Е/Е', од.	6,76 [6,05; 8,00]	8,91 [6,74; 11,50]	<0,05
ІАПФ або АРАІІ, n (%)	22 (28,2)	6 (20,9)	>0,05
Ацетилсаліцилова кислота, n (%)	35 (44,9)	9 (31,0)	>0,05
Статини, n (%)	27 (36,6)	9 (31,0)	>0,05
Діуретики, n (%)	12 (15,4)	3 (10,4)	<0,05

гіпертензія, куріння, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, індекс маси тіла), біохімічні показники (загальний холестерин, ЛПВЩ, ЛПНЩ, креатинін, рівень глюкози натще) та гемодинамічні характеристики (систоличний і діастолічний артеріальний тиск, частота серцевих скорочень).

Пацієнти з серцево-судинними ускладненнями значно частіше мали в анамнезі маніфестну форму COVID-19 (65,1 %, 19 осіб) порівняно з групою без таких ускладнень (20,5 %, 16 осіб). Ці дані підкреслюють, що перенесена коронавірусна інфекція може відіграти важливу роль у розвитку серцево-судинних патологій у пацієнтів із множинною мієломою.

На початку дослідження у пацієнтів із множинною мієломою, які досягли стадії ремісії, не зафіксовано суттєвих відмінностей за показниками скорочувальної функції міокарда між тими, у кого згодом виникли серцево-судинні ускладнення, та тими, у кого їх не було протягом періоду спостереження.

У підгрупі пацієнтів із серцево-судинними подіями через 12 місяців спостереження зафіксовано істотне погіршення показників скорочувальної функції міокарда. Так, медіана КСО зросла на 5,6 % ($p < 0,01$) порівняно з

даними на момент залучення до дослідження. Медіана ФВ знизилася на 13,3 % ($p < 0,01$) порівняно з вихідними значеннями, а також була на 13,1 % нижчою ($p < 0,05$) порівняно з підгрупою пацієнтів без кардіоваскулярних ускладнень через рік спостереження.

Через рік спостереження у пацієнтів із серцево-судинними подіями зафіксовано суттєві відмінності за показниками діастолічної функції порівняно з початковими даними. Так, співвідношення Е/А знизилася на 12,4 % ($p < 0,05$), показник Е – на 19,6 % ($p < 0,001$), показник А – на 7,4 % ($p < 0,05$), а значення е' зменшилося на 18,2 % ($p < 0,05$).

У пацієнтів, у яких не виявлено серцево-судинні події, також зафіксовано певне погіршення діастолічної функції: показник А зріс на 9,1 % ($p < 0,05$), а співвідношення Е/А зменшилося на 8,4 % ($p < 0,05$) порівняно з початковими даними до лікування.

На старті дослідження між групами пацієнтів із серцево-судинними подіями та без них встановлено значущі відмінності. У групі з ускладненнями показник А на 22,1 % вищий ($p < 0,05$), співвідношення Е/А – на 26,0 % нижче ($p < 0,01$), показник е' – на 26,7 % ниж-

Таблиця 3. Оцінювання анамнестичних, клінічних і гемодинамічних факторів в осіб зі встановленим діагнозом множинної мієломи після курсу протипухлинної терапії за допомогою уніваріантного та мультиваріантного регресійного аналізу

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

ВР: відносний ризик, ДІ: довірчий інтервал.

чий ($p < 0,05$), а співвідношення E/e' – на 31,8 % вище ($p < 0,05$) порівняно з групою без подій.

Після завершення року спостереження у пацієнтів, які мали серцево-судинні ускладнення, встановлено суттєве зниження ключових показників порівняно з групою хворих, які не мали таких ускладнень. Так, показник E зменшився на 19,6 % ($p < 0,01$), співвідношення E/A було нижчим на 29,2 % ($p < 0,05$), а значення e' знизилася на 35,7 % ($p < 0,01$). Ці дані вказують на значні порушення діастолічної функції міокарда у пацієнтів із серцево-судинними ускладненнями, а отже їм необхідний регулярний моніторинг стану серцево-судинної системи.

Через 12 місяців спостереження у пацієнтів із серцево-судинними ускладненнями зафіксовано значні зміни показників регіональної скорочувальної функції міокарда порівняно з вихідними даними. Зокрема, поздовжня систолічна деформація міокарда знизилася на 6,4 % ($p < 0,05$), а швидкість поздовжньої систолічної деформації скоротилася на 20,2 % ($p < 0,01$). Крім того, циркулярна систолічна деформація зменшилася на 4,3 % ($p < 0,05$), а швидкість циркулярної систолічної деформації – на 21,1 % ($p < 0,01$) (табл. 3).

Зауважимо, що через рік спостереження окремі показники суттєво відрізнялися від результатів, що одержали через 3 місяці. Наприклад, циркулярна систолічна деформація міокарда знизилася на 3,1 % ($p < 0,05$), швидкість систолічної циркулярної деформації – на 19,2 % ($p < 0,01$), а швидкість систолічної поздовжньої деформації зменшилася на 17,9 % ($p < 0,05$).

Після 12 місяців спостереження у пацієнтів із множинною мієломою, які мали серцево-судинні ускладнення, зафіксовано значне погіршення регіональної скорочувальної функції міокарда порівняно з тими, у кого таких ускладнень не було. Так, циркулярна систолічна деформація міокарда знизилася на 4,9 % ($p < 0,05$), а швидкість систолічної циркулярної деформації зменшилася на 17,9 % ($p < 0,05$). Зафіксовано також зниження поздовжньої систолічної деформації міокарда на 15,1 % ($p < 0,01$) та швидкості систолічної поздовжньої деформації на 34,3 % ($p < 0,05$).

Результати дослідження дали підстави зробити висновок, що серцево-судинні ускладнення суттєво погіршують функціональний стан міокарда у пацієнтів із множинною мієломою. Це підтверджено статистично значущими змінами усіх параметрів, що вивчали. Отже, серцево-судинні ускладнення є важливим фактором, який погіршує прогноз і функціональний стан серця у пацієнтів із множинною мієломою.

Після завершення лікування у пацієнтів із множинною мієломою встановлено істотні порушення функціонального стану серцево-судинної системи. У хворих виявлено зниження скорочувальної функції лівого шлуночка порівняно зі здоровими особами, що визначили за зменшенням циркулярної систолічної деформації міокарда на 38,1 %. Крім того, зафіксовано порушення діастолічної функції, зокрема зниження показників e' (на 17,6 %) та E (на 14,0 %; $p < 0,05$, $p < 0,001$). Найістотніші зміни стану серця визначили в пацієнтів, які перенесли

маніфестну форму COVID-19. Так, у них зареєстровано зниження показників E та e' порівняно з пацієнтами без COVID-19 в анамнезі. Ці дані дають підстави зробити висновок, що оцінювання діастолічної функції та регіональної скорочувальної здатності міокарда може бути корисним інструментом для прогнозування серцево-судинних подій у пацієнтів, котрі досягли ремісії множинної мієломи.

Для оцінювання впливу анамнестичних, клінічних і кардіогемодинамічних факторів на показники діастолічної та регіональної скорочувальної функції міокарда здійснили аналіз, що дав змогу перевірити гіпотезу про їхній зв'язок із виникненням серцево-судинних подій. Використавши універсальну модель, виявили найвищий відносний ризик розвитку таких подій пов'язаний із наявністю маніфестної форми COVID-19 (BP = 1,880; 95 % ДІ = 1,291–2,745, p = 0,009). Крім того, значний вплив мали хіміотерапія з використанням антрациклінів (BP = 1,493; 95 % ДІ = 1,014–2,040, p = 0,041), зниження поздовжньої систолічної деформації міокарда (BP = 1,354; 95 % ДІ = 1,139–1,611, p = 0,008), хіміотерапія з імуномодулювальними препаратами (BP = 1,210; 95 % ДІ = 1,009–1,345, p = 0,048) та зниження циркулярної систолічної деформації міокарда (BP = 1,171; 95 % ДІ = 1,056–1,297, p = 0,028).

Мультиваріантний аналіз показав, що прогностична значущість збереглася лише для двох факторів: наявність маніфестної форми COVID-19 в анамнезі (BP = 1,079; 95 % ДІ = 1,041–1,780, p = 0,025) та показник поздовжньої систолічної деформації міокарда (BP = 1,078; 95 % ДІ = 1,021–1,184, p = 0,032) (табл. 3).

Обговорення

Хоча міжнародні клінічні протоколи широко використовують для лікування множинної мієломи, результати терапії в клінічній практиці часто відрізняються від даних, отриманих у масштабних дослідженнях. Причини таких розбіжностей залишаються недостатньо вивченими. Відомо, що у пацієнтів із множинною мієломою визначають підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань, що пов'язано з міокардіальним стресом і фіброзом. У зв'язку з цим особливу увагу приділяють показникам регіональної систолічної та діастолічної функції, що можуть стати перспективними маркерами для прогнозування серцево-судинних ускладнень.

Оскільки порушення міокарда є важливим прогностичним фактором при множинній мієломі, параметри, що характеризують функцію серця або його патологічні зміни, мають тісний зв'язок із прогнозом для таких пацієнтів. Чимало пацієнтів із множинною мієломою вже мають порушення систолічної та діастолічної функції серця на час встановлення діагнозу.

Результати нашого дослідження показали, що у пацієнтів із множинною мієломою зменшення циркулярної та поздовжньої систолічної деформації міокарда пов'язане зі збільшенням ризику серцево-судинних подій протягом 12 місяців. Зазначимо, що цей зв'язок майже не залежав

від наявності коронавірусної інфекції в анамнезі, а отже доцільним є подальший пошук шляхів стратифікації цих пацієнтів, зокрема, за допомогою сучасних біологічних маркерів.

Висновки

1. У пацієнтів з множинною мієломою зменшення циркулярної та поздовжньої систолічної деформації міокарда має прогностичне значення для виникнення серцево-судинних подій протягом 12 місяців після завершення протипухлинного лікування.

2. Прогностична цінність циркулярної та поздовжньої систолічної деформації міокарда не залежала від наявності COVID-19 в анамнезі.

Перспективи подальших досліджень полягають у здійсненні нових незалежних досліджень за участі більшої кількості пацієнтів для повної валідації та підтвердження гіпотези про додаткові прогностичні властивості P-селектину у хворих на множинну мієлому.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: 0000-0002-4311-1806

Панасенко М. О., PhD, асистент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2619-3846

Самура Т. О., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8252-0074

Чорна І. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6205-7032

Information about the authors:

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

Panasenko M. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Samura T. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy, Pharmacotherapy and Cosmetology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Chorna I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Plummer C, Driessen C, Szabo Z, Mateos MV. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2019;9(3):26. doi: 10.1038/s41408-019-0183-y
- Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(3):583-90. doi: 10.1038/s41591-022-01689-3
- Wu X, Deng KQ, Li C, Yang Z, Hu H, Cai H, et al. Cardiac Involvement in Recovered Patients From COVID-19: A Preliminary 6-Month Follow-Up Study. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:654405. doi: 10.3389/fcvm.2021.654405

4. Dorizzi RM, Caputo M, Ferrari A, Lipa L, Rizzotti P. Comparison of serum and heparin-plasma samples in different generations of dimension troponin I assay. *Clin Chem*. 2002;48(12):2294-6. doi: [10.1093/clinchem/48.12.2294](https://doi.org/10.1093/clinchem/48.12.2294)
5. Mor-Avi V, Lang RM. Transthoracic Three-Dimensional Echocardiography. In: *Advanced Approaches in Echocardiography*. Elsevier; 2012. p. 1-20. doi: [10.1016/B978-1-4377-2697-8.00001-8](https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2697-8.00001-8)
6. Samura BB, Panasenko MO. [Chronic lymphoproliferative diseases and cardiovascular risk (a literature review)]. *Zaporozhye medical journal*. 2022;24(5):613-24. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2022.5.266062](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.266062)
7. Houbois CP, Nolan M, Somerset E, Shalmon T, Esmaeilzadeh M, Lamacie MM, et al. Serial Cardiovascular Magnetic Resonance Strain Measurements to Identify Cardiotoxicity in Breast Cancer: Comparison With Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(5):962-74. doi: [10.1016/j.jcmg.2020.09.039](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.09.039)
8. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-90. doi: [10.1016/j.annonc.2019.10.023](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023)
9. Yamenko O. [Current criteria for the diagnosis and treatment of multiple myeloma (literature review)]. *Praktychna onkologhii*. 2021;2(4):45-9. Ukrainian. doi: [10.22141/2663-3272.2.4.2019.195186](https://doi.org/10.22141/2663-3272.2.4.2019.195186)