

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

САМУРА БОРИС БОРИСОВИЧ 

УДК 616.11/14-02:616.15-006-085.28-06]-08-084

**УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ І ПРОФІЛАКТИКИ
КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ПОДІЙ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ
ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ В РЕМІСІЇ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора
медичних наук

Запоріжжя - 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Наукові консультанти:

доктор медичних наук, професор Колесник Юрій Михайлович, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, ректор;

доктор медичних наук, професор Сиволап Віталій Вікторович, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри мультимодальної діагностики та пропедевтики.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор Кузнєцова Любов Пилипівна, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», професор кафедри загальної практики - сімейної медицини, гастроентерології, фізичної та реабілітаційної медицини;

доктор медичних наук, професор Журавльова Лариса Володимирівна, Харківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології;

доктор медичних наук, професор Томашевська Олександра Яремівна, Львівський національний медичний університет імені Даніла Галицького МОЗ України, професор кафедри внутрішньої медицини №2.

Захист дисертації відбудеться «9» жовтня 2019 року о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «9» вересня 2019 року.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор

Н. С. Михайловська

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. У наш час хронічні лімфопроліферативні захворювання (ХЛПЗ) надзвичайно поширені, мають високий рівень інвалідизації та смертності. ХЛПЗ належать до найбільш поширених злоякісних хвороб крові дорослого населення, їх частка в країнах Європи сягає 30%. В Україні кількість дорослих хворих на ХЛПЗ становить близько 30 тис. осіб (Новак В. Л. та співавт., 2017). До цієї групи захворювань відносять хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ), множинну мієлому (ММ), лімфому Ходжкіна (ЛХ) та неходжкінські лімфоми (НХЛ). Незважаючи на успіхи сучасної терапії хворих на ХЛПЗ за останні десятиріччя, яка сприяла значному подовженню безрецидивного виживання, частота госпіталізацій та смертність хворих на ХЛПЗ залишається високою (Крячок І. А., 2013).

Проблемним питанням ХЛПЗ є коморбідні стани, які впливають на загальне виживання пацієнтів та частоту госпіталізацій (Goede V. et al., 2014). Серед причин летальних наслідків та зниження якості життя цих хворих найбільш значущими є кардіоваскулярні події. Зв'язок між патологією серцево-судинної системи й ХЛПЗ, протипухлинним лікуванням та кардіоваскулярними факторами ризику підтверджено у великій кількості досліджень (Leeuwen F. E. et al., 2016; Ewer M. S. et al., 2015; Armstrong G. T. et al., 2013; Siegel R. et al., 2012). ХЛПЗ можуть прискорювати розвиток кардіоваскулярних захворювань, особливо за умов наявності традиційних кардіоваскулярних факторів ризику (Кузнецова Л. П. та співавт., 2019; Patel V.G. et al., 2019). Відомо, що при ХЛПЗ навіть під час регресії клітини мікрооточення можуть синтезувати біологічно активні речовини, у тому числі інтерлейкін-6, CD40-ліганд і його розчинний фрагмент (sCD40L) (Fowler N. H. et al., 2016), що може впливати не тільки на проліферацію пухлинного клону, але також й бути одним із механізмів виникнення кардіоваскулярних подій.

Хоча за останні роки зростає увага до проблем на межі кардіології та онкогематології, багато аспектів взаємозв'язку між протипухлинним лікуванням і кардіоваскулярними подіями залишаються не вивченими. Більшість досліджень щодо виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ стосується епідеміології, методів їх діагностики та лікування. Але неможливість спрогнозувати довготривалі наслідки протипухлинного лікування призводить до недостатньої діагностики або гіпердіагностики кардіоваскулярних захворювань, що може бути причиною невдалої їх профілактики і лікування (Zamogano J. L. et al., 2016).

Відповідно до сучасних міжнародних і національних рекомендацій для діагностики кардіоваскулярних подій застосовують кардіальні методи візуалізації та біологічні маркери (Ponikowski P. et al., 2016). Тропонін І, мозковий натрійуретичний пептид і термінальний фрагмент його попередника (NT-pro-BNP) є визнаними біомаркерами оцінки функції серця (Журавлева Л. В. та співавт., 2019; Michel L. et al., 2019).

Запропоновано визначення рівня тропоніну I і NT-pro-BNP після кожного циклу хіміотерапії, але ця стратегія виявила спроможність спрогнозувати лише ранні кардіоваскулярні події (Wang Y. et al., 2019). Відомо, що ці маркери мають суттєву варіативність значень і залежать від віку, наявності коморбідних станів та ускладнень (Maries L. et al., 2013), що потребує з'ясування діагностичного значення їх змін у хворих на ХЛПЗ в ремісії за наявності факторів ризику несприятливих кардіоваскулярних подій.

Відомо, що у формуванні кардіоваскулярних подій провідну роль у патогенезі відіграє фіброгенез, ангиогенез та запалення (Дзись І. Є. та співавт., 2017; Der Pinto R. et al., 2018; Sedding D. G. et al., 2018; Ghosh A. K. et al., 2017). Галектин-3, який є медіатором кардіального фіброгенезу, був запропонований для прогнозу небажаних подій і затверджений Управлінням із продовольства та медикаментів США для застосування в комбінації з клінічними даними. Збільшення рівня галектину-3 асоціюється з розвитком хронічної серцевої недостатності (ХСН) та пов'язане з погіршенням прогнозу смерті й повторних госпіталізацій (Сиволап В. Д. і співавт., 2014).

Експресія VE-кадгерину, який відіграє важливу роль в інтеграції контактів ендотеліальних клітин і стабільності ендотеліальних з'єднань, збільшується при коронарному атеросклерозі у хворих із гострим інфарктом міокарда, стенокардією та післяінфарктним кардіосклерозом (Vilgrain I. et al., 2013). Судинний ендотеліальний фактор росту першого типу (VEGF-1) бере участь в атерогенезі та патологічному ангиогенезі (Moreno P. R. et al., 2012). Збільшення рівня циркулюючого VE-кадгерину і VEGF-1 виявлено при онкологічних захворюваннях (Breier G. et al., 2014). Проте практично відсутні дослідження, які б дозволили комплексно визначити закономірності змін процесів фіброгенезу, ангиогенезу та запалення у хворих на ХЛПЗ в ремісії для з'ясування їх діагностичної ролі та прогностичного значення при оцінці ризику кардіоваскулярних подій саме в цій категорії пацієнтів.

Корекції серцево-судинних порушень у хворих, які отримують хіміотерапію, присвячено значну кількість досліджень (Babiker H. M. et al., 2018). Однак залишається відкритим питання запобігання та ефективного лікування кардіоваскулярних подій після досягнення ремісії при ХЛПЗ. Загальновідомо, що статини є ефективними ліками для лікування атеросклерозу та ішемічної хвороби серця (Alehagen U. et al., 2015; Garshick M. et al., 2017), проте дані сучасної літератури щодо доцільності застосування статинів при онкологічній патології є суперечливими (Abdullah M. I. et al., 2018). Останнім часом з'явилися поодинокі повідомлення про застосування статинів при ХЛПЗ (Sanfilippo K. M. et al., 2016), однак відсутні клінічні дослідження щодо віддаленого прогнозу виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ в ремісії, зокрема за умов застосування цих засобів.

Узагальнення наведених фактів свідчить, що комплексне визначення клініко-патогенетичної ролі маркерів кардіального фіброгенезу, ангиогенезу, біомеханічного стресу та запалення у розвитку кардіоваскулярних подій із подальшою розробкою нового напрямку їх прогнозування й профілактики у

хворих на ХЛПЗ в ремісії є актуальною проблемою сучасної внутрішньої медицини, що зумовило потребу проведення цього наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри внутрішніх хвороб З Запорізького державного медичного університету: «Роль структурно-функціональних змін периферичних судин, нейрогуморального впливу та оксидативного стресу в прогресуванні серцево-судинних захворювань» (номер державної реєстрації 0109U003989) та «Патогенетичні механізми розвитку, клініко-прогностичні аспекти та стратегія медикаментозної корекції ураження серцево-судинної системи при коморбідному перебігу деяких захворювань внутрішніх органів» (номер державної реєстрації 0115U003876). Автор є співвиконавцем цих робіт. У межах зазначених тем автором проведено підбір пацієнтів, комплексне їх обстеження, лікування та динамічне спостереження за ними.

Мета дослідження: удосконалити ранню діагностику та індивідуалізувати медикаментозну профілактику кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ в ремісії шляхом з'ясування прогностичного значення структурно-функціонального стану серця, вегетативної регуляції серцевого ритму, якості життя, біологічних маркерів кардіального фіброгенезу, ангиогенезу, біомеханічного стресу та запалення.

Завдання дослідження:

1. Вивчити структурно-функціональний стан серця у хворих на різні форми ХЛПЗ в ремісії.
2. Оцінити вегетативну регуляцію серцевого ритму у взаємозв'язку зі структурно-функціональним станом серця у хворих на різні форми ХЛПЗ в ремісії.
3. Дослідити якість життя хворих на різні форми ХЛПЗ в ремісії за опитувальниками SF-36 та QOL-CS.
4. Проаналізувати вміст біологічних маркерів кардіального фіброгенезу, ангиогенезу, біомеханічного стресу, запалення у хворих на різні форми ХЛПЗ в ремісії.
5. Оцінити динаміку показників структурно-функціонального стану серця та вегетативної регуляції серцевого ритму у хворих на ХЛПЗ при виникненні кардіоваскулярних подій упродовж 3-х років після досягнення ремісії.
6. З'ясувати вихідний рівень ступеня виразності змін біологічних маркерів кардіального фіброгенезу, ангиогенезу, біомеханічного стресу, запалення у хворих на ХЛПЗ упродовж 3-х років спостереження та визначити найбільш впливові чинники виникнення кардіоваскулярних подій.
7. Виділити найбільш інформативні предиктори та розробити прогностичну модель оцінки ризику виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ в ремісії.
8. Вивчити динаміку галектину-3, VE-кадгерину, VEGF-1, інтерлейкіну-6, sCD40L та NT-pro-BNP при лікуванні аторвастатином хворих на ХЛПЗ в ремісії

та оцінити ефективність його застосування для профілактики кардіоваскулярних подій з обґрунтуванням оптимальної профілактичної дози.

Об'єкт дослідження: кардіоваскулярні події (смерть внаслідок кардіоваскулярної причини; аритмії, що потребували медикаментозного лікування; гострий коронарний синдром; інсульт головного мозку; декомпенсація ХСН; госпіталізація внаслідок кардіоваскулярної причини) на тлі ХЛПЗ в ремісії.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні дані, структурно-функціональний стан серця, вегетативна регуляція серцевого ритму, якість життя, маркери кардіального фіброгенезу, ангиогенезу, біомеханічного стресу, запалення, прогнозування виникнення кардіоваскулярних подій і їх профілактика аторвастатином у хворих на ХЛПЗ в ремісії.

Методи дослідження: загальноклінічні (опитування та огляд хворих, заповнення клінічної карти); опитувальники SF-36 та QOL-CS – для оцінки якості життя; біохімічні – для визначення рівня загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та високої щільності; інструментальні: двомірна, тканинна та імпульсно-хвильова ехокардіографія, доплерографія сонних артерій, тест з 6-хвилинною ходьбою, добовий моніторинг ЕКГ за Холтером – для визначення показників системної та інтракардіальної гемодинаміки, функціонального стану серця, дослідження товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) загальних сонних артерій, показників варіабельності серцевого ритму; імуноферментні – для визначення рівня галектину-3, VE-кадгерину, VEGF-1, інтерлейкіну-6, sCD40L, NT-pro-BNP; статистичні методи аналізу даних – параметричної та непараметричної статистики, уніваріантний аналіз (ANOVA), мультиваріантний регресійний аналіз, ROC-аналіз, метод Каплана – Мейера, log-rank тест.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше отримано нові наукові дані щодо клініко-патогенетичної ролі кардіального фіброгенезу та ангиогенезу у виникненні кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії. Доведено, що у хворих на ХЛПЗ в ремісії активація процесів кардіального фіброгенезу супроводжується збільшенням рівня галектину-3 (в 1,5 рази при ХЛЛ, в 2,4 рази при ЛХ, в 2,1 рази при ММ) у поєднанні з активацією процесів ангиогенезу, що супроводжується збільшенням рівня VE-кадгерину (на 25,0% при ХЛЛ, в 2,2 рази при ЛХ, на 25,0% при НХЛ, в 2,4 рази при ММ), порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,01$). Уперше встановлені межові рівні плазмових маркерів кардіального фіброгенезу (галектину-3 – 11,75 нг/мл) та ангиогенезу (VE-кадгерину – 0,53 нг/мл, VEGF-1 – 40,93 пг/мл), перевищення яких асоціюється з ризиком виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ упродовж 3-х років. Уперше доведено, що позитивна та негативна прогностична цінність галектину-3 (92,7% і 84,5%), VE-кадгерину (92,5% і 80,8%) і їх комбінації (91,1% і 89,1%) перевищує прогностичний потенціал інших біологічних маркерів та їх комбінацій у виникненні кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії упродовж 3-х років, що дозволило на їх основі створити прогностичну модель.

Уперше доведено підвищення ефективності медикаментозної профілактики розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії за рахунок індивідуалізації призначення аторвастатину та визначення оптимальної дози. Доведено, що за наявності ризику виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії ефективною профілактичною дозою аторвастатину впродовж першого року є доза 40 мг на добу, що підтверджує менша кумулятивна вірогідність виникнення цих несприятливих подій порівняно з дозою 20 мг на добу (log-rank тест: $\chi^2 = 6,147$; $p = 0,013$).

Уточнені наукові дані щодо патогенетичних зв'язків патологічного ангиогенезу та запалення у хворих на ХЛПЗ в ремісії. Доведено, що навіть у період ремісії ХЛПЗ у хворих активуються процеси ангиогенезу, що супроводжується збільшенням рівня VEGF-1 (на 78,6% при ХЛЛ, в 2,5 рази при ЛХ, в 4,9 рази при НХЛ); активуються процеси запалення, що підтверджується збільшенням рівня sCD40L (в 6 разів при ХЛЛ, на 34,9% при ЛХ, в 3,1 рази при НХЛ, в 7 разів при ММ). Взаємозв'язки між зазначеними патогенетичними змінами підтверджують кореляції середньої сили між галектином-3 і VE-кадгерином ($r = +0,56$; $p < 0,01$), sCD40L і NT-pro-BNP ($r = +0,32$; $p < 0,05$), інтерлейкіном-6 і NT-pro-BNP ($r = +0,34$; $p < 0,05$).

Суттєво поглиблені уявлення про структурно-функціональні зміни серця у взаємозв'язку із вегетативною регуляцією ритму серця та якістю життя хворих на ХЛПЗ. Показано, що структурно-функціональний стан серця у хворих на ХЛПЗ в ремісії, незалежно від клінічної форми, характеризується порушенням регіональної скорочувальної та діастолічної функції лівого шлуночка, що поєднується зі зниженням варіабельності серцевого ритму з порушенням обох еферентних ланок вегетативної нервової системи та зниженням усіх параметрів якості життя за опитувальниками SF-36 та QOL-CS, порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05-0,001$). Набуло подальшого розвитку з'ясування ефектів аторвастатину щодо запобігання розвитку систолічної та діастолічної дисфункції й покращення якості життя у хворих на ХЛЛ в ремісії. Доведено, що включення аторвастатину до лікування хворих на ХЛЛ в ремісії супроводжується зниженням упродовж року ($p < 0,05-0,01$) рівнів галектину-3 (на 54,8%) та VE-кадгерину (на 74,0%) у поєднанні з підвищенням ряду показників якості життя, зокрема загального стану здоров'я (на 14,5%) та життєздатності (на 6,6%) порівняно з пацієнтами, які не лікувалися аторвастатином.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено й упроваджено в практику новий спосіб прогнозування кардіоваскулярних подій упродовж одного року після хіміотерапії ХЛПЗ шляхом визначення рівня галектину-3 в крові (патент України на винахід № 110443 від 25.12.2015 року).

Упроваджено в практику новий спосіб прогнозування кардіоваскулярних подій упродовж одного року після регресії ХЛПЗ шляхом визначення рівня VE-кадгерину в крові (патент України на винахід № 108449 від 27.04.2015 року).

Визначено спосіб прогнозування кардіоваскулярних подій упродовж року після досягнення ремісії ХЛЛ шляхом визначення галектину-3 та NT-pro-BNP в крові (патент України на корисну модель № 99828 від 25.06.2015 року).

Розроблено й упроваджено в практику спосіб прогнозування серцево-судинних ускладнень упродовж одного року після хіміотерапії з антрациклінами шляхом проведення ехокардіографії з визначенням глобального поздовжнього та глобального радіального стрейна (патент України на корисну модель № 87999 від 25.02.2014 року).

Запропоновано новий спосіб медикаментозної профілактики розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії. За наявності ризику виникнення кардіоваскулярних подій рекомендовано призначати аторвастатин упродовж першого року після досягнення ремісії в дозі 40 мг на добу.

Результати досліджень упроваджені в роботу терапевтичних, кардіологічних і гематологічних відділень КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР (м. Запоріжжя), КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» ЗОР (м. Запоріжжя), Медико-санітарної частини «Мотор Січ» (м. Запоріжжя), КУ «Запорізька міська багатoproфільна клінічна лікарня №9» (м. Запоріжжя), КУ «Міська лікарня №8» (м. Запоріжжя), КЗ «Дніпропетровська міська багатoproфільна клінічна лікарня №4» ДОР (м. Дніпро), Комунальної 5-ї міської клінічної лікарні м. Львова (м. Львів), КУ БМР «Бердянське територіальне медичне об'єднання» (м. Бердянськ), КУ «Одеська обласна клінічна лікарня» (м. Одеса), Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака (м. Ужгород), КУ «Кам'янська міська лікарня №9» ДОР (м. Кам'янське). Матеріали та основні положення дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес і наукову роботу Запорізького державного медичного університету (м. Запоріжжя), ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України» (м. Харків), ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук України» (м. Львів), Національного фармацевтичного університету (м. Харків), Ужгородського національного університету (м. Ужгород).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини 3 Запорізького державного медичного університету на базі гематологічного відділення КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР. За участю консультантів обрано напрямок дослідження, сформульовані мета та завдання дослідження, визначено методичні підходи, згідно з якими виконане дослідження. Автором особисто проведено патентно-ліцензійний пошук, узагальнено світовий досвід досліджень за темою дисертаційної роботи. Дисертантом самостійно обґрунтовані актуальність теми роботи, проведено пошук і аналіз наукової літератури, розроблено план проведення дослідження. Автором самостійно здійснений підбір тематичних хворих, проведено їх клінічне та інструментальне обстеження. На базі навчального медико-

лабораторного центру (директор – д. мед. н., професор Абрамов А. В.) виконано імуноферментний аналіз при безпосередній участі автора. Дисертант брав участь у стаціонарному лікуванні та амбулаторному веденні залучених у дослідження хворих, у проведенні біохімічних досліджень.

У ході роботи здобувачем запропоновано й розроблено концепцію прогнозу кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ в ремісії та новий метод профілактики кардіоваскулярних подій із використанням аторвастатину. Дисертант самостійно створив базу даних, провів статистичний аналіз результатів досліджень, інтерпретував їх, написав усі розділи дисертації, сформулював основні положення, висновки та практичні рекомендації, оформив дисертацію. Автор особисто підготував наукові матеріали до публікації, забезпечив упровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів. Матеріали та ідеї співавторів не використовувалися.

Апробація результатів дисертації. Результати дослідження доповідалися і обговорювалися на XXVIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів» (м. Харків, 2011 р.); конгресі Європейського товариства кардіологів «EuroPREvent 2012» (м. Дублін, Ірландія, 2012 р.); II Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (м. Київ, 2013 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Екстрена медична допомога при невідкладних станах в умовах реорганізації системи охорони здоров'я України» (Запоріжжя, 2014 р.); XXXII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 2015 р.); VI з'їзді гематологів і трансфузіологів України (м. Львів, 2015 р.); XXXIII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 2016 р.); V Ювілейному Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (м. Київ, 2016 р.); I Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 2017 р.); II Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 2018 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики» (м. Харків, 2018 р.); VIII науково-практичній конференції «Перспективи діагностики та лікування гематологічних захворювань» (м. Київ, 2018); науково-практичній конференції «Трансфузіологія та гематологія: новітні тенденції розвитку та прикладні питання» в межах VII Міжнародного медичного конгресу (м. Київ, 2018 р.); VIII науково-практичної конференції Української асоціації фахівців із серцевої недостатності «Серцева недостатність

та коморбідні стани: мультисциплінарна проблема та шляхи її подолання» (м. Київ, 2018 р.).

Апробація дисертаційної роботи проводилася на спільному засіданні кафедр: кафедри внутрішніх хвороб 1, кафедри внутрішніх хвороб 2, кафедри внутрішніх хвороб 3, кафедри мультимодальної діагностики та пропедевтики, кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології, кафедри загальної практики – сімейної медицини, кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, кафедри дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету МОЗ України 4 лютого 2019 року.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано: 37 наукових праць, із них 23 статті, у тому числі 17 статей – у фахових наукових виданнях МОН України, 14 статей – у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз, 5 статей – у закордонних виданнях, 10 тез доповідей у матеріалах з'їздів, міжнародних конгресів, науково-практичних конференцій, отримано 2 патенти України на винаходи та 2 патенти України на корисну модель, 32 роботи – одноосібні.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 360 сторінках комп'ютерного друку, складається з анотації, вступу, огляду літератури, клінічної характеристики й методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку використаної літератури, який містить 337 джерел (із них 82 кирилицею та 255 латиницею) і займає 37 сторінок, 3 додатки. Дисертація ілюстрована 27 рисунками і 111 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих і методи дослідження. Робота базується на результатах обстеження 363 хворих на ХЛПЗ в ремісії, серед яких 157 хворих на ХЛЛ, 82 хворих на НХЛ, 35 хворих на ЛХ, 89 хворих на ММ, які знаходилися на стаціонарному обстеженні й лікуванні в гематологічному відділенні або звертались амбулаторно в поліклініку КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної Ради, а також даних обстеження 21 практично здорової особи.

Критерії включення в дослідження: документоване ХЛПЗ, досягнення ремісії ХЛПЗ після курсів хіміотерапії і/або променевої терапії, статус пацієнта згідно з ECOG – 2 і нижче, вік старше 18 років, відсутність кардіоваскулярних подій під час хіміотерапії або променевої терапії та протягом 4 тижнів після їх закінчення, підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення: прогресування ХЛПЗ, неконтрольована артеріальна гіпертензія, інше верифіковане кардіоваскулярне захворювання, декомпенсований цукровий діабет, важкі захворювання печінки і нирок, інші онкологічні захворювання, попередня трансплантація органів, гострі інфекційні захворювання, вагітність або лактація, психічні захворювання, відсутність

пацієнта на черговому візиті, смерть пацієнта, відмова пацієнта від участі в дослідженні з будь-якої причини.

Встановлення діагнозу ХЛПЗ та протипухлинне лікування здійснені згідно з наказом МОЗ України № 647 від 30.06.2010 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності "Гематологія"».

Клінічні точки дослідження: смерть внаслідок кардіоваскулярної причини; аритмії, що потребували медикаментозного лікування; гострий коронарний синдром; інсульт головного мозку; декомпенсація ХСН; госпіталізація внаслідок кардіоваскулярної причини.

Дизайн роботи погоджений із Комісією з питань біоетики при Запорізькому державному медичному університеті, затверджений Експертною проблемною комісією «Терапія» МОЗ та НАМН України (протокол № 28 від 16 травня 2014 р.).

Усі хворі з ХЛПЗ після підписання інформованої згоди були обстежені фізикально, використані загальноклінічні методи інструментальної та лабораторної діагностики на момент включення в дослідження (візит I). Крім того, хворих на ХЛЛ обстежували через 1 рік спостереження (візит II) і через 3 роки спостереження (візит III). Під час візитів пацієнтам проводили ультразвукове дослідження серцево-судинної системи, холтерівське моніторування ЕКГ, оцінку якості життя, тест із 6-хвилинною ходьбою. Під час візиту I і візиту II відбиралися зразки крові для вимірювання вмісту галектину-3, VE-кадгерину, NT-pro-BNP, VEGF-1, інтерлейкіну-6 і sCD40L. Упродовж 3 років після включення у хворих на ХЛЛ фіксували клінічні точки дослідження.

Оцінка кардіогемодинаміки здійснювалася за допомогою трансторакальної доплер-ехокардіографії за загальноприйнятою методикою на сканері "MyLab 50" (Італія) в М- і В-режимах ехолокації з парастернальної, субкостальної та апікальної позицій по короткій та довгій осі фазованим датчиком RA 230E з частотою 2,0-4,0 МГц. Оцінка параметрів діастолічної функції лівого шлуночка проводилася на основі дослідження трансмітрального кровотоку в імпульсному доплерівському режимі та режимі тканинного доплера у 2- і 4-камерному зображенні серця з верхівкового доступу. Під час тканинної доплер-ехокардіографії оцінювали параметри регіональної скорочувальної функції міокарда. Оцінка ТІМ загальної сонної артерії здійснювалася в В-режимі ехолокації лінійним датчиком LA523 50 мм з частотою 7,5-10,0 МГц.

Добовий моніторинг електрокардіограми проводили за допомогою портативної системи «Кардіосенс» (Україна). При аналізі довготривалої варіабельності серцевого ритму застосовували часові та спектральні параметри.

Дослідження якості життя здійснювали шляхом анкетування пацієнтів. Після пояснення правил заповнення пацієнти самостійно заповнювали опитувальники SF-36 і QOL-CS.

Досліджували загальний аналіз крові та загальноприйняті біохімічні показники (загальний холестерин, ліпопротеїди низької щільності, ліпопротеїди високої щільності, тригліцериди, креатинін, швидкість клубочкової фільтрації, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), загальний білірубін, сечовина, залишковий азот та креатинін, глюкоза, загальний білок, концентрація іонів калію та натрію).

Рівні галектину-3, VE-кадгерину, інтерлейкіну-6, sCD40L, VEGF-1 та NT-pro-BNP визначали методом імуноферментного аналізу згідно з інструкціями до наборів реактивів фірми eBioscience (Human Galectin-3 Platinum ELISA BMS279/2; Human sVE-cadherin Platinum ELISA BMS253; Human IL-6 High Sensitivity ELISA BMS213HS; Human sCD40L Platinum ELISA BMS293), фірми Invitrogen (Human VEGF-1 ELISA LOT1097511A), фірми Biomedica Slovakia (CAT.NO.SK-1204) за допомогою повноплашкового імунологічного аналізатора «SIRIO S» (Італія) на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету.

Відповідно до мети й завдань дослідження хворі були розподілені на групи залежно від виду ХЛПЗ. У групу хворих на ХЛЛ увійшло 157 осіб, із них 85 (54,1%) – чоловіки і 72 (45,9%) – жінки, медіана віку – 61,0 [55,0; 68,0] рік. Усі хворі на ХЛЛ для досягнення ремісії отримали хіміотерапію без променевої терапії. У 53 (33,8%) хворих на ХЛЛ хіміотерапія включала антрацикліни, у тому числі в кумулятивній дозі ≤ 200 мг/м² – у 36 (22,9%), у кумулятивній дозі 201-325 мг/м² – у 17 (10,8%). Серед хворих на ХЛЛ супутня артеріальна гіпертензія в анамнезі встановлена у 28 (17,8%), дисліпідемія – у 81 (51,9%), цукровий діабет 2 типу – у 6 (3,8%), ожиріння – у 20 (12,7%), надмірна маса тіла – у 45 (28,7%), тютюнопаління – у 12 (7,6%).

У групу хворих на НХЛ увійшло 82 особи, із них 44 (53,9%) – чоловіки і 38 (46,1%) – жінки, медіана віку – 59,0 [49,3; 64,0] років. Усі хворі на НХЛ для досягнення ремісії отримали хіміотерапію і 37 (45,1%) із них – променеву терапію. У 61 (74,4%) хворого на НХЛ хіміотерапія включала антрацикліни, у тому числі у кумулятивній дозі ≤ 200 мг/м² – у 4 (4,9%), у кумулятивній дозі 201-325 мг/м² – у 54 (65,9%), в кумулятивній дозі ≥ 326 мг/м² – у 3 (3,7%). Серед хворих на НХЛ супутня артеріальна гіпертензія в анамнезі встановлена в 11 (13,4%) хворих, дисліпідемія – у 14 (17,1%), цукровий діабет 2 типу – у 5 (6,1%), ожиріння – у 7 (8,5%), надмірна маса тіла – у 23 (19,5%), тютюнопаління – у 3 (3,7%).

У групу хворих на ЛХ увійшло 35 осіб, з них 18 (51,4%) чоловіків і 17 (48,6%) жінок, медіана віку – 30,0 [26,0; 36,5] років. Усі хворі на ЛХ для досягнення ремісії отримали хіміотерапію і 31 (88,5%) із них – променеву терапію. У 35 (100%) хворих хіміотерапія включала антрацикліни в кумулятивній дозі ≤ 200 мг/м² – у 15 (42,9%), у кумулятивній дозі 201-325 мг/м² – у 14 (40,0%), у кумулятивній дозі ≥ 326 мг/м² – у 6 (17,4%). Серед хворих на ЛХ супутня артеріальна гіпертензія в анамнезі встановлена у 3 (8,6%) хворих,

дисліпідемія – у 8 (22,9%), ожиріння – в 1 (2,9%), надмірна маса тіла – у 4 (11,4%), тютюнопаління – в 1 (2,9%).

У групу хворих на ММ увійшло 89 осіб, із них 40 (44,9%) чоловіків і 49 (55,1%) жінок, медіана віку – 30,0 [26,0; 36,5] років. Усі хворі на ММ для досягнення ремісії отримали хіміотерапію і 1 (1,1%) із них – променеву терапію. У 6 (6,7%) хворих хіміотерапія включала антрацикліни в кумулятивній дозі ≤ 200 мг/м². Серед хворих на ММ супутня артеріальна гіпертензія в анамнезі встановлена у 15 (16,9%) хворих, дисліпідемія – у 38 (42,7%), ожиріння – у 10 (11,2%), надмірна маса тіла – у 37 (41,6%), тютюнопаління – у 5 (5,6%).

За показниками гемограми, коагулограми, рівнем загального білка, глюкози, натрію, калію, плазми крові, швидкості клубочкової фільтрації, показниками ліпідного обміну групи достовірно не відрізнялися. Тест із 6-хвилинною ходьбою, вимірювання значень ТІМ загальних сонних артерій у включених хворих не показав достовірних розбіжностей із практично здоровими особами.

Хворих на ХЛЛ було розподілено на підгрупи залежно від виникнення кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження та залежно від прийому аторвастатину. Аторвастатин («Аторіс», виробник KRKA, Словенія або «Торвакард», виробник Zentiva, Чеська Республіка) у дозі 20-40 мг один раз на добу per os був призначений хворим на ХЛЛ у зв'язку з дисліпідемією, за умов наявності факторів ризику ішемічної хвороби серця з метою зниження сумарного ризику смерті, інфаркту міокарда, інсульту, ХСН, повторних госпіталізацій з приводу кардіоваскулярної причини.

Статистична обробка даних проводилась із застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № JPZ8O41382130ARCN10J). Для кожної з безперервних величин залежно від їх типу розподілу визначали або середнє значення (M) і стандартне відхилення (SD), або медіану (Me) і квартилі розподілу [Q25; Q75]. Критерій Шапіро–Уїлка застосовували для перевірки нормальності розподілу в малих вибірках, Колмогорова–Смірнова – у великих. При порівнянні груп пацієнтів за основними показниками (залежно від типу розподілу показників, які аналізувалися) застосовували t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок або U-критерій Манна–Уїтні. Для залежних вибірок використовували відповідний t-критерій або критерій Вілкоксона.

Для аналізу таблиць спряженості 2×2 застосовували двобічний точний критерій Фішера і критерій χ^2 . Для аналізу спрямованості й сили зв'язку між певними показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона при нормальному розподілі та Спірмена – за умов відхилення від нормального розподілу. Потенційні соціодемографічні (вік, коморбідні стани, сімейний стан, освіта, робота) і клінічні фактори (час від встановлення діагнозу, лікування), які можуть асоціюватися з кардіоваскулярними подіями, ідентифікували спочатку за допомогою уніваріантного аналізу (ANOVA), після чого – за допомогою мультivarіантного регресійного аналізу. При $p < 0,05$ відмінності даних вважали

статистично достовірними. Був застосований ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic curve analysis) із розрахунком площі під ROC-кривою, чутливості та специфічності, а також порогової точки або точки відсічення. Якість моделі вважали відмінною при значенні AUC 0,9-1,0; дуже хорошою – при значенні 0,8-0,9; хорошою – при значенні 0,7-0,8; середньою – при значенні 0,6-0,7; незадовільною – при значенні <0,6. Виживання без кардіоваскулярних подій оцінювали за допомогою метода Каплана–Мейера і log-rank тесту.

Результати дослідження та їх обговорення. Перший етап роботи передбачив вивчення особливостей структурно-функціонального стану серця, вегетативної регуляції серцевого ритму, якості життя, вмісту біологічних маркерів кардіального фіброгенезу, ангиогенезу, біомеханічного стресу, запалення у хворих на ХЛПЗ.

У хворих на ХЛПЗ спостерігали більші значення кінцево-систоличного об'єму (КСО) (при ХЛЛ на 17,6%, $p < 0,05$; при ЛХ на 7,8%, $p < 0,05$) і нижчі значення фракції викиду лівого шлуночка (ФВ) (при ХЛЛ на 8,0%, $p < 0,01$; при ЛХ на 5,1%, $p < 0,05$; при НХЛ на 5,2%, $p < 0,05$; при ММ на 4,7%, $p < 0,05$) порівняно з контрольною групою (КСО – 82,00 [78,38; 94,53] мл; ФВ – 59,95 [58,95; 60,39]%).

Суттєво відрізнялися показники діастолічної функції міокарда, а саме спостерігали нижчі значення співвідношення швидкостей піків E і A (E/A) у групі хворих на ХЛЛ на 19,4% ($p < 0,001$), у групі хворих на ЛХ на 17,4% ($p < 0,01$), у групі хворих на НХЛ на 8,9% ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою (1,24 [1,12; 1,73] од.). Значення піку максимальної швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця (e') у хворих на ХЛЛ на 17,7% ($p < 0,01$), ЛХ на 23,5% ($p < 0,01$), НХЛ на 17,6% ($p < 0,05$), ММ на 11,8% ($p < 0,05$) були достовірно нижчими контрольної групи (0,17 [0,16; 0,18] од.). Установлено достовірну різницю показника E/A між групами хворих на ЛХ і НХЛ ($p < 0,05$), ЛХ і ММ ($p < 0,05$), ХЛЛ і НХЛ ($p < 0,05$), ХЛЛ і ММ ($p < 0,05$), що пов'язано з більшою кількістю пацієнтів похилого й старечого віку у групі ХЛЛ та з характером специфічного лікування хворих на ЛХ.

У порівнянні з контрольною групою циркулярна систолічна деформація міокарда була меншою у хворих на ХЛЛ на 37,0% ($p < 0,01$), ЛХ на 29,1% ($p < 0,05$), НХЛ на 37,4% ($p < 0,01$), ММ на 36,6% ($p < 0,01$). Швидкість систолічної циркулярної деформації міокарда у групі хворих на ММ достовірно була гіршою на 11,3% порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). Порушення регіональної скорочувальної функції міокарда було пов'язане з діастолічною дисфункцією, про що свідчить прямий кореляційний зв'язок середньої сили між показником E і швидкістю систолічної поздовжньої деформації міокарда ($r = +0,37$; $p < 0,05$) та показником e' ($r = +0,34$; $p < 0,05$).

При аналізі довготривалої варіабельності серцевого ритму з'ясовано, що значення стандартного відхилення всіх інтервалів RR на ЕКГ (SDNN) у хворих на ХЛПЗ як вдень (у групі з ХЛЛ на 30,3%, $p < 0,01$; у групі з НХЛ на 48,1%, $p < 0,001$; у групі з ММ на 30,4%, $p < 0,05$), так і вночі (у групі з ХЛЛ на 33,8%, $p < 0,001$; у групі з НХЛ на 27,4%, $p < 0,001$; у групі з ММ на 32,4%, $p < 0,001$) були

нижчими порівняно з контролем. Значення квадратного кореня від середніх квадратів різниці значень послідовних пар нормальних інтервалів RR (RMSSD) вдень (у групі з ХЛЛ на 62,9%, $p < 0,05$; у групі з ММ на 58,6%, $p < 0,05$) і вночі (у групі з ХЛЛ на 45,4%, $p < 0,05$; у групі з ММ на 43,1%, $p < 0,05$) були нижчими порівняно з контрольною групою.

Значення дуже низькочастотних коливань частоти серцевих скорочень (ЧСС) у діапазоні 0,003-0,04 Гц (VLF) було достовірно нижчим від контрольної групи як вдень (у групі з ХЛЛ на 57,8%, $p < 0,001$; у групі з ММ на 40,8%, $p < 0,01$), так і вночі (у групі з ХЛЛ на 55,1%, $p < 0,001$; у групі з НХЛ на 35,7%, $p < 0,001$; у групі з ММ на 52,9%, $p < 0,001$). В усіх групах хворих на ХЛПЗ значення низькочастотних коливань ЧСС у діапазоні 0,04-0,15 Гц (LF) було нижчим від контрольної групи як вдень (у групі з ХЛЛ на 53%, $p < 0,001$; у групі з ЛХ на 81%, $p < 0,001$; у групі з НХЛ на 64,7%, $p < 0,001$; у групі з ММ на 39,9%, $p < 0,05$), так і вночі (у групі з ХЛЛ на 53,7%, $p < 0,001$; у групі з ЛХ на 87,4%, $p < 0,001$; у групі з НХЛ на 52,1%, $p < 0,001$; у групі з ММ на 41,9%, $p < 0,001$).

У порівнянні з контрольною групою значення високочастотних коливань ЧСС у діапазоні 0,15-0,40 Гц HF (HF) вдень були нижчими у хворих на ХЛЛ на 38,7%, $p < 0,05$; у хворих на ЛХ на 77,1%, $p < 0,05$; у хворих на НХЛ на 34,9%, $p < 0,001$; у хворих на ММ на 27,6%, $p < 0,05$; а вночі – у хворих на ХЛЛ на 26,6%, $p < 0,05$; у хворих на ЛХ на 85%, $p < 0,01$; у хворих на НХЛ на 25,6%, $p < 0,05$; у хворих на ММ на 13%, $p < 0,05$.

Визначене зниження абсолютної потужності як низькочастотних, так і високочастотних компонентів вказує на порушення обох еферентних ланок вегетативної нервової системи. Кореляційний аналіз вказує на прямі зв'язки середньої сили між SDNNd і VLFn ($r = +0,32$; $p < 0,05$), RMSSDd і RMSSDn ($r = +0,68$; $p < 0,01$), VLFd ($r = +0,47$; $p < 0,05$), VLFn ($r = +0,30$; $p < 0,05$) та між RMSSDn і VLFn ($r = +0,38$; $p < 0,05$), HFd ($r = +0,35$; $p < 0,05$), HFn ($r = +0,33$; $p < 0,05$). Виявлені прямі кореляційні зв'язки середньої сили між показниками варіабельності серцевого ритму й діастолічної функції лівого шлуночка, а саме: між LFd і e' ($r = +0,31$; $p < 0,05$), HFd і E/e' ($r = +0,32$; $p < 0,05$), LFd/HFd і E/e' ($r = +0,32$; $p < 0,05$), SDNNd і ФВ ($r = +0,41$; $p < 0,05$).

Аналіз якості життя показав, що в пацієнтів із ХЛПЗ в ремісії рівень фізичного функціонування був значно нижчим порівняно з практично здоровими особами (у групі хворих з ХЛЛ – на 17,1% ($p < 0,05$), у групі хворих з ММ – на 17,1% ($p < 0,05$), у групі хворих з НХЛ – на 11,6% ($p < 0,05$)). Це свідчить про те, що фізична активність пацієнтів обмежена станом їхнього здоров'я.

Виявлені суттєві відмінності між рівнем фізичного функціонування у хворих на ЛХ і ХЛЛ ($p < 0,05$) та у хворих на ЛХ і ММ ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз виявив зворотний взаємозв'язок середньої сили фізичного функціонування з віком ($r = -0,35$; $p < 0,05$), прямі взаємозв'язки середньої сили із життєздатністю ($r = +0,57$; $p < 0,05$), психічним здоров'ям ($r = +0,45$; $p < 0,05$), а також прямі зв'язки з показниками опитувальника QOL-CS, а саме сильний

зв'язок із фізичним здоров'ям ($r=+0,86$; $p<0,01$) та зв'язок середньої сили з психічним здоров'ям ($r=+0,40$; $p<0,05$).

Рівень рольового фізичного функціонування у всіх групах пацієнтів із ХЛПЗ був також значно нижчим порівняно з практично здоровими особами (у групі хворих із ХЛЛ – на 62,8% ($p<0,001$), у групі хворих із ММ – на 73,4% ($p<0,001$), у групі хворих із НХЛ – на 62,8% ($p<0,001$), у групі хворих з ЛХ – на 41% ($p<0,01$)). Це свідчить про те, що щоденна діяльність обмежена фізичним станом пацієнтів. Відмінностей у фізичному функціонуванні між групами хворих на ХЛПЗ не виявлено. Показник рольового фізичного функціонування був пов'язаний прямим зв'язком середньої сили з рольовим емоційним функціонуванням ($r=+0,31$; $p<0,05$).

За шкалою болю, у порівнянні з контрольною групою, суттєво відрізнялася група пацієнтів із ММ – на 28,9% ($p<0,05$), що свідчить про обмеженість активності пацієнтів, здатності займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу вдома. Виявлені суттєві відмінності між рівнем болю у хворих на ЛХ та ММ ($p<0,05$), у хворих на ХЛЛ і ММ ($p<0,01$).

Показник болю був пов'язаний прямим зв'язком середньої сили із життєздатністю ($r=+0,58$; $p<0,02$), соціальним функціонуванням ($r=+0,39$; $p<0,05$), психічним здоров'ям ($r=0,40$; $p<0,05$), а також із показниками опитувальника QOL-CS, а саме фізичним здоров'ям ($r=+0,66$; $p<0,01$) та психічним станом ($r=+0,38$; $p<0,01$). За шкалою загального стану здоров'я, у порівнянні з контрольною групою, суттєво відрізнялася більшість групи пацієнтів із ХЛПЗ, а саме: група хворих із ХЛЛ – на 46,4% ($p<0,001$), група хворих із ММ – на 48,5% ($p<0,001$), група хворих із НХЛ – на 47,4% ($p<0,001$).

Ці відмінності характеризують низьку оцінку пацієнтами стану здоров'я та перспективи лікування. Між собою всі групи хворих за шкалою загального стану здоров'я статистично не відрізнялися. Показник загального стану здоров'я був пов'язаний прямим зв'язком середньої сили із соціальним функціонуванням ($r=+0,40$; $p<0,05$), психологічним здоров'ям ($r=+0,49$; $p<0,01$), а також із показником опитувальника QOL-CS, а саме психологічним станом ($r=+0,34$; $p<0,05$).

У всіх групах пацієнтів із ХЛПЗ рівень життєздатності був нижчим порівняно з практично здоровими особами, а саме: у групі хворих із ХЛЛ – на 27,6% ($p<0,001$), у групі хворих із ММ – на 22,2% ($p<0,01$), у групі хворих із НХЛ – на 27,8% ($p<0,01$), у групі хворих із ЛХ – на 22,2% ($p<0,001$). Результати свідчать про стомлюваність пацієнтів, зниження їхньої життєвої активності. Також виявлені суттєві відмінності між рівнем життєздатності у хворих на ЛХ і ХЛЛ ($p<0,05$), що може бути пов'язаним з похилим віком хворих на ХЛЛ. Показник життєздатності був пов'язаний прямим зв'язком середньої сили із соціальним функціонуванням ($r=+0,58$; $p<0,01$), психологічним здоров'ям ($r=+0,55$; $p<0,01$), а також із показниками опитувальника QOL-CS, а саме фізичним ($r=0,49$; $p<0,05$) та психологічним станом ($r=+0,48$; $p<0,05$).

Низькі значення рівня соціального функціонування у всіх групах пацієнтів із ХЛПЗ порівняно з практично здоровими особами (у групі хворих з

ХЛЛ – на 33,9% ($p < 0,001$), у групі хворих із ММ – на 47,1% ($p < 0,001$), у групі хворих із НХЛ – на 45% ($p < 0,001$), у групі хворих із ЛХ – на 34,5% ($p < 0,001$) свідчили про обмеження соціальної активності, соціальних контактів у зв'язку з погіршенням фізичного та емоційного стану. Статистично рівень соціального функціонування відрізнявся лише між групами хворих на ХЛЛ і ММ ($p < 0,05$). Показник соціального функціонування був пов'язаний прямим зв'язком середньої сили з психологічним здоров'ям ($r = +0,41$; $p < 0,05$), а також з показниками опитувальника QOL-CS, а саме з фізичним ($r = +0,37$; $p < 0,05$) психологічним ($r = +0,48$; $p < 0,05$) та соціальним станом ($r = +0,43$; $p < 0,05$).

За шкалою рольового емоційного функціонування, у порівнянні з контрольною групою, відрізнялися всі групи пацієнтів із ХЛПЗ, а саме: група хворих на ХЛЛ – на 40,2% ($p < 0,001$), група пацієнтів із ММ – на 27,7 ($p < 0,05$), група пацієнтів із НХЛ – на 42,4% ($p < 0,01$), група пацієнтів із ЛХ – на 63,8% ($p < 0,05$), що вказує на обмеження щоденної активності, зумовлене погіршенням емоційного стану. За шкалою рольового емоційного функціонування між групами хворих достовірних відмінностей не виявлено. Показник рольового емоційного функціонування був пов'язаний сильним зв'язком із психологічним здоров'ям ($r = +0,80$; $p < 0,01$).

За шкалою психологічного здоров'я, у порівнянні з контрольною групою, відрізнялася група пацієнтів із ММ – на 18,2% ($p < 0,05$), що вказує на наявність депресивних, тривожних станів, психічне неблагополуччя. За рівнем психологічного здоров'я між групами хворих на ХЛПЗ статистичних розбіжностей не виявлено. Показник психологічного здоров'я був пов'язаний зв'язком середньої сили з показниками опитувальника QOL-CS, а саме фізичним ($r = +0,40$; $p < 0,05$) і психологічним станом ($r = +0,41$; $p < 0,05$).

У всіх групах хворих оцінка фізичного стану була нижчою порівняно з практично здоровими особами (у хворих на ХЛЛ – на 15,8% ($p < 0,001$), у хворих на ММ – на 32,8% ($p < 0,01$), у хворих на НХЛ – на 23,7% ($p < 0,01$), у хворих на ЛХ – на 15,8% ($p < 0,01$)). Також виявлені суттєві відмінності між рівнем фізичного функціонування у хворих на ЛХ і ХЛЛ ($p < 0,05$), що може бути пов'язаним із переважно молодим віком хворих на ЛХ та коморбідною патологією, ураженням опорно-рухового апарату хворих на ММ. Оцінка психологічного стану в пацієнтів із ХЛПЗ була нижчою порівняно з практично здоровими особами (у групі хворих на ХЛЛ – на 49% ($p < 0,001$), у групі пацієнтів із ММ – на 56,5% ($p < 0,001$), у групі пацієнтів із НХЛ – на 46,3% ($p < 0,001$), у групі пацієнтів із ЛХ – на 42,2% ($p < 0,001$)). Не виявлено відмінностей психологічного стану між групами хворих на ХЛПЗ. Показник психологічного стану був пов'язаний зв'язком середньої сили з показником фізичного стану ($r = +0,40$; $p < 0,05$).

У пацієнтів з ХЛПЗ оцінка соціального стану була значно нижчою порівняно з практично здоровими особами (у групі хворих на ХЛЛ – на 61,5% ($p < 0,001$), у групі пацієнтів із ММ – на 66,7% ($p < 0,001$), у групі пацієнтів із НХЛ – на 53,8% ($p < 0,001$), у групі пацієнтів із ЛХ – на 39,7% ($p < 0,001$)). Також виявлені суттєві відмінності між соціальним станом хворих на ЛХ і ХЛЛ

($p < 0,01$), хворих на ЛХ і ММ ($p < 0,01$), що свідчить про кращі соціальні зв'язки у хворих на ЛХ порівняно з хворими на інші ХЛПЗ.

Серед пацієнтів з ХЛПЗ оцінка духовного стану була нижчою порівняно з практично здоровими особами (у групі хворих на ХЛЛ – на 40,7% ($p < 0,01$), у групі пацієнтів із ММ – на 31,4% ($p < 0,01$), у групі пацієнтів із НХЛ – на 20,4% ($p < 0,05$), у групі пацієнтів із ЛХ – на 20,4% ($p < 0,05$)). Не виявлено суттєвих відмінностей між духовним станом хворих на ХЛПЗ різних груп.

У всіх досліджених хворих на ХЛПЗ рівень галектину-3 (5,99 [4,44; 14,35] нг/мл) статистично вищий порівняно з контрольною групою (3,78 [2,22; 6,85] нг/мл) на 58,5% ($p < 0,05$). При аналізі даних окремо по кожній групі хворих встановлено достовірне збільшення порівняно з практично здоровими особами в пацієнтів із ХЛЛ на 43,9% ($p < 0,05$), у пацієнтів із ЛХ в 2,4 рази ($p < 0,05$) та в пацієнтів із ММ – майже в 2,1 рази ($p < 0,05$).

У всіх хворих на ХЛПЗ рівень VE-кадгерину (0,40 [0,27; 1,22] нг/мл) був статистично вищий на 42,9% порівняно з контрольною групою (0,28 [0,19; 0,34] нг/мл) ($p < 0,05$). При аналізі даних окремо по кожній групі хворих встановлена достовірна різниця між здоровими особами та пацієнтами з ХЛЛ на 25% ($p < 0,05$), пацієнтами з ЛХ в 2,3 рази ($p < 0,05$), пацієнтами з НХЛ на 25% ($p < 0,05$) та пацієнтами з ММ в 2,4 рази ($p < 0,05$).

Встановлено, що рівень циркулюючого VEGF-1 був статистично вищий як окремо в кожній групі дослідження, так і серед пацієнтів загалом (40,80 [20,10; 120,40] пг/мл) порівняно з контрольною групою (21,61 [14,76; 24,19] пг/мл) ($p < 0,01$). Достовірна різниця між віковими групами виявлена тільки у хворих на ММ віком 45-55 років та 56 років і старших ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз виявив прямий зв'язок середньої сили VEGF-1 і галектину-3 ($r = +0,56$; $p < 0,01$).

Доведено, що рівень інтерлейкіну-6 у досліджених хворих на ХЛПЗ (1,43 [0,76; 2,48] пг/мл) був дещо вищий порівняно з контрольною групою (1,22 [1,16; 1,27] пг/мл), але статистичної розбіжності не досягнуто. При аналізі даних окремо по кожній групі хворих значення інтерлейкіну-6 статистично не відрізнялися від контрольної групи.

Визначено, що в усіх досліджених хворих на ХЛПЗ рівень sCD40L (2,40 [0,90; 4,42] нг/мл) достовірно вищий порівняно з контролем (0,43 [0,21; 0,81] нг/мл) ($p < 0,001$). При аналізі даних окремо по кожній групі хворих встановлені достовірно вищі значення в пацієнтів із ХЛЛ в 6,9 разів ($p < 0,001$), в пацієнтів із ЛХ на 34,9% ($p < 0,05$), в пацієнтів із НХЛ в 3,1 рази ($p < 0,01$) та в пацієнтів із ММ майже в 7 разів ($p < 0,01$) порівняно з практично здоровими особами. Достовірні відмінності рівня sCD40L у хворих на ХЛПЗ виявлені між групою пацієнтів молодших 45 років і групою пацієнтів 56 років і старших ($p < 0,05$).

Установлено, що рівень NT-pro-BNP в досліджуваних хворих на ХЛПЗ (12,46 [5,16; 18,78] фмоль/мл) статистично не відрізняється від контрольної групи (8,66 [4,92; 17,19] фмоль/мл). Виявлено прямий кореляційний зв'язок

середньої сили між NT-pro-BNP та інтерлейкіном-6 ($r=+0,33$; $p<0,05$). Кореляційний аналіз установив прямі взаємозв'язки середньої сили між галектином-3 і VE-кадгеріном ($r=+0,56$; $p<0,01$), sCD40L і NT-pro-BNP ($r=+0,32$; $p<0,05$), інтерлейкіном-6 і NT-pro-BNP ($r=+0,34$; $p<0,05$).

Другий етап роботи передбачав вивчення динаміки показників структурно-функціонального стану серця, вегетативної регуляції серцевого ритму, якості життя та змін біологічних маркерів кардіального фіброгенезу, ангиогенезу, біомеханічного стресу, запалення у хворих на ХЛЛ залежно від виникнення кардіоваскулярних подій упродовж 3-х років спостереження. Проводили спостереження за 157 пацієнтами із ХЛЛ протягом 3 років після досягнення ремісії. Було зафіксовано 170 кардіоваскулярних подій у 57 пацієнтів (36,3%): 12 смертей внаслідок кардіоваскулярних причин, 17 аритмій, що потребували медикаментозного лікування, 36 ішемічних подій, 9 інсультів, 38 випадків декомпенсації хронічної серцевої недостатності, 58 госпіталізацій, пов'язаних із кардіоваскулярними причинами. Хворих на ХЛЛ розділили на дві підгрупи залежно від наявності чи відсутності кардіоваскулярних подій упродовж періоду спостереження. Достроково були виключені з дослідження 29 пацієнтів унаслідок прогресування основного захворювання, 5 – у зв'язку з їх відсутністю на черговому візиті, 29 – у зв'язку зі смертю, не пов'язаною із серцево-судинною патологією.

У порівнянні з даними на момент включення в дослідження підгрупа з кардіоваскулярними подіями через 3 роки спостереження показала значущі розбіжності показників скорочувальної функції міокарда, а саме медіана КСО збільшилася на 17,9% ($p<0,05$), медіана ФВ зменшилася на 12,5% ($p<0,05$). Через 3 роки спостереження пацієнти з кардіоваскулярними подіями суттєво відрізнялися від показників на момент включення в дослідження за деякими показниками діастолічної функції, а саме E/A на 16,5%; ($p<0,001$), E на 16,5% ($p<0,001$), e' на 15,4% ($p<0,05$).

У підгрупі пацієнтів із кардіоваскулярними подіями через 1 рік спостереження були достовірно нижчими значення E на 10,1%; ($p<0,001$), значення E/e' на 3,3%; ($p<0,05$) і значення E/A на 3,9% ($p<0,05$), а через 3 роки значення E на 11,1%; ($p<0,001$), значення E/e' на 4,5%; ($p<0,05$) і значення E/A на 5,9% ($p<0,01$) порівняно з підгрупою пацієнтів без кардіоваскулярних подій.

Між візитом II і візитом III у хворих на ХЛЛ з кардіоваскулярними подіями досягнуті відмінності за такими показниками, як E на 7,1% ($p<0,01$) та E/A на 9,0% ($p<0,01$).

У пацієнтів із кардіоваскулярними подіями показники регіональної скорочувальної функції міокарда через 3 роки спостереження суттєво відрізнялися від базових показників (циркулярна систолічна деформація міокарда на 4,8% ($p<0,01$), швидкість циркулярної систолічної деформації міокарда на 7,1% ($p<0,01$), поздовжня систолічна деформація міокарда на 6,5%, швидкість поздовжньої систолічної деформації міокарда на 22,5% ($p<0,01$). Необхідно зазначити, що деякі з них (поздовжня систолічна деформація міокарда, швидкість поздовжньої систолічної деформації міокарда) достовірно

були знижені вже через 1 рік спостереження. Виявлена достовірна різниця показників регіональної скорочувальної функції міокарда між підгрупами пацієнтів із ХЛЛ через 1 рік спостереження, а саме: циркулярної систолічної деформації міокарда ($p < 0,05$), поздовжньої систолічної деформації міокарда ($p < 0,05$), швидкості систолічної поздовжньої деформації міокарда ($p < 0,01$). На момент візиту III циркулярна систолічна деформація міокарда в пацієнтів із кардіоваскулярними подіями була достовірно нижчою ($p < 0,01$) порівняно з підгрупою без кардіоваскулярних подій.

У хворих на ХЛЛ не виявили статистично значущих розбіжностей при часовому та спектральному аналізі варіабельності серцевого ритму залежно від виникнення кардіоваскулярних подій. Через 3 роки спостереження у підгрупі з кардіоваскулярними подіями пацієнти показали статистично значущі розбіжності як з показниками на момент включення в дослідження (зниження SDNNd на 65,3%, $p < 0,001$; зниження SDNNn на 59,4%, $p < 0,01$; LFd на 69%, $p < 0,01$; LFn на 56%, $p < 0,001$; HFd на 35,3%, $p < 0,05$; HFn на 62,3%, $p < 0,001$), так і з показниками підгрупи пацієнтів без кардіоваскулярних подій через 3 роки спостереження (SDNNd на 39,2%, $p < 0,05$; SDNNn на 59,4%, $p < 0,01$; VLFd на 19,7%, $p < 0,05$; VLFn на 31,6%, $p < 0,01$; LFd на 52,4%, $p < 0,01$; LFn на 52,8%, $p < 0,001$; LFd/HFd на 33,3%, $p < 0,05$).

З'ясовано, що хворі на ХЛЛ з кардіоваскулярними подіями, порівняно з хворими на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій, через 1 рік спостереження мали нижчі значення якості життя за шкалою оцінки фізичного функціонування на 25% ($p < 0,05$), а через 3 роки спостереження за шкалою оцінки фізичного функціонування – на 11,1% ($p < 0,05$), за шкалою соціального функціонування – на 18,1% ($p < 0,05$).

Розвиток кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ, порівняно з показниками на момент досягнення ремісії, через 1 рік спостереження супроводжувався зниженням якості життя за шкалами оцінки фізичного функціонування на 20,1% ($p < 0,05$), через 3 роки за шкалами загального стану здоров'я – на 13,8% ($p < 0,01$), оцінки фізичного функціонування – на 20,1% ($p < 0,05$).

Результати аналізу опитувальника QOL-CS показали, що хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями, порівняно з хворими на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій, через 1 рік спостереження мали нижчі значення фізичного стану на 28,8% ($p < 0,05$), соціального стану на 19% ($p < 0,05$). У порівнянні з показниками якості життя на момент включення в дослідження у хворих на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями спостерігали через 1 рік зниження показника фізичного стану на 32,1% ($p < 0,05$) і через 3 роки – зниження психологічного стану на 17,4% ($p < 0,05$).

Наступним етапом дослідження було вивчення діагностичної та прогностичної цінності біологічних маркерів у виникненні кардіоваскулярних подій упродовж 3 років у хворих на ХЛЛ в ремісії. Установлено, що рівень галектину-3 у хворих із кардіоваскулярними подіями (14,45 [7,25; 16,51 нг/мл]) був вищим на 176,8% ($p < 0,01$) порівняно з хворими без кардіоваскулярних подій (5,22 [4,22; 5,66] нг/мл). Установлено, що значення галектину-3 у хворих

на ХЛЛ після хіміотерапії з антрациклінами були вищими на 82,9% порівняно з хворими після хіміотерапії без антрациклінів ($p < 0,05$).

Визначено, що значення рівня VE-кадгерину у хворих з кардіоваскулярними подіями (1,34 [0,34; 1,56] нг/мл) були статистично вищими в 4,5 рази ($p < 0,01$) порівняно з хворими без кардіоваскулярних подій (0,30 [0,22; 0,36] нг/мл). Значення VE-кадгерину у хворих на ХЛЛ після хіміотерапії з антрациклінами були вищими в 2,1 рази порівняно з хворими на ХЛЛ після хіміотерапії без антрациклінів ($p < 0,05$).

Значення рівня VEGF-1 у хворих із кардіоваскулярними подіями (92,38 [34,40; 137,94] нг/мл) були вищими в 3,2 рази ($p < 0,05$) порівняно з хворими без кардіоваскулярних подій (28,90 [14,80; 68,16] нг/мл). Значення VEGF-1 у всіх обстежених хворих на ХЛЛ з артеріальною гіпертензією були вищими на 54,2% порівняно з хворими на ХЛЛ без артеріальної гіпертензії ($p < 0,05$).

Значення рівня інтерлейкіну-6, sCD40L та NT-pro-BNP у хворих на ХЛЛ залежно від виникнення кардіоваскулярних подій достовірно не відрізнялися.

Для визначення спроможності біологічних маркерів прогнозувати кардіоваскулярні події у хворих на ХЛЛ в ремісії був проведений ROC-аналіз. Для чисельної оцінки значущості тесту застосовували площу під ROC-кривою – AUC (Area Under Curve). Установлено, що галектин-3 суттєво пов'язаний із кардіоваскулярними подіями. На момент включення в дослідження для галектину-3 на кривій оптимальною точкою поділу було 11,75 нг/мл (AUC ROC = $0,823 \pm 0,041$, $p < 0,001$, чутливість – 70,4%, специфічність – 96,8%). Для VE-кадгерину точкою поділу була концентрація 0,53 нг/мл (AUC ROC = $0,815 \pm 0,045$, $p < 0,001$; чутливість – 72,6%, специфічність – 95,2%). Установлено точку поділу для VEGF-1, яка відповідала його концентрації 40,93 пг/мл (AUC ROC = $0,689 \pm 0,052$, $p < 0,001$; чутливість – 70,5%, специфічність – 69,1%).

Для інтерлейкіну-6, sCD40L і NT-pro-BNP також визначені точки поділу, але з досить низьким рівнем чутливості та специфічності. Зокрема, для інтерлейкіну-6 точкою поділу була концентрація 1,46 пг/мл (AUC ROC = $0,635 \pm 0,049$, $p = 0,008$; чутливість – 54,5%, специфічність – 55,7%).

Точкою поділу для sCD40L була концентрація 3,81 нг/мл (AUC ROC = $0,585 \pm 0,050$, $p = 0,089$; чутливість – 44,6%, специфічність – 63,9%), а для NT-pro-BNP – 13,89 фмоль/мл (AUC ROC = $0,481 \pm 0,059$, $p = 0,750$, чутливість – 60,0%, специфічність – 45,5%).

При оцінці окремих біологічних маркерів показник площі під кривою (AUC) досягав статистично вірогідного значення тільки для галектину-3, VE-кадгерину, VEGF-1 та інтерлейкіну-6. Необхідно зазначити, що AUC тільки для галектину-3 і VE-кадгерину досягла значення вище 0,7, що дало змогу виділити ці біологічні маркери як пріоритетні для формування прогностичної моделі. При застосуванні двох біомаркерів з'ясовано, що найбільшу AUC мала комбінація VE-кадгерину і галектину-3 (AUC ROC = $0,902 \pm 0,034$, $p < 0,001$).

Аналіз виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ протягом 3 років спостереження залежно від рівня галектину-3 менше 11,75 нг/мл і більше

11,75 нг/мл на момент включення в дослідження показав статистично значущі розбіжності між кількістю очікуваних подій (log-rank тест: $\chi^2=233,800$; $p<0,001$), причому статистична значущість з'явилася вже через 2 місяці спостереження (log-rank тест: $\chi^2=6,549$; $p=0,010$). Криві Каплана–Мейєра після 3 місяців спостереження продовжували розходитись, що вказувало на залежність виникнення кардіоваскулярних подій від концентрації галектину-3 на момент включення в дослідження (рис. 1).

Проведений аналіз виникнення кардіоваскулярних подій у досліджених хворих на ХЛЛ залежно від концентрації VE-кадгерину менше 0,53 нг/мл і більше 0,53 нг/мл на момент включення в дослідження (рис. 2). Достовірна різниця між кривими Каплана-Мейєра виникла через 2 місяці спостереження (log-rank тест: $\chi^2=9,179$; $p=0,002$), після чого криві продовжували розходитися до кінця періоду спостереження (log-rank тест: $\chi^2=172,293$; $p<0,001$), що вказувало на збільшення прогностичного потенціалу VE-кадгерину.

Аналіз порівняння між групами з рівнем VEGF-1 менше 40,93 пг/мл і більше 40,93 пг/мл також вказував на прогностичне значення VEGF-1 у виникненні кардіоваскулярних подій за весь період спостереження (log-rank тест: $\chi^2=36,786$; $p<0,001$), достовірна різниця була досягнута через 6 місяців спостереження (log-rank тест: $\chi^2=12,313$; $p<0,001$).

Аналіз прогностичного значення інтерлейкіну-6 у виникненні кардіоваскулярних подій показав статистичну розбіжність між групами пацієнтів з його рівнем нижче 1,46 пг/мл і вище 1,46 мг/мл на момент включення в дослідження. Криві Каплана–Мейєра йшли практично паралельно з 18 місяців від моменту включення в дослідження, а достовірна різниця досягнута лише в кінці періоду спостереження (log-rank тест: $\chi^2=4,770$; $p=0,029$). Аналіз кривих Каплана–Мейєра залежно від рівня sCD40L нижче 3,81 нг/мл і вище 3,81 нг/мл не виявив достовірної різниці між двома групами пацієнтів за весь період спостереження (log-rank тест: $\chi^2=2,949$; $p=0,086$), що вказувало на відсутність потужного прогностичного потенціалу sCD40L у виникненні кардіоваскулярних подій у популяції хворих із ремісією ХЛЛ. Аналіз кривих накопичення кардіоваскулярних подій протягом 36 місяців спостереження залежно від рівня NT-pro-BNP вище та нижче 13,89 фмоль/мл не виявив статистичної різниці (log-rank тест: $\chi^2=1,566$; $p=0,211$). Статистична значущість у відмінності груп була досягнута через 18 місяців спостереження (log-rank тест: $\chi^2=4,644$; $p=0,031$) і зберігалася до 24 місяців спостереження (log-rank тест: $\chi^2=4,625$; $p=0,032$). Проте криві Каплана–Мейєра з 25 місяця починають сходиться, що вказує на збільшення накопичення кардіоваскулярних подій, первинно не пов'язаних із біологічним маркером NT-pro-BNP.

Отже, отримані результати свідчать про наявність зв'язку між концентрацією біологічних маркерів у плазмі крові та частотою виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ. Визначені моделі, які ґрунтуються на припущенні ізольованого впливу маркерів на кінцеві точки дослідження.

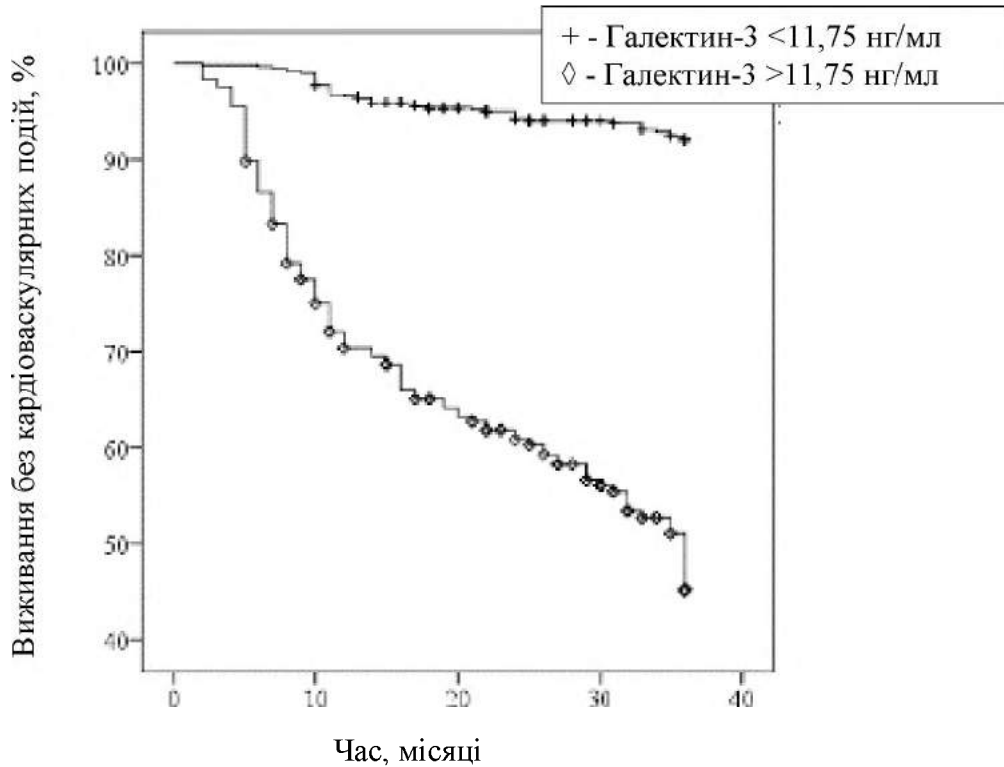


Рисунок 1 – Криві Каплана–Мейєра виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ протягом 3 років спостереження залежно від рівня галектину-3

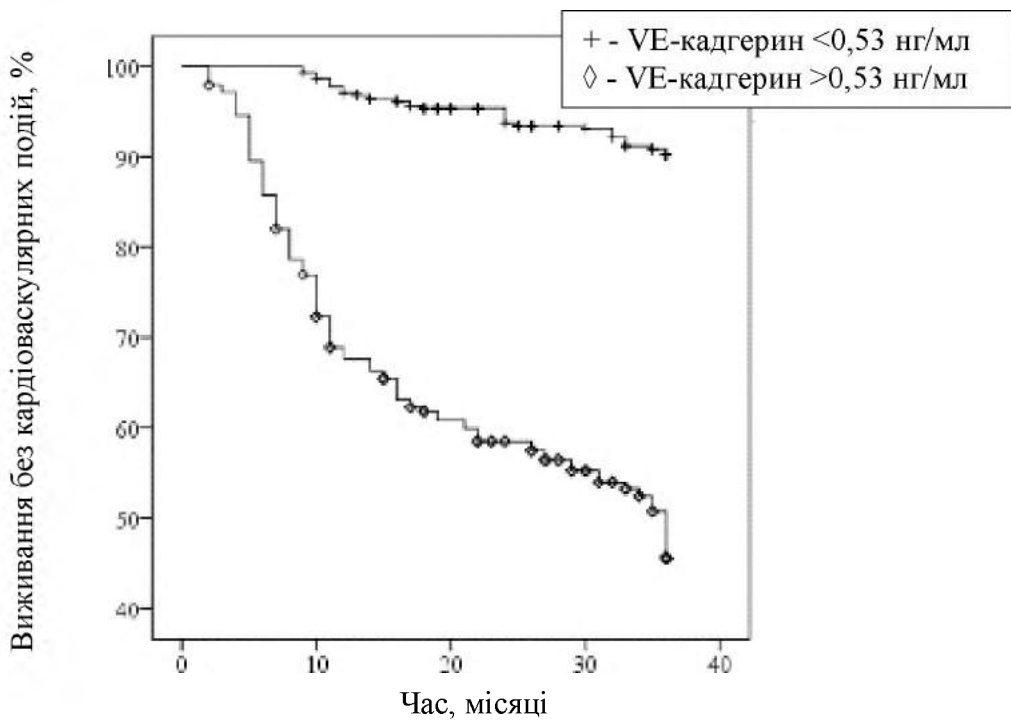


Рисунок 2 – Криві Каплана–Мейєра виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ протягом 3 років спостереження залежно від рівня VE-кадгерину

Визначено позитивну й негативну прогностичну цінність моделей прогнозу кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії. З'ясовано, що при застосуванні одного біомаркера для прогнозу найбільшу позитивну й негативну прогностичну цінність мали галектин-3 (92,7% і 84,5%) та VE-кадгерин (92,5% і 80,8%). Досить високий рівень негативної прогностичної цінності мав VEGF-1 (76,7%), але чутливість (61,4%) і специфічність (69,1%) цього маркера були недостатніми. Прогностична цінність NT-pro-BNP, інтерлейкіну-6, sCD40L у виникненні кардіоваскулярних подій упродовж 3 років спостереження була недостатньою.

Проведений аналіз прогностичної цінності комбінацій біологічних маркерів дозволив з'ясувати, що найбільшу позитивну й негативну прогностичну цінність мала комбінація VE-кадгерину та галектину-3 (91,1% і 89,1%) із високим рівнем чутливості (85,4%) і специфічності (93,4%).

Високий рівень негативної прогностичної цінності було отримано для комбінацій sCD40L і VEGF-1 (91,4%), VE-кадгерин і NT-pro-BNP (88,5%), причому з максимальними значенням чутливості (93,2% і 93%). Але недостатня специфічність цих комбінацій не дозволила застосувати їх як прогностичну модель. Комбінації sCD40L і галектину-3 (87,7%), sCD40L і VE-кадгерину (81,4%) мали також високий рівень негативної прогностичної цінності, але їх чутливість і специфічність виявилися недостатніми.

Під час уніваріантного аналізу з'ясували, що найбільшу достовірну позитивну прогностичну цінність щодо виникнення кардіоваскулярних подій мали: наявність антрациклінів у курсах хіміотерапії (BP=3,693; 95% ДІ=2,704-5,045; $p=0,011$), VE-кадгерин (BP=3,136; 95% ДІ=2,575-3,820; $p=0,001$), галектин-3 (BP=1,204; 95% ДІ=1,171-1,239; $p=0,004$), циркулярна систолічна деформація міокарда (BP=1,197; 95% ДІ=1,132-1,267; $p=0,009$), поздовжня систолічна деформація міокарда (BP=1,181; 95% ДІ=1,123-1,212; $p=0,008$), sCD40L (BP=1,143; 95% ДІ=1,075-1,216; $p=0,007$), інтерлейкін-6 (BP=1,115; 95% ДІ=1,056-1,177; $p=0,020$), NT-pro-BNP (BP=1,019; 95% ДІ=1,011-1,028; $p=0,026$), VEGF-1 (BP=1,007; 95% ДІ=1,004-1,009; $p=0,018$). У мультivarіантній моделі прогностична цінність збереглася тільки для деяких факторів: VE-кадгерину (BP=2,316; 95% ДІ=1,514-3,541; $p=0,002$), інтерлейкіну-6 (BP=1,238; 95% ДІ=1,014-1,511; $p=0,046$), галектину-3 (BP=1,055; 95% ДІ=1,003-1,110; $p=0,037$).

На підставі прогностичної моделі оцінки ризику виникнення кардіоваскулярних подій розроблений алгоритм ранньої діагностики несприятливих кардіоваскулярних подій і їх профілактичного лікування у хворих на ХЛЛ в ремісії (рис. 3).

Із 157 хворих на ХЛЛ, які були включені в дослідження, 50 хворих отримували аторвастатин у дозі 20 мг один раз на добу per os, 18 хворих отримували аторвастатин у дозі 40 мг один раз на добу per os.

У хворих, які не отримували аторвастатин, спостерігали зменшення ФВ через 3 роки на 5,4% ($p<0,05$) порівняно з показниками під час включення в дослідження. У підгрупі пацієнтів, які отримували аторвастатин, через 3 роки

спостереження зменшилася ФВ на 4% ($p < 0,05$), переважно за рахунок пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу ($p < 0,05$). У хворих, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу, статистичних змін показників скорочувальної функції міокарда не виявлено.

Виявлені розбіжності КДО між підгрупою хворих на ХЛЛ, яка не отримувала аторвастатин, і підгрупою, яка отримувала аторвастатин через 1 рік ($p < 0,05$) і через 3 роки спостереження ($p < 0,05$). Також унаслідок збільшення КСО в пацієнтів без аторвастатину з'явилися розбіжності з підгрупою, яка отримувала аторвастатин, через 1 рік ($p < 0,05$) і через 3 роки спостереження.

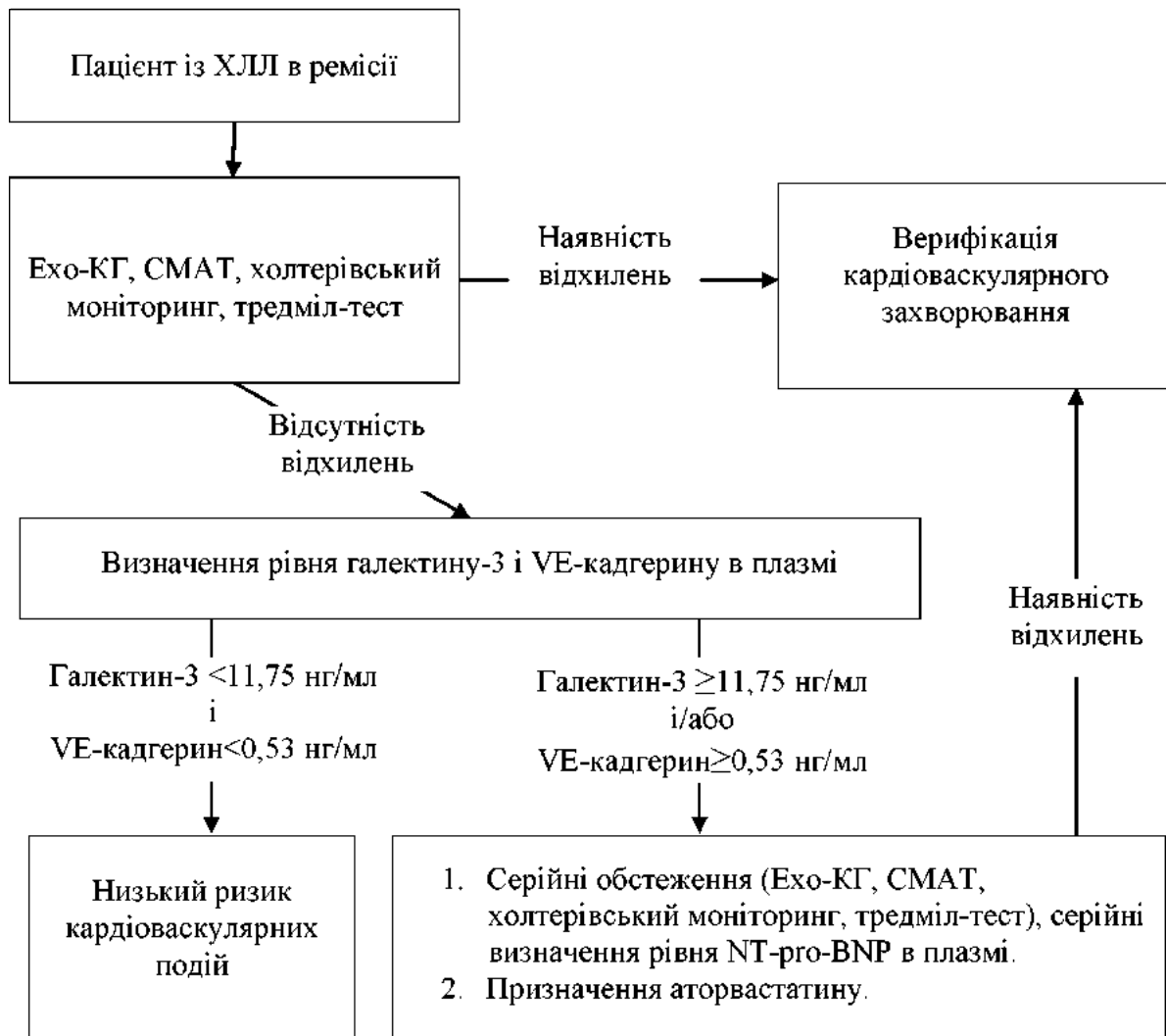


Рисунок 3 – Алгоритм ранньої діагностики несприятливих кардіоваскулярних подій і їх профілактики у хворих на ХЛЛ в ремісії

Через 1 рік у підгрупі пацієнтів без аторвастатину виявлене статистичне зниження E на 10,2% ($p < 0,05$), A на 5,2% ($p < 0,05$), E/A на 5,1% ($p < 0,05$). У підгрупі хворих, які отримували лікування аторвастатином, відношення E/A було достовірно вищим порівняно з підгрупою хворих, які не лікувалися аторвастатином ($p < 0,05$).

Через 3 роки спостереження порівняно з базовими показниками досягнуте статистичне зниження E/A на 6,1% ($p < 0,05$) у підгрупі пацієнтів без аторвастатину та на 8,1% ($p < 0,05$) – у підгрупі пацієнтів, які отримували аторвастатин в дозі 20 мг на добу. Значення E, A у підгрупі хворих, які отримували аторвастатин в дозі 40 мг на добу, впродовж спостереження статистично не змінювалися.

Через 1 рік після включення в дослідження достовірно зниження порівняно з базовими показниками досягнуто для поздовжньої систолічної деформації міокарда на 3,8% ($p < 0,05$) у підгрупі хворих без терапії аторвастатином.

Через 3 роки у підгрупі хворих, які не отримували аторвастатин, виявлено статистичне зниження, порівняно з базовими показниками, швидкості систолічної поздовжньої деформації міокарда на 15,4% ($p < 0,05$).

У порівнянні з базовими показниками через 1 рік спостереження були нижчими на 32% значення SDNN вдень ($p < 0,05$) у хворих на ХЛЛ, які отримували лікування аторвастатином, та вдень на 40,3% ($p < 0,01$) і вночі на 9,9% ($p < 0,05$) – у хворих, які не отримували аторвастатин. У підгрупі хворих, які не отримували аторвастатин, через 3 роки спостереження знизилися RMSSD вдень на 23,1% ($p < 0,05$) і вночі на 21,1% ($p < 0,05$).

Виявлене суттєве зниження значень VLF як вдень, так і вночі протягом спостереження, але розбіжностей залежно від прийому аторвастатину через 1 рік і через 3 роки не виявлено. Через 1 рік у підгрупі хворих без аторвастатину нижчими від базових показників як вдень, так і вночі були значення VLF на 44,9% ($p < 0,05$) і 28,8% ($p < 0,05$), LF на 34,5% ($p < 0,05$) і 20,8% ($p < 0,05$). У хворих, які отримували аторвастатин, також достовірно знижувався показник VLF вдень і вночі через 1 рік (на 23,7% ($p < 0,05$) і 12,4% ($p < 0,05$)) і через 3 роки спостереження (на 24,8% ($p < 0,05$) і 13,3% ($p < 0,05$)). У порівнянні з показниками на момент включення в дослідження значення HF були нижчими через 1 рік і через 3 роки спостереження у хворих без аторвастатину як вдень (на 26,1% ($p < 0,05$) і на 56,2% ($p < 0,001$)), так і вночі (на 8,1% ($p < 0,05$) і 47,7% ($p < 0,001$)). Для хворих, які отримували аторвастатин, через 3 роки достовірні відмінності HF виявлені вдень на 43,3% ($p < 0,05$) і вночі на 61,5% ($p < 0,001$).

Аналіз якості життя встановив, що у хворих на ХЛЛ, які не отримували аторвастатин, показник фізичного функціонування знизився порівняно з базовими значеннями через 1 рік спостереження на 6,4% ($p < 0,05$) і через 3 роки спостереження – на 22,5% ($p < 0,01$). У групі хворих, які отримували аторвастатин, показник фізичного функціонування достовірно знизився лише через 3 роки спостереження на 10% ($p < 0,05$) порівняно з базовими показниками. У хворих, які отримували аторвастатин, показник фізичного функціонування був достовірно вищим порівняно з хворими без лікування аторвастатином через 3 роки спостереження ($p < 0,05$).

Спостерігали зниження показника загального стану здоров'я у підгрупі хворих на ХЛЛ без аторвастатину через 1 рік лікування на 19,4% ($p < 0,05$) та через 3 роки – на 23,2% ($p < 0,05$) порівняно з базовими показниками. У підгрупі

пацієнтів, які отримували аторвастатин, показник залишався кращим порівняно з підгрупою пацієнтів без аторвастатину як через 1 ($p < 0,01$), так і через 3 роки спостереження ($p < 0,05$). За шкалою життєздатності у хворих без аторвастатину показник знизився на 21,5% ($p < 0,05$) через 3 роки спостереження.

Установлені відмінності показника фізичного стану через 3 роки спостереження у підгрупі пацієнтів без аторвастатину порівняно з базовими показниками на 15,4% ($p < 0,05$). Фізичний стан у хворих, які отримували аторвастатин, через 1 рік був кращим порівняно з хворими, які не лікувалися аторвастатином ($p < 0,05$).

Через 1 рік спостереження достовірно збільшилися значення галектину-3 в 2,9 рази ($p < 0,05$) лише в підгрупі хворих, які не отримували лікування аторвастатином. При порівнянні рівня галектину-3 у групі хворих, які не отримували аторвастатин, виявлена достовірна різниця з рівнем галектину-3 в підгрупі хворих, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу (нижче на 71,9%; $p < 0,05$), та загалом з групою хворих, які отримували аторвастатин (нижче на 71,5%; $p < 0,05$) через 1 рік спостереження.

Статистично значуще збільшення в 5,2 разів % ($p < 0,05$) значень VE-кадгерину через 1 рік досягнуте лише в підгрупі хворих, які не отримували лікування аторвастатином. При порівнянні рівня VE-кадгерину в підгрупі хворих, які не отримували аторвастатин, виявлена достовірна різниця як із хворими, які отримували аторвастатин у добовій дозі 20 мг (нижче на 78%; $p < 0,05$), так і загалом з підгрупою хворих, які отримували аторвастатин (нижче на 75,7%; $p < 0,05$) через 1 рік спостереження. Необхідно зазначити, що через 1 рік спостереження не було виявлено достовірної різниці значень VEGF-1, інтерлейкіну-6, sCD40L та NT-pro-BNP між хворими на ХЛЛ в залежності від прийому аторвастатину.

На рис. 4 представлені результати аналізу виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ залежно від прийому аторвастатину. За загальною кількістю випадків підгрупи були порівняні та статистично розрізнялися лише за кількістю випадків декомпенсації ХСН, що свідчить про спроможність аторвастатину запобігати розвиткові кардіальної дисфункції у хворих на ХЛЛ ($p < 0,01$).

Характер виникнення кардіоваскулярних подій суттєво відрізнявся між підгрупами хворих згідно з кривими Каплана–Мейера (log-rank тест: $\chi^2 = 11,775$; $p = 0,001$). Призначення аторвастатину асоціювалося зі зниженням кумулятивної вірогідності виникнення кардіоваскулярних подій протягом 3 років із раннім розмежуванням виникнення подій між двома підгрупами пацієнтів.

Проведений аналіз частоти виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ у ранжованих дозах аторвастатину 20 мг і 40 мг на добу показав, що характер виникнення кардіоваскулярних подій суттєво не відрізнявся між підгрупами хворих згідно з кривими Каплана–Мейера (log-rank тест: $\chi^2 < 0,001$; $p = 0,996$) протягом 3 років спостереження. Однак призначення аторвастатину в добовій дозі 40 мг супроводжувалося меншою кумулятивною вірогідністю виникнення кардіоваскулярних подій протягом першого року спостереження (log-rank тест: $\chi^2 = 6,147$; $p = 0,013$).

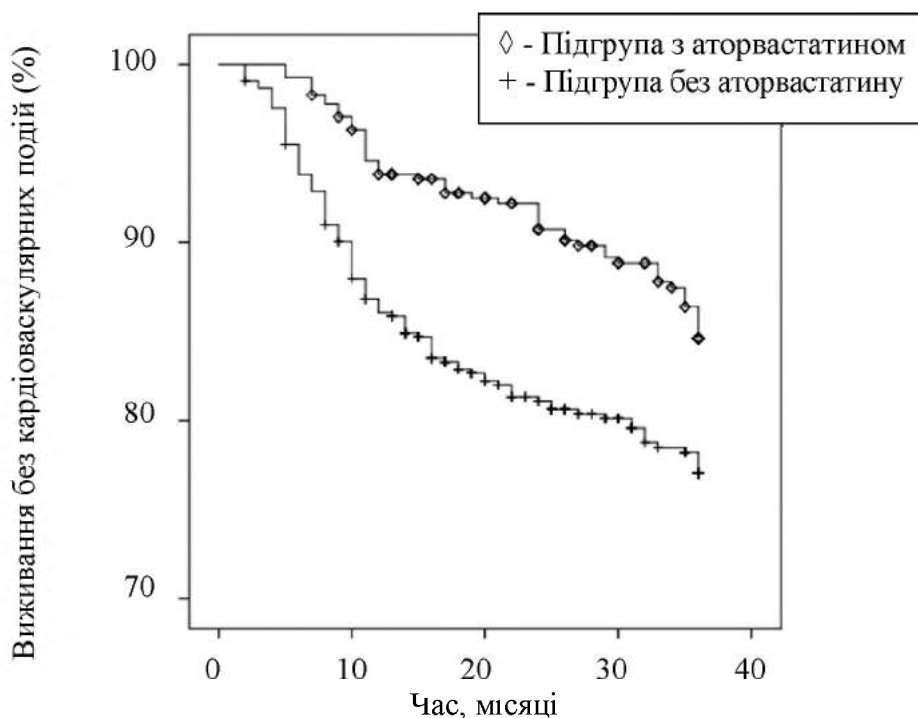


Рисунок 4 – Крива Каплана–Мейера виживання без кардіоваскулярних подій хворих на ХЛЛ у групах із аторвастатином і без нього

Під час періоду спостереження у групі пацієнтів, які приймали аторвастатин, спостерігали декілька випадків підвищення АЛТ та АСТ вище верхнього рівня норми, але це підвищення не досягало критичних цифр і тому не впливало на тривалість лікування аторвастатином. Не встановлено достовірної різниці у виникненні побічних дій між ранжованими дозами аторвастатину.

ВИСНОВКИ

1. ХЛПЗ є найбільш поширеними серед онкогематологічної патології дорослого населення, частка яких у країнах Європи сягає 30-35 %. Успіхи сучасної терапії ХЛПЗ сприяли значному подовженню безрецидивного виживання, проте серед причин смерті в періоді ремісії збільшується значення кардіоваскулярних подій, виникнення яких пов'язане з ХЛПЗ, попереднім застосуванням певних хімотерапевтичних засобів у періоді загострення та наявності у пацієнтів кардіоваскулярних факторів ризику. Незважаючи на численні методи діагностики й лікування кардіоваскулярних подій, досі не розроблені критерії їх ранньої діагностики та прогнозування саме для хворих на ХЛПЗ. При цьому залишається нерозробленим індивідуальний підхід до медикаментозної профілактики кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ з урахуванням прогностичних факторів ризику їх розвитку. У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та вирішення актуальної проблеми сучасної медицини, а саме: розробка нового

напряму ранньої діагностики та медикаментозної профілактики кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ в ремісії на підставі вивчення прогностичного значення структурно-функціонального стану серця, вегетативної регуляції серцевого ритму, якості життя, біологічних маркерів кардіального фіброгенезу, ангиогенезу, біомеханічного стресу та запалення.

2. Структурно-функціональний стан серця у хворих на ХЛПЗ в ремісії, незалежно від клінічної форми, характеризувався порушенням регіональної скорочувальної функції лівого шлуночка (нижчі значення циркулярної систолічної деформації міокарда у хворих на ХЛЛ на 37,0%, ЛХ на 29,1%, НХЛ на 37,4%, ММ на 36,6%) та діастолічної функції лівого шлуночка (нижчі значення E/A у групі хворих на ХЛЛ на 19,4%, ЛХ на 17,4%, НХЛ на 8,9%; нижчі значення e' у хворих на ХЛЛ на 17,7%, ЛХ на 23,5%, НХЛ на 17,6%, ММ на 11,8%) порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,05$). Найбільш виражені відмінності структурно-функціонального стану серця виявилися у хворих на ХЛЛ і ЛХ за рахунок нижчих показників E/A, e' та циркулярної систолічної деформації міокарда в порівнянні з хворими на інші клінічні форми ХЛПЗ.

3. У хворих на ХЛПЗ знижена варіабельність серцевого ритму з порушенням обох еферентних ланок вегетативної нервової системи за рахунок зниження SDNN вдень і вночі у хворих на ХЛЛ (на 30,3% і 33,8%), НХЛ (на 48,1% і 27,4%), ММ (на 30,4% і 32,4%), потужності спектра LF вдень і вночі у хворих на ХЛЛ (на 53,0% і 53,7%), ЛХ (на 81,0% і 87,4%), НХЛ (на 64,7% і 52,1%), ММ (на 39,9% і 41,9%) та потужності спектра HF вдень і вночі у хворих на ХЛЛ (на 38,7% і 26,6%), ЛХ (на 77,1% і 85,0%), НХЛ (на 34,9% і 25,6%) ММ (на 27,6% і 13,0%) порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,05$). Взаємозв'язки змін варіабельності серцевого ритму із систолічною та діастолічною функцією серця підтверджують кореляційні зв'язки між SDNNd і ФВ ($r = +0,41$; $p < 0,05$), LFd/HFd і E/e' ($r = +0,32$; $p < 0,05$).

4. У хворих на ХЛПЗ в ремісії, порівняно з практично здоровими особами, знижені показники якості життя ($p < 0,05$), більшою мірою – показники оцінки рольового фізичного функціонування (при ХЛЛ на 62,8%, при ЛХ на 41,0%, при НХЛ на 62,8%, при ММ 73,4%), соціального функціонування (при ХЛЛ на 33,9%, при ЛХ на 34,5%, при НХЛ на 45,0%, при ММ на 47,1%), рольового емоційного функціонування (при ХЛЛ на 40,2%, при ЛХ на 63,8%, при НХЛ на 42,4%, при ММ на 27,7%), оцінки психологічного (при ХЛЛ на 49,0%, при ЛХ на 42,0%, при НХЛ на 46,3%, при ММ на 56,5%) і соціального (при ХЛЛ на 61,5%, при ЛХ на 39,7%, при НХЛ на 53,8%, при ММ на 66,7%) станів.

5. У хворих на ХЛПЗ в ремісії вищі ($p < 0,05$) рівні маркерів кардіального фіброгенезу (галектину-3 при ХЛЛ – на 43,9%, при ЛХ – в 2,4 рази, при ММ – в 2,1 рази), ангиогенезу (VE-кадгерину при ХЛЛ – на 25,0%, при ЛХ – в 2,3 рази, при НХЛ – на 25,0%, при ММ – в 2,4 рази і VEGF-1 при ХЛЛ – на 78,6%, при ЛХ – в 2,5 рази, при НХЛ – в 3,9 разів) та запалення (sCD40L при ХЛЛ –

в 6 разів, при ЛХ – на 34,9%, при НХЛ – в 3,1 рази, при ММ – в 7 разів) порівняно зі здоровими людьми.

6. Розвиток кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії супроводжувався зниженням ($p < 0,05-0,01$) показників систолічної функції (ФВ на 12,5%), регіональної скорочувальної функції (циркулярної систолічної деформації міокарда на 4,8%, поздовжньої систолічної деформації міокарда на 6,5%), діастолічної функції лівого шлуночка (Е/А на 16,5%), показників ВРС вдень і вночі (SDNN – 65,3% і 59,4%, LF – 69,0% і 56,0%), якості життя за шкалами оцінки фізичного функціонування (на 22,5%), загального стану здоров'я (на 13,6%), психологічного стану (на 17,4%) у динаміці трирічного спостереження, порівняно з показниками на момент досягнення ремісії.

7. Виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ протягом 3-х років після досягнення ремісії асоціювалося з вищими ($p < 0,05$) вихідними рівнями галектину-3 (на 176,8%), VE-кадгерину (на 346,7%) та VEGF-1 (на 219,7%) порівняно з хворими без кардіоваскулярних подій. На ступінь вираженості вищезазначених змін негативно впливали такі чинники, як наявність антрациклінів у проведених курсах хіміотерапії (вищі значення галектину-3 на 82,9% і VE-кадгерину в 2,1 рази) та наявність артеріальної гіпертензії (вищі значення VEGF-1 на 54,2%).

8. Найбільшу прогностичну цінність щодо виникнення кардіоваскулярних подій мають рівень галектину-3 $> 11,75$ нг/мл (чутливість – 70,4%, специфічність – 96,7%), VE-кадгерину $> 0,53$ нг/мл (чутливість – 72,5%, специфічність – 95,2%). Галектин-3, VE-кадгерин та NT-pro-BNP незалежно впливають на виникнення кардіоваскулярних подій ($p < 0,01$). Позитивна й негативна прогностична цінність галектину-3 (92,7% і 84,5%), VE-кадгерину (92,5% і 80,8%) і комбінації галектину-3 й VE-кадгерину (91,1% і 89,1%) перевищувала прогностичний потенціал інших біологічних маркерів та їх комбінацій у виникненні кардіоваскулярних подій протягом 3-х років у хворих на ХЛЛ в ремісії, що дозволило використати їх при створенні прогностичної моделі.

9. Включення аторвастатину до лікування хворих на ХЛЛ в ремісії сприяє запобіганню розвитку систолічної та діастолічної дисфункції, покращенню якості життя, що супроводжувалося вірогідно ($p < 0,05$) нижчими рівнями галектину-3 (на 71,5%) та VE-кадгерину (на 75,7%) через 1 рік лікування порівняно з пацієнтами, які не лікувалися аторвастатином. Призначення аторвастатину асоціюється зі зниженням кумулятивної вірогідності виникнення кардіоваскулярних подій упродовж 3-х років (log-rank тест: $\chi^2 = 11,775$; $p = 0,001$) з раннім розмежуванням виникнення подій між двома групами пацієнтів. Ефективною профілактичною добовою дозою аторвастатину щодо виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ протягом першого року спостереження є доза 40 мг на добу, що підтверджує менша кумулятивна вірогідність виникнення цих несприятливих подій порівняно з дозою 20 мг на добу (log-rank тест: $\chi^2 = 6,147$; $p = 0,013$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для визначення кардіоваскулярного ризику у хворих на ХЛЛ в ремісії доцільно використовувати серійні вимірювання концентрації NT-pro-BNP. За наявності зростання цього показника в умовах динамічного спостереження слід вважати, що пацієнт потрапив до зони підвищеного ризику виникнення несприятливих кардіальних подій.

2. Для оцінки ризику виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ у період ремісії поряд із визначенням систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка доцільним є додаткове вимірювання імуноферментним методом у плазмі крові концентрації галектину-3 та VE-кадгерину. Якщо рівень галектину-3 < 11,75 нг/мл і рівень VE-кадгерину < 0,53 нг/мл, ризик виникнення кардіоваскулярних подій вважати низьким.

3. Для покращення віддаленого прогнозу виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії при рівні галектину-3 \geq 11,75 нг/мл та/або рівні VE-кадгерину \geq 0,53 нг/мл рекомендується призначати протягом 1-го року аторвастатин в оптимальній добовій дозі 40 мг.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Самура Б. Б. Влияние программ химиотерапии на качество жизни пациентов с множественной миеломой: результаты 3-летнего проспективного исследования. *Запорож. мед. журн.* 2016. № 4 (97). С. 77–82.

2. Самура Б. Б. Сердечно-сосудистые события и качество жизни у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в ремиссии. *Медицина неотложных состояний.* 2015. № 6 (69). С. 36–43.

3. Самура Б. Б., Сиволап В. В. Качество жизни у пациентов после регрессии неходжкинских лимфом. *Запорож. мед. журн.* 2015. № 2 (89). С. 46–52. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка результатів, оформлення статті до друку).*

4. Самура Б. Б. Вплив лікування лімфоми Ходжкіна на якість життя пацієнтів: результати 3-річного проспективного дослідження. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики.* 2017. № 2 (24). С. 196–200.

5. Самура Б. Б. Прогностическая роль циркулирующего терминального фрагмента мозкового натрийуретического пептида у пациентов после лечения множественной миеломы. *Медицина неотложных состояний.* 2017. № 6 (85). С. 57–61.

6. Самура Б. Б. Прогностическое значение циркулирующего N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида у пациентов после лечения лимфомы Ходжкина (по результатам трехлетнего наблюдения). *Патологія.* 2017. № 3 (14). С. 293–207.

7. Самура Б. Б. Роль циркулирующего N-терминального фрагмента мозкового натрийуретического пептида как маркера прогноза кардиоваскулярных событий у пациентов с неходжкинскими лимфомами в ремиссии. *Патологія*. 2015. № 3 (35). С. 78–83.

8. Самура Б. Б. Роль циркулирующего N-терминального фрагмента мозкового натрийуретического пептида как маркера прогноза кардиоваскулярных событий у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в ремиссии. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2014. № 2(31). С. 81–87.

9. Самура Б. Б. Взаємозв'язки між галектином-3 та кардіоваскулярним ризиком у хворих із ремісією хронічної лімфоцитарної лейкемії: результати 3-річного проспективного дослідження. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2018. № 3 (28). С. 326–331.

10. Самура Б. Б., Колесник Ю. М., Сиволап В. В. Значення циркулюючого галектину-3 в прогнозуванні кардіоваскулярних подій у пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією в ремісії. *Запорозж. мед. журн.* 2014. № 6 (86). С. 44–47. (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка результатів, оформлення заявки).

11. Samura B. B. Galectin-3 and N-terminal of prohormone brain natriuretic peptide as prognostic biomarkers in patients with regression of chronic lymphocytic leukemia. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2015. Vol. 2, n. 1. P. 1–11.

12. Самура Б. Б. Прогностическая роль галектина-3 у пациентов со множественной миеломой в ремиссии. *Запорозж. мед. журн.* 2015. № 4 (91). С. 11–16.

13. Samura B. B. Galectin-3 as a predictor of statin treatment efficacy in patients with multiple myeloma. *Georgian medical news*. 2016. Vol. 255 (6). P. 56–61.

14. Samura B. B. Galectin-3 as predictor of higher statin treatment efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2016. Vol. 3 (1). P. 23–31.

15. Samura B. B. Galectin-3 as a prognostic biomarker in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Georgian medical news*. 2015. Vol. 248. P. 7–11.

16. Самура Б. Б. Прогностическая роль циркулирующего VE-кадгерина у пациентов с множественной миеломой в ремиссии. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. Минск, 2015. № 1 (1). С. 80–87.

17. Samura B. B. Predictive value of circulating N-Terminal ProBrain Natriuretic Protein and VE-Catherin in patients with regression of multiple myeloma. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2016. Vol. 3, n. 1. P. 125–132.

18. Самура Б. Б. Уровень циркулирующего VE-кадгерина как предиктор сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в стадии ремиссии. *Серце і судини*. 2014. № 4 (48). С. 62–66.

19. Самура Б. Б. Циркулирующие биомаркеры как предикторы кардиоваскулярных событий у пациентов после лечения лимфомы Ходжкина. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. № 3 (25). С. 296–301.

20. Самура Б. Б. Варіабельність серцевого ритму в пацієнтів з регресією лімфопроліферативних захворювань. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2018. № 2 (27). С. 190–196.

21. Самура Б. Б. Дослідження прогностичної значущості прозапальної активації у виникненні кардіоваскулярних подій після лікування хронічної лімфоїдної лейкемії. *Запорозж. мед. журн.* 2017. № 3 (102). С. 282–286.

22. Самура Б. Б. Вплив терапії аторвастатином на плазмові біологічні маркери та кардіоваскулярний ризик у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в ремісії. *Запорозж. мед. журн.* 2019. № 1 (112). С. 21–26.

23. Самура Б. Б. Вплив терапії аторвастатином на функцію серця та варіабельність серцевого ритму у хворих з ремісією хронічної лімфоцитарної лейкемії. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2019. № 1 (29). С. 59–62.

Опубліковані праці апробаційного характеру:

24. Самура Б. Б. Сердечно-сосудистые осложнения полихимиотерапии онкогематологических заболеваний: современные подходы к диагностике. *Запорозж. мед. журн.* 2012. № 6 (102). С. 31–38.

25. Samura B. Immunochemotherapy-induced cardiovascular complications in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: response to carvedilol. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2012. Vol. 19 (suppl. 1). S. 116.

26. Samura B. Immunochemotherapy-induced heart failure in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: response to bisoprolol. *European Journal of Heart Failure Supplements*. 2012. Vol. 11. (S1). P. S23.

27. Samura B. B. Prevention of heart failure in patients after regression of chronic B-cell lymphoid leukemia: response to zofenopril. *EuroPrevent 2014*. Amsterdam, Netherlands, 8-10 May. Amsterdam, 2014. P. 486.

28. Samura B. B. Prevention of heart failure in patients after regression of diffuse large B-cell lymphoma: response to zofenopril. *Heart Failure 2014*. Athens, Greece, 17-20 May. Athens, 2014. P. 1636. *European Journal of Heart Failure. Abstracts Supplement*. 2014. Vol. 16 (suppl. 2). P. 324.

29. Samura B. Value of circulating galectin-3 for prognosis of cardiovascular events in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission. *Haematologica*. 2015. Vol. 100 (s1). P. 680.

30. Samura B. Immunochemotherapy-induced cardiovascular complications in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: response to carvedilol. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2012. Vol. 19 (suppl. 1). S. 116.

31. Samura B. B. New therapeutic perspectives in prevention of cardiovascular events in patients with chronic lymphocytic leukemia. *The 4th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice dedicated to the 75th anniversary of Lithuanian Pharmacopoeia*. Kaunas, 2013. P. 91-92.

32. Самура Б. Б. Прогноз серцево-сосудистих подій у пацієнтів з хронічною лімфоцитарною лейкемією. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали

XXXII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів. Харків, 2016. С. 454–456.

33. VE-cadherin in multiple myeloma: an independent prognostic factor for progression-free survival / В. Samura, Y. Kolesnyk, V. Syvolap, A. Abramov // *Haematologica*. 2017. Vol. 102 (s1). P. 796-797.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

34. Пат. на винахід 110443 Україна, МПК (2015.01), А61В 5/00, G01N 33/49 (2006/01). Спосіб прогнозування кардіоваскулярних подій протягом одного року після хіміотерапії лімфопроліферативних захворювань / Ю. М. Колесник, Б. Б. Самура. № а 2014 11490 ; заявл. 22.10.14 ; опубл. 25.12.15, Бюл. № 24. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка результатів, оформлення заявки).*

35. Пат. на винахід 108449 Україна, МПК (2015.01), А61В 10/00, G01N 33/48 (2006/01). Спосіб прогнозування кардіоваскулярних подій протягом одного року після регресії лімфопроліферативних захворювань / Б. Б. Самура. № а 2014 03551 ; заявл. 07.04.14 ; опубл. 27.04.15, Бюл. № 8.

36. Пат. на корисну модель 99828 Україна, МПК G01N 33/49, (2006/01), А61К 39/395 (2006.01). Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після досягнення регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії / Ю. М. Колесник, Б. Б. Самура. № и 2014 14206 ; заявл. 31.12.14 ; опубл. 25.06.15, Бюл. № 12. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка результатів, оформлення заявки).*

37. Пат. на корисну модель 87999 Україна, МПК (2014.01). А61В 8/00. Спосіб прогнозування серцево-судинних подій протягом одного року після терапії антрациклінами / Б. Б. Самура. № и 2013 11675 ; заявл. 03.10.13 ; опубл. 25.02.14, Бюл. № 4.

АНОТАЦІЯ

Самура Б. Б. Удосконалення діагностики і профілактики кардіоваскулярних подій у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання в ремісії. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України. Запоріжжя, 2019.

У дисертаційній роботі представлено вирішення актуальної проблеми сучасної внутрішньої медицини щодо визначення патогенетичної ролі маркерів кардіального фіброгенезу, ангиогенезу, біомеханічного стресу та запалення в розвитку кардіоваскулярних подій і розроблено новий напрям їх прогнозування й профілактики у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання (ХЛПЗ) в ремісії.

За результатами обстеження 363 хворих на ХЛПЗ в ремісії, серед яких 157 хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ), 82 хворих на неходжкінські лімфоми, 35 хворих на лімфому Ходжкіна, 89 хворих на множинну мієлому.

У хворих на ХЛПЗ в ремісії спостерігали ознаки порушення систолічної функції (нижчі значення фракції викиду на 6,6%, циркулярної систолічної деформації міокарда на 36,6%), діастолічної функції (нижчі значення швидкості раннього діастолічного наповнення на 13,2%, співвідношення швидкостей піків E і A на 16,1%, піку максимальної швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця на 17,6%) у порівнянні з контрольною групою, що пов'язано з перебігом ХЛПЗ, віком та характером протипухлинного лікування.

Показники часового (стандартне відхилення значень нормальних інтервалів RR вдень на 33,3%, стандартне відхилення значень нормальних інтервалів RR вночі на 29,5%) та спектрального (дуже низькочастотні коливання частоти серцевих скорочень (ЧСС) вдень на 45,7%, дуже низькочастотні коливання ЧСС вночі на 51,0%, низькочастотні коливання ЧСС вдень на 52,9%, низькочастотні коливання ЧСС вночі на 51,5%) аналізів статистично відрізнялися від здорових осіб, що свідчить про зниження варіабельності серцевого ритму й порушення обох еферентних ланок вегетативної нервової системи.

Якість життя при застосуванні опитувальників SF-36 (за шкалою оцінки фізичного функціонування на 11,6%, за шкалою оцінки рольового фізичного функціонування на 62,8%, за шкалою загального стану здоров'я на 45,9%, за шкалою життєздатності на 27,8%, за шкалою соціального функціонування на 46,6%, за шкалою рольового емоційного функціонування на 18,9%) і QOL-CS (за шкалою фізичного стану на 24,9%, за шкалою психологічного стану на 47,8%, за шкалою соціального стану на 58,9%, за шкалою духовного стану на 32,6%) була гіршою та достовірно відрізнялася від здорових осіб, що пов'язано з перебігом ХЛПЗ, перенесеним протипухлинним лікуванням.

Доведено, що у хворих на ХЛПЗ в ремісії активація процесів кардіального фіброгенезу характеризується збільшенням рівня галектину-3 в поєднанні з активацією процесів ангіогенезу, що супроводжується збільшенням рівня VE-кадгерину. Установлені межові рівні плазмових маркерів кардіального фіброгенезу (галектину-3 – 11,75 нг/мл) та ангіогенезу (VE-кадгерину – 0,53 нг/мл, VEGF-1 – 40,93 пг/мл), перевищення яких асоціюються з ризиком виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ упродовж 3 років. Доведено, що прогностична цінність галектину-3, VE-кадгерину та їх комбінації перевищує прогностичний потенціал інших біологічних маркерів та їх комбінацій у виникненні кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ в ремісії упродовж 3 років, що дозволило на їх основі створити модель.

Доведено, що лікування аторвастатином асоціюється зі зниженням ризику виникнення кардіоваскулярних подій упродовж 3 років. Включення

аторвастатину до лікування хворих на ХЛЛ в ремісії сприяє запобіганню розвитку систолічної та діастолічної дисфункції, покращенню якості життя, що супроводжувалося вірогідно нижчими рівнями галектину-3 (на 71,5%) та VE-кадгерину (на 75,7%) через 1 рік лікування порівняно з пацієнтами, які не лікувалися аторвастатином. Ефективною профілактичною добовою дозою аторвастатину щодо виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ протягом першого року спостереження є доза 40 мг на добу, що підтверджує менша кумулятивна вірогідність виникнення цих несприятливих подій порівняно з дозою 20 мг на добу.

Ключові слова: хронічне лімфопроліферативне захворювання, хронічна лімфоцитарна лейкемія, неходжкінська лімфома, лімфома Ходжкіна, множинна мієлома, кардіоваскулярна подія, біологічні маркери, нейрогуморальне порушення, лікування, аторвастатин.

АННОТАЦІЯ

Самура Б. Б. Усовершенствование диагностики и профилактики кардиоваскулярных событий у больных хроническими лимфопролиферативными заболеваниями в ремиссии. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Запорожский государственный медицинский университет МОЗ Украины. Запорожье, 2019.

В диссертационной работе представлено решение актуальной проблемы современной внутренней медицины – определения роли биологических маркеров в развитии кардиоваскулярных событий и разработано новое направление их прогнозирования и профилактики у пациентов с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями в ремиссии.

Доказано, что у больных с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями повышены уровни галектина-3 и VE-кадгерина в плазме. Установлены значения галектина-3 и VE-кадгерина, превышение которых ассоциируется с риском возникновения кардиоваскулярных событий. Прогностическая ценность галектина-3 и VE-кадгерина превышает потенциал других маркеров. Установлено, что лечение аторвастатином больных с хронической лимфоцитарной лейкемией ассоциируется со снижением риска возникновения кардиоваскулярных событий. Аторвастатин снижает уровень галектина-3 и VE-кадгерина с улучшением региональной систолической и диастолической функций, качества жизни.

Ключевые слова: хроническое лимфопролиферативное заболевание, хроническая лимфоцитарная лейкемия, неходжкинская лимфома, лимфома Ходжкина, множественная миелома, кардиоваскулярное событие, биологические маркеры, нейрогуморальное нарушение, лечение, аторвастатин.

ANNOTATION

Samura B.B. Improvement of diagnostics and prophylaxis of cardiovascular events in patients with chronic lymphoproliferative diseases in remission. – The manuscript.

A dissertation submitted for a degree of a Doctor of Medical Science in the specialty 14.01.02 “Internal diseases”. – Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2019.

The dissertation presents a resolution of the problem of internal medicine in determining the role of biomarkers like components of individual strategies for risk assessment of cardiovascular events in patients with chronic lymphoproliferative diseases in remission were evaluated for 3 year observation period. The methods of prophylaxis of cardiovascular events were proposed.

It was proved that increasing of the plasma levels of galectin-3 higher than 11.75 ng/ml, VE-cadherin higher than 0.53 ng/ml are associated with risk of cardiovascular events in patients with chronic lymphocytic leukemia during 3 year period. It was shown that positive and negative prognostic value of galectin-6, and VE-cadherin is higher compared with other biological markers with high sensitivity and specificity.

Atorvastatin treatment associated with lower cumulative incidences of cardiovascular events in patients with chronic lymphocytic leukemia. It was proved that atorvastatin one-year treatment decreased level of galectin-3 and VE-cadherin with improving of regional systolic and diastolic functions, quality of life scale scores.

Key words: chronic lymphoproliferative disease, chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, cardiovascular event, biologic markers, neurohormonal disorders, treatment, atorvastatin.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

КДО	– кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка
КСО	– кінцево-систоличний об'єм лівого шлуночка
ЛХ	– лімфома Ходжкіна
ММ	– множинна мієлома
НХЛ	– неходжкінські лімфоми
ТІМ	– товщина комплексу «інтима-медіа»
ФВ	– фракція викиду лівого шлуночка
ХЛЛ	– хронічна лімфоцитарна лейкемія
ХЛПЗ	– хронічні лімфопроліферативні захворювання
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ЧСС	– частота серцевих скорочень
AUC	– площа під ROC-кривою (area under the curve)
E/A	– співвідношення швидкостей піків E і A
e'	– пік максимальної швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця
HF	– високочастотні коливання ЧСС у діапазоні 0,15-0,40 Гц
LF	– низькочастотні коливання ЧСС у діапазоні 0,04-0,15 Гц
NT-pro-BNP	– N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду (N-terminal pro-brain natriuretic peptide)
RMSSD	– квадратний корінь від середніх квадратів різниці значень послідовних пар нормальних інтервалів RR
sCD40L	– розчинний фрагмент CD40 ліганду (soluble CD40-ligand)
SDNN	– стандартне відхилення всіх інтервалів RR на ЕКГ
VEGF-1	– судинний ендотеліальний фактор росту першого типу (vascular endothelial growth factor type 1)
VLF	– дуже низькочастотні коливання ЧСС у діапазоні 0,003-0,04 Гц

Підписано до друку 06.09.2019. Гарнітура Times New Roman
Папір друкарський. Формат 60 90 1/16. Умовн. друк. арк. 1,5
Наклад – 100 прим. Замовлення № 8481.
Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.