

Карданова С. А.¹, Кириченко Ю. Ю.¹, Бочкарникова О. В.¹, Антюфеева О. Н.¹, Кочкарева Ю. Б.², Виноградова О. Ю.², Привалова Е. В.¹, Ильгисонис И. С.¹, Беленков Ю. Н.¹

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

ВЗАИМОСВЯЗЬ МАРКЕРОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ, ПАРАМЕТРОВ ЛИПИДНОГО СОСТАВА КРОВИ И ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Цель	Оценка в пилотном исследовании динамики клинического состояния, показателей острой фазы воспаления, параметров липидного состава крови, внутрисердечной гемодинамики, нарушения ритма/проводимости сердца у пациентов, не являющихся кандидатами на аутологичную трансплантацию гемопоэтическими стволовыми клетками, на фоне трех бортезомибсодержащих курсов химиотерапии (VCD) с последующим корреляционным анализом.
Материал и методы	В пилотное исследование включены 20 пациентов с диагнозом множественной миеломы, не являющихся кандидатами на аутологичную трансплантацию гемопоэтическими стволовыми клетками, которым было проведено 3 курса химиотерапии по программе VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). До и после специфической терапии всем участникам помимо обязательных обследований проведены исследование липидного состава крови, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру.
Результаты	После проведения трех бортезомибсодержащих курсов химиотерапии у пациентов исследуемой группы выявлено достоверное увеличение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения – НЛО ($1,6 \pm 0,2$ и $2,5 \pm 0,4$; $p=0,05$), повышение уровня холестерина ($4,8 \pm 1,1$ и $5,6 \pm 1,1$ ммоль/л; $p=0,05$), уровня липопротеидов низкой плотности ($2,8 \pm 0,4$ и $3,5 \pm 0,8$ ммоль/л; $p=0,02$). При сравнении динамики параметров внутрисердечной гемодинамики критерии развития истинной кардиотоксичности не достигнуты, однако отмечена тенденция к появлению/прогрессированию диастолической дисфункции миокарда. Клинически значимых нарушений ритма/проводимости также не зарегистрировано. По результатам корреляционного анализа до начала химиотерапии установлены статистически значимые прямые сильные корреляции между уровнем С-реактивного белка и объемами левого предсердия – ЛП ($r=0,793$; $p=0,006$), правого предсердия – ПП ($r=0,857$; $p=0,002$), конечным диастолическим размером (КДР) ЛЖ ($r=0,589$; $p=0,043$), конечным диастолическим объемом (КДО) ЛЖ ($r=0,726$; $p=0,017$). После специфического лечения выявлены достоверные средней силы и сильные корреляции между НЛО и КДО ($r=-0,673$; $p=0,033$), НЛО и конечным систолическим объемом (КСО) ($r=-0,710$; $p=0,021$) соответственно. Выявлена статистически значимая прямая сильная связь между дозой бортезомиба, рассчитанной на одно введение, и уровнем триглицеридов в сыворотке крови после терапии ($r=0,78$; $p=0,05$); между однократной дозой бортезомиба и показателями внутрисердечной гемодинамики: ЛП ($r=0,71$; $p=0,026$), ПП ($r=0,74$; $p=0,014$), КДР ($r=0,837$; $p=0,003$), КДО ($r=0,749$; $p=0,013$), КСО ($r=0,553$; $p=0,049$).
Заключение	Впервые у больных множественной миеломой проведена комплексная оценка динамики липидного состава крови, внутрисердечной гемодинамики и нарушений ритма/проводимости сердца на фоне бортезомибсодержащих курсов противоопухолевой терапии и проведен корреляционный анализ с уровнем маркеров острой фазы воспаления. Несмотря на то что в период наблюдения истинной кардиотоксичности клинически значимых сердечно-сосудистых осложнений не зарегистрировано, выявленные взаимосвязи могут свидетельствовать о потенциальной роли активности системного воспаления в ремоделировании миокарда у исследуемой когорты больных.
Ключевые слова	Маркеры воспаления; липидный состав крови; внутрисердечная гемодинамика; множественная миелома; ингибиторы протеасом; бортезомиб; кардиотоксичность
Для цитирования	Kardanova S.A., Kirichenko Yu.Yu., Bochkarnikova O.V., Antyufeeva O.N., Kochkareva Yu.B., Vinogradova O.Yu. et al. Relationship Between Markers of the Acute Phase of Inflammation, Parameters of Blood Lipid Composition and Intracardiac Hemodynamics During Chemotherapy in Patients With Multiple Myeloma. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(9):18–26. [Russian: Карданова С.А., Кириченко Ю.Ю., Бочкарникова О.В., Антюфеева О.Н., Кочкарева Ю.Б., Виноградова О.Ю. и др. Взаимосвязь маркеров острой фазы воспаления, параметров липидного состава крови и внутрисердечной гемодинамики на фоне химиотерапии у больных множественной миеломой. <i>Кардиология</i> . 2022;62(9):18–26].
Автор для переписки	Карданова Сабина Анзоровна. Email: scardanova@yandex.ru

Введение

Согласно данным мирового онкологического регистра GLOBOCAN, в 2018 г. в мире впервые диагностировано 160 тыс. новых случаев множественной миеломы (0,9% от числа всех зарегистрированных злокачественных новообразований) и зарегистрировано 106 тыс. случаев смерти этих пациентов (1,1% в структуре онкологической смертности) [1–3]. Подобные статистические данные отражают эпидемиологическую значимость данного гемобластоza. Несмотря на то что в настоящее время это заболевание является неизлечимым, за последние 30 лет отмечено увеличение медианы выживаемости больных на несколько лет, что стало возможно благодаря современным методам противоопухолевой терапии [4, 5]. Увеличение продолжительности жизни пациентов с множественной миеломой привело к превалированию проблемы воздействия противоопухолевых препаратов на ССС, увеличению риска развития ССО как *de novo*, так и в рамках прогрессирования исходной сердечно-сосудистой патологии. Подобная тенденция подчеркивает актуальность кардиоонкологии как самостоятельного научного и клинического направления в современной медицине.

Согласно современным российским клиническим рекомендациям, лечение пациентов с впервые установленным диагнозом множественной миеломы, не являющихся кандидатами на высокодозную химиотерапию с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), необходимо начинать с курсов химиотерапии, включающих таргетное лечение ингибиторами протеасом [6]. Основным механизмом противоопухолевого действия ингибиторов протеасом является ингибирование активности убиквитин-протеасомной системы, участвующей в деградации внутриклеточных белков в патологических плазмócитах [7, 8].

В научной литературе появляется все больше данных о неблагоприятном влиянии препаратов данной группы на ССС. Нарушение функции убиквитин-протеасомной системы происходит не только в клетках множественной миеломы, но и в кардиомиоцитах (КМЦ), эндотелиоцитах, приводя к разрушению сократительных белков и компонентов саркомера, дисфункции эндотелия (ДЭ) [8, 9]. Клинические кардиоваскулотоксические эффекты могут быть представлены развитием АГ, нарушений ритма/проводимости сердца, ХСН (до 25% случаев), манифестацией ишемических осложнений, кардиомиопатии, тромботических осложнений, легочной гипертензией [8, 10, 11]. Современные принципы кардиоонкологии предполагают использование специальных чек-листов для оценки исходного кардиоонкологического риска у пациентов с множественной миеломой, нуждающихся в назначении противоопухолевой терапии с включением

ингибиторов протеасом, с целью определения оптимальной кардиопротективной стратегии [12, 13].

Известно, что представление о патогенезе развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) тесно связано с концепцией влияния малоинтенсивного системного воспаления на процессы инициации/прогрессирования ССЗ через этапы активации ДЭ, дисфункции КМЦ, пролиферации гладкомышечных клеток, фибробластов с дальнейшим ремоделированием сосудистого русла и миокарда [14–16]. Особенности этих патогенетических звеньев в развитии ССЗ у пациентов с гемобластозами в условиях применения различных режимов химиотерапии малоизучены. Вследствие этого представляется актуальным изучение динамики показателей острого воспаления, других лабораторных маркеров, морфофункциональных параметров сердца, а также их взаимосвязь и роль в развитии ССО у пациентов с множественной миеломой на фоне химиотерапии с включением ингибиторов протеасом.

Цель

Оценка в пилотном исследовании динамики клинического статуса, показателей липидного состава крови, острой фазы воспаления, параметров внутрисердечной гемодинамики, их взаимосвязь у пациентов с множественной миеломой, не являющихся кандидатами на ауто-ТГСК, на фоне трех курсов химиотерапии по программе VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) с включением ингибитора протеасом первого поколения бортезомиба.

Материал и методы

В пилотное проспективное обсервационное одноцентровое исследование включены 20 пациентов с впервые установленным диагнозом симптоматической множественной миеломы, которые наблюдались в отделении гематологии Университетской клинической больницы № 1 Сеченовского Университета. Диагноз симптоматической миеломы устанавливали на основании «Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению множественной миеломы 2020 года» [1]. Все включенные в исследование пациенты не являлись кандидатами на проведение ауто-ТГСК, предполагающей другие режимы химиотерапии. Стадирование онкогематологического заболевания проводили согласно Международной системе стадирования (International Staging System – ISS) [2] и классификации В. Durie и S. Salmon [17]. Основными критериями не включения являлись: возраст моложе 60 лет (кандидаты на ауто-ТГСК), перенесенные за 3 мес до исследования острый коронарный синдром или острое нарушение мозгового кровообращения, декомпенсация хронической обструктивной болезни лег-

ких и/или бронхиальной астмы, наличие тяжелого нарушения функции печени (превышение печеночных ферментов более чем в 3 раза). Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Пациенты были включены в исследование после подписания информированного добровольного согласия.

Пациентам, включенным в исследование, были проведены стандартные лабораторные исследования: общий анализ крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитарной формулы и определением СОЭ, подсчет нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО), биохимический анализ крови (ферритин, липидный состав крови, С-реактивный белок), стандартная коагулограмма, в том числе определение концентрации фибриногена. Из специфических лабораторных методов всем пациентам проведено иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи. Стандартное инструментальное обследование включало электрокардиографию, трансторакальную ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.

База данных была сформирована с помощью пакета Microsoft Office 2017. Для статистической обработки полученных данных был использован пакет SPSS Statistics для MacOS. Для определения вида распределения данных использован критерий Колмогорова–Смирнова. При условии нормального распределения генеральной совокупности количественные параметры представлены в виде средних величин (M) и средних ошибок (m). В случае ненормального распределения данных результаты были представлены в виде медианы (Me) и значений 25-го и 75-го процентилей (Lq ; Uq). Качественные показатели были представлены в абсолютных (n) и относительных (%) значениях. Статистическая значимость различий количественных показателей связанных выборок оценена посредством метода сравнения средних значений по парному критерию t Стьюдента. Для определения взаимосвязи изучаемых количественных признаков выполняли корреляционный анализ. Силу и направление связи количественных переменных оценивали с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $63,5 \pm 7,9$ года. Исследуемая группа была представлена 16 женщинами и 4 мужчинами. Согласно классификации ISS, у 8 пациентов была установлена II стадия множественной миеломы, у 12 пациентов – III стадия. Клиническое общесоматическое состояние пациентов было оценено с помощью 5-балльной шкалы для оценки общего состояния больного (ECOG: 0 баллов – больной полностью активен, способен выполнять все, как и до за-

болевания; 1 балл – больной неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу; 2 балла – больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении; 3 балла – больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования; 4 балла – инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели): состояние 5 пациентов оценено как ECOG-1, 13 человек – ECOG-2, еще 2 – ECOG-3. У всех пациентов значимых нарушений функции почек выявлено не было. При анализе других доказанных факторов риска (ФР) развития ССЗ выявлено, что у 6 пациентов анамнез был отягощен длительным курением, у 16 больных имелся отягощенный семейный анамнез. У 14 пациентов на момент верификации диагноза множественной миеломы индекс массы тела (ИМТ) соответствовал избыточной массе тела (средний ИМТ $27,6 \pm 6,1$ кг/м²). У всех пациентов выявлена АГ различной степени повышения артериального давления (АД); среднее системное АД не достигало целевых параметров. У 2 больных верифицирована ишемическая болезнь сердца (ИБС); перенесенный ИМ с последующей реваскуляризацией в анамнезе имелся у 1 больного, у 2 пациентов верифицирована ХСН II–III функционального класса (ФК); инсулиннезависимый сахарный диабет (СД) 2-го типа был установлен у 2 пациентов. До лечения основного заболевания все пациенты по поводу ССЗ принимали кардиальную терапию: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – все исследуемые, бета-адреноблокаторы – 18 пациентов, статины – 8 пациентов, препараты из группы калийсберегающих диуретиков – 6 больных, блокаторы медленных кальциевых каналов и антиагреганты – 4 человека. При оценке исходного кардионкологического риска (базовый риск развития ССО у онкологических пациентов, получающих химиотерапию [12]) было выявлено, что у абсолютного большинства пациентов был очень высокий и высокий риск ССО от химиотерапии (табл. 1).

Всем пациентам с множественной миеломой проведено 3 курса химиотерапии по программе VCD согласно протоколу: ингибитор протеасом (бортезомиб) вводили в 1, 4, 8 и 11-й дни курса, циклофосфамид – в 1 и 8-й дни, дексаметазон во время первого курса вводился с 1-го по 4-й дни, затем с 8-го по 11-й дни курса, в последующие курсы – только с 1-го по 4-й дни курса химиотерапии. Дозировки рассчитывали индивидуально в соответствии с площадью поверхности тела каждого пациента, а также тяжестью сопутствующей патологии. За одно введение пациентам в среднем было назначе-

Таблица 1. Исходная клинико-анамнестическая характеристика пациентов с множественной миеломой до начала химиотерапии

Показатель	Исследуемая группа (n=20)
Пол	
• мужчины	4
• женщины	16
Возраст, годы	63,5±7,9
мужчины	52,5±6,4
женщины	66,1±5,7
Отягощенная по ССЗ наследственность, n	16
Курение, n	6
ИМТ, кг/м ² (норма 18,5–24,9 кг/м ²)	27,6±6,1
АГ, n	
1-й степени	4
2-й степени	10
3-й степени	6
СД 2-го типа, n	2
ИБС, n	2
Доказанный ИМ, n	1
ХСН, n	2
САД, мм рт. ст. (норма 120–129 мм рт. ст.)	145±15
ДАД, мм рт. ст. (норма 80–84 мм рт. ст.)	93±8
ЧСС, уд/мин (норма 60–90 уд/мин)	74±24
Ингибиторы АПФ/БРА, n	20
Бета-адреноблокаторы, n	16
БМКК, n	4
Калийсберегающие диуретики, n	6
Антиагреганты, n	4
Статины, n	8
Исходный кардиоонкологический риск, n	
• очень высокий	8
• высокий	10
• средний	2

ИМТ – индекс массы тела; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов.

но 2,43±0,34 мг бортезомиба, 530±147,57 мг циклофосфамида, 38±6,32 мг дексаметазона, тогда как средняя доза за курс составила 9,72±1,35 мг бортезомиба, 1060±265,14 мг циклофосфамида и 152±25,29 мг дексаметазона.

После терапии основного заболевания отмечена положительная динамика общесоматического состояния больных: показатель ECOG составил 1 балл у 15 пациентов, ECOG-2 – у 2. Среднее систолическое АД после терапии составило 152±14 мм рт. ст. (p=0,13), диастолическое АД 97±9 мм рт. ст. (p=0,341).

При анализе параметров гемограммы исходно и после 3 курсов химиотерапии выявлено достоверное увеличение НЛО: 1,6±0,2 и 2,5±0,4 соответственно (p=0,05). Кроме того, отмечено закономерное увеличение уровня гемоглобина (116±17,8 и 127±16,6 г/л соответствен-

Таблица 2. Динамика показателей островоспалительных тестов и уровня белковых фракций сыворотки крови до и после химиотерапии

Показатель	Значение показателей пациентов с множественной миеломой		p
	до курсов химиотерапии	после курсов химиотерапии	
СРБ, мг/л (норма 0–5 мг/л)	14,9±7,5	7,4±3,3	0,312
Ферритин, мкг/мл (норма 7–200 мкг/мл)	244,9±191,4	260,9±255,9	0,838
Фибриноген, г/л (норма 1–4 г/л)	3,7±0,9	4,1±1,1	0,455
СОЭ, мм/ч (норма 0–20 мм/ч)	38,7±10,7	15,9±3,1	0,031
НЛО (норма 1,7–3,5)	1,6±0,2	2,5±0,4	0,05

НЛО – нейтрофильно-лимфоцитарное отношение. Выделенный текст – статистически значимые изменения показателей.

Таблица 3. Динамика показателей липидного состава крови до и после химиотерапии

Показатель	Значение показателей пациентов с множественной миеломой		p
	до курсов химиотерапии	после трех курсов химиотерапии	
Общий ХС, ммоль/л (норма 3,2–5,6 ммоль/л)	4,8±1,1	5,6±1,1	0,05
ЛОНП, ммоль/л (норма 0,26–1,04 ммоль/л)	0,8±0,3	0,7±0,2	0,30
ЛНП, ммоль/л (норма 1,92–4,51 ммоль/л)	2,8±0,4	3,5±0,8	0,02
Триглицериды, ммоль/л (норма 0,41–1,8 ммоль/л)	1,5±0,8	1,5±0,7	0,99
ЛВП, ммоль/л (норма >0,7 ммоль/л)	1,1±0,4	1,4±0,4	0,03

ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности. Выделенный текст – статистически значимые изменения показателей.

но; p=0,15) и достоверное снижение СОЭ (38,7±10,7 и 15,9±3,1 мм/ч соответственно; p=0,03).

Динамика показателей острой фазы воспаления и уровня белковых фракций представлена в табл. 2. Уровень СРБ после курсов химиотерапии уменьшился в 2 раза (14,9±7,5 и 4,7±0,9 мг/л соответственно; p=0,312), статистически значимой динамики остальных показателей острой фазы воспаления не выявлено.

На фоне курсов химиотерапии у всех пациентов исследуемой группы отмечено статистически значимое увеличение уровня общего ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и липопротеидов высокой плотности – ЛВП (табл. 3).

Таблица 4. Корреляционный анализ взаимосвязи нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО) с параметрами липидного состава крови и внутрисердечной гемодинамики до и после химиотерапии

Показатели липидного состава крови и ЭхоКГ	НЛО до курсов химиотерапии	НЛО после курсов химиотерапии
ХС	$r = -0,249$; $p = 0,488$	$r = -0,048$; $p = 0,896$
ЛНП	$r = -0,338$; $p = 0,339$	$r = 0,090$; $p = 0,805$
ЛОНП	$r = -0,217$; $p = 0,546$	$r = 0,134$; $p = 0,712$
ЛВП	$r = 0,555$; $p = 0,096$	$r = -0,236$; $p = 0,512$
ТГЦ	$r = 0,126$; $p = 0,728$	$r = -0,217$; $p = 0,548$
ЗСЛЖ	$r = 0,140$; $p = 0,711$	$r = 0,557$; $p = 0,094$
МЖП	$r = 0,049$; $p = 0,893$	$r = 0,359$; $p = 0,309$
ФВ	$r = 0,389$; $p = 0,267$	$r = -0,361$; $p = 0,306$
Е/А	$r = -0,158$; $p = 0,662$	$r = -0,249$; $p = 0,412$
Объем ЛП	$r = -0,191$; $p = 0,569$	$r = -0,056$; $p = 0,879$
Индекс ЛП	$r = -0,283$; $p = 0,428$	$r = 0,178$; $p = 0,622$
Объем ПП	$r = -0,062$; $p = 0,866$	$r = 0,169$; $p = 0,641$
КДР	$r = 0,047$; $p = 0,898$	$r = -0,019$; $p = 0,957$
КДО	$r = -0,035$; $p = 0,923$	$r = -0,673$; $p = 0,033$
КСО	$r = -0,333$; $p = 0,348$	$r = -0,710$; $p = 0,021$

ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ТГЦ – триглицериды; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ФВ – фракция выброса; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; КДР – конечный диастолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем.

В динамике по результатам обычной электрокардиографии у всех пациентов выявлено нарушение процессов реполяризации (снижение амплитуды зубца Т), у 6 пациентов появились признаки гипертрофии ЛЖ (отклонение электрической оси сердца влево, увеличение высоты зубца R в отведениях I, V5–V6), у 5% ($n = 1$) – атриовентрикулярная блокада 1-й степени (удлинение интервала PQ до 0,24 с). Сравнительный анализ результатов суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру выявил тенденцию к увеличению количества наджелудочковых (НЖЭС) и желудочковых (ЖЭС) экстрасистол: медиана НЖЭС 216 [137; 288] и 424 [211; 543] ($p = 0,09$), медиана ЖЭС 84 [23; 180] и 156 [55; 233] до и после химиотерапии соответственно ($p = 0,29$). Эпизодов аллоритмии не зарегистрировано; все изменения ЭКГ не имели клинической значимости.

При сравнении показателей внутрисердечной гемодинамики клинически значимых изменений глобальной и локальной сократительной способности миокарда, степени гипертрофии ЛЖ, легочной гипертензии не выявлено. Однако после трех курсов химиотерапии обращает внимание тенденция к уменьшению КСО ($38,1 \pm 6,6$ и $33,3 \pm 7,4$ мл; $p = 0,18$) и КДО ЛЖ ($87,1 \pm 21,9$ и $81,7 \pm 23,9$ мл; $p = 0,55$), к увеличению размеров левого предсердия – ЛП ($60,1 \pm 17,7$ и $62,7 \pm 14,5$ мл;

Таблица 5. Корреляционный анализ взаимосвязи уровня СРБ с параметрами липидного состава крови и внутрисердечной гемодинамики до и после химиотерапии

Показатели липидного состава крови и ЭхоКГ	СРБ до курсов химиотерапии	СРБ после курсов химиотерапии
ХС	$r = -0,050$; $p = 0,890$	$r = -0,014$; $p = 0,970$
ЛНП	$r = -0,216$; $p = 0,548$	$r = -0,970$; $p = 0,640$
ЛОНП	$r = 0,426$; $p = 0,219$	$r = -0,449$; $p = 0,193$
ЛВП	$r = -0,034$; $p = 0,927$	$r = 0,526$; $p = 0,118$
ТГЦ	$r = 0,590$; $p = 0,072$	$r = -0,330$; $p = 0,352$
ЗСЛЖ	$r = 0,015$; $p = 0,966$	$r = -0,436$; $p = 0,208$
МЖП	$r = 0,221$; $p = 0,540$	$r = -0,079$; $p = 0,828$
ФВ	$r = 0,420$; $p = 0,227$	$r = 0,354$; $p = 0,315$
Е/А	$r = -0,146$; $p = 0,687$	$r = 0,512$; $p = 0,130$
Объем ЛП	$r = 0,793$; $p = 0,006$	$r = -0,345$; $p = 0,329$
Индекс ЛП	$r = 0,347$; $p = 0,325$	$r = 0,178$; $p = 0,622$
Объем ПП	$r = 0,857$; $p = 0,002$	$r = -0,335$; $p = 0,343$
КДР	$r = 0,589$; $p = 0,043$	$r = 0,292$; $p = 0,413$
КДО	$r = 0,726$; $p = 0,017$	$r = -0,208$; $p = 0,565$
КСО	$r = 0,265$; $p = 0,459$	$r = -0,438$; $p = 0,206$

СРБ – С-реактивный белок; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ТГЦ – триглицериды; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ФВ – фракция выброса; объем ЛП – объем левого предсердия; индекс ЛП – индекс левого предсердия; объем ПП – объем правого предсердия; КДР – конечный диастолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем. Выделенный текст – статистически значимые изменения показателей.

$p = 0,75$), индекса объема ЛП ($32,1 \pm 5,8$ и $33,9 \pm 6,3$; $p = 0,59$), ухудшению диастолической функции ЛЖ (Е/А $1,0 \pm 0,2$ и $0,8 \pm 0,3$; $p = 0,13$).

В табл. 4 представлены данные корреляционного анализа взаимосвязи НЛО с параметрами липидного состава крови и внутрисердечной гемодинамики: выявлены достоверные средней силы и сильные корреляции между НЛО и КДО, НЛО и КСО после лечения, соответственно.

По результатам корреляционного анализа уровня СРБ, параметров липидного состава крови и внутрисердечной гемодинамики у пациентов исследуемой группы выявлена прямая связь средней силы между данным остро воспалительным маркером и уровнем триглицеридов ($r_1 = 0,59$; $p_1 = 0,072$), которая приобрела умеренный обратный характер после химиотерапии ($r_2 = -0,33$; $p_2 = 0,352$). Выявлены достоверные прямые сильные корреляции между уровнем СРБ и объемами ЛП, правого предсердия (ПП), конечным диастолическим размером (КДР), конечным диастолическим объемом (КДО) до начала специфической терапии (табл. 5). В динамике после химиотерапии связи между уровнем СРБ и размерами ЛП, ПП и КДО приобрели умеренный и слабый обратный характер (ЛП: $r = -0,345$, $p = 0,343$; ПП: $r = 0,301$; $p = 0,452$; КДО: $r = -0,208$; $p = 0,565$), тог-

ВИНДАМЭКС® ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА МОЖЕТ ПОМОЧЬ ПАЦИЕНТАМ ЖИТЬ ДОЛЬШЕ С МЕНЬШЕЙ ЧАСТОТОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ^{1*}

Виндамэкс® — первое и единственное лекарственное средство в России для лечения транстретинового амилоидоза, обусловленного транстретином дикого типа или наследственной формой заболевания, у взрослых пациентов с кардиомиопатией (ATTR-КМП)¹⁻³

Частота нежелательных явлений у пациентов, получавших Тафамидис, была сопоставима с частотой в группе плацебо¹



Отсканируйте QR-код, чтобы узнать больше о диагностике и лечении ATTR-КМП



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ ВИНДАМЭКС®. Международное непатентованное название: тафамидис. Форма выпуска*: капсулы 61 мг. 3 блистера по 10 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия. Фармакотерапевтическая группа: другие препараты для лечения заболеваний нервной системы. Показания к применению: Препарат Виндамэкс показан для лечения транстретинового амилоидоза, обусловленного транстретином дикого типа или наследственной формой заболевания, у взрослых пациентов с кардиомиопатией (ATTR-КМП). Противопоказания: гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Особые указания*: Женщины, способные к деторождению, следует использовать надежные методы контрацепции в период приема тафамидиса и продолжить применение надежного метода контрацепции на протяжении 1 месяца после прекращения приема тафамидиса. Тафамидис следует добавлять к стандарту оказания медицинской помощи для пациентов с транстретиновым амилоидозом. Врачам следует проводить наблюдение за пациентами и продолжать оценивать потребность пациента в ином лечении, включая необходимость трансплантации органа, как часть стандарта оказания медицинской помощи. В связи с отсутствием доступных данных в отношении применения тафамидиса при трансплантации органов, применение тафамидиса следует прекращать у пациентов, которым проводится трансплантация органа. Может возникать повышение показателей функциональных печеночных проб и снижение уровня тироксина. Этот лекарственный препарат содержит не более 44 мг сорбитола в каждой капсуле. Сорбитол является источником фруктозы. Следует учитывать аддитивный эффект принимаемых одновременно препаратов, содержащих сорбитол (или фруктозу), а также потребление сорбитола (или фруктозы) с пищей. Содержание сорбитола в лекарственных препаратах для перорального применения может повлиять на биодоступность других лекарственных препаратов для перорального применения при одновременном применении. Способ применения и дозы*: Лечение следует начинать под контролем врача, имеющего опыт оказания медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией. Если у пациента имеется специфический медицинский анамнез или признаки сердечной недостаточности или кардиомиопатии, этиологический диагноз должен устанавливаться врачом, обладающим знаниями по оказанию медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией, для того, чтобы подтвердить ATTR-КМП и исключить AL-амилоидоз до начала приема тафамидиса при помощи соответствующих инструментов оценки, таких как сканирование с остеотропными радиофармацевтическими препаратами и анализы крови/мочи и/или гистологическое исследование биоптата, а также генотипирование транстретина (TTR) для того, чтобы охарактеризовать процесс как дикий тип или наследственный. Рекомендуемая доза препарата Виндамэкс составляет одну капсулу 61 мг тафамидиса внутрь один раз в сутки. Для приема внутрь. Капсулы следует глотать целиком, не измельчая и не разрезая. Препарат Виндамэкс можно принимать в независимости от приема пищи. Виндамэкс 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метглумина. Тафамидис и тафамидис метглумин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг. Применение Виндамэкса следует начинать как можно раньше в течение заболевания, когда клиническая польза в отношении прогрессирования заболевания может быть более очевидной. В то же время, если обусловленное амилоидом повреждение сердца является более выраженным, как в случае класса II по NYHA, решение о начале или продолжении терапии должно приниматься на усмотрение врача, обладающего знаниями по оказанию медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией. Имеются ограниченные клинические данные у пациентов с классом IV по NYHA. Если после приема препарата возникает рвота, и в рвотных массах обнаруживается неповрежденная капсула Виндамэкса, то при возможности следует принять дополнительную дозу Виндамэкса. Если капсула не обнаружена, то нет необходимости принимать дополнительную дозу и следует вернуться к обычному режиму приема препарата на следующий день. Побочное действие: Резюме профиля безопасности. В данных по безопасности отражен уровень воздействия у 176 пациентов с ATTR-КМП, которые получали по 80 мг (которые принимали как 4 × 20 мг) тафамидиса метглумина ежедневно в 30-месячном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с установленным диагнозом ATTR-КМП. Частота нежелательных явлений у пациентов, получавших лечение с применением 80 мг тафамидиса метглумина, была сходной и сопоставимой с плацебо. О следующих нежелательных явлениях сообщалось чаще у пациентов, получавших лечение тафамидисом метглумином в дозе 80 мг, в сравнении с плацебо: метеоризм (8 пациентов (4,5 %) в сравнении с 3 пациентами (1,7 %)) и повышение значений функциональных печеночных проб (6 пациентов (3,4 %) в сравнении с 2 пациентами (1,1 %)). Причинно-следственная связь не была установлена. Виндамэкс 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метглумина. Тафамидис и тафамидис метглумин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг. Данные по безопасности для тафамидиса 61 мг отсутствуют, так как эта лекарственная форма не оценивалась в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании фазы 3. Срок годности 2 года. Не применять препарат по истечении срока годности. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска. По рецепту. * — Полная информация по разделу приведена в полной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Виндамэкс® ЛП-007319. 000 «Файзер Инновации», 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Набережная» (блок C). Телефон: +7 (495) 287-5000, <https://www.pfizer.ru>

* Виндамэкс® 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метглумина. Тафамидис и тафамидис метглумин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг.
1. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379(11):1007-1016. doi:10.1056/NEJMoa1805689.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Виндамэкс ЛП-007319
3. http://grfs.rsmnizdrav.ru/Grfs_View_v2.aspx?routingGuid=33562772-e840-4cb7-b38d-48d94b6bec87&t=



000 «Файзер Инновации»
123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ
«Набережная» (блок C)
Тел.: +7 495 287 50 00. Факс: +7 495 287 53 00
PP-VDM-RUS-0030, 01.10.2021



Служба медицинской информации
Pfizer: MedInfo.Russia@pfizer.com,
www.pfizermedinfo.ru

Виндамэкс®
(тафамидис)
капсулы 61 мг

да как между СРБ и КДР выявлена прямая слабая связь ($r=0,292$; $p=0,413$).

Установлена статистически значимая прямая сильная связь между дозой бортезомиба, рассчитанной на одно введение, и уровнем триглицеридов в сыворотке крови после терапии ($r=0,78$; $p=0,05$). Для однократной дозы бортезомиба были характерны прямые умеренные связи с уровнем общего холестерина ($r=0,41$; $p=0,238$), ЛНП ($r=0,441$; $p=0,241$) и липопротеидов очень низкой плотности – ЛОНП ($r=0,42$; $p=0,227$). Интересным представляется определение статистически значимых сильных связей однократной дозы бортезомиба и показателей внутрисердечной гемодинамики: ЛП ($r=0,71$; $p=0,026$); ПП ($r=0,74$; $p=0,014$); КДР ($r=0,837$; $p=0,003$); КДО ($r=0,749$; $p=0,013$); КСО ($r=0,553$; $p=0,049$).

Обсуждение

Согласно полученным результатам исследования, большинство пациентов, страдающих множественной миеломой, составляют женщины старше 65 лет, что согласуется с общемировыми эпидемиологическими данными [2, 3]. При исходной стратификации кардиоонкологического риска до начала химиотерапии возрастно-половая структура пациентов с множественной миеломой (женщины в постменопаузальном периоде) может рассматриваться как немодифицируемый фактор риска, что значительно повышает вероятность манифестации ССЗ или их осложнений во время или после введения таргетных и цитостатических препаратов. Более того, средний ИМТ у большинства пациентов соответствовал избыточной массе тела, также значительно повышая риск развития ССО [18].

В процессе лечения наблюдается статистически значимое увеличение НЛО. Изменение НЛО было обусловлено двумя основными процессами: снижением уровня циркулирующих лимфоцитов за счет использования ингибиторов протеасом и алкилирующих агентов, а также увеличением числа нейтрофилов, что может быть обусловлено введением больших доз глюкокортикостероидов.

В результате исследования выявлено статистически значимое увеличение уровней ХС, ЛНП, а также ЛВП на фоне лечения множественной миеломы. Оценивая динамику липидного состава крови в целом, мы определили, что исходно уровень ХС и ЛНП превышал референсные значения у 1 (5%) пациента, тогда как после 3 курсов программной химиотерапии данные показатели превышали границу референсных значений у 45% исследуемых. Необходимо отметить, что во время химиотерапии пациентам, исходно принимающим гиполипидемические препараты, не отменялись статины. В современной литературе существуют единичные сообщения об изменениях липидного состава крови на фоне таргетной терапии ингибиторами протеасом. Одним из объяснений ухудшения

показателей липидного состава крови может быть непосредственное действие ингибиторов протеасом. В экспериментальном исследовании М. Ogura и соавт. [19] показано воздействие ингибиторов протеасом на протеасомы атерогенезспецифичных макрофагов. При использовании препаратов данной группы нарушается утилизация АТФ-связывающего транспортера (ABCA1) на поверхности мембраны макрофагов, что приводит к высвобождению эндогенных липопротеидов в системный кровоток [19]. Нельзя отрицать также влияния системных глюкокортикостероидов, входящих в курс химиотерапии, на развитие нарушения функции надпочечников, липидного обмена и, как следствие, дислипидемии [20]. Известно, что изменения липидного состава крови, в том числе опосредованные активностью системного воспаления, могут способствовать развитию/усугублению ДЭ с последующим ремоделированием сосудистой стенки [21].

Появление у всех пациентов исследуемой группы клинически незначимых признаков нарушения реполяризации в виде сглаженного и отрицательного зубца Т, увеличение количества НЖЭС и ЖЭС в период лечения курсом VCD, вероятнее всего, обусловлены прямым действием используемых в программной терапии препаратов за счет их влияния на метаболизм КМЦ [22].

Согласно современным зарубежным и отечественным согласительным документам, одним из определений кардиотоксичности химиотерапии является снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% от исходных значений или менее 53% [13, 23]. По результатам проведенного исследования, у больных исследуемой группы признаков истинной кардиотоксичности не отмечалось. Однако полученные данные об изменении размеров камер сердца (объем ЛП, ПП, индекс объема ЛП, КСО, КДО, КДР) и о нарушении диастолической функции миокарда (уменьшение Е/А) подчеркивают влияние используемых препаратов с учетом их спектра кардиоваскулярных эффектов [24] на функцию КМЦ и развитие начальных признаков ремоделирования миокарда.

Особый интерес вызывает наличие прямых корреляций уровня СРБ с параметрами липидного состава крови и внутрисердечной гемодинамики до начала химиотерапии. Это подчеркивает роль активности системного воспаления в патологическом воздействии на ССС. Патогенез любого онкологического заболевания сопряжен с нарушением соотношения про- и противовоспалительных цитокинов [25]. Множественная миелома – заболевание, которое патогенетически реализуется через несколько различных этапов (MGUS, тлеющая миелома, клинически значимая множественная миелома) и сопровождается длительным цитокиновым дисбалансом. Наличие небольшого опухолевого клона патологических плазматических клеток приводит к постоянной стимуляции выработки провоспа-

лительных цитокинов. Таким образом, поддерживается постоянное хроническое воспаление малой интенсивности, которое может играть ключевую роль в активации окислительного стресса, развитии атеросклеротического поражения сосудистого русла, активации профибротических механизмов в миокарде [26]. Вследствие этого у пациентов с парапротеинемическими гемобластомами можно предполагать более быстрое развитие и прогрессирование ССО по сравнению с пациентами без онкологического заболевания. Наличие обратной сильной связи НЛО с КДО и КСО после химиотерапии может указывать на участие клеточного звена иммунной системы в патогенезе ДЭ, одного из ключевых механизмов в развитии дисфункциональных изменений и процессах ремоделирования ССС.

Несмотря на закономерное снижение уровня остро-воспалительных показателей на фоне терапии основного заболевания, отмечается изменение параметров внутрисердечной гемодинамики в виде усугубления диастолической дисфункции, увеличение размеров предсердий, что может быть обусловлено инициацией тканевых процессов ремоделирования миокарда и ДЭ за счет потенциально кардиоваскулотоксического действия применяемого режима химиотерапии. Выявленные достоверные корреляции между дозой бортезомиба, вводимой однократно, и показателями КСО, КДО и КДР ЛЖ могут свидетельствовать о дозозависимом эффекте данного препарата в отношении развития кардиоваскулотоксичности.

Таким образом, в ходе проведенного пилотного исследования у больных множественной миеломой после трех бортезомибсодержащих курсов терапии истинной кардиотоксичности и/или клинически значимых ССО не зарегистрировано. Однако до конца исключить ранее кардиотоксическое действие бортезомибсодержащих курсов химиотерапии не представляется возможным ввиду отсутствия данных о динамике специфических лабораторно-инструментальных маркеров повреждения/дисфункции миокарда. Получены данные о влиянии используемых курсов химиотерапии на уровень проатерогенных липопротеидов, на изменения параметров внутрисердечной гемодинамики преимущественно в отношении усугубления диастолической дисфункции ЛЖ. С учетом установленных корреляций можно предполагать, что подобный режим лечения оказывает и васкулотоксическое действие за счет развития/прогрессирования ДЭ в условиях активного провоспалительного статуса. Динамика параметров липидного состава крови с практической позиции предполагает рас-

смотреть необходимость назначения/коррекции гиполипидемической терапии в изученной когорте пациентов с множественной миеломой перед началом указанных режимов химиотерапии. Исследование уровней островоспалительных маркеров в процессе специфической терапии больных множественной миеломой может быть косвенным критерием оценки выраженности кардиоваскулотоксического действия бортезомибсодержащих курсов химиотерапии. Данный аспект, а также гиполипидемическая стратегия требуют дальнейшего изучения с расширением выборки пациентов и более длительным сроком наблюдения.

Заключение

В ходе исследования впервые у больных множественной миеломой была проведена комплексная оценка динамики клинического статуса, липидного состава крови, внутрисердечной гемодинамики на фоне бортезомибсодержащих курсов противоопухолевой терапии и проведен корреляционный анализ с уровнем маркеров острой фазы воспаления. Несмотря на то что достоверных признаков кардиотоксичности и клинически значимых сердечно-сосудистых осложнений во время лечения не зарегистрировано, ухудшение показателей диастолической функции миокарда, липидного состава крови и их взаимосвязь с нейтрофильно-лимфоцитарным отношением, уровнем С-реактивного белка могут отражать роль малоинтенсивного системного воспаления в развитии ранней кардио- и васкулотоксичности у больных исследуемой когорты, что требует дальнейшего изучения.

Ограничения исследования

Относительно небольшой размер выборки, отсутствие группы сравнения с учетом исходного статуса исследования как пилотного.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ в рамках Гранта № 22-25-00208 «Изучение экспрессии циркулирующих микроРНК-126 и микроРНК-203, ассоциированных биомолекулярных взаимодействий и сердечно-сосудистого ремоделирования в патогенезе кардиоваскулотоксичности ингибиторов протеасом».

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 25.05.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organisation. International Agency for Research on Cancer. Cancer today. [Internet] Available at: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensensor I, Curado MP et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. JAMA Oncology. 2018;4(9):1221–7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2128
3. Vinogradova O.Yu., Ptushkin V.V., Chernikov M.V., Kochkareva Yu.B., Zhrebtsova V.A. Epidemiology of multiple myeloma in city Mos-

- cow. Therapeutic Archive. 2019;91(7):83–92. [Russian: Виноградова О.Ю., Птушкин В.В., Черников М.В., Кочкарева Ю.В., Жеребцова В.А. Эпидемиология множественной миеломы в городе Москве. Терапевтический архив. 2019;91(7):83–92]. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000305
4. Hemminki K, Försti A, Houlston R, Sud A. Epidemiology, genetics and treatment of multiple myeloma and precursor diseases. *International Journal of Cancer*. 2021;149(12):1980–96. DOI: 10.1002/ijc.33762
5. Joshua DE, Bryant C, Dix C, Gibson J, Ho J. Biology and therapy of multiple myeloma. *Medical Journal of Australia*. 2019;210(8):375–80. DOI: 10.5694/mja2.50129
6. Mendeleva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S., Rekhtina I.G., Darskaya E.I., Galtseva I.V. et al. National clinical recommendations on diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Hematology and Transfusiology*. 2016;61(1 Suppl 2):1–24. [Russian: Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С., Рехтина И.Г., Дарская Е.И., Гальцева И.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. Гематология и трансфузиология. 2016;61(1 Прил 2):1–24]. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1
7. Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and Cardiac Dysfunction – Alzheimer’s Disease of the Heart? *New England Journal of Medicine*. 2013;368(5):455–64. DOI: 10.1056/NEJMr1106180
8. Heckmann MB, Doroudgar S, Katus HA, Lehmann LH. Cardiovascular adverse events in multiple myeloma patients. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(Suppl 35):S4296–305. DOI: 10.21037/jtd.2018.09.87
9. Hasinoff BB, Patel D, Wu X. Molecular Mechanisms of the Cardiotoxicity of the Proteasomal-Targeted Drugs Bortezomib and Carfilzomib. *Cardiovascular Toxicology*. 2017;17(3):237–50. DOI: 10.1007/s12012-016-9378-7
10. Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica*. 2013;98(11):1753–61. DOI: 10.3324/haematol.2013.089334
11. Atrash S, Tullos A, Panozzo S, Bhutani M, Van Rhee F, Barlogie B et al. Cardiac complications in relapsed and refractory multiple myeloma patients treated with carfilzomib. *Blood Cancer Journal*. 2015;5(1):e272. DOI: 10.1038/bcj.2014.93
12. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(11):1945–60. DOI: 10.1002/ehf.1920
13. Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., Shupenina E.Yu., Ballyuzek M.F., Barinova I.V. et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anti-cancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):152–233. [Russian: Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Балюзек М.Ф., Барина И.В. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):152–233]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4703
14. Alfaddagh A, Martin SS, Leucker TM, Michos ED, Blaha MJ, Lowenstein CJ et al. Inflammation and cardiovascular disease: From mechanisms to therapeutics. *American Journal of Preventive Cardiology*. 2020;4:100130. DOI: 10.1016/j.ajpc.2020.100130
15. Raggi P, Genest J, Giles JT, Rayner KJ, Dwivedi G, Beanlands RS et al. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. *Atherosclerosis*. 2018;276:98–108. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.014
16. Hussain A, Ballantyne CM. New Approaches for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease: Focus on Lipoproteins and Inflammation. *Annual Review of Medicine*. 2021;72(1):431–46. DOI: 10.1146/annurev-med-100119-013612
17. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36(3):842–54. DOI: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cncr2820360303>3.0.co;2-u
18. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 2019;92:121–35. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.001
19. Ogura M, Ayaori M, Terao Y, Hisada T, Iizuka M, Takiguchi S et al. Proteasomal Inhibition Promotes ATP-Binding Cassette Transporter A1 (ABCA1) and ABCG1 Expression and Cholesterol Efflux From Macrophages In Vitro and In Vivo. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011;31(9):1980–7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.228478
20. MacLeod C, Hadoke PWF, Nixon M. Glucocorticoids: Fuelling the Fire of Atherosclerosis or Therapeutic Extinguishers? *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(14):7622. DOI: 10.3390/ijms22147622
21. Budanova D.A. Assessment of the cardiotoxic effect of indolent type lymphomas by the dynamics of markers of early myocardial damage and indicators of endothelial dysfunction. *Autoref. dis. ... candidate of medical sciences. Moscow*. 2021. Av. at: <https://www.dissercat.com/content/otsenka-kardiotoksicheskogo-effekta-khimioterapii-limfom-indolentnogo-tipa-po-dinamike-marke>. [Russian: Буданова Д.А. Оценка кардиотоксического эффекта лимфом индолентного типа по динамике маркеров раннего повреждения миокарда и показателей эндотелиальной дисфункции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2021. Доступно на: <https://www.dissercat.com/content/otsenka-kardiotoksicheskogo-effekta-khimioterapii-limfom-indolentnogo-tipa-po-dinamike-marke>]
22. Iqbal A, Iqbal MK, Sharma S, Ansari MohdA, Najmi AK, Ali SM et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision. *Life Sciences*. 2019;218:112–31. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.12.018
23. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Assateggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
24. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, Dahm CN, Gupta DK, Du L et al. Prospective Study of Cardiac Events During Proteasome Inhibitor Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(22):1946–55. DOI: 10.1200/JCO.19.00231
25. de Jong MME, Kellermayer Z, Papazian N, Tahri S, Hofste Op Bruinink D, Hoogenboezem R et al. The multiple myeloma microenvironment is defined by an inflammatory stromal cell landscape. *Nature Immunology*. 2021;22(6):769–80. DOI: 10.1038/s41590-021-00931-3
26. Lorenzatti AJ, Servato ML. New evidence on the role of inflammation in CVD risk. *Current Opinion in Cardiology*. 2019;34(4):418–23. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000625