



УДК: 616.11/14-02:616.15-006-085.28-06]-08-084
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.3.113558

Б. Б. Самура

Циркулюючі біомаркери як предиктори кардіоваскулярних подій у пацієнтів після лікування лімфоми Ходжкіна

Запорізький державний медичний університет, Україна.

Мета роботи – вивчення прогностичного значення циркулюючого NT-pro-MHUP, VE-кадгерину та галектину-3 у виникненні кардіоваскулярних подій пацієнтів після лікування лімфоми Ходжкіна.

Матеріали та методи. Популяційна вибірка становила 36 пацієнтів після лікування лімфоми Ходжкіна. Плазму крові набирали для визначення рівня циркулюючого VE-кадгерину імуносорбентним методом. Клінічні візити здійснювали кожен місяць протягом трьох років після включення в дослідження, під час яких фіксували кардіоваскулярні події.

Результати. За період спостереження у 8 пацієнтів виявили прогресію лімфоми Ходжкіна, 4 пацієнти загинули внаслідок причин, що не пов'язані з патологією серцево-судинної системи, 4 пацієнти вибули з дослідження через відсутність на черговому візиті. 20 пацієнтів включені в дальший аналіз. З них у 11 (55 %) хворих зафіксували 34 кардіоваскулярні події: 2 смерті з кардіоваскулярної причини, 16 кардіальних аритмій, 6 кардіальних ішемічних подій, 1 інсульт, 4 випадки виникнення хронічної серцевої недостатності, 5 госпіталізацій, що пов'язані з кардіоваскулярними причинами.

У пацієнтів без кардіоваскулярних подій і з кардіоваскулярними подіями рівень циркулюючого NT-pro-MHUP становив 5,81 пг/мл (95 % довірчий інтервал [ДИ] = 3,21–8,41 пг/мл) і 12,71 пг/мл (95 % ДИ = 6,47–18,94 пг/мл) відповідно ($p = 0,072$). Рівень циркулюючого галектину-3 в пацієнтів без кардіоваскулярних подій становив 5,91 пг/мл (95 % ДИ = 4,18–7,03 пг/мл) і 14,33 пг/мл (95 % ДИ = 5,99–16,18 пг/мл) ($p = 0,01$). Рівень циркулюючого VE-кадгерину становив 0,40 пг/мл (95 % ДИ = 0,31–0,54 пг/мл) у пацієнтів без кардіоваскулярних подій і 0,99 пг/мл (95 % ДИ = 0,70–1,15 пг/мл) у пацієнтів із кардіоваскулярними подіями ($p = 0,02$). Мультиваріантний логістичний регресійний аналіз виявив незалежну значущість циркулюючого NT-pro-MHUP для прогнозу кардіоваскулярних подій (відношення шансів [ВШ] = 1,179; 95 % ДИ 1,043–1,334; $p = 0,008$) протягом 3 років, тоді як цукровий діабет 2 типу, гіпертензія, ожиріння не мали прогностичних властивостей.

Висновки. Встановили, що в пацієнтів після лікування лімфоми Ходжкіна підвищення циркулюючого NT-pro-MHUP може бути пов'язане з виникненням кардіоваскулярних подій протягом трьох років.

Ключові слова: NT-pro-MHUP, VE-кадгерин, галектин-3, лімфома Ходжкіна, прогноз.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 3(25). – С. 296–301

Циркулирующие биомаркеры как предикторы кардиоваскулярных событий у пациентов после лечения лимфомы Ходжкина

Б. Б. Самура

Цель работы – изучение прогностической значимости циркулирующего NT-pro-MHUP, VE-кадгерина, галектина-3 в возникновении кардиоваскулярных событий пациентов после лечения лимфомы Ходжкина.

Материалы и методы. Популяционная выборка состояла из 36 пациентов после лечения лимфомы Ходжкина. Забор плазмы крови производился для определения уровня биомаркеров с помощью иммуносорбентного метода. Клинические визиты осуществляли каждый месяц на протяжении 3 лет после включения в исследование, во время которых фиксировали кардиоваскулярные события.

Результаты. За период наблюдения у 8 пациентов выявили прогрессию лимфомы Ходжкина, 4 пациента погибли вследствие причин, не связанных с сердечно-сосудистой системой, 4 человека выбыли из исследования в связи с отсутствием на очередном визите. 20 человек были включены в дальнейший анализ. Из них у 11 (55 %) человек зафиксировано 34 кардиоваскулярных события: 2 смерти вследствие кардиоваскулярной причины, 16 кардиальных аритмий, 6 кардиальных ишемических событий, 1 инсульт, 4 случая возникновения хронической сердечной недостаточности, 5 госпитализаций, связанных с кардиоваскулярными причинами.

У пациентов без кардиоваскулярных событий и с кардиоваскулярными событиями уровень NT-pro-MHUP составил 5,81 пг/мл (95 % доверительный интервал [ДИ] = 3,21–8,41 пг/мл) и 12,71 пг/мл (95 % ДИ = 6,47–18,94 пг/мл), соответственно ($p = 0,072$). уровень галектина-3 у пациентов без кардиоваскулярных событий составил 5,91 пг/мл (95 % ДИ = 4,18–7,03 пг/мл) и 14,33 пг/мл (95 % ДИ = 5,99–16,18 пг/мл) ($p = 0,01$). Уровень VE-кадгерина составил 0,40 пг/мл (95 % ДИ = 0,31–0,54 пг/мл) у пациентов без кардиоваскулярных событий и 0,99 пг/мл (95 % ДИ = 0,70–1,15 пг/мл) у пациентов с кардиоваскулярными событиями ($p = 0,02$). Мультивариантный логистический регрессионный анализ показал, что циркулирующий NT-pro-MHUP является независимым прогностическим фактором возникновения кардиоваскулярных событий (отношение шансов ОШ = 1,179; 95 % ДИ 1,043–1,334; $p = 0,008$) на протяжении 3 лет. В то же время наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, ожирения не показало прогностической значимости.

Выводы. Установлено, что у пациентов после лечения лимфомы Ходжкина повышение циркулирующего NT-pro-MHUP может быть связано с возникновением кардиоваскулярных событий на протяжении 3 лет.

Ключевые слова: NT-pro-MHUP, VE-кадгерин, галектин-3, лимфома Ходжкина, прогноз.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 3(25). – С. 296–301

Circulative biomarkers as predictors of cardiovascular events in patients after treatment of Hodgkin lymphoma

B. B. Samura

Aim. Nature development of lymphoma associates with increased risk of cardiovascular diseases. We aimed to evaluate the prognostic value of circulating NT-proBNP, galectin-3, and VE-cadherin in survivors of Hodgkin lymphoma.

Methods: Surveys were given to Hodgkin lymphoma survivors who reached at list partial response after treatment. Observation period was up to 3 years. ELISA method for measurements of circulating level of biomarkers was used.

Results: During observation period progression of Hodgkin lymphoma was proved in 8 patients, 4 persons were excluded for poor follow-up. Thirty four cumulative clinical events occurred in 11 patients (55 %) within the follow-up, with their distribution being as follows: 2 cardiovascular deaths, 16 cardiac arrhythmias, 6 cardiac ischemic events, 1 stroke, 4 chronic heart failures and 5 hospital admissions for cardiovascular reasons. 4 deaths were not related with cardiovascular pathology or cardiovascular reasons. Circulating level of NT-proBNP in patients without cardiovascular events and with cardiovascular events were 5.81 pg/ml (95 % confidence interval [CI] = 3.21–8.41 pg/ml) and 12.74 pg/ml (95 % CI = 6.47–18.94 pg/ml) (P = 0.072). In patients without cardiovascular events circulating level of galectin-3 was 5.91 pg/ml (95 % confidence interval [CI] = 4.18–7.03 pg/ml) and in patients with cardiovascular events circulating level of galectin-3 was 14.33 pg/ml (95 % CI = 5.99–16.18 pg/ml) (P = 0.01). Circulating level of VE-cadherin in patients without cardiovascular events and with cardiovascular events were 0.40 pg/ml (95 % confidence interval [CI] = 0.31–0.54 pg/ml) and 0.99 pg/ml (95 % CI = 0.70–1.15 pg/ml) (P = 0.02) In multivariate logistic regression circulating NT-proBNP independently predicted cumulative cardiovascular events (odds ratio [OR] = 1.179; 95 % CI = 1.043–1.334; P = 0.008) within 3 years of observation period.

Conclusion: Among patients after treatment of Hodgkin lymphoma increased circulating NT-proBNP may associate with increased cumulative cardiovascular events during 3 years.

Key words: NT-proBNP; VE-cadherin, galectin-3, Hodgkin lymphoma; prognosis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (3), 296–301

Лімфома Ходжкіна є висококурабельною неоплазією з п'ятирічним виживанням понад 80 % завдяки впровадженню сучасної комбінованої хіміотерапії та радіотерапії [9,10]. На жаль, лікування лімфоми Ходжкіна супроводжується виникненням пізніх побічних ефектів, до яких належать кардіоваскулярні захворювання [11]. Комбінація негативних ефектів хіміотерапії, променевої терапії та загальноновизначених кардіоваскулярних факторів ризику є причиною виникнення кардіоваскулярних подій протягом 25 років після лікування лімфом [7].

Для прогнозування виникнення кардіоваскулярних подій застосовують біомаркери, одними з них є мозковий натрійуретичний пептид (МНУП) і N-термінальний фрагмент його попередника (NT-pro-МНУП) [8]. Вони застосовуються для оцінювання дисфункції шлуночків і мають предикторні властивості щодо кардіоваскулярних подій і смерті [6].

Розвиток лімфом асоціюється з ризиком кардіоваскулярних захворювань унаслідок активації клітин запалення, що сприяє нестабільності атеросклеротичної бляшки, мікрокальцифікації судин, ендотеліальній дисфункції [11]. Оскільки міжклітинні взаємодії є важливими в розвитку лімфопроліферативних захворювань, галектин-3 може розглядатися як предикторний біомаркер. Галектин-3 утворюється в активованих макрофагах і переважно експресується при субклінічному атеросклерозі, ішемічній хворобі серця, серцевій недостатності [2,8]. Прогностична роль галектину-3 в пацієнтів після лікування лімфоми Ходжкіна не з'ясована.

Ключові регулятори ангіогенезу – кадгерини [3], які є сімейством трансмембранних молекул, що визначають міжклітинні взаємодії [5]. VE-кадгерин відіграє ключову роль в ангіогенезі, неоваскуляризації, рості пухлин, стимуляції стовбурових клітин, інтеграції ендотеліоцитів [1,4]. VE-кадгерин як трансмембранний протеїн може модулювати інтенсивність ангіогенезу при лімфопро-

ліферативних захворюваннях [12]. Однак предикторна роль VE-кадгерину як маркера кардіоваскулярних подій у пацієнтів після лікування лімфоми Ходжкіна не з'ясована.

Мета роботи

З'ясувати прогностичне значення циркулюючого NT-pro-МНУП, VE-кадгерину та галектину-3 у виникненні кардіоваскулярних подій у пацієнтів після лікування лімфоми Ходжкіна.

Матеріали і методи дослідження

Популяційна вибірка включала 36 пацієнтів після лікування лімфоми Ходжкіна, які перебували під спостереженням у гематологічному відділенні КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР у 2009–2016 роках.

Діагноз лімфоми Ходжкіна встановлювався згідно з клінічними протоколами. Пацієнти отримували курси хіміотерапії першої лінії за програмами ABVD, BEACOPP-II, BEACOPP-II (escalated), а також променеву терапію в дозі 20–40 Gy. При резистентних формах або рецидивах застосовували курси хіміотерапії другої лінії за програмами ESHAP, DHAP, GDP, ICE, MINE.

Після лікування в усіх пацієнтів досягнута щонайменше часткова ремісія лімфоми Ходжкіна згідно з критеріями В. D. Cheson (2014). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Пацієнтам здійснили загальноклінічне дослідження, ехокардіографію, доплерографію трансмітрального кровотоку, а також взяли зразки крові. Дослідники дотримувались усіх вимог, що вимагають при клінічних дослідженнях.

Оцінювання кардіогемодинаміки здійснювали за допомогою трансторакальної ехокардіографії на сканері «MyLab 50» (Італія). Зразки крові для визначення рівня NT-pro-МНУП, галектину-3 та VE-кадгерину набирали вранці (7:00–8:00) в охолоджені силіконові пробірки та

центрифугували зі швидкістю 6000 об/хв протягом 15 хвилин. Після цього плазма заморожувалась і зберігалась при температурі не нижче -35°C . Вміст NT-pro-MHUP, галектину-3 та VE-кадгерину вимірювали за допомогою техніки ELISA з застосуванням наборів Quantikine ELISA Kit (R&G, United Kingdom).

У плазмі крові концентрацію глюкози, глікованого гемоглобіну (HbA1c), загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцериди, креатинін, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) визначали згідно зі стандартними методиками.

Клінічні візити здійснювали кожен місяць протягом 3 років після включення в дослідження, під час яких фіксували кардіоваскулярні події: інсульт, транзиторну ішемічну атаку, смерть, що пов'язана з будь-якою причиною, кардіоваскулярну смерть, коронарні ішемічні події (інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію), госпіталізації, які пов'язані з кардіоваскулярними причинами, вперше встановлену хронічну серцеву недостатність. Кардіоваскулярні події оцінювали згідно з загальними термінологічними критеріями небажаних подій Національного інституту раку (National Cancer Institute's (NCI's) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03), котрі розроблені для підрахунку гострих і хронічних станів у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, в тому числі після лікування.

Статистичний аналіз здійснили за допомогою програми SPSS для Windows v. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Для кожної з безперервних величин залежно від їх типу розподілу визначали або середнє (M) і стандартне відхилення (σ), або медіану та квартилі розподілу. Порівнюючи групи пацієнтів за основними показниками, застосовували непарний t-критерій Стьюдента або U-критерій Манна-Уїтні, двосторонній точний критерій Фішера та критерій χ^2 . Потенційні фактори (вік, стать, паління, систолічний артеріальний тиск (САТ), діастолічний артеріальний тиск (ДАД), NT-pro-MHUP, глюкоза, холестерин, тригліцериди, ЛПНЩ, креатинін, HbA1c, які можуть бути пов'язані з кардіоваскулярними подіями, ідентифікували спочатку за допомогою регресійного аналізу, який проведений на моделі пропорціональної інтенсивності Кокса. При $p < 0,05$ різницю значень вважали статистично значущою.

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів

Показники	Група 1	Група 2	p
Вік, роки	31,33 \pm 5,48	33,36 \pm 13,65	0,68
Чоловіки, n (%)	2 (22,2)	8 (72,7)	0,03
Артеріальна гіпертензія, n (%)	0 (0)	1 (9,1)	0,86
Дисліпідемія, n (%)	0 (0)	5 (45,5)	0,02
ІМТ, кг/м ²	21,05 \pm 3,19	25,36 \pm 5,88	0,06
Ожиріння, n (%)	0 (0)	1 (9,1)	0,86
Надлишкова маса тіла, n (%)	0 (0)	2 (18,2)	0,17
Прихильність до паління, n (%)	0 (0)	1 (9,1)	0,86
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	104,2 \pm 12,94	112,5 \pm 18,01	0,26

Результати та їх обговорення

За період спостереження у 8 пацієнтів виявили прогресію лімфоми Ходжкіна, 4 пацієнти загинули внаслідок причин, що не пов'язані з патологією серцево-судинної системи, 4 пацієнти вибули з дослідження через відсутність на черговому візиті. З них в 11 пацієнтів (група 1) зафіксовано 34 кардіоваскулярні події: 2 смерті внаслідок кардіоваскулярної причини, 16 кардіальних аритмій, 6 кардіальних ішемічних подій, 1 інсульт, 4 випадки виникнення хронічної серцевої недостатності, 5 госпіталізацій, пов'язаних із кардіоваскулярними причинами. У групу 2 увійшли пацієнти без зафіксованих кардіоваскулярних подій протягом спостереження.

Не виявлені статистично значущі відмінності за демографічними показниками (вік), факторами ризику (тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, маса тіла, ожиріння), біохімічними показниками (креатинін, ЗХ, ЛПНЩ, глюкоза) між обома когортами пацієнтів (табл. 1). Також статистично не відрізнялись гемодинамічні параметри (систолічний артеріальний тиск (САД), діастолічний артеріальний тиск (ДАД), частота серцевих скорочень (ЧСС), фракція викиду лівого шлуночка (ФВ), відношення кровотоку діастолічного наповнення лівого шлуночка до кровотоку під час систоли передсердь (Е/А), відношення кровотоку діастолічного наповнення лівого шлуночка до ранньої діастолічної міокардіальної швидкості (Е/Е'm). Групи статистично відрізнялись за наявністю дисліпідемії ($p = 0,02$), рівнем ЛПВЩ ($p = 0,045$).

Пацієнти з артеріальною гіпертензією отримували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II), ацетилсаліцилову кислоту або інші антиагреганти, статини. У зв'язку з тим, що ознаки серцевої недостатності спостерігались у групі з кардіоваскулярними подіями, в цій групі частіше застосовували ІАПФ, АРА II, антагоністи мінералкортикоїдних рецепторів, діуретики.

У пацієнтів без кардіоваскулярних подій і з кардіоваскулярними подіями рівень циркулюючого NT-pro-MHUP становив 5,81 пг/мл (95 % довірчий інтервал [ДІ] = 3,21–8,41 пг/мл) і 12,71 пг/мл (95 % ДІ = 6,47–18,94 пг/мл) відповідно ($p = 0,072$). Рівень циркулюючого галектину-3 в пацієнтів без кардіоваскулярних подій становив 5,91 пг/мл (95 % ДІ = 4,18–7,03 пг/мл) і 14,33 пг/мл (95 % ДІ = 5,99–

Продовження таблиці 1.

Показники	Група 1	Група 2	p
Hbа1с, %	4,93 ± 0,90	5,12 ± 0,70	0,61
Глюкоза, ммоль/л	4,30 ± 0,69	4,27 ± 0,40	0,91
Креатинін, мкмоль/л	69,11 ± 15,41	82,55 ± 23,75	0,16
ЗХ, ммоль/л	4,33 ± 0,24	4,66 ± 0,54	0,11
ЛПНП, ммоль/л	3,09 ± 0,15	3,25 ± 0,50	0,38
ЛПВП, ммоль/л	1,18 ± 0,09	1,06 ± 0,15	0,045
САТ, мм рт. ст.	124,0 ± 6,12	124,1 ± 4,16	0,97
ЧСС, ударів за 1 хв	79,33 ± 13,88	72,0 ± 7,11	0,14
ФВ, %	58,01 ± 3,24	57,61 ± 5,14	0,84
Е/А, од.	0,97 (0,90–1,13)	1,0 (0,94–1,15)	0,70
Е/Е', од.	6,73 (5,47–8,11)	7,18 (5,0–8,0)	0,99
ІАПФ або АРАІІ, n (%)	0 (0)	5 (45,5)	0,02
Статини, n (%)	0 (0)	4 (36,4)	0,04
Діуретики, n (%)	0 (0)	2 (18,4)	0,18
Антагоністи мінералкортикоїдних рецепторів, n (%)	0 (0)	1 (9,1)	0,86
<i>Стадія лімфому (класифікація Ann Arbor)</i>			
I	1	2	
II	4	2	
III	3	5	
IV	1	2	
<i>Лікування лімфому Ходжкіна</i>			
Хіміотерапія без променевої терапії, n (%)	2 (22,2)	2 (18,4)	0,82
Хіміотерапія з променевою терапією без опромінення середостіння, n (%)	5 (55,6)	1 (9,1)	
Хіміотерапія з променевою терапією з опроміненням середостіння, n (%)	3 (33,3)	8 (72,7)	0,08
<i>Доза опромінення середостіння</i>			
≤29 Gy, n (%)	2 (22,2)	1 (9,1)	0,41
30–35 Gy, n (%)	1 (11,1)	2 (18,1)	0,66
≥36 Gy, n (%)	0 (0)	5 (45,5)	0,02
<i>Кумулятивна доза антрациклінів</i>			
≤200 мг/м ²	3 (33,3)	3 (27,3)	0,77
201–325 мг/м ²	4 (44,4)	5 (45,5)	0,96
≥326 мг/м ²	2 (22,2)	3 (27,3)	0,80

Таблиця 2. Уніваріантний і мультиваріантний аналіз предикторів кардіоваскулярних подій у хворих після лікування лімфому Ходжкіна протягом трьох років

Біомаркери	Відношення шансів (ВШ) при уніваріантному аналізі (95 % ДІ)	p	ВШ при мультиваріантному аналізі (95 % ДІ)	p
NT-pro-MHUP	1,94 (1,122–1,412)	0,02	1,179 (1,043–1,334)	0,008
Галектин-3	0,79 (0,543–1,131)	0,14	0,676 (0,435–1,051)	0,082
VE-кадгерин	0,23 (0,02–0,51)	0,21	0,847 (0,658–0,986)	0,05

16,18 пг/мл) ($p = 0,01$). Рівень циркулюючого VE-кадгерину становив 0,40 пг/мл (95 % ДІ = 0,31–0,54 пг/мл) у пацієнтів без кардіоваскулярних подій і 0,99 пг/мл (95 % ДІ = 0,70–1,15 пг/мл) у пацієнтів із кардіоваскулярними подіями ($p = 0,02$).

Уніваріантний і мультиваріантний аналізи виявили незалежну значущість NT-pro-MHUP для прогнозу

кардіоваскулярних подій. Прогностична значущість галектину-3 та VE-кадгерину щодо кардіоваскулярних подій була недостатньою (табл. 2).

Підвищення рівня NT-pro-MHUP пов'язане з підвищенням ризику кардіоваскулярних подій у пацієнтів із лімфомою Ходжкіна. Що більше, прогностична потужність NT-pro-MHUP була вищою при комбінації з ФВ.

Необхідно відзначити, що інтерпретація результатів аналізу рівня NT-pro-MНУП як прогностичного маркера кардіоваскулярних подій утруднена у зв'язку з тим, що натрійуретичні пептиди є прогностичними індикаторами серцевої недостатності.

У зв'язку з тим, що прогностична значущість в окремому застосуванні галектину-3 та VE-кадгерину є недостатньою, необхідно продовжувати пошук комбінацій маркерів прогнозу кардіоваскулярних подій у хворих на лімфому Ходжкіна. При вивченні нових прогностичних маркерів, а саме: галектину-3, VE-кадгерину та їхніх комбінацій необхідно аналізувати поліпшення страти-

фікації ризику кумулятивних кардіоваскулярних подій на клінічній прогностичній моделі.

Висновки

1. Встановлено, що серед пацієнтів після лікування лімфоми Ходжкіна підвищення циркулюючого NT-pro-MНУП може бути пов'язане з виникненням кардіоваскулярних подій протягом трьох років.

2. Перспективним є вивчення значення комбінації NT-pro-MНУП з іншими біологічними маркерами, як-от VE-кадгерином і галектином-3 і в прогнозі кардіоваскулярних подій у пацієнтів після лікування лімфоми Ходжкіна.

Список літератури

- [1] Cavallaro U. Endothelial cadherins and tumor angiogenesis / U. Cavallaro, S. Leibner, E. Dejana // *Exp. Cell Res.* – 2006. – Vol. 312(5). – P. 659–667.
- [2] Galectin-3 plasma levels and coronary artery disease: a new possible biomarker of acute coronary syndrome / C. Falcone, S. Lucibello, I. Mazzucchelli, et al. // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 24(4). – P. 905–913.
- [3] Lymphoma Group and the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA) Survival after Hodgkin lymphoma: causes of death and excess mortality in patients treated in 8 consecutive trials / O. Favier, N. Heutte, A. Stamatoullas-Bastard, et al. // *Cancer.* – 2009. – Vol. 115(8). – P. 1680–1691.
- [4] Gavard J. Endothelial permeability and VE-cadherin: A wacky comradeship / J. Gavard // *Cell Adh. Migr.* – 2013. – Vol. 7(6). – P. 55–461.
- [5] Gumbiner B.M. Regulation of cadherin-mediated adhesion in morphogenesis / B.M. Gumbiner // *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* – 2005. – Vol. 6(8). – P. 622–634.
- [6] Jarolim P. Overview of cardiac markers in heart disease / P. Jarolim // *Clin. Lab. Med.* – 2014. – Vol. 34. – P. 1–14.
- [7] Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma / P. Johnson, M. Federico, A. Kirkwood, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 374(25). – P. 2419–2429.
- [8] Meijers W.C. The ARCHITECT galectin-3 assay: comparison with other automated and manual assays for the measurement of circulating galectin-3 levels in heart failure / W.C. Meijers, A.R. van der Velde, R.A. de Boer // *Expert. Rev. Mol. Diagn.* – 2014. – Vol. 14. – P. 257–266.
- [9] Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma / J. Radford, T. Illidge, N. Counsell, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372(17). – P. 1598–1607.
- [10] Sivkovich S.O. Diagnostics, prognosis factors, and treatment of malignant lymphoproliferative disease / S.O. Sivkovich, O.A. Kysel'ova // *Hodgkin Disease Lik. Sprava.* – 2012. – Vol. 1–2. – P. 56–63.
- [11] Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk / F.A. van Nimwegen, M. Schaapveld, C.P. Janus, et al. // *JAMA Intern. Med.* – 2015. – Vol. 175(6). – P. 1007–1017.
- [12] Circulating N-cadherin levels are a negative prognostic indicator in patients with multiple myeloma / K. Vandyke, A.W. Chow, S.A. Williams, et al. // *Br. J. Haematol.* – 2013. – Vol. 161(4). – P. 499–507.
- [1] Cavallaro, U., Leibner, S., & Dejana, E. (2006) Endothelial cadherins and tumor angiogenesis. *Exp. Cell Res.*, 312(5), 659–667. doi: 10.1016/j.yexcr.2005.09.019.
- [2] Falcone, C., Lucibello, S., Mazzucchelli, I., Bozzini, S., D'Angelo, A., Schirinzi, S., et al. (2011) Galectin-3 plasma levels and coronary artery disease: a new possible biomarker of acute coronary syndrome. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 24(4), 905–913. doi: 10.1177/039463201102400409.
- [3] Favier, O., Heutte, N., Stamatoullas-Bastard, A., Carde, P., Van't Veer, M. B., Aleman, B. M., et al. (2009) European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lymphoma Group and the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA) Survival after Hodgkin lymphoma: causes of death and excess mortality in patients treated in 8 consecutive trials. *Cancer*, 115(8), 1680–1691. doi: 10.1002/ncr.24178.
- [4] Gavard, J. (2013) Endothelial permeability and VE-cadherin: A wacky comradeship. *Cell Adh. Migr.*, 7(6), 55–461. doi: 10.4161/cam.27330.
- [5] Gumbiner, B. M. (2005) Regulation of cadherin-mediated adhesion in morphogenesis. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.*, 6(8), 622–634. doi: 10.1038/nrml1699.
- [6] Jarolim, P. (2014) Overview of cardiac markers in heart disease. *Clin. Lab. Med.*, 34, 1–14. doi: 10.1016/j.cl.2013.11.005.
- [7] Johnson, P., Federico, M., Kirkwood, A., Fossà, A., Berkahn, L., Carella, A., et al. (2016) Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 374(25), 2419–2429. doi: 10.1056/NEJMoa1510093.
- [8] Meijers, W. C., van der Velde, A. R., & de Boer, R. A. (2014) The ARCHITECT galectin-3 assay: comparison with other automated and manual assays for the measurement of circulating galectin-3 levels in heart failure. *Expert. Rev. Mol. Diagn.*, 14, 257–266. doi: 10.1586/14737159.2014.892421.
- [9] Radford, J., Illidge, T., Counsell, N., Hancock, B., Pettengell, R., Johnson, P., et al. (2015) Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 372(17), 1598–1607. doi: 10.1056/NEJMoa1408648.
- [10] Sivkovich, S. O., & Kysel'ova, O. A. (2012) Diagnostics, prognosis factors, and treatment of malignant lymphoproliferative disease. *Hodgkin Disease. Lik. Sprava*, 1–2, 56–63.
- [11] van Nimwegen, F. A., Schaapveld, M., Janus, C. P., Krol, A. D., Petersen, E. J., Raemackers, J. M. et al. (2014) Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern. Med.*, 175(6), 1007–1017. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1180.
- [12] Vandyke, K., Chow, A. W., Williams, S. A., To, L. B., & Zannettino, A. C. (2013) Circulating N-cadherin levels are a negative prognostic indicator in patients with multiple myeloma. *Br. J. Haematol.*, 161(4), 499–507. doi: 10.1111/bjh.12280.

Відомості про автора:

Самура Б. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Самура Б. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Samura B. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 3 of Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

E-mail: samura@ukr.net

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 25.08.2017

Після доопрацювання / Revised: 04.09.2017

Прийнято до друку / Accepted: 06.09.2017