



Прогностична значущість P-селектину і sST2 у пацієнтів з множинною мієломою

М. О. Панасенко *B,C,D, Б. Б. Самура A,C,D,E, С. Я. Доценко E,F

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Мета роботи – визначити прогностичну цінність біомаркерів P-селектину і sST2 у виникненні кардіоваскулярних подій у пацієнтів із множинною мієломою.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 67 пацієнтів із діагнозом множинна мієлома в стадії повної або часткової ремісії, середній час спостереження за пацієнтами становив 14,0 (11,4–19,1) місяця. В плазмі крові визначали рівень циркулюючих P-селектину і sST2 за допомогою імунохемилюмінесцентного методу.

Результати. Протягом спостереження у 18 (26,9 %) хворих зафіксували 36 кардіоваскулярних подій, а також 2 смерті, що не мали зв'язку з серцево-судинними подіями. Під час дослідження пацієнтів госпіталізували 10 разів через виникнення кардіоваскулярної патології. Хворі на множинну мієлому з кардіоваскулярними подіями мали вищі значення медіани біомаркерів P-селектину ($p < 0,01$) і sST2 ($p = 0,018$) порівняно з пацієнтами без кардіоваскулярних подій.

Результати ROC-аналізу вказують на суттєві предикторні властивості P-селектину та sST2 у виникненні кардіоваскулярних подій протягом 1 року спостереження. На час залучення в дослідження для sST2 на кривій оптимальною точкою поділу є 31,05 нг/мл (чутливість – 71,5 %, специфічність – 89,8 %).

Для P-селектину точкою поділу була концентрація 54,21 нг/мл (чутливість – 69,6 %, специфічність – 86,2 %). Комбінація біомаркерів мала кращі прогностичні властивості порівняно з P-селектином.

Висновки. У пацієнтів із підтвердженою множинною мієломою біомаркери P-селектин і sST2 показали суттєві прогностичні властивості щодо виникнення кардіоваскулярних подій впродовж 1 року спостереження.

Ключові слова: P-селектин, sST2, кардіоваскулярні події, множинна мієлома, виживання, прогноз.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 3(40). С. 307–312

Prognostic value of P-selectin and sST2 in patients with multiple myeloma

M. O. Panasenko, B. B. Samura, S. Ya. Dotsenko

Cardiac involvement is one of the most important prognostic markers in multiple myeloma. However, prognostic value of novel biomarkers, such as soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2), P-selectin is unknown in multiple myeloma.

The aim of the work was to investigate the additive predictive effects of novel biomarkers P-selectin and sST2 for cardiovascular events of multiple myeloma patients.

Materials and methods. Levels of P-selectin and sST2 were after anticancer treatment in a total of 67 multiple myeloma patients. The median follow-up duration of the censored cases was 14.0 (11.4–19.1) months. A total of 4 deaths occurred during the follow-up period. ELISA method for measurements of circulating level of P-selectin and sST2 was used.

Results. During follow-up, 36 cardiovascular events and 2 deaths unrelated to cardiovascular events were recorded in 18 (26.9 %) patients. During the study, patients were hospitalized 10 times due to cardiovascular disease. At baseline patients with MM and cardiovascular events which appeared during the observation period had higher levels of P-selectin ($P < 0.01$), sST2 ($P = 0,018$), compared to patients without cardiovascular events.

Two novel biomarkers, P-selectin and sST2 showed satisfactory predictive performances for one-year cardiovascular events from ROC analysis. Best cut-off values for predicting one-year cardiovascular events were selected (for sST2 – 31.05 ng/ml, with a sensitivity of 71.5 % and a specificity of 89.8 %; for P-selectin – 54.21 ng/ml, with a sensitivity of 69.6 % and a specificity of 86.2 %). The combination of biomarkers had better prognostic properties compared to P-selectin.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/266453>

UDC 616.12-02:616-006.44-074/-076

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.3.266453](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.3.266453)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (3), 307–312

Key words: P-selectin, sST2, cardiovascular risk, multiple myeloma, survival, prognosis.

*E-mail: panasenkometri95@gmail.com

Received: 16.06.2022 // Revised: 23.08.2022 // Accepted: 29.08.2022

Conclusions. In patients with confirmed multiple myeloma, the biomarkers P-selectin and sST2 showed significant prognostic properties in the occurrence of cardiovascular events during 1 year of follow-up.

Key words: P-selectin, sST2, cardiovascular risk, multiple myeloma, survival, prognosis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (3), 307–312

Ураження серцево-судинної системи – один із важливих прогностичних маркерів множинної мієломи. Нещодавно показано, що сучасні режими хіміотерапії під час лікування множинної мієломи покращують загальну виживаність навіть у пацієнтів із кардіоваскулярними ускладненнями [1]. Попередні дослідження вказують на суттєвий зв'язок кардіоваскулярних подій із прогнозом для хворих на множинну мієлому. Це підтверджує необхідність впровадження детальнішої стратифікації ризику пацієнтів із множинною мієломою залежно від ураження серцево-судинної системи.

Останні рекомендації Європейського кардіологічного товариства пропонують діагностичні інструменти для виявлення кардіотоксичності, зокрема біомаркери тропонін I, високочутливий тропонін I, мозковий натрійуретичний пептид (BNP), NT-фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP). Проте деякі аналітичні системи для визначення тропонінів мають суттєві розбіжності за концентраціями тропонінів у сироватці та плазмі. Результати дослідження, особливо це стосується аналітичних систем першої генерації, можуть залежати від ступеня гепаринізації плазми або сироватки, що є причиною розбіжностей результатів [2]. Відомо, що BNP і NT-proBNP мають суттєву варіативність значень, залежать від коморбідності й ускладнень [3]. Це зумовлює доцільність з'ясування діагностичного значення їхніх змін у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання в ремісії, коли є фактори ризику несприятливих кардіоваскулярних подій.

Наші попередні дослідження [4,5] вказують на кореляційний зв'язок між виникненням кардіоваскулярних подій і P-селектином, стимулюючим фактором росту, що експресується геном 2 (sST2), у хворих на множинну мієлому. Нові біомаркери з різними патофізіологічними мішенями можуть забезпечити деталізацію стратифікації ризику, і це може сприяти розвитку ризик-адаптованої терапії пацієнтів із множинною мієломою, особливо при ураженні серцево-судинної системи.

Мета роботи

Визначити прогностичну цінність біомаркерів P-селектину і sST2 у виникненні кардіоваскулярних подій у пацієнтів із множинною мієломою.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 67 хворих, які досягли регресії множинної мієломи після протипухлинного лікування та не мали прогресії захворювання протягом періоду спостереження [6,7]. Усіх хворих поділили на групи залежно від виникнення кардіоваскулярних подій упродовж усього періоду спостереження.

Гемодинаміку оцінювали, застосовуючи сканер MyLab 50 (Італія) у M- і B-режимах ехолокації датчиком із частотою 2,5–3,5 МГц; використали метод транс-торакальної ехокардіографії. Кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний об'єми лівого шлуночка виміряли планіметричним модифікованим методом Сімпсона. Згідно з вимогами Американського товариства ехокардіографії, визначали фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ) та індекс регіональної скорочувальної функції лівого шлуночка.

Зразки крові пацієнтів брали вранці (7:00–8:00), визначали концентрацію P-селектину та sST2, попередньо охолодивши силіконові пробірки; здійснювали центрифугування зі швидкістю 6000 об./хв протягом 15 хвилин. Надалі плазму крові заморожували, зберігали за температури не вище ніж -35 °С. Концентрацію sST2 визначили, використавши набори Critical Diagnostics (USA), кат. номер BC-1065E. Для встановлення рівня P-селектину застосували набори eBioscience (BenderMedSystems), кат. номер BMS.219-4.

Характеристика пацієнтів наведена в таблиці 1.

Якщо діагностували супутню патологію, призначали лікування згідно з рекомендаціями [8,9]. Так, пацієнтів з артеріальною гіпертензією лікували інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або антагоністами рецепторів до ангіотензину II (АРАII), антиагрегантами, статинами. Метформін отримував пацієнт із цукровим діабетом 2 типу. В групі хворих із кардіоваскулярними подіями частіше застосовували ІАПФ, діуретики,

Після залучення в дослідження пацієнти здійснювали візити щомісяця протягом 1 року. Під час цих візитів фіксували кардіоваскулярні події: коронарні ішемічні події (інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія), транзиторну ішемічну атаку, інсульт, смерть внаслідок будь-якої причини, смерть, спричинену кардіоваскулярними подіями, госпіталізацію через кардіоваскулярну причину, серцеву недостатність, що встановлена вперше, прогресування множинної мієломи, інсульти, що підтверджені під час комп'ютерної томографії.

Статистичний аналіз виконали, застосувавши програму SPSS для Windows v. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, США). Залежно від типу розподілу для кожної з безперервних величин визначали або середнє (M) і стандартне відхилення (σ), або медіану й квартилі. Для порівняння груп пацієнтів за основними показниками (залежно від типу розподілу аналізованих показників), використали безперервний непарний t-критерій Стьюдента або U-критерій Манна-Вітні. Для аналізу таблиць спряженості 2 × 2 застосували двобічний точний критерій Фішера та критерій χ^2 . Потенційні фактори визначили за допомогою

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів, які залучені в дослідження

Показник, одиниці вимірювання	Група без кардіоваскулярних подій (n = 49)	Група з кардіоваскулярними подіями (n = 18)	p
Вік, роки	59,21 (48,16; 68,32)	61,00 (52,12; 69,81)	>0,05
Чоловіки, n (%)	21 (42,9)	9 (50,0)	>0,05
Артеріальна гіпертензія, n (%)	6 (12,3)	4 (22,2)	>0,05
Дисліпідемія, n (%)	27 (55,1)	11 (61,1)	>0,05
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	0 (0,0)	1 (5,5)	>0,05
ІМТ, кг/м ²	26,74 (25,69; 27,79)	27,40 (25,82; 28,98)	>0,05
Ожиріння, n (%)	5 (10,2)	3 (16,7)	>0,05
Надлишкова маса тіла, n (%)	13 (26,5)	5 (27,7)	>0,05
Схильність до тютюнокуріння, n (%)	2 (4,1)	1 (5,6)	>0,05
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	102,30 (79,40; 127,60)	101,05 (80,80; 142,80)	>0,05
Креатинін, ммоль/л	68,71 (52,41; 86,12)	73,67 (50,25; 90,98)	>0,05
Загальний холестерин, ммоль/л	5,09 (4,28; 5,99)	4,77 (3,89; 6,12)	>0,05
САТ, мм рт. ст.	124,3 (115,6; 138,8)	129,0 (116,3; 142,0)	>0,05
ЧСС, удари за 1 хв	80,56 (70,22; 90,58)	79,43 (68,3; 94,48)	>0,05
ФВ, %	58,11 (51,25; 64,80)	55,84 (51,41; 59,65)	>0,05
Е/А, од.	1,12 (0,74; 1,38)	1,17 (0,98; 1,32)	>0,05
Е', см/с	5,01 (3,82; 6,12)	4,45 (3,34; 5,74)	>0,05
Е/Е', од.	7,14 (5,45; 9,16)	9,29 (7,30; 11,17)	<0,05
ІАПФ або АРАІІ, n (%)	5 (10,2)	5 (27,7)	>0,05
Ацетилсаліцилова кислота, n (%)	41 (83,7)	12 (66,7)	>0,05
Статини, n (%)	27 (55,1)	4 (22,2)	<0,05
Метформін, n (%)	0 (0,0)	1 (5,6)	>0,05
Діуретики, n (%)	3 (6,1)	6 (33,3)	<0,05
Антагоністи альдостерону, n (%)	4 (8,1)	2 (11,1)	>0,05

уніваріантного аналізу (ANOVA), надалі – мультиваріантного регресійного аналізу. Різницю показників вважали статистично значущою, коли $p < 0,05$.

Дослідники чітко дотримувались усіх вимог щодо здійснення клінічних досліджень. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь.

Результати

Середній час спостереження за пацієнтами становив 14,0 (11,4–19,1) місяця. Із 67 пацієнтів, яких залучили в дослідження, у 18 (26,9 %) зареєстрували 36 кардіоваскулярних подій: 2 смерті внаслідок кардіоваскулярного захворювання, 16 аритмій серця, 3 епізоди стенокардії, 1 інсульт, 4 випадки встановлення хронічної серцевої недостатності. Протягом періоду спостереження пацієнти були госпіталізовані 10 разів через виникнення кардіоваскулярної патології. В групі дослідження зафіксували 2 смерті, які не мали зв'язку з серцево-судинними подіями.

Групи пацієнтів не відрізнялися за демографічними характеристиками, факторами ризику виникнення сер-

цево-судинних захворювань, результатами біохімічних тестів, показниками гемодинаміки. Деяко гірші значення показників діастолічної та систолічної функції міокарда виявили в групі хворих на множинну мієлому порівняно з контрольною.

Медіана концентрації sST2 у групі хворих без кардіоваскулярних подій становила 24,17 нг/мл (95 % довірчий інтервал (ДІ) = 12,87–27,48 нг/мл), у групі пацієнтів із кардіоваскулярними подіями – 47,57 нг/мл (95 % ДІ = 21,36–68,79 нг/мл) ($p = 0,018$).

Медіана концентрації Р-селектину в пацієнтів без кардіоваскулярних подій становила 58,24 нг/мл (95 % ДІ = 32,27–77,48 нг/мл), у хворих із кардіоваскулярними подіями – 87,57 нг/мл (95 % ДІ = 51,12–114,89 нг/мл) ($p < 0,01$).

Для визначення здатності біологічних маркерів прогнозувати кардіоваскулярні події у хворих на множинну мієлому здійснили ROC-аналіз. Для кількісного оцінювання значущості тесту застосовували площу під ROC-кривою – AUC (Area Under Curve). Виявили, що sST2 значущо пов'язаний із кардіоваскулярними

подіями. На час залучення в дослідження для sST2 на кривій оптимальною точкою поділу є 31,05 нг/мл (AUC ROC = 0,763 ± 0,045, $p < 0,01$, чутливість – 71,5 %, специфічність – 89,8 %). Для P-селектину точкою поділу була концентрація 54,21 нг/мл (AUC ROC = 0,715 ± 0,041, $p < 0,01$; чутливість – 69,6 %, специфічність – 86,2 %).

Для кількісного зіставлення клінічної значущості ROC-кривих біологічних маркерів застосували показник AUC. Грунтуючись на даних, що одержали, зробили висновок: прогностична якість моделі для sST2 дуже висока, для P-селектину – висока.

Аналіз виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому впродовж 12 місяців спостереження залежно від рівня sST2 менше ніж 31,05 нг/мл і понад 31,05 нг/мл на час залучення в дослідження показав статистично значущі розбіжності за кількістю очікуваних подій (log-rank тест: $\chi^2 = 202,300$; $p < 0,01$). Залежно від рівня P-селектину менше ніж 54,21 нг/мл і понад 54,21 нг/мл на час залучення в дослідження також встановлено статистично значущі розбіжності за кількістю очікуваних подій (log-rank тест: $\chi^2 = 184,800$; $p < 0,01$).

Для порівняння результатів ROC-аналізу у хворих на множинну мієлому використали показник AUC, який для P-селектину і sST2 досягав значення понад 0,7. Це дало підстави визначити ці біологічні маркери як пріоритетні для формування прогностичної моделі. В разі застосування двох біомаркерів з'ясували: найбільшу AUC мала комбінація sST2 і P-селектину (AUC ROC = 0,860 ± 0,045, $p < 0,001$, чутливість – 74,7 %, специфічність – 91,4 %).

Через залежність рівнів sST2 і P-селектину від анамнестичних, клінічних, кардіогемодинамічних факторів перевірили припущення, що ці фактори можуть впливати на виникнення кардіоваскулярних подій незалежно від рівнів біомаркерів. Для розподілу когорт за допомогою біомаркерів застосували уніваріантний і мультіваріантний регресійні аналізи. Під час уніваріантного регресійного аналізу головними факторами, що незалежно пов'язані з кардіоваскулярними подіями, були sST2, E/E'. Мультіваріантний регресійний аналіз встановив sST2 як незалежний прогностичний маркер кардіоваскулярних подій (відношення шансів (ВШ) = 1,11; 95 % ДІ = 1,08–1,15; $p = 0,01$) впродовж 1 року спостереження. Цукровий діабет 2 типу, ФВ, ожиріння не мали предикторних властивостей. Мультіваріантний регресійний аналіз визначив P-селектин незалежним прогностичним маркером кардіоваскулярних подій (ВШ = 1,08; 95 % ДІ = 1,02–1,14; $p < 0,05$) протягом 1 року спостереження.

Зазначимо, що метод пропорційної інтенсивності за Коксом, який застосували, ґрунтується на припущенні про незалежний вплив факторів від часу впродовж дослідження. Втім, про можливість недооцінки деяких факторів свідчить експотенційний характер розподілу частот кінцевих точок.

Обговорення

Незважаючи на широке використання міжнародних клінічних протоколів, результати лікування множин-

ної мієломи в межах великих досліджень і в рутинній практиці відрізняються. Фактори, що спричиняють цю різницю, залишаються нез'ясованими. Визначили, що частина пацієнтів із множинною мієломою має високий кардіоваскулярний ризик, пов'язаний із міокардіальним стресом і фіброзом. Тому вважаємо перспективними біологічні маркери кардіального механічного напруження для прогнозу виникнення кардіоваскулярних подій.

У пацієнтів із множинною мієломою підвищення рівня циркулюючого sST2 асоціюється зі збільшенням ризику кардіоваскулярних подій. Виявили також, що прогностична цінність sST2 вища в комбінації з E/E'. Необхідно продовжити пошук нових прогностичних маркерів для покращення стратифікації ризику виникнення кумулятивних кардіоваскулярних подій.

У межах цього дослідження підтвердили прогностичне значення нових біомаркерів для пацієнтів із множинною мієломою. Результати, що одержали у нашій когорті пацієнтів, показали: нові біомаркери sST2 і P-селектин мають істотні прогностичні властивості щодо виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на множинну мієлому.

Останнім часом біомаркери тропонін I, високочутливий тропонін I, BNP, NT-proBNP використовують для визначення діагнозу та прогнозування кардіотоксичності протипухлинного лікування [10].

Оскільки порушення міокарда – важливий фактор прогнозу при множинній мієломі, параметри кардіальної функції або патології безпосередньо пов'язані з прогнозом у пацієнтів з множинною мієломою. Чимала частина хворих на множинну мієлому вже мають порушення систолічної та діастолічної функції серця на час встановлення діагнозу [1].

У зв'язку із тим, що виживаність пацієнтів із множинною мієломою істотно збільшилася завдяки впровадженню нових лікарських засобів і трансплантації стовбурових клітин, виникла необхідність детальнішої стратифікації ризику кардіоваскулярних подій при цій патології.

Традиційні біомаркери, незважаючи на їхню прогностичну цінність, що визначена в попередніх дослідженнях, мають певні недоліки. Так, прогностична цінність NT-proBNP сильно залежить від об'єму циркулюючої крові та функції нирок [11]. Тому новітні біомаркери можуть мати переваги, враховуючи обмеження традиційних біомаркерів.

Важливе значення в сигнальному ланцюгу IL-33 має sST2, який належить до сімейства рецепторів IL-1 [12]. Рівень sST2 підвищується в пацієнтів із серцевою недостатністю, що шляхом блокування рецепторів IL-33 зменшує його кардіопротективні ефекти [13]. Багато досліджень вказують на значущий зв'язок між sST2 і прогнозом пацієнтів із гострою та хронічною серцевою недостатністю [14].

Результати нашого дослідження показали: sST2 і P-селектин мають прогностичну цінність у пацієнтів із множинною мієломою. Комбінація sST2 і P-селектину має істотну прогностичну цінність щодо виникнення

кардіоваскулярних подій, перевищує окреме прогностичне значення кожного із цих біомаркерів. Крім того, рівні sST2 і P-селектину пов'язані з показниками діастолічної функції лівого шлуночка (септальна швидкість e'). Результати, що одержали, свідчать про можливість застосування sST2 і P-селектину для продовження визначення прогнозу в пацієнтів із множинною мієломою. Стратифікація ризику з новими біомаркерами може допомогти у визначенні групи пацієнтів для застосування нових стратегій лікування.

У дослідженні, що здійснили, є обмеження. Так, залучили відносно невелику кількість пацієнтів, тому оптимальні точки поділу концентрацій sST2 і P-селектину потребують валідації в наступних дослідженнях. Крім того, зазначимо: це когортне дослідження – одного центру, а прогноз і базові характеристики наших пацієнтів можуть не відбивати загальну популяцію хворих на множинну мієлому.

Висновки

1. Новітні біомаркери sST2 і P-селектин мають прогностичні властивості щодо виникнення кардіоваскулярних подій у пацієнтів із множинною мієломою.

2. Біомаркери sST2 і P-селектин можуть забезпечити додаткову стратифікацію ризику в хворих на множинну мієлому.

3. У пацієнтів із підтвердженою множинною мієломою в повній або частковій ремісії підвищення рівня циркулюючого sST2 асоціюється з виникненням кардіоваскулярних подій протягом 1 року.

4. Наступні дослідження потрібні для валідації оптимальних точок поділу концентрацій sST2 і P-селектину, а також оцінювання можливості їх застосування для моніторингу ефективності лікування.

Перспективи подальших досліджень. Необхідні наступні незалежні дослідження із залученням більшої когорти пацієнтів для повної валідації та підтвердження нашої гіпотези про додаткові прогностичні властивості sST2 і P-селектину в хворих на множинну мієлому.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Панасенко М. О., очний аспірант каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-2619-3846](https://orcid.org/0000-0002-2619-3846)

Самура Б. Б., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-4311-1806](https://orcid.org/0000-0002-4311-1806)

Доценко С. Я., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-6584-4154](https://orcid.org/0000-0002-6584-4154)

Information about authors:

Panasenko M. O., PhD-student of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

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

Dotsenko S. Ya., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Disease 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma / C. Plummer, C. Driessen, Z. Szabo, M. V. Mateos. *Blood cancer journal*. 2019. Vol. 9, Iss. 3. P. 26. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0183-y>
- [2] Comparison of Serum and Heparin-Plasma Samples in Different Generations of Dimension Troponin I Assay / R. M. Dorizzi et al. *Clinical Chemistry*. 2002. Vol. 48, Iss. 12. P. 2294-2296. <https://doi.org/10.1093/clinchem/48.12.2294>
- [3] Maries L., Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP) : review article. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2013. Vol. 24, Iss. 7. P. 286-289. <https://doi.org/10.5830/cvja-2013-055>
- [4] Samura B., Panasenکو M. SST2 as a predictor of statin treatment efficacy in patients with multiple myeloma. *Georgian Medical News*. 2022. Vol. 326. P. 18-22.
- [5] Панасенко М. О., Самура Б. Б., Доценко С. Я. Значення P-селектину в прогнозі кардіоваскулярних подій у пацієнтів із множинною мієломою. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. Т. 15, № 2. С. 186-191. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.259829>
- [6] Mor-Avi V., Lang R. M. Transthoracic Three-Dimensional Echocardiography. *Advanced Echocardiographic Approaches*. 2012. P. 1-20. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4377-2697-8.00001-8>
- [7] Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Множинна мієлома» : Наказ МОЗ України від 02.11.2015 № 710. URL : https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2015_710_MM/2015_710_YKPMO_MM.pdf
- [8] 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines / T. Unger et al. *Hypertension*. 2020. Vol. 75, Iss. 6. P. 1334-1357. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15026>
- [9] Wright J. J., Tylee T. S. Pharmacologic Therapy of Type 2 Diabetes. *Medical Clinics of North America*. 2016. Vol. 100, Iss. 4. P. 647-663. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.03.014>
- [10] 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines / J. L. Zamorano et al. *European Journal of Heart Failure*. 2016. Vol. 19, Iss. 1. P. 9-42. <https://doi.org/10.1002/ejhf.654>
- [11] Serum Cardiac Troponins and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide: A Staging System for Primary Systemic Amyloidosis / A. Dispenzieri et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2004. Vol. 22, Iss. 18. P. 3751-3757. <https://doi.org/10.1200/jco.2004.03.029>
- [12] Interleukin-33 Prevents Apoptosis and Improves Survival After Experimental Myocardial Infarction Through ST2 Signaling / K. Seki et al. *Circulation: Heart Failure*. 2009. Vol. 2, Iss. 6. P. 684-691. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.109.873240>
- [13] IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system / S. Sanada et al. *Journal of Clinical Investigation*. 2007. Vol. 117, Iss. 6. P. 1538-1549. <https://doi.org/10.1172/jci30634>
- [14] Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction / D. Gruson, T. Lepoutre, S. A. Ahn, M. F. Rousseau. *International Journal of Cardiology*. 2014. Vol. 172, Iss. 1. P. e250-e252. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.101>

References

- [1] Plummer, C., Driessen, C., Szabo, Z., & Mateos, M.-V. (2019). Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*, 9(3). <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0183-y>
- [2] Dorizzi, R. M., Caputo, M., Ferrari, A., Lipa, L., & Rizzotti, P. (2002). Comparison of Serum and Heparin-Plasma Samples in Different Generations of Dimension Troponin I Assay. *Clinical Chemistry*, 48(12), 2294-2296. <https://doi.org/10.1093/clinchem/48.12.2294>
- [3] Maries, L., & Manitiu, I. (2013). Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP) : review article. *Cardiovascular Journal of Africa*, 24(7), 286-289. <https://doi.org/10.5830/cvja-2013-055>

- [4] Samura, B., & Panasenko, M. (2022). SST2 as a predictor of statin treatment efficacy in patients with multiple myeloma. *Georgian Medical News*, 326, 18-22.
- [5] Panasenko, M. O., Samura, B. B., & Dotsenko, S. Ya. (2022). Znachennia R-selektynu v prohnozi kardiovaskuliarnykh podii u patsientiv iz mnozhynnoiui mielomoiu [Value of P-selectin in the prognosis of cardiovascular events in patients with multiple myeloma]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 15(2), 186-189. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.259829>
- [6] Mor-Avi, V., & Lang, R. M. (2011). Transthoracic Three-Dimensional Echocardiography. In *Advanced Approaches in Echocardiography* (pp. 1-20). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2697-8.00001-8>
- [7] Ministry of Health of Ukraine. (2015, November 2). *Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy "Mnozhynna mieloma"* [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care «Multiple myeloma» (No. 710)]. [in Ukrainian]. https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2015_710_MM/2015_710_YKPMDD_MM.pdf
- [8] Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., Ramirez, A., Schlaich, M., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B., & Schutte, A. E. (2020). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75(6), 1334-1357. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15026>
- [9] Wright, J. J., & Tylee, T. S. (2016). Pharmacologic Therapy of Type 2 Diabetes. *Medical Clinics of North America*, 100(4), 647-663. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.03.014>
- [10] Zamorano, J. L., Lancellotti, P., Rodriguez Muñoz, D., Aboyans, V., Asteggiano, R., Galderisi, M., Habib, G., Lenihan, D. J., Lip, G., Lyon, A. R., Lopez Fernandez, T., Mohty, D., Piepoli, M. F., Tamargo, J., Torbicki, A., Suter, T. M., & ESC Scientific Document Group (2016). 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*, 37(36), 2768-2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
- [11] Dispenzieri, A., Gertz, M. A., Kyle, R. A., Lacy, M. Q., Burritt, M. F., Therneau, T. M., Greipp, P. R., Witzig, T. E., Lust, J. A., Rajkumar, S. V., Fonseca, R., Zeldenrust, S. R., McGregor, C. G. A., & Jaffe, A. S. (2004). Serum Cardiac Troponins and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide: A Staging System for Primary Systemic Amyloidosis. *Journal of Clinical Oncology*, 22(18), 3751-3757. <https://doi.org/10.1200/jco.2004.03.029>
- [12] Seki, K., Sanada, S., Kudinova, A. Y., Steinhauser, M. L., Handa, V., Gannon, J., & Lee, R. T. (2009). Interleukin-33 Prevents Apoptosis and Improves Survival After Experimental Myocardial Infarction Through ST2 Signaling. *Circulation: Heart Failure*, 2(6), 684-691. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.109.873240>
- [13] Sanada, S., Hakuno, D., Higgins, L. J., Schreiter, E. R., McKenzie, A. N. J., & Lee, R. T. (2007). IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *Journal of Clinical Investigation*, 117(6), 1538-1549. <https://doi.org/10.1172/jci30634>
- [14] Gruson, D., Lepoutre, T., Ahn, S. A., & Rousseau, M. F. (2014). Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction. *International Journal of Cardiology*, 172(1), e250-e252. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.101>