



## ФОРМИРОВАНИЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРОМ ТИРОЗИНКИНАЗЫ II ПОКОЛЕНИЯ БОЗУТИНИБОМ

С.Г. Черенова<sup>1</sup>, О.А. Рубаненко<sup>1</sup>, А.О. Рубаненко<sup>1</sup>, Е.Г. Ломаина<sup>3</sup>, А.Г. Туркина<sup>4</sup>, И.Л. Давыдкин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия

<sup>2</sup>НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии СамГМУ, ул. К. Маркса, д. 165Б, г. Самара, 443086, Россия

<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Россия

<sup>4</sup>Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Новый Зыковский проезд, д. 4, г. Москва, 125167, Россия

**Резюме.** Ингибиторы тирозинкиназы благоприятно влияют на прогноз и продолжительность жизни пациентов с хроническим миелолейкозом. В то же время, описано негативное влияние некоторых из них на сердечно-сосудистую систему. Исследование сократительной функции левого желудочка на основе продольной деформации является на сегодняшний день наиболее информативным методом отображения миокардиальной работы. Цель: проанализировать показатели, влияющие на развитие кардиотоксичности у пациентов с хроническим миелолейкозом, находящихся в процессе терапии бозутинибом в суточной дозировке 500мг. **Материалы и методы.** В исследование включено 47 человек (мужчин 30 (63,8%)/ женщин 17 (36,2%), медиана возраста 49,0 (46,5;53,0) лет с диагнозом хронический миелолейкоз перед началом терапии бозутинибом. Всем пациентам было проведено исследование стандартных клинических, лабораторных и инструментальных показателей, а также трансторакальная эхокардиография с определением глобальной продольной деформации левого желудочка. **Результаты.** Зафиксирована прогрессия артериальной гипертензии до 2 степени к 12 месяцу у 6 (12,8%) и формирование у 2 (4,25%) пациентов ( $p=0,112$ ) стабильной стенокардии I ФК и ХСН I ФК (NYHA). Уровень общего холестерина увеличился ( $4,9 (4,36;5,31)$  ммоль/л до терапии против  $4,91 (4,2;5,46)$  ммоль/л,  $<0,001$ ) к 12 месяцу терапии и ХС ЛПН ( $2,31 (1,76;3,04)$  ммоль/л до терапии против  $2,3 (1,72;2,58)$  ммоль/л,  $p=0,009$ ) к 6 месяцу. У всех пациентов к 12 месяцу выявлялось увеличение размеров (КДР  $50,0 (46,0;51,0)$  мм и КСР  $31,5 (30,0;34,0)$  мм до терапии против  $53,0 (49,0;54,0)$  мм и  $33,5 (32,0;36,0)$  мм,  $p<0,001$ ) и объема левого желудочка (КДО  $111,0 (97,0;127,75)$  мл и КСО  $57,0 (51,0;59,0)$  мл до терапии против  $116,5 (98,75;130,0)$  мл и  $58,0 (53,0;61,75)$  мл,  $p<0,001$ ). Снижение фракции выброса левого желудочка к 12 месяцу ( $60,0 (59,0;62,0)$  % до терапии против  $59,0 (57,25;60,0)$  %,  $p<0,001$ ) расценивалось как нарушение систолической функции. К 12 месяцу у 5/47 (10,64%) было отмечено снижение глобальной продольной деформации  $21,5 (18,6;21,6)$  до терапии против  $14,5 (14,2;14,7)$ ,  $p<0,001$ . **Выводы.** Проведенный анализ совокупности показателей, позволяет говорить о развитии кардиотоксичности у части пациентов 5/47 (10,64%) с хроническим миелолейкозом, находящихся на терапии бозутинибом, что подтверждается выявленным снижением глобальной продольной деформации левого желудочка. Полученные данные следуют интерпретировать как необходимые для дальнейшего наблюдения и проведения своевременной коррекции.

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз [D015464]; бозутиниб [C471992]; ингибиторы тирозинкиназы [D047428]; кардиотоксичность [D066126]; эхокардиография [D004452]; функция левого желудочка [D016277]; глобальная продольная деформация миокарда [D016277\*]; сердечная недостаточность [D006333].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

**Соответствие нормам этики.** Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

**Для цитирования:** Черенова С.Г., Рубаненко О.А., Рубаненко А.О., Ломаина Е.Г., Туркина А.Г., Давыдкин И.Л. Формирование кардиоваскулярной токсичности у пациентов с хроническим миелолейкозом, получающих терапию ингибитором тирозинкиназы II поколения бозутинибом. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(5):149-156. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.5.CLIN.13>

## **DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR TOXICITY IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA TREATED WITH THE SECOND-GENERATION TYROSINE KINASE INHIBITOR BOZUTINIB**

**Sabina G. Cherenova<sup>1</sup>, Olesya A. Rubanenko<sup>1</sup>, Anatoliy O. Rubanenko<sup>1</sup>, El'za G. Lomaia<sup>3</sup>,  
Anna G. Turkina<sup>4</sup>, Igor' L. Davydkin<sup>1, 2</sup>**

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Chapaevskaya St., 89, Samara, 443099, Russia

<sup>2</sup>Research Institute of Hematology, Transfusiology, and Intensive Care, Samara State Medical University, K. Marks St., 165B, Samara, 443086, Russia

<sup>3</sup>Almazov National Medical Research Center, Akkuratova St., 2, St. Petersburg, 197341, Russia

<sup>4</sup>National Medical Research Center of Hematology, Novy Zykovsky Proezd, 4, Moscow, 125167, Russia

**Abstract.** Tyrosine kinase inhibitors have a beneficial effect on the prognosis and life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia. At the same time, some of them have a negative effect on the cardiovascular system. The study of left ventricular contractility based on longitudinal deformation is currently the most informative method for displaying myocardial function. *The purpose of the study.* To analyze the indicators affecting the development of cardiotoxicity in patients with chronic myeloid leukemia undergoing therapy with bosutinib at a daily dosage of 500 mg. *Materials and methods of research.* The study included 47 people (30 men (63.8%)/17 women (36.2%) with a diagnosis of chronic myeloid leukemia before starting bosutinib therapy were selected for the study. All patients underwent a study of standard clinical, laboratory, and instrumental parameters, as well as transthoracic echocardiography to determine the global longitudinal deformation of the left ventricle. *Results.* By 12 months, 6 (12.8%) patients had progressed to stage 2 hypertension, and 2 (4.25%) patients ( $p=0.112$ ) developed stable angina pectoris of FC I and CHF of FC I (NYHA). An increase in total cholesterol levels (4.9 (4.36;5.31) mmol/L before therapy vs. 4.91 (4.2;5.46) mmol/L,  $<0.001$ ) by 12 months of therapy and LDL-C (2.31 (1.76;3.04) mmol/L before therapy vs. 2.3 (1.72;2.58) mmol/L,  $p=0.009$ ) by 6 months. By month 12, all patients showed an increase in size (CDR 50.0 (46.0;51.0) and CDR 31.5 (30.0;34.0) before therapy versus 53.0 (49.0;54.0) and 33.5 (32.0;36.0),  $p<0.001$ ) and volume of the left ventricle (CDR 111.0 (97.0;127.75) and CSR 57.0 (51.0;59.0) before therapy versus 116.5 (98.75; 130.0) and 58.0 (53.0;61.75),  $p<0.001$ ). A decrease in left ventricular ejection fraction by 12 months (60.0 (59.0;62.0) before therapy vs 59.0 (57.25;60.0),  $p<0.001$ ) was considered a sign of systolic dysfunction. By month 12, 5/47 (10.64%) showed a decrease in global longitudinal deformity of 21.5(18.6;21.6) before therapy versus 14.5(14.2;14.7),  $p<0.001$ ). *Conclusion.* The analysis of the set of indicators allows us to speak about the development of cardiotoxicity in 5/47 (10.64%) of patients with chronic myeloid leukemia who are on bosutinib therapy, which is confirmed by the detected decrease in global longitudinal deformation of the left ventricle. These data should be interpreted as necessary for further monitoring and timely correction.

**Key words:** Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive [D015464]; Bosutinib [C471992]; Protein Kinase Inhibitors [D047428]; Cardio-toxicity [D066126]; Echocardiography [D004452]; Ventricular Function, Left [D016277]; Global Longitudinal Strain [D016277\*]; Heart Failure [D006333].

**Competing interests.** The authors declare no competing interests.

**Funding.** This research received no external funding.

**Compliance with ethical principles.** The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

**Cite as:** Cherenova S.G., Rubanenko O.A., Rubanenko A.O., Lomaia E.G., Turkina A.G., Davydkin I.L. Development of cardiovascular toxicity in patients with chronic myeloid leukemia treated with the second-generation tyrosine kinase inhibitor bozutinib. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(5):149-156. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.5.CLIN.13>

### **Введение**

Согласно литературным данным, онкология является одной из главных социальных, медицинских и экономических проблем XXI века. [1]. Одной из причин неуклонного роста онкологических заболеваний является применение методов диагностики, позволяющих определить наличие заболевания на ранней стадии. [2]. Применение же современных способов лечения, таких как таргетные препараты, помимо увеличения выживаемости пациентов, коррелирует с развитием нежелательных явлений. [3]. К наиболее серьезным осложнениям противоопухолевой терапии можно отнести развитие нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, негативно влияющих как на прогноз заболевания, так и на качество жизни. [4].

Хронический миелоидный лейкоз составляет 0,5 % от всех новых случаев лейкозов в мире. Согласно данным отечественных и зарубежных исследователей, благодаря применению ингибито-

ров тирозинкиназ у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом, за последнее 10-летие отмечается существенное увеличение продолжительности жизни – до 90% на 2024 год. [5]. Но, несмотря на этот, казалось бы, успех доказанным фактом является влияние ингибиторов тирозинкиназ на формирование нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Накопленные данные свидетельствуют о том, что возникновение сердечно-сосудистых осложнений обусловлено сочетанием имеющихся факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов и побочных эффектов, связанных с применением ингибиторов тирозинкиназ. [6]. Учитывая имеющуюся информацию, стоит отметить, что раннее выявление осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом, находящихся в процессе терапии ингибиторами тирозинкиназ на сегодняшний день остается актуальной проблемой, в связи с чем необходимым является и

своевременное назначение кардиопротективной терапии [7].

Под термином кардиоваскулярная токсичность, в настоящее время, понимают факт снижения фракции выброса левого желудочка более, чем на 10% от исходного уровня, что является проявлением снижения сократительной функции миокарда [8]. При этом ранние проявления кардиотоксичности не демонстрировали снижение ФВ ЛЖ, а выявление же значительного понижения данного параметра отображало уже позднюю стадию развития патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, когда уже произошло истощение компенсаторных механизмов миокарда [9]. В этой связи, в настоящее время, для раннего выявления формирования кардиоваскулярной токсичности используется дополнительная ультразвуковая методика - "speckle tracking", позволяющая проводить оценку сократительной функции миокарда в продольном, радиальном и циркулярном пространственных направлениях [10]. Ряд исследований показал, что GLS (global longitudinal strain) левого желудочка является ранним и независимым предиктором кардиотоксичности [11].

**Цель исследования:** проанализировать показатели, влияющие на развитие кардиотоксичности у пациентов с хроническим миелолейкозом, находящихся в процессе терапии бозутинибом в суточной дозировке 500мг.

### Материал и методы

Для формирования группы участников в данное исследование было изучено 218 историй болезней пациентов с диагнозом хронический миелолейкоз, хроническая фаза, перед переходом на вторую линию терапии ИТК на базах ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ (г. Самара), ФГБУ «НМИЦ Гематологии» Минздрава РФ (г. Москва) и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург). Диагноз хронический миелолейкоз был подтвержден наличием рх-хромосомы и гена BCR-ABL. Затем, в период с февраля 2022 по май 2023 года, из 218 человек в исследование было включено 47 пациентов, с назначенной терапией ИТК бозутинибом в суточной дозировке 500 мг. Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации, протокол одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Анализ и интерпретация полученных данных проводились на базе ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

К критериям включения в исследование относились: больные с подтвержденным диагнозом хронический миелолейкоз, хроническая фаза, в возрасте от 40 до 60 лет до перевода на вторую линию терапии ингибитором тирозинкиназы II поколения бозутинибом в суточной дозе 500мг, а также наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Обследование всех пациентов проводилось на четырех визитах - до начала терапии, через 3, 6 и 12 месяцев терапии ИТК бозутинибом. Помимо анализа клинико-демографических данных, всем пациентам проводилась оценка параметров липидного спектра, данных эхокардиографического исследования, включающих показатели трансторакальной эхокардиографии с определением глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS), также учитывалось наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Статистическая обработка полученных значений проводилась с помощью программного пакета SPSS Statistics 25 PS for Windows 11 (IBM, USA). Соответствие нормальному закону проверяли с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилиефорса. Из-за несоответствия закону нормального распределения количественные показатели описывали медианой (Me), 25 процентилем (Q1) и 75 процентилем (Q3). Для определения статистических различий для нескольких связанных групп применяли критерий Фридмана.

Категориальные данные описаны абсолютными величинами с указанием доли. Для определения различий качественных признаков использовали разные методы, в зависимости от количества наблюдений: при количестве 10 и более использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона; 5 до 9 - использовали поправку Йетса на непрерывность; при количестве наблюдений в любой из ячеек менее 5 применяли точечный тест Фишера.

Для проведения анализа корреляционной взаимосвязи показателей липидного профиля и микроциркуляции рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена ( $r_{xy}$ ). Оценка силы связи определялась по шкале Чеддока.

Критическое значение уровня значимости ( $p$ ) принимали с учётом метода применяемой статистики  $p<0,05$ .

### Результаты

Пациенты, включенные в исследование, были сопоставимы по клинико-демографическим данным. Исследуемую группу составили 47 человек, из них (мужчин 30 (63,8%) / женщин 17 (36,2%)), медиана возраста 49,0 (46,5;53,0), медиана роста 170,0 (166,0;175,0) см, медиана веса 70,0 (68,0;75,0) кг,

медиана индекса массы тела (ИМТ) 24,5 (23,7;25,2) кг/м<sup>2</sup>, положительный статус курения 5 (10,6%) пациентов.

При оценке сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы у 6 (12,8%) из 12 (25,5%) пациентов на момент включения в исследование к 12 месяцу зарегистрированы высокие цифры артериального давления, что явилось показанием к проведению дообследования - суточного мониторирования артериального давления. Интерпретация результатов позволила выявить прогрессию артериальной гипертензии до 2 степени. Также к 12 месяцу наблюдения на терапии бозутинибом у 1(2,13%) человека зарегистрировано развитие артериальной гипертензии 1 степени, также подтвержденное данными суточного мониторирования артериального давления, и у 2 (4,25%) пациентов - стабильной стенокардии напряжения I ФК, выставленного согласно данным опросника Роуза и результатам проведенной стресс-эхокардиографии и ХСН I ФК (NYHA). Подробная характеристика сопутствующей сердечно-сосудистой патологии исследуемой группы пациентов приведена в таблице 1.

При оценке липидного профиля исследуемой группы пациентов статистически значимое увеличение уровня общего холестерина было зарегистрировано к 12 месяцу наблюдения (4,9 (4,36;5,31) до терапии против 4,91 (4,2;5,46) ммоль/л,  $p<0,001$ ) и уровня липопротеидов низкой плотности к 6 месяцу терапии (2,31 (1,76;3,04) до терапии против 2,3

**Таблица 1.** Характеристика исследуемой группы пациентов  
**Table 1.** Characteristics of the study group of patients

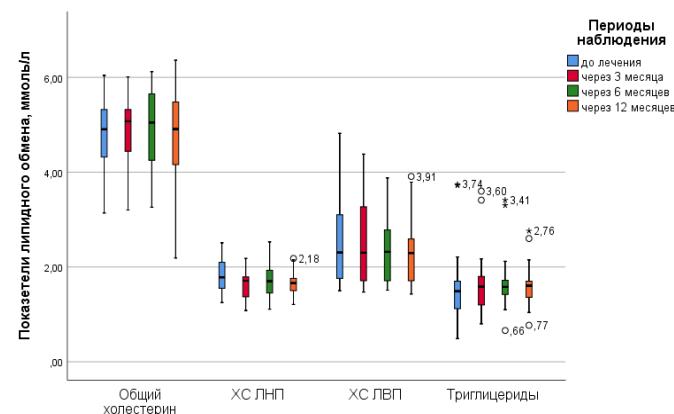
Признак	Исследуемые пациенты (n=47)	p-значение
<b>АГ</b>		
До терапии	1 степени - 12 (25,5%)	0,001
Через 3 месяца	1 степени - 12 (25,5%)	
Через 6 месяцев	1 степени - 12 (25,5%)	
Через 12 месяцев	1 степени - 7 (14,9%) 2 степени - 6 (12,8%)	Для АГ 1 степени: $p=0,009$ между визитами до терапии, через 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев, Для АГ 2 степени: $p=0,003$ между визитами до терапии, через 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев
<b>ИБС. ССН I ф.кл.</b>		
До терапии	0 (0,00%)	
Через 3 месяца	0 (0,00%)	
Через 6 месяцев	0 (0,00%)	
Через 12 месяцев	2 (4,25%)	0,112
<b>ХСН I ф.кл. (NYHA)</b>		
До терапии	0 (0,00%)	
Через 3 месяца	0 (0,00%)	
Через 6 месяцев	0 (0,00%)	
Через 12 месяцев	2 (4,25%)	0,112

**Примечание:** p-значение – значимость отличий в показателях между исследуемыми пациентами в контрольных точках.

**Сокращения:** ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ССН – стабильная стенокардия напряжения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

(1,72;2,58),  $p=0,003$ ), в то же время значения вышеуказанных параметров находились в пределах референтных. Анализ остальных показателей липидного профиля статистически значимых различий не выявил. Динамика показателей липидного обмена подробно представлены на рисунке 1.

Для оценки вероятности развития кардиотоксичности всем пациентам исследуемой группы проводилась трансторакальная эхокардиография с определением структурного состояния, систолической функции и глобальной продольной деформации левого желудочка. Полученные данные представлены в таблице 2.



**Рисунок 1.** Динамика показателей липидного обмена  
**Figure 1.** Dynamics of lipid metabolism indicators

**Таблица 2.** Показатели эхокардиографии исследуемой группы пациентов  
**Table 2.** Echocardiography results of the study group of patients

Признак	Исследуемые пациенты (n=47)	р-значение
<b>КДР, мм/ EDD, мм</b>		
До терапии	50,0 (46,0;51,0)	
Через 3 месяца	51,5 (48,0;54,0)	
Через 6 месяцев	52,0 (48,25;54,75)	<0,001
Через 12 месяцев	53,0 (49,0;54,0)	
<b>KCP, мм/ ESD, мм</b>		
До терапии	31,5 (30,0;34,0)	
Через 3 месяца	32,5 (31,0;35,0)	
Через 6 месяцев	33,0 (31,25;35,0)	<0,001
Через 12 месяцев	33,5 (32,0;36,0)	
<b>КДО, мл/ EDV, мл</b>		
До терапии	111,0 (97,0;127,75)	
Через 3 месяца	114,5 (99,0;129,0)	
Через 6 месяцев	116,5 (99,25;129,0)	<0,001
Через 12 месяцев	116,5 (98,75;130,0)	
<b>KCO, мл/ ESV, мл</b>		
До терапии	57,0 (51,0;59,0)	
Через 3 месяца	57,5 (51,0;60,75)	
Через 6 месяцев	59,0 (52,0;60,75)	<0,001
Через 12 месяцев	58,0 (53,0;61,75)	
<b>ФВ ЛЖ по Симпсону, %/ LVEF, %</b>		
До терапии	60,0 (59,0;62,0)	
Через 3 месяца	60,0 (58,0;61,0)	
Через 6 месяцев	59,5 (58,0;61,0)	<0,001
Через 12 месяцев	59,0 (57,25;60,0)	
<b>ЭхоКГ GLS LV, %/ GLSLV, %</b>		
До терапии	21,5(18,6;21,6)	
Через 3 месяца	21,7(18,7;21,9)	
Через 6 месяцев	20,6(18,7;21,1)	<0,001
Через 12 месяцев	14,5(14,2;14,7)	

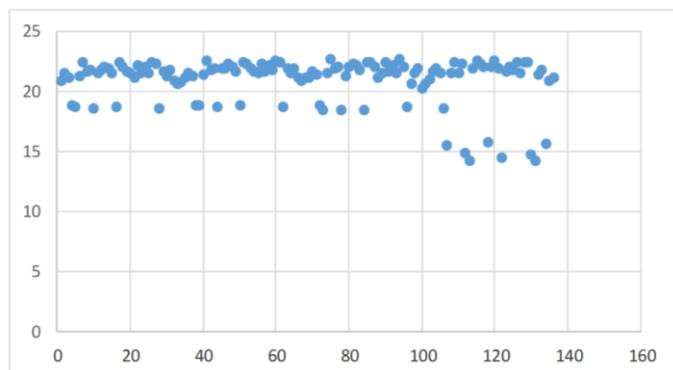
**Примечание:** р-значение – значимость отличий в показателях между исследуемыми пациентами в контрольных точках.

**Сокращения:** КДР – конечно-диастолический размер, КСР - конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-диастолический объем, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, GLS LV – глобальная продольная деформация левого желудочка.

Анализируя полученные эхокардиографические параметры исследуемой группы пациентов, следует отметить статистически значимые увеличения ( $p<0,001$ ) конечно-диастолического и конечно-систолического размера, а также конечно-систолического и конечно-диастолического объема левого желудочка к 12 месяцу наблюдения. Также отмечается достоверное снижение фракции выброса левого желудочка. Также к 12 месяцу у части 5/47 (10,64%) пациентов в процессе терапии бозутинибом отмечается снижение показателей глобальной продольной деформации левого желудочка, что следует расценивать как формирование кардиоваскулярной токсичности. Динамика показателя GLS в ходе наблюдения за пациентами исследуемой группы графически представлена на рисунке 2.

При проведении корреляционного анализа показателей липидного спектра и параметров эхокардиографического исследования, в том числе данных продольной деформации левого желудочка было через 3 месяца не выявлено статистически значимых изменений. Через 6 месяцев продемонстрирована умеренная связь обратной силы между

GLS и ОХ ( $r_{xy}=-0,497$ ,  $p=0,003$ ), умеренная связь прямой силы между ИММЛЖ и ОХ ( $r_{xy}=0,358$ ,  $p=0,038$ ). Через 12 месяцев выявлена заметная связь обратной силы между GLS и ОХ ( $r_{xy}=-0,596$ ,  $p<0,001$ ), умеренная связь обратной силы GLS и ХС ЛНП ( $r_{xy}=-0,464$ ,  $p=0,006$ ), умеренная прямая связь между ИММЛЖ и ОХ ( $r_{xy}=0,329$ ,  $p=0,057$ ), умеренная прямая связь между ИММЛЖ и ОХ ( $r_{xy}=0,353$ ,  $p=0,041$ ).



**Рисунок 2.** Динамика GLS в ходе наблюдения  
**Figure 2.** GLS dynamics during observation

## Обсуждение

Анализ полученных результатов нашего исследования выявил факт прогрессии сопутствующих заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы. К 12 месяцу терапии исследуемым препаратом зарегистрировано развитие стабильной стенокардии напряжения I ФК и ХСН I ФК (NYHA) у 2 (4,25%) пациентов, а также артериальная гипертензия 1 степени у 1 (2,13%) и 2 степени у 6 (12,8%) из 12 (25,5%) пациентов. При обработке результатов показателей липидного профиля выявлено статистически значимое увеличение уровня общего холестерина к 12 месяцу, а также липопротеидов низкой плотности к 6 месяцу терапии бозутинибом. Показатели оставались в пределах референтных значений. Основываясь на полученных данных, следует говорить о необходимости продолжения наблюдения за целевой группой пациентов, как до смены линии терапии, так и в процессе лечения ИТК, проводя при необходимости своевременную кардиопротективную терапию.

Согласно литературным данным, снижение фракции выброса ЛЖ более, чем на 10% от исходной величины, а также снижение продольной глобальной дисфункции левого желудочка, более чем на 15% от ее величины до химиотерапии, следует расценивать как проявление субклинической дисфункции миокарда [12]. Доказано также, что фракция выброса ЛЖ снижается на поздних сроках химиотерапии, в то время как снижение GLS следует рассматривать в качестве независимого предиктора формирования кардиотоксичности [13]. Анализируя полученные параметры проведенного нами исследования необходимо подчеркнуть, что у 5/47 (10,64%) пациентов с хроническим миелолейкозом в процессе терапии ИТК II линии бозутинибом зафиксировано достоверное снижение глобальной продольной деформации левого желудочка. Выявленные изменения следует расценивать как проявление формирования кардиоваскулярной токсич-

ности к 12 месяцу терапии ИТК у целевой группы пациентов, что согласуется с литературными данными [14].

Проведение корреляционного анализа выявило статистически значимую корреляцию между глобальной продольной деформацией ЛЖ и ИММЛЖ с показателями липидного спектра, что свидетельствует о структурных изменениях сердца при нарастании уровня ОХ и ХС ЛНП.

Учитывая проявления формирования кардиотоксичности в процессе терапии II линии терапии ИТК бозутинибом у части пациентов, следует более тщательно подходить к обследованию пациентов с хроническим миелолейкозом, как при смене препарата, так и в процессе длительного лечения. При выявлении субклинической дисфункции миокарда, следует проводить своевременную кардиопротективную терапию под контролем профильных специалистов.

## Заключение

Проанализировав совокупность полученных показателей, отражающий развитие кардиоваскулярной токсичности у пациентов с хроническим миелолейкозом, до начала и в процессе терапии ИТК бозутинибом в суточной дозе 500 мг на протяжении 12 месяцев, следует отметить факт формирования кардиотоксичности у части 5/47 (10,64%) пациентов, что подтверждается снижением уровня глобальной продольной деформации левого желудочка, а также совокупностью развития сопутствующих нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и показателями липидного профиля. Для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и декомпенсации уже имеющихся, необходимо тщательно проработать алгоритм обследования пациентов на различных этапах применения исследуемого препарата и схемы своевременной кардиопротективной терапии.

## Литература [References]

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229-263. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Al-Amer OM, Khubrani Y. Cytogenetics and the Revolution of Optical Genome Mapping in the Diagnosis of Diseases. *Discov Med.* 2024 Sep;36(188):1780-1788. PMID: 39327241. <https://doi.org/10.24976/Discov.Med.202436188.164>
- Семенкин А.А., Сапроненко В.С., Логинова Е.Н., Надей Е.В. Таргетная терапия в онкологии. ЭиКГ. 2022;9(205). Semenkin A.A., Sapronenko V.S., Loginova E.N., Nadey E.V. Targeted therapy in oncology. EiKG. 2022;9(205). (In Russ.)
- Казанцева М.Л., Ощепкова Е.В., Сайдова М.А., Авалиян А.А., Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые осложнения после противоопухолевой терапии у онкологических больных в отдаленные сроки (>1 года). ЕКЖ. 2019;3. Kazantseva M.L., Oschepkova E.V., Saidova M.A., Avalyan A.A., Chasova I.E. Cardiovascular complications after antitumor therapy in cancer patients in the long term (>1 year). ECJ. 2019;3. (In Russ.)
- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol.* 2024 Nov;99(11):2191-2212. Epub 2024 Aug 2. PMID: 39093014. <https://doi.org/10.1002/ajh.27443>
- Nodzon L, Fadol A, Tinsley S. Cardiovascular Adverse Events and Mitigation Strategies for Chronic Myeloid Leukemia Patients Receiving Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *J Adv Pract Oncol.* 2022 Mar;13(2):127-142. Epub 2022 Mar 25. PMID: 35369400; PMCID: PMC8955565. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2022.13.2.4>

7 Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):110-114. PMID: 29222244; PMCID: PMC6142546. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.110>

8 Lyon A, Dent S, Stanway S, 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. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1945-60. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1920>

9 Vasyuk YuA, Yushchuk EN, Nesvetov VV. Cardioncology: a new challenge of our time. *Cardiovascular complications of antitumor treatment*. M.: Klinmedconsulting; 2019. p.100. (In Russ.) Васюк Ю. А., Юшук Е. Н., Несветов В. В. Кардионкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения. М.: Клинимедконсалтинг; 2019. с. 100.

10 Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., et al. Consensus opinion of Russian experts on the prevention, diagnosis, and treatment of cardiovascular toxicity of antitumor therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4703>

11 Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, Boriani G, Cardinale D, Cordoba R, Cosyns B, Cutter DJ, de Azambuja E, de Boer RA, Dent SF, Farmakis D, Gevaert SA, Gorog DA, Herrmann J, Lenihan D, Moslehi J, Moura B, Salinger SS, Stephens R, Suter TM, Szmit S, Tamargo J, Thavendiranathan P, Tocchetti CG, van der Meer P, van der Pal HJH; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022 Sep 10;23(10):e333-e465. <https://doi.org/10.1093/eihci/jeac106>. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023 May 31;24(6):e98. <https://doi.org/10.1093/eihci/jead080>. PMID: 36017575

12 Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhães A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014 Sep;27(9):911-39. PMID: 25172399. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.012>

13 Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, Thavendiranathan P. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2019 Oct 1;4(10):1007-1018. PMID: 31433450; PMCID: PMC6705141. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2952>.

14 Давыдкин И. Л., Наумова К. В., Осадчук А. М., Золотовская И. А., Данилова О. Е., Степанова Т. Ю., Терешина О. В., Лимарева Л. В., Шпигель А. С., Кузьмина Т.П. Кардиоваскулярная токсичность ингибиторов тирозинкиназы у пациентов с хроническим миелолейкозом. *Клиническая онкогематология*. 2018;4. Davydkin I. L., Naumova K. V., Osadchuk A. M., Zolotovskaya I. A., Danilova O. E., Stepanova T. Yu., Tereshina O. V., Limareva L. V., Shpigel A. S., Kuzmina T. P. Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Clinical oncohematology*. 2018;4. (In Russ.)

#### Авторская справка

##### Черенова Сабина Геннадьевна

Очный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, Самарский государственный медицинский университет.

ORCID 0000-0002-6179-038X

Вклад автора: разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания.

##### Рубаненко Олеся Анатольевна

Д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, Самарский государственный медицинский университет.

ORCID 0000-0001-9351-6177; o.a.rubanenko@samsmu.ru

Вклад автора: разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания.

##### Рубаненко Анатолий Олегович

Канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, Самарский государственный медицинский университет.

ORCID 0000-0002-3996-4689

Вклад автора: разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных.

##### Ломаина Елза Галактионовна

Канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела клинической онкогематологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова.

ORCID 0000-0003-3290-7961

Вклад автора: проверка критически важного интеллектуального содержания.

#### Author's reference

##### Sabina G. Cherenova

Postgraduate student of the Department of Hospital Therapy with Courses of Hematology and Transfusion, Samara State Medical University.

ORCID 0000-0002-6179-038X

Author's contribution: concept and design development, data analysis and interpretation, manuscript substantiation or verification of critical intellectual content.

##### Olesya A. Rubanenko

Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with Courses in Hematology and Transfusion, Samara State Medical University.

ORCID 0000-0001-9351-6177; o.a.rubanenko@samsmu.ru

Author's contribution: concept and design development, data analysis and interpretation, manuscript substantiation or verification of critical intellectual content.

##### Anatoliy O. Rubanenko

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propedeutic Therapy with a Course in Cardiology, Samara State Medical University.

ORCID 0000-0002-3996-4689

Author's contribution: concept and design development, data analysis and interpretation.

##### Elza G. Lomaia

Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher at the Department of Clinical Oncohematology of the Almazov National Research Medical Center

ORCID 0000-0003-3290-7961

Author's contribution: verification of critical intellectual content.

**Туркина Анна Григорьевна**

Д-р мед. наук, профессор, заведующий клинико-диагностическим отделением гематологии миелопролиферативных заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии. ORCID 0000-0001-9947-2371

Вклад автора: проверка критически важного интеллектуального содержания.

**Давыдкин Игорь Леонидович**

Д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, Самарский государственный медицинский университет.

ORCID 0000-0003-0645-7645

Вклад автора: разработка концепции и дизайна, интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

**Anna G. Turkina**

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical and Diagnostic Department of Hematology and Myeloproliferative Diseases at the National Medical Research Center for Hematology.

ORCID 0000-0001-9947-2371

Author's contribution: verification of critical intellectual content.

**Igor' L. Davydkin**

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with Courses in Hematology and Transfusiology, Samara State Medical University.

ORCID 0000-0003-0645-7645

Author's contribution: concept and design development, data interpretation; manuscript substantiation or verification of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication.