

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

**№ 4(36)
2025 г.**

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в

Перечень научных изданий
Республики Беларусь
для опубликования
диссертационных исследований
по медицинской
и биологической
отраслям науки
(31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 19.11.25
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 100 экз.
Усл. печ. л. 14,5. Уч.-изд. л. 9,2.
Зак. 295.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в
КУП «Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., профессор)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор),
В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздалкин (к.т.н.,
доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор),
А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веялкин (к.б.н., доцент),
Н.Н. Веялкина (к.б.н., отв. секретарь), А.В. Воропаева (к.б.н.,
доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., до-
цент), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (д.м.н., доцент),
С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н.,
доцент), А.Н. Лызиков (д.м.н., профессор), А.В. Макарчик
(к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура
(д.м.н., профессор, зам. гл. редактора), Я.Л. Навменова (к.м.н.,
доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин
(к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная
(к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская
(к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н.,
доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н.,
профессор), Р.М. Тахауов (д.м.н., профессор), Н.И. Шевченко
(к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова
(д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н.,
профессор, Санкт-Петербург), Е.Л. Богдан (Минск),
Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва),
А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов
(д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск),
К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов
(д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н.,
профессор, Минск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск),
В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.Л. Усс
(д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (д.м.н., профессор,
Минск), Р.А. Часнотьев (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Корректор

Н.Н. Юрченко

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2025

№ 4(36)
2025

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи**А.В. Жарикова, О.А. Кривошой**

Клинические аспекты тактики ведения мигрени при беременности и в период лактации (обзор)

5

Л.В. Жерко, М.В. Белевцев

Иммунная реконституция после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: современное состояние проблемы

16

Л.А. Ткаченко, А.М. Пристром, В.М. Мицура, Ю.В. Толкачёва

Факторы сердечно-сосудистого риска при хроническом лимфоцитарном лейкозе, возможности ранней диагностики и профилактики

22

Е.А. Ходасевич, В.Л. Красильникова

Факоэмультсификация в лечении пациентов с глаукомой

30

Медико-биологические проблемы**Л.А. Анисько**

Совершенствование преаналитического этапа лабораторной диагностики COVID-19: оценка биоматериалов и инновационных материалов зондов

38

А.Е. Силин, С.Л. Зыблев, В.Н. Мартинков, Б.О. Кабешев

Генетические полиморфизмы ABCB1 C3435T, CYP3A4*1G и CYP3A5*3 в группе реципиентов почечного трансплантата и общей популяции

43

А.М. Шестюк, А.С. Карпицкий, Р.П. Лавринюк
Условия и механизмы микробной контаминации донорских органов и тканей

53

Клиническая медицина**А.Н. Демиденко, Н.Н. Климкович, И.П. Ромашевская, С.А. Ходулева, Е.Ф. Мицуря, Е.В. Борисова**

Токсические осложнения химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL-MB-2008

Reviews and problem articles**A.V. Zharikova, O.A. Krivoshey**

Clinical aspects of migraine management tactics during pregnancy and lactation (review)

L.V. Zherko, M.V. Belevtsev

Immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation: current state of the problem

L.A. Tkachenko, A.M. Pristrom, V.M. Mitsura, Yu.V. Tolkacheva

Cardiovascular Risk Factors in Chronic Lymphocytic Leukemia: Early Diagnosis and Prevention Options

22

E.A. Khodasevich, V.L. Krasilnikova

Phacoemulsification in the treatment of glaucoma patients

Medical-biological problems**L.A. Anisko**

Improving the preanalytical stage of COVID-19 laboratory diagnosis: evaluation of biomaterials and innovative swab materials

A.E. Siliin, S.L. Zyblev, V.N. Martinkov, B.O. Kabeshev

Genetic polymorphisms ABCB1 C3435T, CYP3A4*1G and CYP3A5*3 in a group of kidney transplant recipients and the general population

A.M. Shestiuk, A.S. Karpitski, R.P. Lavrinuk
Conditions and mechanisms of microbial contamination of donor organs and tissues***Clinical medicine*****A. Demidenko, N. Klimkovich, I. Romashewska, S. Khoduleva, E. Mitsura, E. Borisova**

Toxic complications of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children according to the ALL-MB-2008 protocol

59

Ж.М. Козич, Т.В. Руденкова, Н.Н. Климкович, В.Н. Мартинков, Ж.Н. Пугачева, О.С. Былицкая	Zh.M. Kozich, T.V. Rudenkova, N.N. Klimkovich, V.N. Martinkov, J. Pugacheva, O.S. Bilizkay
Клиническое значение мутаций в генах NRAS, KRAS, BRAF у пациентов с множественной миеломой	Clinical significance of mutations in the NRAS, KRAS, and BRAF genes in patients with multiple myeloma
65	
П.С. Лапанов, Е.В. Лемешко	P.S. Lapanov, Y.V. Lemeshko
Особенности реакции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на эмоциональное возбуждение у пациентов с артериальной гипертензией	Features of the reaction of the renin-angiotensin-aldosterone system to emotional excitement in patients with arterial hypertension
72	
О.П. Логинова, Е.Л. Гасич, Н.И. Шевченко, А.В. Воропаева, Ж.Н. Медведева, Э.А. Домонова	V.P. Lohinava, E.L. Gasich, N.I. Shevchenko, A.V. Voropaeva, Zh.N. Miadzvedzeva, E.A. Domonova
Характеристика распространённости вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска и его генотипов у женщин г. Гомеля и Гомельского района	Characteristics of the prevalence of high-risk human papilloma virus and its genotypes in women of the Gomel city /Gomel district
80	
В.Н. Мартинков, Д.К. Новик, А.Е. Силин, О.В. Мурычева, Д.А. Близин, Ю.И. Ярец, И.Б. Трапашко, К.В. Бронская	V.N. Martinkov, D.K. Novik, A.E. Silin, O.V. Murychava, D.A. Blizin, Yu.I. Yarets, Y.B. Tropashko, K.V. Bronskaya
Факторы риска тромботических осложнений у пациентов с истинной полицитемией	Risk factors for thrombotic complications in patients with Polycythemia Vera
87	
А.В. Рожко, В.А. Рожко, И.Г. Савастеева, Ю.С. Кандера	A.V. Rozhko, V.A. Rozhko, I.G. Savasteeva, Yu.S. Kandera
Риски развития сахарного диабета 2 типа как компоненты сердечно-сосудистого риска у женщин трудоспособного возраста	Risks of developing diabetes mellitus type 2 as components of cardiovascular risk in women of working age
96	

Обмен опытом

Е.С. Тихонова, Т.Е. Гавриленко, Е.В. Родина
Случай селективного дефицита иммуноглобулина А, ассоциированного с болезнью Крона
103
Л.А. Ткаченко, Д.И. Гавриленко, Н.И. Корженевская, В.М. Мицуря, А.В. Жарикова
Опыт применения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда для диагностики ишемической болезни сердца
109

Experience exchange

E.S. Tikhonova, T.E. Gavrilenko, E.V. Rodina
A case of selective immunoglobulin A deficiency associated with Crohn's disease
103
L.A. Tkachenko, D.I. Gavrilenko, N.I. Korzhelevskaya, V.M. Mitsura, A.V. Zharikova
Experience of using single-photon emission computed tomography of the myocardium for diagnostics of ischemic heart disease

ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЦИТАРНОМ ЛЕЙКОЗЕ, ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ

¹ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь;

²ГУ «РНПЦ «Кардиология», г. Минск, Беларусь

В обзоре представлены современные сведения о факторах сердечно-сосудистых рисков и течения болезней системы кровообращения (БСК) на фоне хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ). Рассмотрены вопросы коморбидности у пациентов с ХЛЛ, общие для ХЛЛ и БСК патогенетические механизмы — процессы хронического воспаления, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, в том числе опосредованные вирусными агентами. Необходимость назначения противоопухолевого лечения сопряжена с риском развития сердечно-сосудистых осложнений (кардиотоксичности). Приведены актуальные подходы к раннему выявлению и профилактике кардиотоксичности при ХЛЛ, которые в перспективе позволят изменить подходы в стратификации сердечно-сосудистых рисков у пациентов с ХЛЛ, выработать алгоритм динамического наблюдения и своевременной кардиопротекции, в том числе при субклинических изменениях функции миокарда, препятствуя прогрессированию заболевания. Командное междисциплинарное взаимодействие врача-кардиолога и онкогематолога позволит снизить риски сердечно-сосудистых осложнений для пациентов с ХЛЛ и улучшить прогноз для их жизни.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, кардиотоксичность, сердечно-сосудистые риски, кардиоонкология, профилактика

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и злокачественные новообразования являются основными причинами смерти в развитых странах, при этом в большинстве стран первенствуют болезни системы кровообращения, а в тринадцати развитых странах Европы в последние годы онкология превалирует в структуре причин смерти, опережая заболевания сердца и сосудов [1]. В настоящее время одной из основных причин смертности среди выживших после онкологических заболеваний является сердечно-сосудистая патология. Клинические ситуации, при которых поражение сердца связано с негативным влиянием онкологического процесса, например, нарушение диастолы при некоторых лейкозах за счёт инфильтрации клеток крови в миокард, инициации некроза и фиброза,

аритмий, формирования внутрисердечных тромбов, тромбоэмболии лёгочной артерии, требуют пересмотра взглядов на стратификацию сердечно-сосудистых рисков и профилактику развития сердечно-сосудистых осложнений с учётом однозначно взаимосвязанных опухолевых процессов и болезней сердца. Комплексные превентивные мероприятия по снижению сердечно-сосудистых рисков у пациентов с онкологическими заболеваниями позволят улучшить качество жизни пациентов за счёт сокращения обеих основных причин смерти [2].

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) — это В-клеточная опухоль из малых В-лимфоцитов. ХЛЛ — самый частый вид лейкоза у взрослых. В европейских странах заболеваемость составляет 5 случаев на 100 тыс. человек в год и увеличивается с возрастом. У лиц старше 70 лет она составляет более 20 случаев на 100

тыс. человек в год. Медиана возраста на момент установления диагноза в европейских странах — 69 лет [3]. В Российской Федерации первичная заболеваемость составляет 3,7 тыс. случаев лейкозов у взрослого населения в год, а медиана возраста на момент установления диагноза составляет 62 года [4]. В Республике Беларусь — 4,8 на 100 000 в год [5]. Примерно в 10% случаев диагноз ХЛЛ устанавливают у пациентов в возрасте моложе 45 лет, чаще заболевание диагностируют у мужчин, чем у женщин (1,9:1) [6]. Примерно у 70–80% пациентов с ХЛЛ на момент постановки диагноза симптомы отсутствуют, а трети из них никогда не потребуется лечение ХЛЛ [7].

Целью настоящего обзора является определение факторов сердечно-сосудистого риска при хроническом лимфоцитарном лейкозе, в том числе на фоне противоопухолевой терапии, оценка возможностей ранней диагностики и профилактики с учётом общих патогенетических механизмов сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических пациентов, в том числе с гемобластозами, в последние годы стали актуальной проблемой, что определило формирование особого направления — кардиоонкологии. Новые методы в лечении онкологических заболеваний способствовали не только увеличению продолжительности жизни пациентов, но и росту числа сердечно-сосудистых осложнений, вызванных противоопухолевой терапией. Основная задача кардиоонкологии — профилактика, раннее выявление и лечение кардиотоксичности, вызванной химиотерапией, лучевой терапией и другими методами лечения рака. Кардиотоксичность может проявляться в различных формах, включая развитие сердечной недостаточности (СН), аритмий, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и тромбоэмбологических осложнений [1, 2, 8].

Как наличие самой опухоли, так и противоопухолевая терапия могут вызывать развитие и прогрессирование ССЗ. Этому способствует наличие факторов сердеч-

но-сосудистого риска, наличие провоспалительного и гиперкоагуляционного состояний [2]. В литературе описаны случаи повреждения миокарда лейкозной инфильтрацией при ХЛЛ, при этом большинство пациентов с ХЛЛ с инфильтрацией сердца не имели клинических симптомов и установленного диагноза, лейкозная инфильтрация была обнаружена при гистологическом исследовании (от 20 до 64% случаев) [9].

Патогенетические механизмы, обющие для ХЛЛ и ССЗ

Поскольку ХЛЛ поражает преимущественно пожилых людей, у них, учитывая повышенный исходный риск сердечно-сосудистых заболеваний, кардиоваскулярные осложнения, возникающие во время лечения, обычно являются многофакторными. Развитие ССЗ и рака, соответственно, может иметь общие предрасполагающие факторы риска (курение, возраст, ожирение, гиперлипидемия) [8].

Имеются доказательства, что системная воспалительная реакция является патофизиологическим механизмом, общим для онкологических заболеваний и ССЗ, причём процессы канцерогенеза и атеросклероза могут быть сопряжены между собой. Атеросклероз сопровождается воспалением стенки артерий с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкин-8 (IL-8), ФНО-альфа и интерферон-гамма), что способствует развитию воспаления на системном уровне [2, 10].

Считается, что более 25% всех видов онкологических заболеваний вызваны прогрессированием хронического системного воспаления [11]. Было показано, что повышенные провоспалительные цитокины, включая высокочувствительный С-реактивный белок, IL-6 и IL-1, являются фактором риска развития и прогрессирования процессов атерогенеза [12]. Хроническое воспаление увеличивает риск прогрессирования как неопластического процесса, так и ССЗ.

Были исследованы 11 биомаркеров воспаления и ССЗ у 139 нелеченых пациентов с ХЛЛ и установлено, что уровни

галектина-3, GDF15, MMP9, миостатина, sTNFr1, sTNFr2 и sVEGFR2 были выше у пациентов с ХЛЛ, чем в контрольной группе [13]. Среди них подчёркивается прогностическое значение маркеров эндотелиальной дисфункции — эндотелина-1 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и возможность их использования в качестве ранних маркеров прогрессирования заболевания [13, 14]. В основе эндотелиальной дисфункции важную роль играет механизм окислительного стресса, а процессы токсичности в отношении кардиомиоцитов и в отношении эндотелия сосудов схожи [10]. Процессы окислительного стресса и канцерогенеза также тесно взаимосвязаны. Активные формы кислорода ассоциированы с повышенным риском развития неопластического синдрома из-за повреждения ДНК и генетической дестабилизации. Они также могут модулировать экспрессию онкогенов и генов-супрессоров опухолевых клеток [15].

Определённую роль в поддержании системного воспаления могут играть и вирусные инфекции, повреждающие сосудистую стенку. Так, имеются доказательства, что герпесвирусы, особенно герпесвирус 6 типа (HHV-6), вирус Эпштейна — Барр (EBV) и цитомегаловирус (CMV) могут заражать эндотелиальные клетки, вызывая эндотелиальную дисфункцию, которая в свою очередь может привести к сосудистому спазму и увеличению коагуляции. Даже во время латенции вирусы поддерживают воспаление сосудистой стенки, причём HHV-6 связан с большим эндотелиальным повреждением, чем CMV [16]. Сердечная дисфункция связана с сохранением ДНК HHV-6 при биопсии эндомиокарда [17].

Инфекция лимфатических узлов вирусом простого герпеса при гистологическом исследовании может быть ошибочно принята за синдром Рихтера, представляющий собой специфическую метаморфозу ХЛЛ в высокоаггрессивный подтип лимфомы [18].

У пациентов с ХЛЛ может развиться амилоидная инфильтрация сердца, при которой отложения внутри сосудов вызыва-

ют коронарную окклюзию и острый коронарный синдром [9].

Коморбидность у пациентов с ХЛЛ

Учитывая высокую частоту выявляемости ХЛЛ в пожилом возрасте, важное прогностическое значение будет иметь уровень коморбидности на момент установления диагноза ХЛЛ. Коморбидная патология среди пациентов с ХЛЛ встречается с высокой частотой ещё на этапе постановки диагноза, причём более чем у 90% из них отмечается наличие коморбидности средней и тяжёлой степени выраженности. Наиболее часто встречающиеся заболевания представлены патологией сердечно-сосудистой и пищеварительной систем [19].

На основе анализа данных Российского регистра диагностики и лечения лимфопролиферативных заболеваний (n=1361) показано, что в России за последнее десятилетие увеличился возраст пациентов с впервые выявленным ХЛЛ на фоне увеличения продолжительности жизни, что приводит к изменению структуры коморбидности. Подчёркивается необходимость тщательного обследования пациентов с ХЛЛ терапевтами и кардиологами совместно с онкогематологами [20].

Исследователи из Испании изучали частоту выявления сопутствующей патологии при ХЛЛ в когорте из 400 человек. Показано, что в структуре коморбидных заболеваний лидировали сахарный диабет и ССЗ. Общая выживаемость заметно снижалась с увеличением индекса коморбидности Чарльсона, особенно у пациентов с тремя или более сопутствующими заболеваниями [21].

В целом, у пациентов с онкопатологией чаще встречается фибрилляция предсердий (ФП), чем у пациентов, не имеющих злокачественного новообразования (отношение шансов 1,19; 95% доверительный интервал 1,02–1,38). Показано, что общая распространённость ФП у онкологических пациентов составляет примерно 14,1 процента. В этой связи следует учитывать риски кровотечений, связанные с необходимостью применения антикоагулантной терапии у

этих пациентов [22]. В другом общенациональном популяционном исследовании также установлена высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний при ХЛЛ: около трети пациентов на момент постановки диагноза и начала лечения имеют коморбидные сердечно-сосудистые заболевания, а распространённость ФП составила 6,1% [3].

Кардиотоксичность противоопухолевой терапии ХЛЛ

Кардиотоксичность — термин, включающий в себя различные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) на фоне противоопухолевой терапии. Вероятность кардиотоксичности и связанных с ней летальных исходов увеличивается при наличии имеющейся сердечно-сосудистой патологии [10].

Для лечения ХЛЛ используются химиотерапевтические препараты и средства биологической терапии (таргетные препараты). В противоопухолевой терапии ХЛЛ нуждаются только пациенты с активным или симптомным заболеванием, в стадиях В или С по системе Binet [6].

Во многих странах первой линией терапии ХЛЛ для лечения относительно молодых пациентов при отсутствии тяжёлой соматической патологии является комбинированная терапия флударабином с циклофосфамидом и ритуксимабом (FCR). Существуют данные, подтверждающие возникновение кардиотоксичности в процессе терапии пациентов, страдающих ХЛЛ, однако механизм кардиотоксического действия препаратов, применяемых для лечения ХЛЛ, изучен недостаточно [5, 10].

Ритуксимаб — противоопухолевое средство на основе моноклональных антител мыши/человека, обладающих специфичностью к CD20 антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов. Среди побочных эффектов отмечается и кардиотоксичность, в основном, в виде нарушений ритма: мономорфная желудочковая тахикардия, суправентрикулярная тахикардия, экстрасистолия [23].

Циклофосфамид относится к группе алкилирующих цитостатических противоопухолевых лекарственных средств, действие которых зависит исключительно от дозы препарата. Проявления кардиотоксичности включают в себя обратимое снижение систолической функции миокарда, перикардиальные выпоты, миoperикардит и СН [24]. Циклофосфамид вызывает прямое повреждение эндотелия кровеносных сосудов с последующим повреждением миоцитов, интерстициальным кровоизлиянием, отёком и микротромбозом артерий [14].

Флударабин, хотя и не считается кардиотоксичным препаратом, может в редких случаях вызывать брадикардию [25].

Применение противоопухолевой терапии совместно с другим медикаментозным лечением увеличивает риск лекарственных взаимодействий, которые нужно учитывать при назначении и мониторинге лечения [26].

Поскольку онкологические пациенты имеют традиционные факторы риска ССЗ, которые наблюдаются в общей популяции, была предложена концепция скрытой кардиотоксичности, чтобы подчеркнуть, что сердечно-сосудистая токсичность препарата может проявляться, если этот конкретный препарат назначается пациентам с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [27].

В результате систематического обзора результатов клинических исследований установлено, что фибрилляция предсердий возникала наиболее часто, а самые высокие среднегодовые показатели заболеваемости наблюдались при применении ибрутиниба (диапазон: 19,9–80,8 случая на 1000 пациенто-лет). Риск сердечно-сосудистых заболеваний увеличивался с возрастом, исходный риск был аналогичен таковому у пациентов без ХЛЛ, а ибрутиниб представлял более высокий риск, чем химиотерапия [28].

Стратификация сердечно-сосудистого риска до начала противоопухолевой терапии имеет важное значение в формировании персонифицированного подхода в выборе стратегии лечения с учётом рисков и является важным аспектом для улучшения

прогноза пациента. Такие подходы позволяют своевременно принять меры для снижения кардиоваскулярных рисков, назначения кардиопротекторной терапии, а также обеспечения долгосрочного наблюдения [8].

Оценка проявлений кардиотоксичности

Согласно руководствам Европейского общества кардиологов (ESC), Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) с целью объективной стратификации сердечно-сосудистых рисков необходима оценка исходных параметров сердечно-сосудистой системы, в том числе субклинических изменений. Для этого рекомендуется проводить тщательную оценку исходных факторов риска ССЗ и измерение исходной функции сердца у пациентов, которым будет назначено потенциально кардиотоксичное лечение. Для пациентов с установленными факторами риска, включая признаки или симптомы субклинической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), рекомендована дальнейшая оценка риска с использованием биомаркеров (тропонины, натрийуретические пептиды) и оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в динамике [29].

Хотя рутинное использование сердечных биомаркеров у онкологических пациентов пока не проводится, многие авторы рекомендуют измерение высокочувствительных сердечных тропонинов (TnI или TnT) и натрийуретических пептидов (натрийуретический пептид В-типа (BNP), N-концевой proBNP (NT-proBNP)) у пациентов группы высокого риска или у проходящих кардиотоксичную терапию, в том числе в динамике лечения. Однако следует помнить, что повышение их уровней не может использоваться как маркер раннего поражения сердца, т.к. обычно отражает уже имеющуюся дисфункцию ЛЖ. В то же время повышение уровня BNP и NT-proBNP может отмечаться и при нормальной функции сердца при введении противоопухолевых препаратов, за счёт преходящего увеличения объёма циркулирующей крови [30, 31].

Повышение тропонина также было полезно для мониторинга эффективности профилактической терапии, при этом более низкие уровни наблюдались при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II [32].

Учитывая наиболее высокую распространённость проявлений кардиотоксичности в виде дисфункции миокарда и СН, наиболее доступным и информативным методом будет проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) перед началом терапии для количественного измерения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и диастолической функции, а также оценка состояния клапанного аппарата сердца, чтобы помочь выявить лиц с высоким риском и установить исходный уровень, если симптомы появятся во время терапии [29, 32].

ЭхоКГ с определением глобальной продольной деформации (GLS) позволяет обнаруживать ранние субклинические изменения функции миокарда, отражает внутреннюю сократимость миокарда и в норме находится в пределах от -18% до -22 процентов. Снижение более, чем на 15% по сравнению с исходным уровнем имеет клиническое значение, позволяя прогнозировать развитие кардиотоксичности, в том числе у пациентов с ХЛЛ в процессе лечения по схеме FCR [32].

Своевременная диагностика субклинической дисфункции ЛЖ у пациентов с ХЛЛ позволит снизить кардиотоксичные эффекты противоопухолевой терапии. Для оценки ишемии миокарда, в том числе вазоспастических реакций у пациентов на фоне химиотерапии, используется стресс-эхокардиография, стресс-МРТ сердца, компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография [29, 32].

Стратегии профилактики кардиотоксичности

Назначение противоопухолевых препаратов сопряжено с влиянием на ССС в виде развития дисфункции миокарда, СН, миокардита, ишемической болезни серд-

ца, удлинения интервала QT, артериальной гипертензии, повышения тромбообразования, инфаркта миокарда, аритмий. Систолическая дисфункция ЛЖ и СН являются одними из наиболее грозных сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии, могут быть причиной прерывания противоопухолевого лечения и ухудшения прогноза пациентов. Поражение ССС может проявиться как в раннем, так и в отдалённом периоде, что обуславливает необходимость проведения тщательной оценки сердечно-сосудистого риска перед началом противоопухолевой терапии и определения показаний для сопутствующей терапии ССЗ. Рекомендации по предотвращению развития или ухудшения СН у бессимптомных пациентов включают применение ингибиторов АПФ и бета-блокаторов, а также контроль модифицируемых факторов риска (гиподинамия, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение и др.) [33].

Пациенты с высоким и очень высоким риском кардиотоксичности, у которых выявляют ССЗ или субклинические изменения сердечно-сосудистой системы на фоне противоопухолевого лечения, должны наблюдаваться кардиологами в течение не менее 1–5 лет в зависимости от тяжести заболевания и проводимой терапии [34].

Плановое проведение ЭхоКГ в рамках активного динамического наблюдения позволит своевременно диагностировать бессимптомно развивающиеся изменения ССС, нередко быстро прогрессирующие и приводящие к резкому изменению кардиологического статуса пациента: снижению систолической функции ЛЖ, диастолической дисфункции, развитию клапанной регurgитации, появлению перикардита. Такие изменения требуют максимально раннего назначения сердечно-сосудистой терапии, более частого ЭхоКГ-мониторинга, а также использования дополнительных методов диагностики. Такие пациенты требуют приоритетного наблюдения со стороны врача общей практики, врача-кардиолога на амбулаторном этапе. В том числе важен врачебный инструктаж пациента о необходимости

самостоятельного мониторирования артериального давления, частоты сердечных сокращений в домашних условиях с обязательным ведением дневника [33].

Командное взаимодействие между кардиологами и гематологами позволит выработать правильную тактику проведения противоопухолевой и кардиопротективной терапии, а также сформировать персонифицированный подход в плане долгосрочного наблюдения пациента с ХЛЛ. Это во многих случаях предотвратит вынужденное прекращение противоопухолевой терапии в связи с развитием негативных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [32].

Заключение

На момент установления диагноза ХЛЛ удельный вес пациентов с ССЗ составляет от 30 до 60% в зависимости от возраста. Наиболее частой сопутствующей патологией со стороны сердечно-сосудистой системы является артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность. ССЗ и ХЛЛ имеют общие патогенетические механизмы: процессы хронического воспаления, эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс, в том числе опосредованные вирусными агентами. Необходимость назначения противоопухолевого лечения сопряжена с риском развития сердечно-сосудистых осложнений (кардиотоксичности), который с большей вероятностью может быть реализован при имеющейся коморбидной сердечно-сосудистой патологии.

Изучение особенностей факторов сердечно-сосудистых рисков и течения болезней системы кровообращения на фоне ХЛЛ позволит изменить подходы в стратификации сердечно-сосудистых рисков у пациентов с ХЛЛ, выработать алгоритм динамического наблюдения и своевременной кардиопротекции, в том числе при субклинических изменениях функции миокарда, препятствуя прогрессированию заболевания.

Возможно, дальнейшее изучение ССЗ при ХЛЛ позволит получить данные, ко-

торые продемонстрируют необходимость рассматривать ХЛЛ как самостоятельный дополнительный фактор риска развития ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений. Командное междисциплинарное взаимодействие врача-кардиолога и онкогематолога позволит снизить риски сердечно-сосудистых осложнений для пациентов с ХЛЛ и улучшить прогноз для их жизни.

Библиографический список

1. 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) / A.R. Lyon, T. López-Fernández, L.S. Couch [et al.]; ESC Scientific Document Group // Eur. Heart J. – 2022. – Vol. 43, №41. – P. 4229-4361.
2. Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания – фокус на модифицируемых факторах риска и современные патогенетические аспекты / Ю.И. Бузиашвили, И.С. Стилиди, С.Т. Мацкеплишвили [и др.] // Вестник РАМН. – 2023. – Т.78, №2. – С. 132–140.
3. High prevalence and incidence of cardiovascular disease in chronic lymphocytic leukaemia: a nationwide population-based study / K. Larsson, M. Mattsson, F. Ebrahim [et al.] // Br. J. Haematol. – 2020. – Vol.190, №4. – P. e245-e248.
4. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / под рук. проф. И. В. Поддубной, проф. В. Г. Савченко. Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ. Российское профессиональное общество онкогематологов. Национальное гематологическое общество, 2016. – 419 с.
5. Кравченко, Д.В. Хронический лимфоцитарный лейкоз: клиника, диагностика, лечение / Д.В. Кравченко, А.И. Свирновский. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМИЭЧ», 2017. – 117 с.
6. Hallek, M. Chronic Lymphocytic Leukemia: 2025 Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy / M. Hallek // Am. J. Hematol. – 2025. – Vol. 100, №3. – P.450-480.
7. Shadman, M. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Review / M. Shadman // JAMA. – 2023. – Vol. 329, №11. – P. 918-932.
8. The cancer patient and cardiology / J.L. Zamorano, C. Gottfridsson, R. Asteggiano [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2020. – Vol. 22, №12. – P. 2290-2309.
9. Cardiac Involvement in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma / T. Robak, J.D. Kasprzak, D. Jesionek-Kupnicka [et al.] // J. Clin. Med. – 2022. – Vol. 11, №23. – P.6983.
10. Хронический лимфолейкоз и кардиотоксичность: проблемы и перспективы / Т.П. Кузьмина, И.Л. Давыдкин, А.М. Осадчук [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – № 2 (13). – С. 31-46.
11. Greten, F. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences / F. Greten, S. Grivennikov // Immunity. – 2019. – Vol. 51, №1. – P. 27–41.
12. Ridker, P. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection / P. Ridker // Circ. Res. – 2016. –Vol. 118, №1. – P.145–156.
13. Increased levels of the cardiovascular disease risk biomarkers GDF15 and myostatin in patients with chronic lymphocytic leukemia / K. Larsson, M. Höglund, A. Larsson [et al.] // Growth Factors – 2020. – Vol. 38, № 3–4. – P. 189–196.
14. Endothelial dysfunction in patients with lymphoproliferative disorders and its changes in the course of polychemotherapy / I.L.Davydkin, T.P. Kuzmina, K.V. Naumova [et al.] // Russian Open Medical Journal. – 2020. –Vol. 9. – P. e0309.
15. Perillo, B. ROS in cancer therapy: the bright side of the moon / B. Perillo, M. Di Donato, A. Pezone // Exp. Mol. Med. – 2020. – Vol. 52, № 2. – P.192–203.
16. Nunes, J.M. Herpesvirus Infection of Endothelial Cells as a Systemic Pathological Axis in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome / J.M. Nunes, D.B. Kell, E. Pretorius // Viruses. – 2024. – Vol. 16. – P. 572.
17. Cardiac involvement of human herpesvirus 6 in patients with inflammatory cardiomyopathy / F. Escher, U. Kuehl, D. Lassner [et al.] // JACC. – 2015. – Vol. 65, № 10_Supplement. – P. A945.
18. Herpes simplex infection simulating Richter transformation: a series of four cases and review of the literature / A. Salem, S. Loghavi, J.D. Khouri [et al.] // Histopathology. – 2017. – Vol. 70, №5. – P.821-831.
19. Оценка коморбидности у пациентов с впервые выявленным хроническим лимфолейкозом / И.Б. Яралиева, Ф.А. Орлов, Л.В. Сароянц, О.А. Рукавицын // Гематология Трансфузиология Восточная Европа. – 2025. – Т. 11, №3. – С. 266-275.
20. Значение коморбидности для больных хроническим лимфолейкозом / Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, №10S. – С.51-60.
21. Comorbidities at Diagnosis, Survival, and Cause of Death in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: A Population-Based Study / A. Villavicencio, M. Solans, L. Zácarías-Pons [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2021. – Vol. 18, №2. – P.701.
22. Atrial fibrillation and cancer; understanding the mysterious relationship through a systematic review / N. Lateef, V. Kapoor, M.J. Ahsan [et al.] // Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives – 2020. – Vol. 10, №2. – P.127-132.
23. Arai, Y. Ventricular tachycardia associated with infusion of rituximab in mantle cell lymphoma / Y. Arai, J. Tadokoro, K. Mitani // Am. J. Hematol. – 2005. – Vol. 78, № 4. – P. 317–318.

24. Cardiotoxicity of Cancer Therapies / P. Mondal, D. Jain, W.S. Aronow [et al.] // Cardiol. Rev. – 2019. – Vol. 27, №5. – P.230-235.
25. A case report of fludarabine associated ectopic atrial bradycardia and literature review of fludarabine induced bradycardia / S. Kong, S. Nagraj, D.L. Cooper [et al.] // Cardiooncology. – 2024. – Vol. 10, №1. – P. 50.
26. Beavers, C.J. Cardio-oncology Drug Interactions: A Primer for Clinicians on Select Cardiotoxic Oncologic Therapies / C.J. Beavers, A.M. Ferrari // Cardiol. Clin. – 2025. –Vol.43, № 1. – P.169-194.
27. Definition of hidden drug cardiotoxicity: paradigm change in cardiac safety testing and its clinical implications / P. Ferdinand, I. Baczkó, P. Bencsik [et al.] // Eur. Heart J. – 2019. –Vol. 40. – P.1771–1777.
28. Cardiovascular safety outcomes of chronic lymphocytic leukemia treatments: A systematic and targeted literature review / Y.C. Chen, P. Miranda, Y.K. Barqawi [et al.] // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2025. – Vol. 215. – P.104877.
29. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии / И.Е. Чазова, Ф.Т. Агеев, А.В. Аксенова [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2022. – № 1. – С.6-79.
30. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology / R. Pudil, C. Mueller, J. Čelutkienė [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2020. – Vol. 22, №11. – P. 1966-1983.
31. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations / G. Curigliano, D. Lenihan, M. Fradley [et al.] // Ann. Oncol. – 2020. – Vol. 31, №2. – P. 171-190.
32. Особенности нарушения сократительной способности миокарда у больных хроническим лимфолейкозом в процессе химиотерапии и их коррекция эналаприлом / И.Л. Давыдкин, Т.П. Кузьмина, И.А. Золотовская [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, №2. – С. 3480.
33. Емелина, Е.И. Кардиоонкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактика и лечения кардиотоксичности, направления реабилитации / Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин // Клиническая онкогематология. – 2021. – Т. 14, №2. – С. 239–261.
34. Плохова, Е.В. Основные принципы профилактики и лечения кардиотоксичности на фоне химиотерапии у онкологических пациентов / Е.В. Плохова, Д.П. Дундуа // Клиническая практика. – 2019. – Т. 10, №1. – С.31–41.

L.A. Tkachenko, A.M. Pristrom, V.M. Mitsura, Yu.V. Tolkacheva

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: EARLY DIAGNOSIS AND PREVENTION OPTIONS

This review presents current information on cardiovascular risk factors and the course of cardiovascular diseases (CVD) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). It also examines comorbidity in patients with CLL and the pathogenetic mechanisms common to both CLL and CVD, including chronic inflammation, endothelial dysfunction, and oxidative stress, including those mediated by viral agents. The need for antitumor treatment is associated with the risk of developing cardiovascular complications (cardiotoxicity). Current approaches to the early detection and prevention of cardiotoxicity in CLL are presented. These approaches will potentially change approaches to cardiovascular risk stratification in patients with CLL, develop an algorithm for dynamic monitoring and timely cardioprotection, including for subclinical changes in myocardial function, preventing disease progression. A multidisciplinary teamwork between a cardiologist and an oncohematologist will reduce the risk of cardiovascular complications in patients with CLL and improve their prognosis.

Key words: *chronic lymphocytic leukemia, cardiotoxicity, cardiovascular risks, cardio-oncology, prevention*

Поступила 05.11.2025