

Кушнарева Е. А.¹, Гаврилюк Н. Д.², Шугинова Т. Н.^{1,3}, Урумова Е. Л.¹,
Карелкина Е. В.², Симакова М. А.¹, Моисеенко Ф. В.³, Моисеева О. М.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России,
НИО некоронарогенных заболеваний сердца, Санкт-Петербург, Россия

³ ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов
медицинской помощи (онкологический) им. Н. П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИММУННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК: РЕЗУЛЬТАТЫ 3-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Цель	Анализ состояния сердечно-сосудистой системы у онкологических пациентов, получающих иммунную противоопухолевую терапию ингибиторами контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа, на основании лабораторных и инструментальных методов обследования по данным 3-месячного наблюдения.
Материал и методы	В многоцентровое проспективное наблюдательное исследование включены 49 пациентов (25 мужчин и 24 женщины, средний возраст 65,6±8,7 и 64,3±9,6 года соответственно). Всем пациентам выполнен лабораторный скрининг (С-реактивный белок, тропонин I, N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида), ЭхоКГ и УЗИ сонных артерий; 27 пациентов обследованы в динамике через 3 мес от начала противоопухолевой терапии. Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения StatPlus 8.0.3.
Результаты	Частота развития сердечно-сосудистых осложнений составила 16,3%. Выявлены достоверные изменения ЭхоКГ-параметров: ФВ ЛЖ; (p=0,017), увеличение конечного систолического объема (КСО) ЛЖ (p=0,023) и увеличение индекса производительности ЛЖ (LIMP; p=0,016). Установлена зависимость степени изменения КСО (ΔКСО) от наличия в анамнезе хронической сердечной недостаточности (p=0,03), а также степени изменения ФВ (ΔФВ) от возраста на момент начала противоопухолевой терапии (p=0,006). Выявлено увеличение степени максимального стеноза в бассейне общей сонной артерии по данным УЗИ (p=0,018).
Заключение	Установлена высокая частота развития впервые возникших сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии ИКТ, а также наличие изменений ряда ЭхоКГ-параметров и данных УЗИ сонных артерий.
Ключевые слова	Кардиоонкология; кардиотоксичность; ингибиторы контрольных точек; систолическая дисфункция; атеросклероз
Для цитирования	Kushnareva E.A., Gavrilyuk N.D., Shuginova T.N., Urumova E.L., Karelkina E.V., Simakova M.A., Moiseenko F.V., Moiseeva O.M. Immune checkpoint inhibitors related cardiovascular toxicity: 3-month follow-up. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(7):23–31. [Russian: Кушнарева Е.А., Гаврилюк Н.Д., Шугинова Т.Н., Урумова Е.Л., Карелкина Е.В., Симакова М.А., Моисеенко Ф.В., Моисеева О.М. Сердечно-сосудистые осложнения при иммунной противоопухолевой терапии ингибиторами контрольных точек: результаты 3-месячного наблюдения. <i>Кардиология</i> . 23;63(7):23–31].
Автор для переписки	Кушнарева Екатерина Алексеевна, E-mail: Kushnareva.cardio@gmail.com

Введение

На протяжении последнего десятилетия активно исследуются и внедряются в клиническую онкологическую практику препараты иммунной противоопухолевой терапии из группы ингибиторов контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа. Данные моноклональные антитела, связываясь со специфическими белками – цитотоксическим Т-лимфоцитарным антигеном-4 (CTLA-4), белком, программирующим гибель клеток (PD-1), и лигандом к рецепторам PD-1 (PD-L1), – приводят к активации иммун-

ного противоопухолевого ответа. Подробный механизм действия ИКТ описан в предыдущих публикациях [1].

Благодаря внедрению этого вида современной противоопухолевой терапии удалось значительно повысить выживаемость без прогрессирования опухолевого процесса, а также общую выживаемость пациентов с ранее малоперспективными в плане излечения злокачественными новообразованиями [2, 3].

В настоящее время Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов

США (Food and Drug Administration, FDA) зарегистрировано 8 препаратов из группы ИКТ (ипилимумаб, тремелимумаб, пембролизумаб, ниволумаб, цемиплимаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб); 1 отечественный препарат (пролголимаб) прошел регистрацию Минздрава России. Показания к применению ИКТ как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами ежегодно расширяются. Только за 2022 г. FDA на основании результатов последних исследований одобрило 4 новых показания к ИКТ, в том числе новый анти-CTLA4 ингибитор тремелимумаб [4–7].

В последние годы, благодаря исследованиям в области кардиоонкологии, понимание ИКТ-ассоциированных сердечно-сосудистых побочных эффектов выходит за рамки воспалительных заболеваний сердца (миокардита, перикардита, миоперикардита), на которых было сконцентрировано основное внимание на протяжении многих лет [8–10]. Так, на фоне терапии ИКТ могут развиваться инфаркт миокарда, нарушения ритма и проводимости сердца, синдром такоцубо, ишемический инсульт. Поздние последствия иммунной противоопухолевой терапии изучены в меньшей степени. К ним относят сердечную недостаточность (СН) невоспалительного генеза, прогрессирование атеросклероза и артериальную гипертензию. Все перечисленные осложнения в большом проценте случаев приводят к отмене высокоэффективной противоопухолевой терапии и нередко становятся причинами летальных исходов [11–13].

В настоящее время нет единого понимания механизмов развития осложнений иммунной противоопухолевой терапии ИКТ. Предположительно активация иммунного ответа, которая лежит в основе большинства иммуноопосредованных побочных эффектов, может быть сопряжена с реализацией непосредственно противоопухолевого эффекта иммунной терапии. Данная гипотеза подтверждается результатами исследований, демонстрирующих воспроизводимую положительную корреляцию между противоопухолевым ответом на терапию и развитием иммуноопосредованных побочных эффектов [14]. Дополнительное косвенное подтверждение этой гипотезы заключается в наличии идентичных участков Т-клеточных рецепторов и/или функциональных транскриптов в опухолевых клетках и незлокачественных тканях, пораженных токсичностью [15]. Что касается механизмов развития непосредственно сердечно-сосудистых осложнений (ССО), то в недавнем исследовании была подтверждена ведущая роль Т-клеток CD8+ в развитии воспаления миокарда на фоне ИКТ и продемонстрировано наличие в периферической крови пациентов с ИКТ-ассоциированными миокардитами Т-клеток, скомпрометированных специфическим для ткани сердца белком α -миозином [16]. Кроме того, существует ряд экспери-

ментальных работ, демонстрирующих наличие экспрессии белка PD-L1 на поверхности поврежденных кардиомиоцитов, который реализует защитную функцию в отношении развития воспалительных заболеваний миокарда [17, 18]. Таким образом, активация в миокарде передачи сигнала PD-1/PD-L1 в ответ на механическое повреждение может быть частью системного процесса, препятствующего элиминации функционально активных, но поврежденных кардиомиоцитов, сохраняющих возможность выполнять основные функции. В то же время при проведении иммунной противоопухолевой терапии ИКТ данный механизм создает дополнительные мишени в миокарде для моноклональных антител. Тем не менее клиническое значение наличия исходной сердечно-сосудистой патологии и ее влияние на степень риска развития осложнений ИКТ до конца не ясны.

Согласно последним совместным Европейским рекомендациям (ESC/EHA/ESTRO/IC-OS) по кардиоонкологии для ИКТ, в отличие от ряда других потенциально кардиотоксичных препаратов, не представлена индивидуальная шкала оценки риска развития ССО. При этом деление пациентов группы низкого и высокого риска осуществляется исходя из наличия в анамнезе двойной блокады контрольных точек иммунного ответа, применения ИКТ с другой кардиотоксичной терапией, а также наличия ИКТ-ассоциированных не-ССО, предшествующих дисфункции ЛЖ на фоне противоопухолевого лечения или предшествующих ССЗ [19]. Данные заключения сделаны преимущественно на основании результатов ретроспективных, обсервационных исследований, которые были сконцентрированы на поиске факторов риска (ФР) развития ИКТ-ассоциированных миокардитов. Как отмечалось ранее, речь может идти о более широком спектре угрожающих жизни осложнений иммунной противоопухолевой терапии. Кроме того, имеются доказательства, что предшествующая сердечно-сосудистая патология, ожирение и сахарный диабет могут повышать вероятность развития осложнений. Однако эти данные противоречивы и нуждаются в подтверждении проспективных исследований [20, 21].

Цель

Анализ состояния сердечно-сосудистой системы у онкологических пациентов, получающих иммунную противоопухолевую терапию ИКТ иммунного ответа, на основании лабораторных и инструментальных методов обследования по данным 3-месячного наблюдения.

Материал и методы

В данной статье мы представляем промежуточные результаты первого многоцентрового проспективного наблюдательного исследования с комплексной оценкой сер-

дечно-сосудистой системы у пациентов, получающих терапию ИКТ.

В исследование включены 49 пациентов (25 мужчин и 24 женщины, средний возраст составил $65,6 \pm 8,7$ и $64,3 \pm 9,6$ года соответственно).

В исследование включали пациентов, имеющих следующие критерии: верифицированный диагноз злокачественной опухоли, требующей терапии ИКТ; возраст старше 18 лет; общее состояние пациента по шкале ECOG 0–2; наличие подписанного информированного согласия на обследование сердечно-сосудистой системы на протяжении курса терапии моноклональными антителами.

Критериями отказа от включения являлись наличие текущей неконтролируемой инфекции; отсутствие возможности выполнения регулярных визитов к кардиологу для оценки текущего состояния.

Основные клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Все пациенты, включенные в исследование, получали противоопухолевую терапию в городских онкологических диспансерах Санкт-Петербурга, обследование сердечно-сосудистой системы проводилось на базе НМИЦ

им. В. А. Алмазова до начала противоопухолевой терапии (n=49) и через 3 мес (n=27) после ее начала.

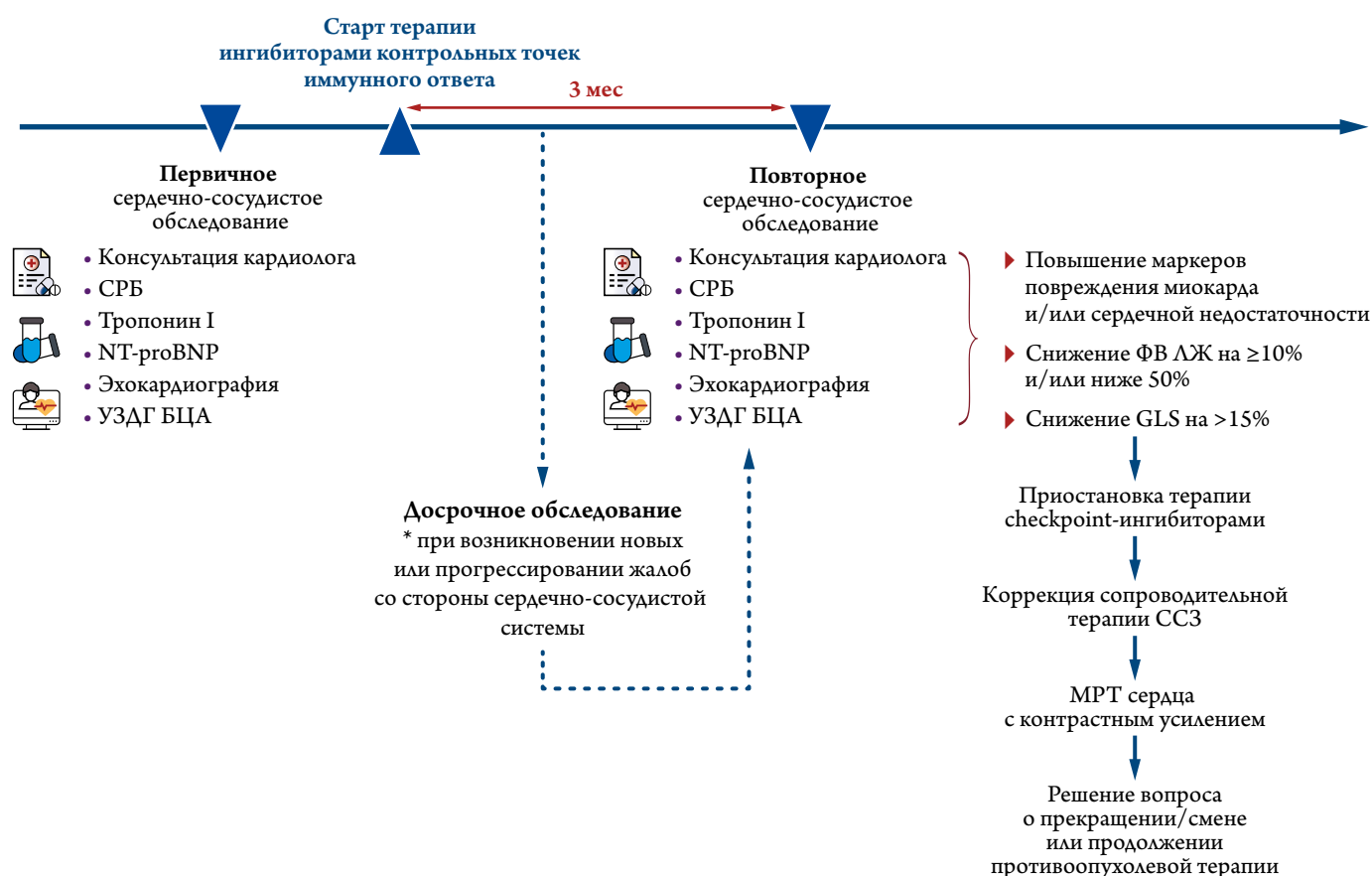
Обязательный объем обследования согласно дизайну исследования (рис. 1) включал оценку лабораторных показателей (С-реактивный белок – СРБ, тропонин I, N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида – NT-proBNP), ЭхоКГ и УЗИ сонных артерий (СА).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ (протокол № 12032020 от 16 марта 2020 г.).

Лабораторные методы исследования

Уровень СРБ определяли на автоматическом биохимическом анализаторе CobasIntegra 400+ турбидиметрическим методом (C-Reactive Proteine Latex). Оценку сывороточной концентрации NT-proBNP выполняли электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Elecsys. Оценку уровня высокочувствительного тропонина I осуществляли при помощи тест-систем Abbott ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I на автоматическом анализаторе Abbott Architect i2000.

Рисунок 1. Дизайн исследования



СРБ – С-реактивный белок; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; УЗДГ – ультразвуковая доплерография; БЦА – брахиоцефальные артерии; GLS – глобальная продольная деформация ЛЖ.

Таблица 1. Основные клинические характеристики включенных в исследование пациентов

Показатель	Мужчины (n=25)	Женщины (n=24)	p
Возраст, годы	65,6±8,7	64,3±9,6	0,610
Рост, см	176,0 [170,0; 178,0]	159,0 [153,5; 164]	0,001
Масса тела, кг	75,3±11,4	65,4±14,4	0,009
Индекс массы тела, кг/м ²	24,8±4,0	25,9±5,9	0,469
Первичная опухолевая локализация, n (%)			
Меланома	2 (8)	7 (29,1)	0,074
Легкие	11 (44)	10 (41,7)	0,906
Мочевыделительная система	4 (16)	3 (12,5)	1,000
Голова и шея	4 (16)	1 (4,2)	0,349
Иные локализации	5 (20)	3 (12,5)	0,702
Характер противоопухолевой терапии (группы препаратов), n (%)			
АнтиCTLA4	1 (4)	0	1,000
АнтиCTLA4 + антиPD-1	5 (20)	3 (12,5)	0,702
АнтиPD-1	13 (52)	16 (66,7)	0,296
АнтиPD-L1	6 (24)	5 (20,8)	1,000
Исходные сердечно-сосудистые заболевания, n (%)			
Нет исходных ССЗ	7 (28)	5 (20,8)	0,559
Гипертоническая болезнь	13 (52)	16 (66,7)	0,296
Ишемическая болезнь сердца	4 (16)	3 (12,5)	0,726
ПИКС	2 (8)	2 (8,3)	0,966
Хроническая сердечная недостаточность	5 (20)	6 (25)	0,675
Фибрилляция предсердий	1 (4)	1 (4,2)	0,977
Сахарный диабет 2-го типа/нарушение толерантности к глюкозе	4 (16)	3 (12,5)	0,726
Ожирение	3 (12)	7 (29,1)	0,136

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

Инструментальные методы исследования

Серии ЭхоКГ выполнялись одним врачом-исследователем на аппарате Vivid 7 по стандартному эхокардиографическому протоколу согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации визуализации сердечно-сосудистой системы. Оценку линейных размеров левого желудочка проводили из парастернальной проекции по длинной оси. Измерение объемных показателей левого желудочка выполняли в В-режиме из апикальной двух- и четырехкамерной проекций. ФВ ЛЖ оценивалась по модифицированному методу Симпсона. Кроме того, оценивали глобальную продольную деформацию ЛЖ (GLS), которую определяли как относительное изменение длины миокарда ЛЖ между концом диастолы и концом систолы с применением технологии спекл-трекинг, и индекс производительности ЛЖ (LIMP), для определения которого замеряли время изоволюмического сокращения, изоволюмического расслабления и интерва-

лы времени выброса по одному и тому же сердечному циклу с применением импульсно-волнового спектрального доплера.

Согласно дизайну настоящего исследования, факт развития кардиотоксичности констатировали при наличии абсолютного снижения ФВ на более чем 10% до уровня ниже 50% или относительного снижения GLS на 15% от исходного уровня.

УЗИ СА выполняли на аппарате высокого разрешения Vivid 7 с использованием линейного датчика (7 МГц). Толщину интимы-медиа (ТИМ) измеряли на расстоянии 1 см от бифуркации общей СА в бассейне правой и левой общей СА. ТИМ определяли как расстояние между первой и второй эхогенными линиями артерии. При наличии атеросклеротического поражения учитывали участок максимального стеноза в бассейне правой и левой СА, доступный для визуализации.

Статистический анализ данных

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием программного обеспечения StatPlus 8.0.3. Количественные показатели при объеме выборки менее 50 оценивали на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении количественных показателей описание выполняли с помощью среднего арифметического значения (М) и стандартного отклонения (SD), 95% доверительного интервала (ДИ). В случае распределения количественных показателей, отличного от нормального, описание выполняли с помощью медианы и нижнего и верхнего квартилей – Ме [Q1; Q3]. Для сравнения количественных переменных, имеющих нормальное распределение, при условии равенства дисперсий применяли критерий t Стьюдента. При сравнении нормально распределенных количественных переменных для двух попарно связанных выборок использовали парный критерий t Стьюдента. Сравнение количественных переменных с распределением, отличным от нормального, осуществляли с применением критерия U Манна-Уитни. Для сравнения количественных переменных с распределением, отличным от нормального, для двух попарно связанных выборок был использован критерий Вилкоксона. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и их процентных долей в общей выборке. Сравнение бинарных переменных для двух связанных совокупностей проводили при помощи теста МакНемара. Прогностическую модель, характеризующую зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывали с помощью метода линейной регрессии. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Таблица 2. Динамика исследуемых лабораторно-инструментальных параметров

Показатель	Исходно	n	Через 3 мес	n	p*
Лабораторные данные					
СРБ, мг/л	8,55 [2,8; 51,2]	49	4,7 [2,2; 15,2]	27	0,263
Тропонин I, нг/мл	0,003 [0,001; 0,007]	49	0,003 [0,001; 0,006]	27	0,209
NT-proBNP, пг/мл	208,9 [104,3; 512,1]	49	197,95 [106,2; 275,5]	27	0,458
Эхокардиографические данные					
Аорта, мм	35 [33; 37]	49	35 [33; 38]	27	0,085
Левое предсердие, мм	40,0 [35,0; 44,0]	49	37,5 [34,6; 43,3]	27	0,763
ИОЛП, мл/м ²	31,1 [25,0; 38,9]	46	33,3 [29,1; 40,5]	27	0,252
МЖП, мм	10 [9; 12]	49	10 [10; 11]	27	0,375
ЗС, мм	9 [9; 10]	49	9 [9; 9]	27	0,161
Масса миокарда, г	156 [132,8; 175,2]	49	173,2 [148,1; 181,9]	26	0,861
ИММ, г/м ²	89,3 [77,8; 102,4]	49	92,4 [84,3; 100,6]	26	0,900
ОТС, отн.ед.	0,42 [0,38; 0,44]	49	0,39 [0,37; 0,42]	26	0,079
КДО, мл	105 [84; 117]	49	105 [92; 118]	27	0,387
КСО, мл	39 [30; 46]	49	41 [35; 46]	27	0,023
ФВ, %	63 [59; 66]	49	62 [58; 65]	27	0,017
TAPSE	2,2 [2,1; 2,5]	49	2,3 [1,9; 2,4]	27	0,567
TAVs, см/с	12,0 [11,0; 13,5]	45	12,0 [11,0; 14,1]	27	0,851
рСДЛА, мм рт. ст.	30 [25; 32]	41	29 [25; 35]	23	0,379
Максимальная скорость на АК, м/с	1,3 [1,2; 1,5]	49	1,3 [1,09; 1,5]	27	0,880
Максимальный градиент на АК, мм рт. ст.	7,0 [5,7; 9,0]	49	6,1 [4,9; 8,7]	27	0,737
Ve/Va, отн.ед.	0,85 [0,60; 1,27]	47	0,92 [0,82; 1,17]	25	0,696
Tdec, мс	207,0 [148,3; 246,0]	49	225,0 [159,5; 267,0]	27	0,946
GLS, %	-18,5 [-20,3; -15,0]	37	-18,0 [-20,3; -16,0]	23	0,961
LIMP	0,47 [0,43; 0,54]	35	0,54 [0,48; 0,64]	22	0,016

p* – сравнение попарно связанных выборок. АК – аортальный клапан; ЗС – задняя стенка; ИММ – индекс массы миокарда; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; МЖП – межжелудочковая перегородка; ОТС – относительная толщина сердца; рСДЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии; СРБ – С-реактивный белок; GLS – глобальная продольная деформация; Ve/Va – соотношение скоростей потоков Е и А трансмитрального кровотока; Tdec – время полураспада пика Е митрального кровотока; LIMP – индекс производительности левого желудочка; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Результаты

За период 3-месячного наблюдения из исследования выбыл 21 пациент: 8 – по причине смерти (в том числе от сердечно-сосудистых причин: острая тромбоэмболия легочной артерии – ТЭЛА, острая СН), 4 – по причине прогрессирования основного заболевания, 2 – из-за развития не-ССО, потребовавших остановки терапии, 6 – по иным (бытовым) причинам. У одной пациентки после первичного обследования отложена иммунотерапия вследствие выявленного тяжелого аортального стеноза, требующего хирургической коррекции. Продолжили терапию и обследованы повторно в полном объеме 27 пациентов.

У 8 (16,3%) пациентов в течение 3 мес отмечены впервые возникшие ССО: острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК (n=4), ТЭЛА (n=2), фибрилляция предсердий – ФП (n=1) и смерть по причине острой СН (n=1). У 2 (4,1%) пациентов развилась бессимптомная кардиотоксичность по данным ЭхоКГ, соответствующая описанным критериям.

Анализ изучаемых параметров в динамике (табл. 2) не выявил статистически значимых различий в лабораторных показателях (уровни СРБ, тропонина I, NT-proBNP).

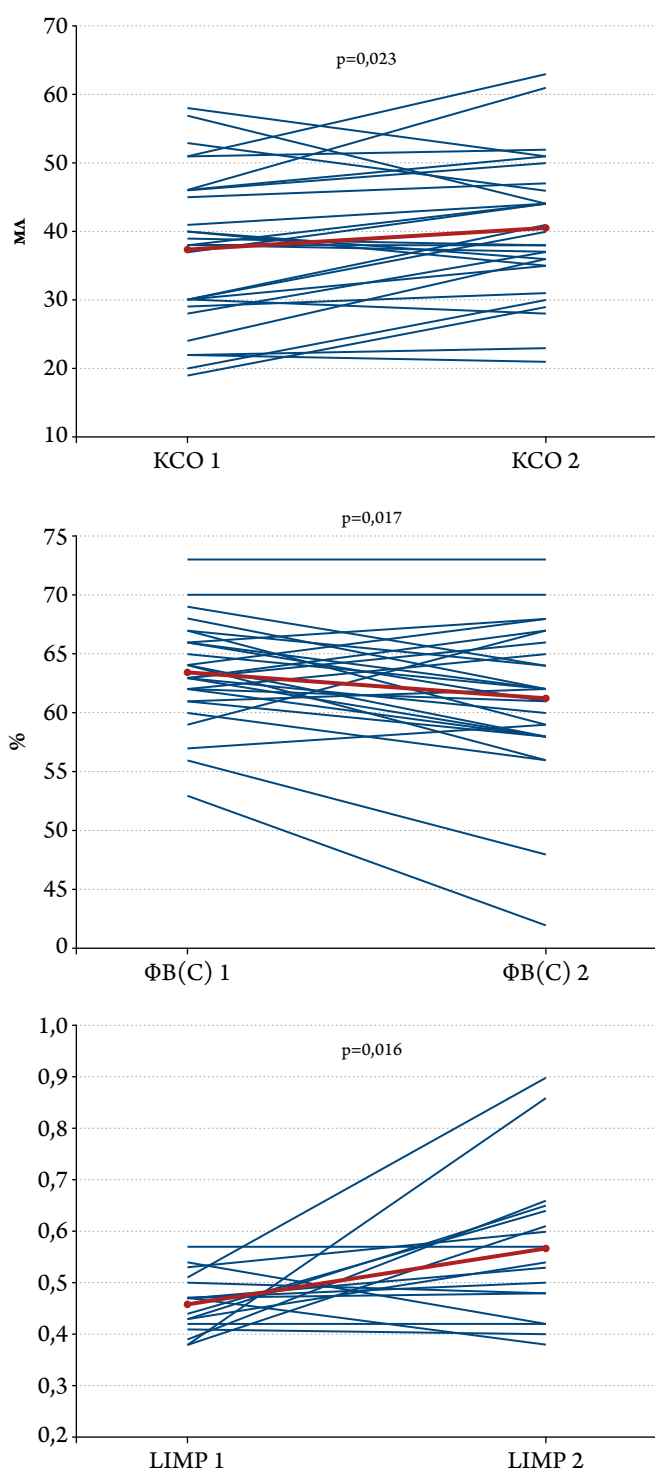
При оценке изменений параметров ЭхоКГ анализ попарно связанных выборок выявил достоверное снижение ФВ ЛЖ с 63,5 [53; 73] до 61,3 [42; 73] % (p=0,017), увеличение КСО ЛЖ с 37,3 [19; 58] до 40,5 [21; 63] мл (p=0,023) и увеличение LIMP с 0,46 [0,38; 0,57] до 0,57 [0,38; 0,90] (p=0,016; рис. 2).

Проведен анализ зависимости степени изменения (дельта, Δ) параметров ЭхоКГ (ΔКСО, ΔФВ и ΔLIMP) от пола, возраста, характера противоопухолевой терапии и отдельных ССЗ.

При сравнении двух групп по количественному показателю выявлена зависимость ΔКСО от наличия в анамнезе хронической СН на момент начала терапии со значениями ΔКСО 5±5 в группе пациентов без СН и -2±8 в группе пациентов с СН (p=0,03).

По результатам линейного регрессионного анализа для ΔФВ выявлена статистически значимая зависимость

Рисунок 2. Графики пар ЭхоКГ-параметров со статистически значимыми изменениями в динамике

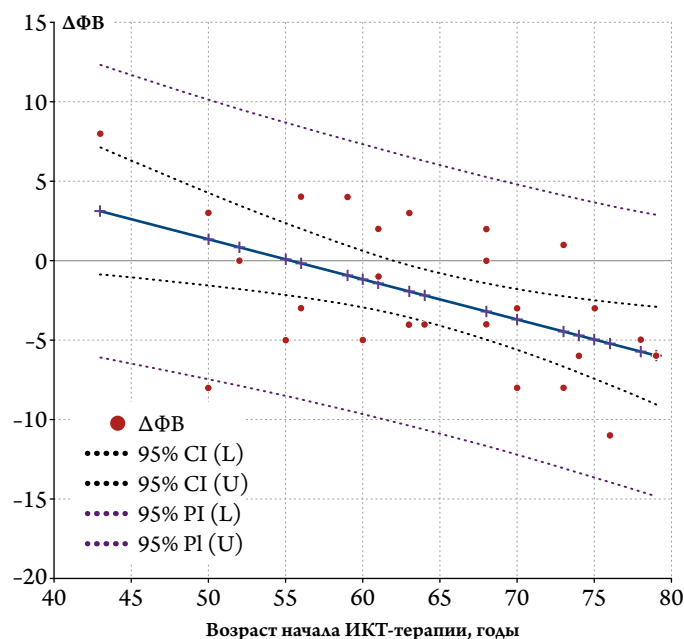


КСО – конечный систолический объем; КСО 1 – исходно; КСО 2 – через 3 мес; ФВ (С) – фракция выброса левого желудочка по Симпсону; ФВ 1 – исходно; ФВ 2 – через 3 мес; LIMP – индекс производительности миокарда левого желудочка; LIMP 1 – исходно; LIMP 2 – через 3 мес.

от возраста пациентов на момент начала противоопухолевой терапии (рис. 3), которая выражается следующей формулой:

$$\Delta\text{ФВ} = 13,92982 - 0,25176 \times \text{возраст} \quad (p=0,006).$$

Рисунок 3. Зависимость $\Delta\text{ФВ}$ от возраста на момент начала ИКТ-терапии



CI – 95% доверительный интервал; PI – 95% интервал прогнозирования; ИКТ – ингибиторы контрольных точек.

Чем старше исходный возраст пациента, тем больше отрицательное значение $\Delta\text{ФВ}$, что отображает большее снижение ФВ ЛЖ в динамике.

По результатам анализа УЗИ СА через 3 мес наблюдения не выявлено статистически значимого увеличения ТИМ, которая составила справа $0,82 \pm 0,34$ мм исходно и $0,68 \pm 0,17$ мм в динамике ($p=0,634$), слева – $0,76 \pm 0,23$ мм исходно и $0,66 \pm 0,13$ мм в динамике ($p=0,776$). Нами получено статистически значимое увеличение степени стеноза в бассейне общей СА справа преимущественно за счет появления новых атеросклеротических бляшек – АСБ ($p=0,018$). При этом отмечена тенденция к появлению новых АСБ с обеих сторон: доля пациентов с атеросклеротическим поражением в бассейне общей СА составила 42,9% исходно и 57,1% через 3 мес ($p=0,083$).

Обсуждение

В настоящее время представлены единичные проспективные исследования, оценивающие динамику лабораторных и эхокардиографических параметров у онкологических пациентов на фоне иммунной противоопухолевой терапии.

По результатам проведенного нами исследования, частота развития ССО, впервые возникших на фоне терапии ИКТ иммунного ответа, составила 16,3%. Без учета тромбозмобилических осложнений, связь которых с назначением иммунотерапии ранее не установлена, частота событий составила 12,3% [22]. Полученные данные кор-

релируют с результатами крупного ретроспективного исследования, в котором общая частота нетромбоэмболических ССО составила 12,9% с преобладанием ОНМК (4,6%), СН (3,5%) и ФП (2,1%) [12].

Согласно совместным Европейским рекомендациям ESC/EHA/ESTRO/IC-OS 2022 г. [19] и согласованному мнению российских экспертов по токсичности противоопухолевой терапии 2021 г. [23], определение исходного уровня тропонина I и NT-proBNP является обязательной стратегией определения риска развития ССО и рекомендовано для динамического контроля на фоне терапии ИКТ. Статистически значимая динамика изучаемых лабораторных показателей (СРБ, тропонин I, NT-proBNP) в течение 3-месячного наблюдения не выявлена, а также не продемонстрирована их прогностическая значимость в отношении вероятности развития ССО. Тем не менее в недавно опубликованном ретроспективном исследовании у пациентов, получавших монотерапию пембролизумабом, повышенные уровни тропонина I до начала иммунотерапии были независимым предиктором развития тяжелых ССО, которые включали миокардиты, острый коронарный синдром, СН, венозные тромбозы, госпитализацию и смерть от ССЗ [24]. В нашем же исследовании у всех включенных пациентов исходно имелся нормальный уровень тропонина I, что не позволило оценить прогностическую ценность повышенного уровня маркера повреждения миокарда у пациентов до начала терапии ИКТ.

Нами продемонстрировано наличие бессимптомного статистически значимого снижения ФВ, а также увеличения КСО и LIMP. Изменение этих показателей свидетельствует о прогрессирующей систолической дисфункции ЛЖ в процессе лечения. Однако прогностическая ценность перечисленных параметров может быть определена только при более длительном наблюдении. Отдельного внимания заслуживает отсутствие статистически значимого изменения GLS на фоне иммунотерапии в рамках данного исследования, несмотря на более высокую чувствительность метода в отношении определения кардиотоксичности на фоне других противоопухолевых препаратов [25]. Ввиду ограничений метода доля пациентов, подвергшихся исходному и динамическому определению GLS, была меньше, что, вероятно, не дало возможности получить статистически значимые различия. Этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении на большей выборке.

Нами получены парадоксальные данные зависимости динамического изменения КСО от наличия в анамнезе хронической СН на момент начала противоопухолевой терапии. Для пациентов без анамнеза СН Δ КСО была статистически значимо меньше, чем у пациентов с диагностированной СН, т.е. в группе пациентов без анамнеза СН наблюдался более выраженный прирост КСО.

В ряде ретроспективных исследований и систематических анализов показана роль предшествующих ССЗ, в том числе хронической СН, в повышении риска развития иммунных осложнений терапии ИКТ [11, 18]. В том числе представлена шкала оценки риска развития ИКТ-ассоциированного миокардита, в которой анамнез СН является одним из трех оцениваемых параметров, влияющих на вероятность развития события [11]. Однако указанные работы оценивали ФР только воспалительных осложнений противоопухолевого лечения. В то же время ретроспективный анализ развития ССО, в том числе невоспалительного генеза, показал, что наличие у пациентов хронической СН в анамнезе не влияло на вероятность развития любых ССО (отношение шансов 0,88; 95% ДИ 0,72–1,08) [12]. Выявление парадоксальной зависимости по данным проведенного нами исследования можно объяснить тем, что до начала иммунной терапии все пациенты были консультированы кардиологом по итогам комплексного обследования сердечно-сосудистой системы с соответствующей коррекцией медикаментозной терапии, включая назначение по показаниям ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторов, которые в ряде исследований неоднократно демонстрировали кардиопротективный эффект на фоне различных противоопухолевых препаратов [26, 27]. Однако исследований, подтверждающих кардиопротективные свойства перечисленных препаратов у пациентов на фоне противоопухолевой иммунотерапии, нет.

Выявленная нами зависимость степени изменения ФВ (Δ ФВ ЛЖ) от возраста пациентов на момент начала терапии ИКТ находит подтверждение в ряде ранее опубликованных ретроспективных исследований. Ранее показано, что более старший возраст на момент лечения может быть фактором, повышающим вероятность развития как воспалительных, так и невоспалительных ССО, таких как СН и ФП [11, 12]. Однако в ряде других работ аналогичную закономерность получить не удалось [28, 29]. Различия полученных результатов могут быть обусловлены особенностями дизайна исследований и включенных выборок. Так, в описанном ранее исследовании, которое на основании полученных результатов представило шкалу оценки риска развития ИКТ-ассоциированных миокардитов, возраст включенных пациентов был старше, чем в аналогичных работах, получивших отрицательные результаты. При этом возрастным порогом, влияющим на риск развития события, был возраст старше 80 лет [11]. В то же время в другом ретроспективном исследовании оценивалась прогностическая ценность возрастного порога старше 65 лет, который не проявился как независимый ФР развития кардиотоксичности [29].

В ряде исследований LIMP оценивался в контексте развития антрациклин-индуцированной кардиомиопатии.

Подтверждено, что данный эхокардиографический параметр может превосходить значение ФВ в выявлении ранней субклинической кардиотоксичности. Так, статистически значимое повышение ЛМР наблюдалось в процессе наблюдения и было ассоциировано с развитием субклинической систолической дисфункции ЛЖ [30]. По результатам нашего исследования, наравне со снижением ФВ было установлено статистически значимое увеличение ЛМР после 3 мес иммунной противоопухолевой терапии. Это также свидетельствует в пользу развития у пациентов систолической дисфункции ЛЖ.

В последние годы все больше внимания уделяется вопросам прогрессирования атеросклероза и развития ишемических ССО у пациентов на фоне иммунной противоопухолевой терапии ИКТ. По результатам серии УЗИ нами получены данные об увеличении степени максимального стеноза в бассейне общей СА справа и тенденции к появлению новых АСБ с обеих сторон. В крупнейшем ретроспективном исследовании, посвященном изучению связи иммунотерапии с течением атеросклероза, получены данные о большей частоте развития инфаркта миокарда и ишемических инсультов у пациентов, получавших ИКТ, по сравнению с пациентами, получающими другие виды противоопухолевой терапии [13]. Помимо этого, представлены результаты анализа серий компьютерной томографии пациентов с меланомами с оценкой объема АСБ. Показано, что темпы прироста АСБ до начала терапии ИКТ были в 3 раза ниже, чем после ее инициации: 2,1%/год против 6,7%/год.

Основным ограничением представленного исследования является малая выборка пациентов, подвергшихся динамическому контролю, из-за высоких показателей прогрессирования онкопатологии и летальности, несмотря на получаемую высокоэффективную противоопухолевую терапию.

В последние годы на основании анализов серий клинических случаев и экспериментальных исследований выдвигаются предположения о различной степени ри-

ска развития ССО иммунной противоопухолевой терапии в зависимости от групп ИКТ. Так, имеются данные о более тяжелом течении и худшем прогнозе ИКТ-ассоциированных миокардитов у пациентов на фоне двойной блокады (анти-CTLA-4 + анти-PD-1) [31]. Кроме того, в рамках эксперимента показано, что последовательная или одновременная блокада анти-PD-1 и анти-PD-L1 приводит к значительному увеличению количества клеток воспаления в миокарде [32].

Заключение

Промежуточные результаты проспективного наблюдения за онкологическими пациентами на фоне иммунной противоопухолевой терапии ингибиторами контрольных точек демонстрируют высокую частоту развития сердечно-сосудистых осложнений и наличие бессимптомных изменений по данным эхокардиографии и ультразвукового исследования сонных артерий. Полученные результаты свидетельствуют о наличии скрытых ранних изменений сердечно-сосудистой системы, которые при дальнейшем наблюдении могут иметь прогностическую ценность в отношении риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Дальнейшее проспективное наблюдение с включением большего числа пациентов для сравнения клинических изменений в динамике, в том числе между группами противоопухолевой терапии, актуально и может дополнить и расширить представление о группах повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 10.01.23

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kushnareva E.A., Gavrilyuk N.D., Shuginova T.N., Moiseeva O.M. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(4):35–43. [Russian: Кушнарева Е.А., Гаврилюк Н.Д., Шугинова Т.Н., Моисеева О.М. Миокардиты, ассоциированные с иммунной противоопухолевой терапией Checkpoint-ингибиторами. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(4):35–43]. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-35-43
2. Orlova K.V., Fedyanin M.Yu., Simanenko K.E., Dergunov A.S., Goldshmidt P.R., Saydullaeva A.F. et al. Real-world efficacy of the first line therapy with prololigimab in patients with metastatic melanoma: interim results of the FORA (FORteca Real practice Assessment) observational study. Journal of Modern Oncology. 2022;24(4):413–25. [Russian: Орлова К.В., Федянин М.Ю., Симаненков К.Э., Дергунов А.С., Гольдшмидт П.Р., Сайдуллаева А.Ф. и др. Эффективность 1-й линии терапии прололимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике: промежуточные результаты наблюдательного исследования FORA "FORteca Real practice Assessment". Современная Онкология. 2022;24(4):413–25]. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.202035
3. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J-J, Mortier L et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. The Lancet Oncology. 2019;20(9):1239–51. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30388-2
4. Kudo M. Durvalumab plus tremelimumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatobiliary Surgery and Nutrition. 2022;11(4):592–6. DOI: 10.21037/hbsn-22-143
5. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab

- in Untreated Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(1):24–34. DOI: 10.1056/NEJMoa2109970
6. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, De Jesus Acosta A et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability–High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(7):752–61. DOI: 10.1200/JCO.21.01874
7. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(21):1973–85. DOI: 10.1056/NEJMoa2202170
8. Kushnareva E.A., Moiseeva O.M. Immune checkpoint inhibitor myo- carditis: a systematic case study. *Russian Journal of Cardiol- ogy*. 2020;25(11):185–91. [Russian: Кушнарева Е.А., Моисее- ва О.М. Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибитора- ми контрольных точек: систематический анализ клинических слу- чаев. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):185-91]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3910
9. Inno A, Maurea N, Metro G, Carbone A, Russo A, Gori S. Immune checkpoint inhibitors-associated pericardial disease: a systemat- ic review of case reports. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2021;70(10):3041–53. DOI: 10.1007/s00262-021-02938-z
10. Salem J-E, Manouchiehi A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmaco- vigilance study. *The Lancet Oncology*. 2018;19(12):1579–89. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9
11. Oren O, Yang EH, Molina JR, Bailey KR, Blumenthal RS, Kopecky SL. Cardiovascular Health and Outcomes in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *The American Journal of Cardiology*. 2020;125(12):1920–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.02.016
12. Jain P, Gutierrez Bugarin J, Guha A, Jain C, Patil N, Shen T et al. Car- diovascular adverse events are associated with usage of immune check- point inhibitors in real-world clinical data across the United States. *ES- MO Open*. 2021;6(5):100252. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100252
13. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, Zafar A, Murphy SP, Rambarat PK et al. Association Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascu- lar Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation*. 2020;142(24):2299– 311. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049981
14. Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, Mandala M, Long GV, At- kinson V et al. Association Between Immune-Related Adverse Events and Recurrence-Free Survival Among Patients With Stage III Mel- anoma Randomized to Receive Pembrolizumab or Placebo: A Sec- ondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2020;6(4):519–27. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.5570
15. Berner F, Bomze D, Diem S, Ali OH, Fässler M, Ring S et al. Associa- tion of Checkpoint Inhibitor–Induced Toxic Effects With Shared Can- cer and Tissue Antigens in Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA On- cology*. 2019;5(7):1043–7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0402
16. Axelrod ML, Meijers WC, Screver EM, Qin J, Carroll MG, Sun X et al. T cells specific for α -myosin drive immunotherapy-related myocar- ditis. *Nature*. 2022;611(7937):818–26. DOI: 10.1038/s41586-022- 05432-3
17. Lucas JA, Menke J, Rabacal WA, Schoen FJ, Sharpe AH, Kelley VR. Programmed Death Ligand 1 Regulates a Critical Checkpoint for Au- toimmune Myocarditis and Pneumonitis in MRL Mice. *The Jour- nal of Immunology*. 2008;181(4):2513–21. DOI: 10.4049/jimmu- nol.181.4.2513
18. Kushnareva E, Kushnarev V, Artemyeva A, Mitrofanova L, Moisee- va O. Myocardial PD-L1 Expression in Patients With Ischemic and Non-ischemic Heart Failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;8:759972. DOI: 10.3389/fcvm.2021.759972
19. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology de- veloped in collaboration with the European Hematology Associa- tion (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Soci- ety (IC-OS). *European Heart Journal*. 2022;43(41):4229–361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244
20. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(16):1755–64. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.037
21. Nosedà R, Ruinelli L, Van Der Gaag LC, Ceschi A. Pre-Existing Car- diovascular Conditions as Clinical Predictors of Myocarditis Report- ing with Immune Checkpoint Inhibitors: A VigiBase Study. *Cancers*. 2020;12(11):3480. DOI: 10.3390/cancers12113480
22. Solinas C, Saba L, Sganzerla P, Petrelli F. Venous and arterial throm- boembolic events with immune checkpoint inhibitors: A systemat- ic review. *Thrombosis Research*. 2020;196:444–53. DOI: 10.1016/j. thromres.2020.09.038
23. Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., Shupenina E.Yu., Bally- uzek M.F., Barinova I.V. et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anti- cancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):152–233. [Russian: Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллазек М.Ф., Баринаова И.В. и др. Согласованное мнение Рос- сийских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сер- дечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Рос- сийский кардиологический журнал*. 2021;26(9):152-233]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4703
24. Waissengein B, Abu Ata B, Merimsky O, Shamai S, Wolf I, Arnold JH et al. The predictive value of high sensitivity troponin measurements in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Clinical Re- search in Cardiology*. 2023;112(3):409–18. DOI: 10.1007/s00392- 022-02118-8
25. Vasyuk Yu.A., Nesvetov V.V., Shkolnik E.L., Fursov S.A., Shkol- nik L.D., Gendlin G.E. et al. Possibilities of modern echocardiograph- ic technologies in the early diagnosis of the cardiotoxic effect of che- motherapy drugs anthracycline series in cancer patients. *Kardiolo- giia*. 2017;57(S4):31–7. [Russian: Васюк Ю.А., Несветов В.В., Школьник Е.Л., Фурсов С.А., Школьник Л.Д., Гендлин Г.Е. и др. Возможности современных эхокардиографических технологий в ранней диагностике кардиотоксического действия химиотера- певтических препаратов антрациклинового ряда у онкологических больных. *Кардиология*. 2017;57(S4):31-7]. DOI: 10.18087/car- dio.2417
26. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, De Barros Wanderley MR, Das Does Cruz F, Gonçalves Brandão SM, Rigaud VOC et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(20):2281–90. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.049
27. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM et al. Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemo- therapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Malignant Hemopathies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(23):2355–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.072
28. Brumberger ZL, Branch ME, Klein MW, Seals A, Shapiro MD, Vasu S. Cardiotoxicity risk factors with immune checkpoint inhibitors. *Car- dio-Oncology*. 2022;8(1):3. DOI: 10.1186/s40959-022-00130-5
29. Chen X, Jiang A, Zhang R, Fu X, Liu N, Shi C et al. Immune Check- point Inhibitor-Associated Cardiotoxicity in Solid Tumors: Re- al-World Incidence, Risk Factors, and Prognostic Analysis. *Front- iers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:882167. DOI: 10.3389/ fcvm.2022.882167
30. Ayhan SS, Özdemir K, Kayrak M, Bacaksiz A, Vatankulu MA, Eren Ö et al. The evaluation of doxorubicin-induced cardiotoxicity: Com- parison of Doppler and tissue Doppler-derived myocardial perfor- mance index. *Cardiology Journal*. 2012;19(4):363–8. DOI: 10.5603/ CJ.2012.0066
31. Moslehi JJ, Salem J-E, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. In- creased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associat- ed myocarditis. *The Lancet*. 2018;391(10124):933. DOI: 10.1016/ S0140-6736(18)30533-6
32. Liu S-Y, Huang W-C, Yeh H-I, Ko C-C, Shieh H-R, Hung C-L et al. Sequential Blockade of PD-1 and PD-L1 Causes Fulminant Cardio- toxicity – From Case Report to Mouse Model Validation. *Cancers*. 2019;11(4):580. DOI: 10.3390/cancers11040580