

Кардиотоксичность ингибиторов контрольных точек: фокус на иммунных побочных эффектах

Ю. И. Бузиашвили¹, Э. У. Асымбекова¹, Э. Ф. Тугеева¹, Е. В. Артамонова², Ф. Р. Акилджонов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Показания к применению ингибиторов контрольных точек при онкологических заболеваниях продолжает расширяться в ближайшие годы, что является перспективным направлением для будущих клинических исследований. Однако диагностика иммунных побочных эффектов является сложной задачей из-за его гетерогенных клинических проявлений, которые варьируются от субклинического течения до молниеносных проявлений с высокой госпитальной летальностью. Потенциальным механизмом может быть пролиферация и клональная экспансия Т-лимфоцитами антигенов в опухолевых клетках и пораженных собственных тканях. Точный патофизиологический механизм остается неясным, а профиль риска пациентов, столкнувшихся с кардиотоксичностью, неизвестен. Продолжающиеся интенсивные усилия исследовательских сообществ и междисциплинарное сотрудничество в области онкологии и кардиологии помогут решить эти проблемы и тем самым позволят иммунотерапии достичь максимального потенциального эффекта в лечении онкологических заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кардиотоксичность, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Cardiotoxicity of checkpoint inhibitors: focus on immune side effects

J. I. Buziashvili, E. U. Asymbekova, E. F. Tugeeva, E. V. Artamonova, F. R. Akildzhonov

¹Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

²N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

SUMMARY

The indications for the use of checkpoint inhibitors in cancer diseases continue to expand in the coming years, which is a promising area for future clinical research. However, diagnosis of immune-related side effects is challenging due to its heterogeneous clinical manifestations, which range from subclinical to fulminant manifestations with high in-hospital mortality. A potential mechanism may be proliferation and clonal expansion of antigens by T-lymphocytes in tumor cells and affected self-tissues. The exact pathophysiological mechanism remains unclear and the risk profile of patients experiencing cardiotoxicity is unknown. Continued intensive efforts by the research communities and interdisciplinary collaborations in oncology and cardiology will help address these challenges and thereby allow immunotherapy to achieve its maximum potential benefit in the treatment of cancer.

KEYWORDS: cardiotoxicity, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Актуальность и фармакоэпидемиология

За последнее десятилетие расширение терапевтических возможностей изменило методы лечения практически всех форм онкологических заболеваний. Глобальное бремя болезней смещается от инфекционных заболеваний к неинфекционным, что создает все больше трудностей для кардиологов и онкологов. Во время онкогенеза опухолевые клетки ингибируют активацию и эффекторный процесс Т-клеток, захватывая молекулы иммунных контрольных точек (ИКТ), а затем уклоняются от иммунологического надзора и атаки иммунной системы. Таким образом, регуляция активности Т-клеток, является важной мишенью в противоопухолевой терапии. Факторы микроокружения злокачественного процесса также модифицируют противоопухолевый иммунный ответ инфильтрацией Т-клеток и экспрессией белков ИКТ [1]. Ингибиторы иммунных контрольных точек (иИКТ) были разработаны

для усиления активности собственных иммунных клеток организма против неоплазматических клеток. Каждая группа иИКТ действует на различные ко-стимулирующие сигнальные молекулы на Т-лимфоцитах и антигенпредставляющих клетках (АПК), такие как цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4), белок запрограммированной гибели клеток (PD 1) и его лиганд (PD-L1), и тем самым нарушают иммунную толерантность Т-клеток к опухолевым клеткам [2].

Важную роль в продлении безрецидивной и общей выживаемости у пациентов с различными видами онкологических заболеваний, такими как меланома, почечно-клеточная карцинома, немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) и лимфома Ходжкина сыграла иммунотерапия. Иммунные реакции контролируются посредством модуляции и корректировки сложной сети рецепторов клеточной поверхности, которая необходима для защиты организма

от потенциальных угроз, а также для выработки невосприимчивости к аутоантигенам. Контрольные точки иммунной системы регулируют Т-клетки, контролируя их активацию и модулируя их эффекторные функции, с целью профилактики аутоиммунных реакций. Одним из преимуществ разработки терапии на основе ИКТ в течение предыдущего десятилетия является ее молекулярное влияние на регресс злокачественного процесса. Появление и разработка иИКТ улучшили существующие подходы к противоопухолевой терапии и создали предпосылки к ремиссии злокачественного процесса, стимулируя иммунную систему против опухолевых клеток. Несмотря на доказанную эффективность в клинических исследованиях, использование иИКТ привело к развитию иммунозависимых побочных эффектов (ИПЭ), затрагивающих различные системы организма. Примерно у 60–80 % пациентов, получающих иммунотерапию, наблюдаются ИПЭ, а у 13–23 % наблюдаются тяжелые системные побочные эффекты, что было определено унифицированными терминологическими критериями для оценки тяжести нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events), хотя степень тяжести различается в зависимости от химиотерапевтического агента и больше регистрируется выше среди комбинированной терапии [3–4]. К часто встречающимся нежелательным явлениям относятся миокардиты, эндокринопатии, гепатиты, колиты и пневмониты.

Кардиотоксичность, ассоциированная с иммунотерапией (КАИ), встречается редко, но часто приводит к летальному исходу. В существующих исследованиях сообщается о широком диапазоне частоты возникновения миокардита: от 0,06 % для монотерапии ниволумабом и 0,27 % для комбинации ниволумаба и ипилимумаба по данным Johnson D. и Balko J. (2016) [5]. Данное исследование было проведено при активном изучении эпидемиологических результатов кардиоваскулотоксичности иммунотерапии. Впоследствии исследования в области фармаконадзора повысили осведомленность об ИПЭ, что привело к увеличению числа зарегистрированных случаев в последние годы. Однако диагностика миокардита является сложной задачей из-за его гетерогенных клинических проявлений, которые варьируются от субклинического течения до молниеносных проявлений (фульминантный миокардит) с высокой госпитальной летальностью. В отличие от традиционного, миокардит, ассоциированный с иммунотерапией (МАИ), протекает молниеносно: зарегистрированный уровень смертности составляет 40–50 % [6]. В дополнение к кардиотоксичности исследования международных регистров сообщили о других потенциальных ИПЭ, что включает в себя кардиомиопатию, васкулиты, нарушения ритма сердца и перикардит [7]. Однако крупные популяционные эпидемиологические исследования ограничены. Более того, золотым стандартом для подтверждения диагноза остается эндомикардиальная биопсия (ЭМБ), что представляет собой инвазивную процедуру и редко выполняется в рутинной клинической практике, тем самым оставаясь неподтвержденным. С другой стороны, были разработаны методы иммунодиагностики и иммуноанализа для облегчения верификации и мониторинга осложнений

иммунотерапии [8]. Эти подходы могут предоставить инструмент для точного определения и прогнозирования КАИ у онкологических пациентов. Таким образом, частота ИПЭ, вероятно, недооценена. В литературе все чаще сообщается о нежелательных явлениях со стороны сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с иммунотерапией [9]. В недавно опубликованном труде по фармаконадзору исследователи выразили обеспокоенность тем, что КАИ может быть недостаточно представлено в современной литературе [10]. Рекуперация молекулярных механизмов иммунной системы, усиливая опосредованный Т-клетками иммунный ответ против опухолевых клеток, уже несколько десятилетий признается потенциальным методом лечения злокачественных новообразований (ЗНО). Среди всех иИКТ для клинического применения были одобрены цитотоксический CTLA-4, PD-1 и его лиганд PD-L1. CTLA-4 конкурирует с ко-стимулирующим рецептором CD 28, ингибируя тем самым активацию Т-клеток. В периферических тканях CTLA-4 также ингибирует эффекторные Т-клетки, способствуя иммуносупрессивной функции Т-лимфоцитов. В отличие от CTLA-4, PD-1 ингибирует активацию Т-клеток посредством внутренней передачи сигналов и сдерживания иммуносупрессии с помощью регулирующих Т-лимфоцитов [11]. К настоящему времени более 20 иИКТ были изучены в более чем 800 международных клинических исследованиях. Широко используются антитела CTLA-4 (ипилимумаб), антитела PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб, цемипламб и др.) и антитела PD-L1 (атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб и др.). CTLA-4, PD-1 и PD-L1 являются наиболее широко изученными и распространенными иммунными препаратами. Лекарства, ингибирующие данные молекулярные паттерны, заставляют иммунную систему атаковать опухолевые клетки и являются иммунопрепаратами, продемонстрировавшими значительную клиническую эффективность, и в настоящее время одобрены для противоопухолевой терапии солидных опухолей [12]. Первым из этих препаратов был ипилимумаб, ингибитор CTLA-4, который был одобрен в 2011 году [13]. Исследования пембролизумаба (PD-1) и ниволумаба (PD-L1) последовали вскоре после клинической апробации ипилимумаба. Показания к использованию иИКТ стремительно расширяется и направляется к метастатическим и адъювантным препаратам первой линии, при этом проводится множество исследований, в сочетании со стандартной цитотоксической таргетной и лучевой терапией. Стойкая ремиссия злокачественного процесса и улучшение общей выживаемости были показаны в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях у пациентов, получавших иИКТ [14]. По оценкам, только в 2018 году 23,6 % онкологических пациентов в США имели показания на противоопухолевую иммунотерапию. С тех пор Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) расширило показания для использования иИКТ [15]. Однако не все пациенты реагируют на иммунотерапию, а общая частота ответа зависит от типа опухоли и химиотерапевтического агента и варьируется от 10,9 % для монотерапии ипилимумабом и до 69 % для пембролизумаба. Для

повышения чувствительности и борьбы с резистентностью все чаще используются комбинации иИКТ, а также лучевая и таргетная терапия, что увеличивает потенциальную кардиоваскулотоксичность. Также акцентируем внимание, что по оценкам Allied Market Research на 2018 год, глобальный рынок препаратов иИКТ в 2020 году оценивался в 29,8 млрд долларов США, и, по прогнозам, к 2030 году он достигнет 140,9 млрд долларов США [16].

За последнее десятилетие перспективы в противоопухолевой терапии изменились, что привело к значительному улучшению выживаемости пациентов с поздними стадиями ЗНО. Например, было показано, что воздействие на PD-1 пембролизумаба и ниволумаба, восстанавливает способность иммунной системы распознавать и уничтожать опухолевые клетки с улучшением отдаленного прогноза у онкологических пациентов [17]. Результаты систематического обзора показали, что более высокая экспрессия PD-L1 у пациентов с НМРЛ приводит к более высокой реактивности на терапию анти-PD-1/PD-L1 [18]. По сравнению со стандартными терапевтическими схемами, иИКТ вводятся либо в качестве монотерапии или в сочетании с лучевой или химиотерапией. Результаты недавних исследований доказали эффективность иммунотерапии при лечении распространенной гепатоцеллюлярной карциномы [19]. Также в исследованиях было показано, что использование иИКТ приводит к длительной ремиссии у пациентов с меланомой различных локализаций [20]. Основной механизм иммунотерапии нацелен на создание противоопухолевой активности в организме путем разрушения молекулярных паттернов, которые позволяют опухолевым клеткам ускользать от иммунной системы. По сравнению с традиционной химиотерапией, иИКТ связаны с более высоким уровнем качества жизни и более длительным временем субклинической кардиотоксичности. Ожидается, что показания к иИКТ при онкологических заболеваниях продолжат расширяться в ближайшие годы, что является перспективным направлением для будущих клинических исследований. Однако расширение показаний сопровождается иммунозависимыми нежелательными явлениями у пациентов.

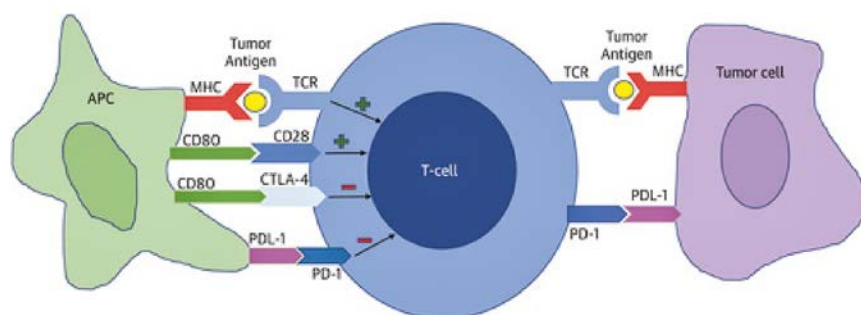


Рисунок 1. [адаптировано из Alberts B.] Активация и пролиферация Т-клеток в ответ на опухолевые антигены, представленные антигенпрезентирующими клетками (APC) и зависят от итогового результата активных стимулирующих и ингибирующих сигналов. Взаимодействие между главным комплексом гистосовместимости и Т-клеточным рецептором формирует основной стимулирующий сигнал. Один из важнейших ко-стимулирующих сигналов возникает в результате взаимодействия CD80 на APC и CD28 на Т-клетке. Ингибирующие сигналы возникают в результате взаимодействий PD-1/PDL-1 и CD80/CTLA-4. Повышенная экспрессия PDL-1 опухолевыми клетками ингибирует пролиферацию Т-клеток. APC = антигенпредставляющая клетка; CD = кластер дифференциации; CTLA-4 = цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4; MHC = главный комплекс гистосовместимости; PD-1 = запрограммированная гибель клеток 1; PDL-1 = лиганд 1 запрограммированной гибели клеток; TCR = Т-клеточный рецептор.

Роль иммунных контрольных точек в иммунной системе и патогенетический аспект кардиотоксичности

Иммунные контрольные точки относятся к ингибирующим путям иммунной системы, которые имеют решающее значение для поддержания аутоотолерантности и генного гомеостаза в организме. С целью сведения к минимуму повреждение собственных тканей, иммунные контрольные точки регулируют порог активации и выраженность физиологического иммунного ответа в периферических тканях. Толерантность определяется как гомеостаз, который регулирует экспансию иммунных клеток и реакций против определенного антигена, при котором опухолевые клетки, представляющие собой мутированные собственные пептиды, распознаются как собственные клетки. Толерантность устанавливается несколькими компонентами, включая так называемые паттерны «иммунных контрольных точек», которые подавляют функции иммунной системы, путем их регуляции и вырабатывая иммуносупрессивные цитокины и хемокины. Активированные Т-клетки секретируют ряд цитокинов, которые способны активировать ИКТ и, следовательно, избегать повреждение тканей от воспаления как отрицательной обратной связи путем подавления Т-клеток, действуя как ингибиторы иммунной системы. С данной точки зрения молекулы ИКТ играют незаменимую роль в регуляции клеточного иммунитета и механизмов его устойчивости; однако их роль в других аспектах ЗНО остается неясной [21]. Недавние исследования показали, что молекулы ИКТ контролируют микроокружение, иммунные и энергетические реакции в опухолевой нише, что приводит к ремоделированию паттернов метаболизма как иммунных, так и вовлечению злокачественных клеток [22]. Опухолевые клетки нарушают активацию Т-клеток, активируя определенные белки ИКТ, что в конечном итоге приводит к развитию иммунной резистентности, способствующий распространению злокачественного процесса. PD-1 и его лиганды (PD-L1 и PD-L2), CTLA-4, а также ингибирующие Т-клеточные рецепторы, признаны главными регуляторами противоопухолевого иммунного ответа. Кроме того, понимание регуляторных механизмов, в том числе вышеупомянутых рецепторов и их лигандов, открыло возможность их применения в терапевтических целях и создания синергетической комбинации в противоопухолевой терапии.

Механизм кардиотоксичности, ассоциированной с иИКТ, до конца не изучен. Активация и пролиферация Т-лимфоцитов вследствие воздействия антигена включают различные сложные механизмы и обычно требуют >1 стимулирующего сигнала. Взаимодействие между рецепторами Т-клеток и главным комплексом гистосовместимости (ГКГ) АПК вызывает активацию Т-клеток. Взаимодействие иммунных контрольных точек в микроокружении опухоли изображено на рисунке 1 [23].

Т-лимфоциты подвергаются позитивному и негативно-му отбору в тимусе, с целью обеспечения аутоотолерантности и специфического иммунологического распознавания патогенных организмов. Опухолевые антигены, поглощаются АПК, которые обрабатывают и представляют молекулярные комплексы ГКГ-I и ГКГ-II к рецепторам CD 8+ и CD 4+ Т-клеток, а затем идентифицируют злокачественные клетки. Комбинация данных рецепторов на поверхности АПК и CD 28 на поверхности Т-клеток представляет собой синергетические сигналы активации, что приводит к ремоделированию цитоскелета, секреции цитокинов и дифференцировке лимфоцитов. Активированные CD 4+ Т-клетки секретируют цитокины, стимулирующие пролиферацию CD 8+ Т-клеток в лимфатических узлах. Активированные CD 8+ Т-клетки могут достигать опухоли через кровоток, распознавать ГКГ-I и лизировать опухолевые клетки. Активированные CTLA-4 и PD-1 являются протекторами аутоантигенов со стороны аномально активированных Т-клеток. CTLA-4 может индуцировать трансэндоцитоз лигандов для снижения ко-стимулирующего сигнала с целью протекции собственных клеток. PD-1 в сочетании с PD-L1 отрицательно опосредует пролиферацию и активацию Т-клеток. CTLA-4 не только конкурирует с CD 28, но также вызывает гибель регуляторных Т-клеток, что приводит к дисбалансу между регуляторными и цитотоксическими иммунными клетками. Моноклональное антитело CTLA-4 эффективно выводит регуляторные клетки из опухоли посредством антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, тем самым снижая иммуносупрессивный эффект для достижения противоопухолевого ответа. Однако регуляторные клетки играют важную роль в периферической толерантности и поддержанию иммунного гомеостаза. Снижение количества периферических естественных клеток приводит к тому, что иммунная система атакует организм, что приводит к развитию ИПЭ. PD-1 играет важную роль в гомеостазе Т-клеток и ингибировании воспалительного процесса в периферических тканях [24].

Белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3) является отрицательным иммуномодулятором, который регулирует функцию Т-клеток и дендритных клеток путем связывания с ГКГ-II. LAG-3 имеет внутриклеточный домен, который ингибирует эффекторные CD 4+ Т-клетки, и внеклеточный домен, аналогичный CD 4, но обладающий более высоким сродством к ГКГ-II, что экспрессируется на поверхности злокачественных клеток. При связывании LAG-3 с поверхностью Т-клеток, иммунная система ошибочно принимает опухолевые клетки за собственные, способствуя маскировке через иммунную систему. Вслед за «иммуноредактированием» злокачественные клетки также могут экспрессировать ИКТ для реактивации механизмов противоопухолевого иммунного ответа. Следовательно, ингибиторы CTLA-4, PD-1, PD-L1 и LAG3 были одобрены FDA с целью противоопухолевой терапии ЗНО [25]. Опубликовано несколько сообщений о воспалительных цитокинах при КАИ. Было идентифицировано несколько цитокинов, в том числе интерферон γ , интерлейкин 1 β (IL-1 β) и хемокиновый лиганд 10. Высвобождение цитокинов и хемокинов объясняется привлечением нейтрофилов

и макрофагов в кардиомиоцитах. При сердечной недостаточности повышенные уровни данных цитокинов приводят к локальному привлечению Т-лимфоцитов и других иммунных клеток для дальнейшего лизиса кардиомиоцитов. Цитокины, такие как ИЛ-6, могут напрямую увеличивать риск нарушений ритма сердца. Кроме того, некоторые цитокины могут напрямую изменить автоматизм сердца. ИЛ-1 β увеличивает риск аритмий, связанных с окислением и фосфорилированием Ca⁺ каналов в кардиомиоцитах [26]. Однако необходимо проведение крупных рандомизированных исследований для определения потенциальной и прогностической роли цитокинов при кардиоваскулотоксичности иммунотерапии.

Факторы риска кардиотоксичности, ассоциированной с иммунотерапией

Важно выявлять пациентов с повышенным риском кардиотоксичности перед проведением противоопухолевой терапии, и с целью базовой оценки было предложено несколько шкал, хотя ни один из этих прогностических шкал не было валидизировано в проспективных рандомизированных клинических исследованиях. Мультимодальный подход с последовательной клинической оценкой, основанная на подробном анамнезе и физикальном обследовании, в сочетании с анализом кардиоспецифических биомаркеров и методами визуализации ССС, может помочь в стратификации риска и прогнозировании ССО. У пациентов, получавших комбинированную терапию иИКТ, частота миокардита была намного выше, по сравнению с монотерапией. Однако в систематическом обзоре, не было обнаружено существенных различий в отношении ИПЭ [27]. Также зарегистрирована повышенная встречаемость нежелательных явлений, у пациентов, получавших анти-PD-1 по сравнению с анти-CTLA-4. Кроме того, обнаружено, что комбинация иИКТ (ипилимумаб и ниволумаб) напрямую коррелировала с повышенным риском развития миокардита [28]. Также в данном исследовании частота осложнений, не варьировала в зависимости от ЗНО и у пациентов с существующим кардиологическим анамнезом. Аналогичным образом, используя одномерный регрессионный анализ, Minotti G. с соавторами (2022) обнаружили, что предшествующий анамнез ССЗ не ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [29]. Напротив, Rushin P. Patel с соавторами (2020) сообщили, что у пациентов с миокардитом, была более высокая распространенность сердечно-сосудистых факторов риска [30]. Однако результаты неубедительны относительно того, подвергаются ли пациенты с ранее существовавшими ССЗ повышенному риску кардиотоксичности или нет. В свою очередь было обнаружено, что пожилой возраст, мужской пол, африканская раса и анамнез ССЗ были ассоциированы с повышенным риском развития кардиотоксичности в течение года после противоопухолевой иммунотерапии. Также в общей популяции риск увеличивается с возрастом и чаще встречается среди африканской расы по сравнению с представителями других рас. Кардиоваскулотоксичность была ниже у женщин, чем у мужчин, хотя женщины имеют более высокую летальность и плохой отдаленный прогноз. При анализе базы данных FDA Adverse Event Reporting

System, Baik A. с соавторами (2021) обнаружили 13096 случаев КАИ, и риск миокардита был значительно выше у пациенток женского пола ($p = 0,004$) и возрастом старше 75 лет ($p < 0,001$) [31]. Также в мета-анализе Rodgers J. с соавторами (2019) было выявлена прямая и косвенная корреляция факторов риска, таких как возраст, пол, раса и избыточная масса тела с кардиотоксичностью [32]. В совокупности не хватает крупных международных регистров и когорт для оценки достоверных факторов риска кардиотоксичности.

Нежелательные сердечно-сосудистые явления при применении ингибиторов иммунных контрольных точек

Противоопухолевая иммунотерапия потенциально может поражать каждую из систем органов, особенно сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную, эндокринную, дыхательную и нервную систему. По эпидемиологическим данным было обнаружено более высокая частота кардиотоксичности, чем сообщалось ранее в клинических исследованиях [33]. Кардиотоксичность развилась у 12,5 % к 12 месяцу после окончания курсов иммунотерапии. Наиболее часто встречаемой было нарушения ритма сердца у 9,3 %, а у 2,1 % развился миокардит. Кардиотоксичность часто занимается в рандомизированных клинических исследованиях. Dong H. с соавторами (2022) в своем исследовании проанализировали 22 клинических исследований с использованием монотерапии ингибиторами PD-1 и PD-L1. К 9-му месяцу у 9 % развились нарушения ритма сердца, у 3 % – острый ИМ, у 1 % – миокардит, у 1,7 % – перикардит [34]. Также в общенациональном датском исследовании изучались совокупные исходы кардиотоксичности. Абсолютный риск в течение года после начала ИИКТ составил 6,6 % у пациентов, получавших ингибиторы PD-1; 7,5 % – ингибиторы CTLA-4; 9,7 % – ингибиторы PD-1 [35]. Chitturi K. с соавторами (2019) изучили 252 пациента, получивших противоопухолевую иммунотерапию. В данном исследовании неблагоприятные сердечно-сосудистые события, произошли у 13,3 % пациентов в течение медианного периода наблюдения 6 месяцев [36]. Кардиоваскулотоксичность может иметь субклинический характер, что представляет собой трудную задачу для врачей в верификации и прогнозировании риска кардиотоксичности. Потенциальным механизмом может быть пролиферация и клональная экспансия Т-лимфоцитами антигенов в опухолевых клетках и пораженных собственных тканях [37]. Данные о КАИ, сосредоточены главным образом на развитии миокардита. Хотя клинические исследования сообщили о низкой частоте возникновения (0,09 %), реальные данные свидетельствуют о более высоком уровне распространенности. Cathcart-Rake E. с соавторами (2020) оценили частоту возникновения ИПЭ у пациентов с НМРЛ, получавших ингибиторы PD-1 или PD-L1, и обнаружили, что частота миокардита составила 0,89 % к 9-му месяцу после начала и у 2,1 % в течение одного года после иммунотерапии [38]. Также у пациентов, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба, наблюдалась более высокая частота ИПЭ (0,27 % против 0,06 %). В некоторых случаях позднее начало миокардита,

возникало более чем через год после начала иммунотерапии. Пороговая оккупация рецепторов PD-1 и PD-L1 может сохраняться долгое время после прекращения инфузии, что может частично объяснить широкий диапазон времени до клинической манифестации и широкий спектр токсичности иммунотерапии. Инфильтрацией CD4+/CD8+ Т-клеток и CD 68+ макрофагов с последующим лизисом кардиомиоцитов сопровождается МАИ. Клональные цитотоксические клетки CD8+ увеличиваются в крови пациентов с кардиотоксичностью и характеризуются уникальными транскрипционными изменениями, включающий активацию циркулирующих хемокинов. Прямое цитотоксическое уничтожение Т-клетками кардиомиоцитов и сверхэкспрессия провоспалительными цитокинами способствуют развитию миокардита. Thavendiranathan P. с соавторами (2021) продемонстрировали, что CTLA4 в контексте полного генетического отсутствия PD-1 приводит к внезапной сердечной смерти, проявляющейся в инфильтрации миокарда Т-клетками и макрофагами, и тяжелыми жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца [39]. Также дефицит PD-1 приводил к развитию фульминантного миокардита с инфильтрацией Т-клеток и макрофагов в кардиомиоциты. Было также обнаружено, что различные подтипы В-клеток в периферической крови у онкологических пациентов ассоциированы с реактивностью на противоопухолевую терапию [40]. Помимо кардиоспецифических антител, в свою очередь были определены аутоантитела, индуцированные терапией ИИКТ, такие как антиацетилхолиновые рецепторы, антитела против поперечнополосатых мышц и антимитохондриальные антитела. К примеру, антитела против поперечнополосатых мышц могут реагировать как с антигенами кардиомиоцитов, так и с скелетными мышцами, вызывая антителозависимую клеточную цитотоксичность. Кроме того, аутоантитела могут индуцировать активацию комплемент-зависимой цитотоксичности, что приводит к лизису собственных клеток. Данные исследования показывают, что как клеточный, так и гуморальный иммунитет способствует развитию КАИ [41]. Механизмы, посредством которых иммунные клетки рекрутируются в миокарде, до конца не изучены. Компоненты ИКТ конститутивно экспрессируются в эндотелиальных клетках, кардиомиоцитах и т.д., обеспечивая потенциальные мишени для противоопухолевой иммунотерапии. Клональные Т-клетки, нацеленные на идентичные антигены в скелетных мышцах и тканях легких, могут объяснить сопутствующее проявление пневмонита и миоцита. На данном этапе активно изучаются и другие теории патогенеза, включая усиление аутоантител, нацеленных на аутоантигены кардиомиоцитов и воспалительную инфильтрацию. Синдром Такоубо манифестирует в период от 15 недель до 8 месяцев после начала курсов ИИКТ; однако из-за низкой встречаемости эпидемиологические данные отсутствуют, а литература по-прежнему ограничена только сообщениями о единичных случаях заболевания. Синдром Такоубо – острый и преходящий синдром регионарной левожелудочковой недостаточности. Патогенетический аспект данного осложнения при применении ИИКТ остается неопределенным. В мировой

литературе представлены единичные клинические случаи развития данного синдрома у пациентов с меланомой после комбинированной иммунотерапии [42]. Аналогичным образом, эпидемиологические данные о дилатационной кардиомиопатии, вызванной ИИКТ, недостаточны из-за ее низкой встречаемости. Nishimura H. с соавторами (2019) обнаружили, что у пациентов с дефектом PD-1 чаще развивается тяжелая дилатационная кардиомиопатия. К потенциальным патогенетическим механизмам может относиться иммунный ответ активированных Т-клеток в сосудах и миокарде [43]. В совокупности не хватает крупных рандомизированных исследований для более детальной патофизиологической и прогностической оценки данного осложнения. Васкулиты, ассоциированы с аутоиммунными процессами и могут возникать в сосудах различного калибра и диаметра. Частота васкулита, составляет менее 1 %, а крупные эпидемиологические данные не представлены. В настоящее время по данным мировой литературы сообщается о васкулитах крупных сосудов, таких как гигантоклеточный артериит, опубликованный в исследовании Miyabe C. с соавторами (2021) [44]. К вероятному механизму относится и активация Т-клеток и NK-клеток, а также секреция провоспалительных цитокинов, что приводит к воспалению сосудистой стенки с последующим тромбозом. Компьютерная томография позволяет диагностировать васкулит, который характеризуется диффузным периферическим утолщением стенки сосуда и тромбозом. Следовательно, противоопухолевая иммунотерапия открывает многообещающие возможности для лечения ЗНО, однако нужно акцентировать внимание на верификации и методах профилактики ИПЭ.

Диагностика и лечение кардиотоксичности, ассоциированной с иммунотерапией

Рекомендации Европейского общества кардиологов по кардиоваскулотоксичности, связанной с противоопухолевой терапией, рекомендуют, частоту мониторинга после первоначальной оценки на основе исходного сердечно-сосудистого риска пациента и протокола химио-/иммунотерапии [45]. В рамках мультимодального подхода первым этапом пациентам до и на фоне курсов иммунотерапии рекомендовано регулярный мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ) с целью оценки нарушения ритма и проводимости сердца. Примерно у 40 % пациентов наблюдались ЭКГ аномалии, такие как удлинённый интервал PR, снижение амплитуды зубца R, удлинение интервала QT, наличие зубцов Q и изменение сегмента ST-T. Однако в исследовании 35 пациентов на фоне курсов иммунотерапии, сообщается о 89 % встречаемости ЭКГ аномалий [46]. Хотя нарушения ритма и проводимости сердца неспецифичны, их верификация имеет важное значение, что требует проведение более высокочувствительных исследований. Кардиоспецифические биомаркеры, в том числе тропонин I (TrI), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), являются эффективными маркерами для оценки и прогнозирования кардиоваскулотоксичности. TrI в настоящее время считается

наиболее значимым биомаркером для диагностики КАИ и рекомендован мониторинг в течение первых 6 недель после инициации курсов иммунотерапии [47]. В крупных рандомизированных исследованиях было показано, что увеличение TrI происходит у 94 % пациентов, а увеличение NT-proBNP может присутствовать в 65 % случаев миокардита [48]. Как и в случае с ЭКГ, уровень циркулирующих биомаркеров недостаточны для исключения миокардита. Эхокардиография является важным инструментом для оценки структурных и функциональных изменений сердца. Изменение систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка, индекса локальной сократимости и выпота в перикарде по сравнению с исходными показателями могут указывать на диагноз МАИ. Также у пациентов наблюдается снижение наиболее чувствительного эхокардиографического параметра глобальной продольной деформации (GLS), что напрямую коррелирует с частотой ССО [49]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) в настоящее время рассматривается как «золотой стандарт» в верификации миокардита. Различные режимы МРТ, такие как диффузно-взвешенная визуализация (T1/2), и позднее повышение уровня гадолиния (LGE), могут продемонстрировать отек и повреждение миокарда. В ретроспективном когортном исследовании значения T1 и T2 миокарда были достоверно повышены у 78 % и 43 % пациентов соответственно, а показатели T1 напрямую коррелировали с гистопатологическими изменениями и являлись независимыми прогностическими параметрами плохого отдаленного прогноза [50]. У некоторых пациентов может наблюдаться отсутствие признаков LGE, отчасти из-за ранней фазы заболевания. Таким образом, при подозрении на миокардит следует рассмотреть повторную МРТ сердца через 2–3 дня. Ограниченная доступность и высокая стоимость исследования могут ограничивать использование МРТ сердца в рутинной клинической практике. Эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) является золотым стандартом диагностики миокардита. Однако из-за своей инвазивной природы и потенциальных осложнений (общая частота 6 %) редко используется в качестве теста первой линии. Данные о применении ЭМБ при миокардите, ограничены. Основываясь на данных международных исследований, гистопатологическая картина в основном имела лимфоцитарную инфильтрацию, а у 56 % наблюдался фиброз миокарда [51]. Путем интеграции всех клинико-диагностических характеристик в 2019 году были предложены единые диагностические критерии МАИ. Диагноз определенного миокардита может быть поставлен только при наличии любого из следующих критериев: (1) ЭМБ указывает на миокардит; (2) миокардит, подтвержденный по данным МРТ, вместе с повышенными кардиоспецифическими биомаркерами; и (3) диффузный гипокинез с высоким индексом нарушения локальной сократимости в сочетании с клинической картиной миокардита, повышенными биомаркерами и отсутствием поражения коронарного русла [52]. После установления диагноза лечение должно быть начато незамедлительно, чтобы избежать высокой госпитальной летальности. В настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования,

оценивающие эффективность лечения КАИ. На данном этапе лечение сосредоточено на иммуносупрессивной терапии. Как правило, тяжелые проявления иммунной кардиотоксичности требует применения высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) (преднизолон 1–2 мг/кг/сут или метилпреднизолон 1–2 мг/кг/сут), а их прием следует продолжать в течение 4–6 недель. Выявлено, что более высокая начальная доза и раннее начало приема ассоциированы с хорошим отдаленным прогнозом [53]. По сравнению с низкими дозами ГКС (<60 мг/день), высокие дозы (501–1000 мг/день) были связаны со снижением риска неблагоприятных ССО на 73 %. Дозу препарата следует постепенно снижать в течение 4–6 недель после нормализации клинико-диагностических параметров. Пациентам, резистентным к терапии ГКС в течение 24 часов, следует добавить иммуносупрессивные методы лечения, включая плазмаферез, внутривенные иммуноглобулины, антимоцитарный глобулин, микофенолата мофетил, такролимус и инфликсимаб. В недавно опубликованном отчете было обнаружено, что абатацепт (агонист CTLA-4) эффективен для лечения миокардита с резистентностью к кортикостероидам, однако следует акцентировать внимание на потенциальный риск оппортунистических инфекций [54]. Также, можно рассмотреть вторую линию терапии, включающий применение инфликсимаба, микофенолата мофетила и плазмафереза. Имеются несколько сообщений об использовании инфликсимаба в качестве терапии второй линии; однако его следует использовать с осторожностью. Оптимальная продолжительность данной терапии неизвестна, но целесообразно продолжать лечение до разрешения симптомов и нормализации уровня тропонина и ФВ ЛЖ. На фоне терапии высокими дозами ГКС, рекомендуются профилактические стратегии, такие как профилактика пневмоцистной пневмонии, применение ингибитора протонной помпы и нистатина при кандидозе полости рта. Иммуносупрессивная терапия, такие как иммуноглобулин, такролимус, инфликсимаб, микофенолата мофетил и метотрексат, также могут служить потенциальным методом лечения МАИ [55]. Однако эффективность терапии второй линии не апробирована в крупных обсервационных или проспективных исследованиях. В совокупности индивидуальные стратегии лечения, разработанные для пациентов, требуют активного взаимодействия многопрофильной команды, состоящей из онкологов, кардиологов и иммунологов. Кардиотоксичность противоопухолевой иммунотерапии остается сложной с диагностической и терапевтической точки зрения задачей, что обусловлено отсутствием убедительных доказательств в поддержку вышеизложенных стратегий лечения.

Заключение

Ингибиторы иммунных контрольных точек являются наиболее заметным прорывом в лечении онкологических заболеваний, но не следует игнорировать широкий спектр нежелательных явлений, связанных с иммунной системой. Хотя КАИ, встречается редко, она является потенциально злокачественной и привлекает все большее внимание исследователей. Точный патофизиологический

механизм остается неясным, а профиль риска пациентов, столкнувшихся с кардиотоксичностью, неизвестен. Будущие крупные многоцентровые проспективные исследования, имеют первостепенное значение и должны помочь улучшить понимание масштаба сердечно-сосудистых событий, а также дать представление об оптимальном ведении данной категории пациентов. Иммунотерапия произвела революцию в противоопухолевой терапии, и их клиническое применение быстро расширяется, что ведет к увеличению ожидаемой продолжительности жизни. Профилактика кардиотоксичности имеет решающее значение для определения сердечно-сосудистого прогноза у пациентов на фоне иммунотерапии. Продолжающиеся интенсивные усилия исследовательских сообществ и междисциплинарное сотрудничество в области онкологии и кардиологии помогут решить эти проблемы и тем самым позволят иммунотерапии достичь максимального потенциального эффекта в лечении онкологических заболеваний.

Список литературы / References

- Xiang Y, Gong M, Deng Y, Wang H, Ye D. T cell effects and mechanisms in immunotherapy of head and neck tumors. *Cell Commun Signal*. 2023;21(1):49. Published 2023 Mar 5. doi:10.1186/s12964-023-01070-y
- Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(1):98–106. doi:10.1097/COC.0000000000000239
- L'Orpelin JM, Valey E, Khammari A, Dreno B, Dompormartin A. Severe Late-Onset Grade III–IV Adverse Events under Immunotherapy: A Retrospective Study of 79 Cases. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19):4928. Published 2021 Sep 30. doi:10.3390/cancers13194928
- L'Orpelin JM, Dollalille C, Akroun J, Alexandre J, Dompormartin A. Cardiovascular Immunotoxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2023;15(7):2170. Published 2023 Apr 6. doi:10.3390/cancers15072170
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1749–1755. doi:10.1056/NEJMoa1609214
- Frascarò F, Bianchi N, Sanguetoli F, et al. Immune Checkpoint Inhibitors-Associated Myocarditis: Diagnosis, Treatment and Current Status on Rechallenge. *J Clin Med*. 2023;12(24):7737. Published 2023 Dec 17. doi:10.3390/jcm12247737
- Bi H, Ren D, Wang Q, Ding X, Wang H. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis in lung cancer patients: a case report of sintilimab-induced myocarditis and a review of the literature. *Ann Palliat Med*. 2021;10(1):793–802. doi:10.21037/apm-20-2449
- Wong CK, Lam TH, Liao SY, Lau YM, Tse HF, So BYF. Immunopathogenesis of Immune Checkpoint Inhibitor Induced Myocarditis: Insights from Experimental Models and Treatment Implications. *Biomedicine*. 2023;11(1):107. Published 2023 Jan 1. doi:10.3390/biomedicine11010107
- Chiang CH, Chiang CH, Ma KS, et al. The incidence and risk of cardiovascular events associated with immune checkpoint inhibitors in Asian populations. *Jpn J Clin Oncol*. 2022;52(12):1389–1398. doi:10.1093/jjco/hyac150
- Bail S, Ghosh RK, Wongsasengsak S, et al. Cardiovascular Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors: JACC Review Topic of the Week [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2019 Nov 26;74(21):2711–2712]. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(13):1714–1727. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.079
- Hayashi H, Nakagawa K. Combination therapy with PD-1 or PD-L1 inhibitors for cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(5):818–830. doi:10.1007/s10147-019-01548-1
- Shiravand Y, Khodadadi F, Khashani SMA, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Curr Oncol*. 2022;29(5):3044–3060. Published 2022 Apr 24. doi:10.3390/curroncol29050247
- Savoia P, Astrua C, Fava P. Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Mab) in the treatment of metastatic melanoma: Effectiveness and toxicity management. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(5):1092–1101. doi:10.1080/21645515.2015.1129478
- Ventola CL. Cancer Immunotherapy, Part 3: Challenges and Future Trends. *P T*. 2017;42(8):514–521.
- Eno J. Immunotherapy Through the Years. *J Adv Pract Oncol*. 2017;8(7):747–753.
- Pan C, Liu H, Robins E, et al. Next-generation immuno-oncology agents: current momentum shifts in cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):29. Published 2020 Apr 3. doi:10.1186/s13045-020-00862-w
- Parvez A, Choudhary F, Mudgal P, et al. PD-1 and PD-L1: architects of immune symphony and immunotherapy breakthroughs in cancer treatment. *Front Immunol*. 2023;14:1296341. Published 2023 Dec 1. doi:10.3389/fimmu.2023.1296341
- Xu Y, Wan B, Chen X, et al. The association of PD-L1 expression with the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy and survival of non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(4):413–428. doi:10.21037/tlcr.2019.08.09
- Mandlik DS, Mandlik SK, Choudhary HB. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2023;29(6):1054–1075. doi:10.3748/wjg.v29.i6.1054

20. Knight A, Karapetyan L, Kirkwood JM. Immunotherapy in Melanoma: Recent Advances and Future Directions. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1106. Published 2023 Feb 9. doi:10.3390/cancers15041106
21. Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(8):807–821. doi:10.1038/s41423-020-0488-6
22. Eskandari-Malayeri F, Rezaei M. Immune checkpoint inhibitors as mediators for immunosuppression by cancer-associated fibroblasts: A comprehensive review. *Front Immunol*. 2022;13:996145. Published 2022 Oct 5. doi:10.3389/fimmu.2022.996145
23. Huang Q, Zheng Y, Gao Z, Yuan L, Sun Y, Chen H. Comparative Efficacy and Safety of PD-1/PD-L1 Inhibitors for Patients with Solid Tumors: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *J Cancer*. 2021;12(4):1133–1143. Published 2021 Jan 1. doi:10.7150/jca.49325
24. Boussiotis VA, Chatterjee P, Li L. Biochemical signaling of PD-1 on T cells and its functional implications. *Cancer J*. 2014;20(4):265–271. doi:10.1097/PP0.0000000000000059
25. Paucek RD, Baltimore D, Li G. The Cellular Immunotherapy Revolution: Arming the Immune System for Precision Therapy. *Trends Immunol*. 2019;40(4):292–309. doi:10.1016/j.it.2019.02.002
26. Liu H, Zhao Y, Xie A, et al. Interleukin-1 β , Oxidative Stress, and Abnormal Calcium Handling Mediate Diabetic Arrhythmic Risk. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(1):42–52. Published 2021 Jan 20. doi:10.1016/j.jacbs.2020.11.002
27. Cone EB, Haeuser L, Reese SW, et al. Immune checkpoint inhibitor monotherapy is associated with less cardiac toxicity than combination therapy. *PLoS One*. 2022;17(11):e0272022. Published 2022 Nov 1. doi:10.1371/journal.pone.0272022
28. Shalata W, Abu-Salman A, Steckbeck R, Mathew Jacob B, Massalha I, Yakobson A. Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20):5218. Published 2021 Oct 18. doi:10.3390/cancers13205218
29. Minotti G, Menna P, Camilli M, Salvatorelli E, Levi R. Beyond hypertension: Diastolic dysfunction associated with cancer treatment in the era of cardio-oncology. *Adv Pharmacol*. 2022;94:365–409. doi:10.1016/b.s.apha.2022.02.002
30. Dal'bo N, Patel R, Parikh R, et al. Cardiotoxicity of Contemporary Anticancer Immunotherapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2020;22(12):62. doi:10.1007/s11936-020-00867-1
31. Baik AH, Oluwole OO, Johnson DB, et al. Mechanisms of Cardiovascular Toxicities Associated With Immunotherapies. *Circ Res*. 2021;128(11):1780–1801. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.315894
32. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, et al. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6(2):19. Published 2019 Apr 27. doi:10.3390/jcdd6020019
33. Waheed N, Fradley MG, DeRemer DL, et al. Newly diagnosed cardiovascular disease in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a retrospective analysis of patients at an academic tertiary care center. *Cardiooncology*. 2021;7(1):10. Published 2021 Mar 18. doi:10.1186/s40959-021-00097-9
34. Dong H, Qi Y, Kong X, Wang Z, Fang Y, Wang J. PD-1/PD-L1 Inhibitor-Associated Myocarditis: Epidemiology, Characteristics, Diagnosis, Treatment, and Potential Mechanism. *Front Pharmacol*. 2022;13:835510. Published 2022 Apr 19. doi:10.3389/fphar.2022.835510
35. Ito T, Kaku-Ito Y, Ohno F, Nakahara T. A real-world study on the safety profile of extended-interval dosing of immune checkpoint inhibitors for melanoma: a single-center analysis in Japan. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1293397. Published 2023 Dec 7. doi:10.3389/fmed.2023.1293397
36. Chitturi KR, Xu J, Araujo-Gutierrez R, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Adverse Cardiovascular Events in Patients With Lung Cancer. *JACC CardioOncol*. 2019;1(2):182–192. Published 2019 Dec 17. doi:10.1016/j.jacc-cao.2019.11.013
37. Zhao F, Shen D, Shang M, et al. Immunotherapy: A new target for cancer cure (Review). *Oncol Rep*. 2023;49(5):100. doi:10.3892/or.2023.8537
38. Cathcart-Rake EJ, Sangaralingham LR, Henk HJ, Shah ND, Riaz IB, Mansfield AS. A Population-based Study of Immunotherapy-related Toxicities in Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(5):421–427.e2. doi:10.1016/j.clcc.2020.04.003
39. Thavendiranathan P, Zhang L, Zafar A, et al. Myocardial T1 and T2 Mapping by Magnetic Resonance in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(12):1503–1516. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.050
40. Zotova L. Immune Checkpoint Inhibitors-Related Myocarditis: A Review of Reported Clinical Cases. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(7):1243. Published 2023 Mar 25. doi:10.3390/diagnostics13071243
41. Bockstahler M, Fischer A, Goetzke CC, et al. Heart-Specific Immune Responses in an Animal Model of Autoimmune-Related Myocarditis Mitigated by an Immuno-proteasome Inhibitor and Genetic Ablation. *Circulation*. 2020;141(23):1885–1902. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043171
42. Trontzas IP, Vathiotis IA, Kyriakoulis KG, et al. Takotsubo Cardiomyopathy in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Summary of Included Cases. *Cancers (Basel)*. 2023;15(9):2637. Published 2023 May 6. doi:10.3390/cancers15092637
43. Verbeek JS, Hirose S, Nishimura H. The Complex Association of Fc γ RIIb With Autoimmune Susceptibility. *Front Immunol*. 2019;10:2061. Published 2019 Oct 15. doi:10.3389/fimmu.2019.02061
44. Miyabe C, Dong Y, Ikeda T, Takahashi K, Miyabe Y, Kawakami T. Immune checkpoint molecule expression is altered in the skin and peripheral blood in vasculitis. *Sci Rep*. 2021;11(1):20019. Published 2021 Oct 8. doi:10.1038/s41598-021-99558-5
45. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 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) [published correction appears in Eur Heart J. 2023 May 7;44(18):1621]. *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229–4361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244
46. Teymour N, Mesbah S, Navabian SMH, et al. ECG frequency changes in potassium disorders: a narrative review. *Am J Cardiovasc Dis*. 2022;12(3):112–124. Published 2022 Jun 15.
47. Ganesh S, Zhong P, Zhou X. Cardiotoxicity induced by immune checkpoint inhibitor: The complete insight into mechanisms, monitoring, diagnosis, and treatment. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:997660. Published 2022 Sep 20. doi:10.3389/fcvm.2022.997660
48. Zhao Y, Lyu N, Zhang W, Tan H, Jin Q, Dang A. Prognosis Implication of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Adult Patients With Acute Myocarditis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:839763. Published 2022 Mar 30. doi:10.3389/fcvm.2022.839763
49. Laufer-Perl M, Gilon D, Kapusta L, Iakobishvili Z. The Role of Speckle Strain Echocardiography in the Diagnosis of Early Subclinical Cardiac Injury in Cancer Patients—Is There More Than Just Left Ventricle Global Longitudinal Strain?. *J Clin Med*. 2021;10(11):154. Published 2021 Jan 5. doi:10.3390/jcm10010154
50. Cadour F, Cautela J, Rapacchi S, et al. Cardiac MRI Features and Prognostic Value in Immune Checkpoint Inhibitor-induced Myocarditis. *Radiology*. 2022;303(3):512–521. doi:10.1148/radiol.211765
51. Ammirati E, Buono A, Moroni F, et al. State-of-the-Art of Endomyocardial Biopsy on Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(5):597–609. doi:10.1007/s11886-022-01680-x
52. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, et al. Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics: Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio-Oncology. *Circulation*. 2019;140(2):80–91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497
53. Bai X, Hu J, Betof Warner A, et al. Early Use of High-Dose Glucocorticoid for the Management of irAE Is Associated with Poorer Survival in Patients with Advanced Melanoma Treated with Anti-PD-1 Monotherapy. *Clin Cancer Res*. 2021;27(21):5993–6000. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-1283
54. Nguyen LS, Bretagne M, Arrondeau J, et al. Reversal of immune-checkpoint inhibitor fulminant myocarditis using personalized-dose-adjusted abatacept and ruxolitinib: proof of concept [published correction appears in J Immunother Cancer. 2022 May;10(5):]. *J Immunother Cancer*. 2022;10(4):e004699. doi:10.1136/jitc-2022-004699
55. Wang A, Xu Y, Fei Y, Wang M. The role of immunosuppressive agents in the management of severe and refractory immune-related adverse events. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2020;16(4):201–210. doi:10.1111/ajco.13332

Статья поступила / Received 12.03.24
Получена после рецензирования / Revised 20.03.24
Принята в печать / Accepted 20.03.24

Сведения об авторах

Бузиашвили Юрий Иосифович, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. клинико-диагностическим отделением¹. ORCID: 0000-001-7016-7541
Асымбекова Эльмира Уметовна, д.м.н., в.н.с. клинико-диагностического отделения¹. ORCID: 0000-0002-5422-2069
Тугеева Эльвина Фаатовна, д.м.н., с.н.с. клинико-диагностического отделения¹. ORCID: 0000-0003-1751-4924
Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., в.н.с. отделения изучения новых противоопухолевых лекарств². ORCID: 0000-0002-8936-3590
Акиджонов Фирдавсджон Рустамджонович, аспирант клинико-диагностического отделения¹. E-mail: firdavs96_ftths@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1675-4216

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Акиджонов Фирдавсджон Рустамджонович.
E-mail: firdavs96_ftths@mail.ru

Для цитирования: Бузиашвили Ю.И., Асымбекова Э.У., Тугеева Э.Ф., Артамонова Е.В., Акиджонов Ф.Р. Кардиотоксичность ингибиторов контрольных точек: фокус на иммунных побочных эффектах. *Медицинский алфавит*. 2024; (7): 26–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-26-33>

About authors

Buziashvili Jurij I., DM Sci (habil.), professor, academician of the Russian Academy of Sciences, head of Clinico-Diagnostic Dept¹. ORCID: 0000-001-7016-7541
Asymbekova El'mira U., DM Sci (habil.), leading researcher at Clinico-Diagnostic Dept¹. ORCID: 0000-0002-5422-2069
Tugeeva Elvina Faatovna, DM Sci (habil.), senior researcher at Clinico-Diagnostic Dept¹. ORCID: 0000-0003-1751-4924
Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), leading researcher at Dept for the Study of New Anticancer Drugs². ORCID: 0000-0002-8936-3590
Akildzhonov Firdavsdzhon R., postgraduate at Clinico-Diagnostic Dept¹. ORCID: 0000-0002-1675-4216

¹Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Corresponding author: Akildzhonov Firdavsdzhon R. E-mail: firdavs96_ftths@mail.ru

For citation: Buziashvili J.I., Asymbekova E.U., Tugeeva E.F., Artamonova E.V., Akildzhonov F.R. Cardiotoxicity of checkpoint inhibitors: focus on immune side effects. *Medical alphabet*. 2024; (7): 26–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-26-33>

