



© М.Ф. Балюзек^{1,2}, С.О. Кузин¹, Д.Г. Хайманова¹, Г.В. Шолохов¹

Характеристика сердечно-сосудистых нежелательных явлений на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. Результат работы междисциплинарной команды

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Marina F. Ballyuzek^{1,2}, Sergey O. Kuzin¹, Dzerasa G. Khaimanova¹, Georgy V. Sholokhov¹

The Characteristics of Cardiovascular Adverse Events in Therapy with Immune Checkpoint Inhibitors: The Result of Work of the Multi-Disciplinary Team

¹Saint Petersburg clinical hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, the Russian Federation

²Saint Petersburg clinical hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. С целью оценки характера и частоты встречаемости сердечно-сосудистых нежелательных явлений (НЯ), возникших на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек (ИИКТ), в сравнении с таковыми при лечении онкологических больных известными кардиотоксическими химиопрепаратами (КТ-ХТ), проведено открытое обсервационное ретроспективное и проспективное исследование на базе онкологического отделения в многопрофильном лечебном учреждении.

Материалы и методы. В исследование включены 2 группы — 88 пациентов, получающих терапию ИИКТ и 102 пациента, получающих КТ-ХТ. Оценивались сердечные маркеры, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография. В случае развития острых кардиотоксических НЯ с целью дифференциальной диагностики сердечно-сосудистых иммунных нежелательных явлений выполнялись магнитно-резонансную томографию сердца, коронароангиографию, вентрикулографию, ангиографию периферических артерий. Для проведения стандартного статистического анализа использовали критерий хи-квадрат и тест Манна-Уитни.

Результаты. Во время противоопухолевой терапии сердечно-сосудистые НЯ — острый коронарный синдром, сердечная недостаточность, нарушения ритма; осложнения, способствующие опосредованной кардиотоксичности — ухудшение функции почек, тиреопатии и смерть от несердечно-сосудистых причин в группах иммунотерапии и КТ-ХТ встретились с примерно одинаковой частотой. Всего выявлено 109 осложнений (в среднем — 1,9 НЯ) у 58 пациентов из 88 (65,9 %) группы иммунотерапии и 110 НЯ — у 60 пациентов (58,8 %, в среднем — 1,8 НЯ) группы КТ-ХТ. Миокардит диагностирован в 5,6 %, смерть от сердечно-сосудистых причин — 5,6 %, перикардит — 3,4 % случаев. Эти осложнения встретились только в группе ИИКТ-терапии.

Заключение. Терапию препаратами из группы ИИКТ можно отнести к кардиотоксической противоопухолевой терапии, т. к. частота возникающих сердечно-сосудистых осложнений при иммунотерапии сопоставима с КТ-ХТ. Причины развития кардиотоксических НЯ не обязательно являются иммуноопосредованными, но могут быть прояв-

Introduction. In order to assess the nature and frequency of cardiovascular adverse events (CVAE) occurring against the background of therapy with immune checkpoint inhibitor (ICI) in comparison with that which occurs during treatment of cancer patients with known cardiotoxic chemotherapy drugs, an open observational retrospective and prospective study was conducted on the basis of an oncological department in a multidisciplinary medical institution.

Materials and Methods. The study included two groups: 88 patients receiving ICI therapy and 102 patients receiving chemotherapy with cardiotoxic chemotherapy drugs. Diagnostic tests were carried out, including cardiac markers, ECG, 24-hour ECG monitoring and echocardiography. In the event of acute cardiotoxic AEs, cardiac magnetic resonance imaging, coronary angiography, ventriculography and angiography of peripheral arteries were performed for differential diagnosis of cardiovascular immune AEs. The standard statistical analysis was conducted using the Chi-square test and Mann-Whitney test.

Results. During antitumor treatment, various cardiovascular AEs such as acute coronary syndrome, heart failure, arrhythmias, complications contributing to indirect cardiotoxicity - deterioration of renal function, thyroid gland disorders and death from non-cardiovascular causes in groups of immunotherapy and cardiotoxic chemotherapy occurred with approximately equal frequency. A total of 109 complications (mean 1.9 AEs) were identified in 58 patients (65.9 %) in the immunotherapy group and 110 AEs in 60 patients (58.8 %, mean 1.8 AEs) in the chemotherapy group. Myocarditis was diagnosed in 5.6 % of cases, death from cardiovascular causes in 5.6 %, and pericarditis in 3.4 %. These complications were observed only in the ICI treatment group.

Conclusion. Therapy with drugs from the ICI group can be classified as cardiotoxic antitumor therapy, since the incidence of cardiovascular complications during immunotherapy is comparable to that of cardiotoxic chemotherapy. The causes of cardiovascular AEs are not always immune-mediated. They may occur due to worsening of cardiovascular diseases, indirect

лениями ухудшения течения сердечно-сосудистых заболеваний, не прямой кардиотоксичности или течения собственно онкологического процесса, поэтому требуется проведение своевременной дифференциальной диагностики, разработки стратегий профилактики, обоснованного лечения возникших сердечно-сосудистых нарушений и дальнейшего ведения больных. Для достижения этих целей необходимо является организация междисциплинарных команд с участием кардиологов/кардиоонкологов и других специалистов, участвующих в работе междисциплинарных консилиумов.

Ключевые слова: ингибиторы иммунных контрольных точек; сердечно-сосудистая токсичность; кардиотоксические препараты; кардио-онкология; междисциплинарные консилиумы

Для цитирования: Баллюзек М.Ф., Кузин С.О., Хайманова Д.Г., Шолохов Г.В. Характеристика сердечно-сосудистых нежелательных явлений на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. Результат работы междисциплинарной команды. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 541-549. DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-541-549

✉ Контакты: Баллюзек Марина Феликсовна, marina.ballyzek@mail.ru

Введение

Терапия ингибиторами иммунных контрольных точек (ИИКТ) значительно улучшила лечение различных злокачественных новообразований (ЗНО), в т. ч. на поздних стадиях заболевания, но широкое применение этого нового вида терапии в клинической практике продолжает выявлять разнообразные побочные эффекты, связанные с воздействием на иммунную систему организма.

Иммунные контрольные точки CTLA-4, PD-1, PD-L1 являются блокирующими регуляторами активации Т-клеток и опосредуют эффекторные функции Т-лимфоцитов, защищая организм от аутоиммунных реакций, но при этом их ингибция повышает иммунную противоопухолевую активность клеточного иммунитета. Иммунотерапия ИИКТ, которые представляют собой моноклональные антитела, а именно препараты анти-CTLA-4 (ипилиумаб), анти-PD1/PDL1 (атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб) сейчас широко применяются для лечения ранее трудноизлечимых форм ЗНО, таких как мелкоклеточный рак легкого, меланомы, рак желудка, пищевода, шейки матки, эндометрия, гепатоцеллюлярная карцинома, почечно-клеточный рак и др. [1]. Однако эта терапия также может стимулировать и развитие аутоиммунных реакций, особенно у пациентов с генетическими или приобретенными предрасполагающими факторами [2, 3].

К наиболее частым иммуноопосредованным осложнениям при применении ИИКТ относятся кожная токсичность (до 50 %), аутоиммунные гепатиты (до 20 %), колиты (до 30 %), эндокринопатии (до 10 %), пневмониты (5–10 %). Риск токсичности возрастает при комбинации

cardiotoxicity, or the course of the oncological process itself. Therefore, timely diagnosis, prevention strategies, treatment of cardiovascular disorders, and further management of patients are required. To achieve these goals, it is necessary to form interdisciplinary teams with cardiologists/cardio-oncologists and specialists from other areas participating in the work of multidisciplinary consultations.

Keywords: immune checkpoint inhibitors; cardiovascular toxicity; cardiotoxic drugs; cardio-oncology; multidisciplinary team

For Citation: Marina F. Ballyuzek, Sergey O. Kuzin, Dzerasa G. Khaimanova, Georgy V. Sholokhov. The characteristics of cardiovascular adverse events in therapy with immune checkpoint inhibitors: the result of work of the multi-disciplinary team. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 541-549. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-541-549

анти-CTLA-4 и анти-PD-1 препаратов, а также в сочетании с таргетной терапией [2, 3].

Сердечно-сосудистые иНЯ (острый фульминантный миокардит), считался относительно редким, но имеющим самые высокие показатели летальности — до 50 % [1]. Отмечено, что кардиоваскулярные события от бессимптомных лабораторных и инструментальных отклонений до развития жизнеугрожающего молниеносно протекающего миокардита с тяжелой сердечной недостаточностью (СН) обычно возникают на ранней стадии лечения ИИКТ (≤ 90 дней терапии), но могут наблюдаться и после 1 года терапии [2].

По мере накопления клинического опыта онкологами и кардиологами становится очевидным, что первичное представление о кардиоваскулярных осложнениях ИИКТ-терапии могло недооценивать частоту развития и спектр возникающих событий. Не исключено, что на первом этапе практического применения онкологи диагностировали преимущественно фульминантные формы миокардитов, которые проявляются яркой, тяжелой клинической картиной, тогда как существуют и малосимптомные варианты течения этой патологии, которые по мере прогрессирования воспалительной кардиомиопатии могут далее привести к развитию СН, жизнеопасных аритмий, внезапной смерти [1, 3]. Однако в связи с их иногда латентным течением, и/или маскировкой неблагоприятного кардиоваскулярного события признаками онкологического заболевания (одышка, тахикардия, боли в грудной клетке и прочее) могут не насторожить онкологов. В настоящее время спектр ранних и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений иммунотерапии пополнился такими иНЯ как СН, острый коронарный синдром (ОКС), артериаль-

ный тромбоз, перикардит, суправентрикулярные и желудочковые аритмии, синдром удлиненного QT, синдром Такоцубо [1, 2].

Накопление данных о кардиоваскулярных НЯ в процессе иммунотерапии ИИКТ-препаратами, их связь с исходным сердечно-сосудистым риском у конкретного пациента, коморбидными заболеваниями, ранними и отдаленными проявлениями кардиотоксичности представляют актуальную научно-практическую задачу современной онкологии и кардиологии. Цель исследования — оценить характер и частоту встречаемости сердечно-сосудистых нежелательных явлений, возникших на фоне терапии ИИКТ, в сравнении с таковыми при лечении онкологических больных известными кардиотоксическими химиопрепаратами для разработки стратегий профилактики, диагностики, своевременного и адекватного лечения возникших кардиологических событий.

Материалы и методы

Открытое обсервационное ретроспективное и проспективное исследование проводили в 2020–2023 гг. на базе отделений онкологии, онкологической реабилитации и паллиативного лечения (ОРПЛ), кардиологии и терапии СПб больницы РАН с применением принципов мультидисциплинарного, кардиоонкологического подхода [4].

Критериями включения были: подписанное информированное согласие на участие в исследовании; пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 лет и старше, наличие выявленного онкологического заболевания I–IV стадий с документально подтвержденными данными гистологического, иммуногистохимического исследований; проведение курсов химиотерапии и иммунотерапии по поводу ЗНО на базе отделения ОРПЛ. Критериями исключения являлись: наличие противопоказаний к проведению химиотерапии и/или иммунотерапии, в т. ч. в виде острых форм ССЗ — острый инфаркт миокарда (ОИМ), стенокардия 3–4 функционального класса по NYHA, острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 4 функционального класса по NYHA.

Из общего числа пролеченных на отделении ОРПЛ онкологических больных (1 013 человек) методом сплошной выборки выделили группы 88 пациентов, получающих ИИКТ-терапию (основная группа) и 102 пациента (контрольная группа), получающих химиопрепараты с известными кардиотоксическими свойствами (КТ-ХТ) — антрациклины (доксорубин), алкилирующие (циклофосфамид), гемцитабин,

фторурацил, таргетную терапию моноклональными антителами (трастазумаб).

В рамках скрининга сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) выполняли лабораторную диагностику дислипидемии и сахарного диабета. Определяли сердечные маркеры (тропонин I), проводили электрокардиографию (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ), эхокардиографию (ЭХОКГ) с методом глобальной продольной деформации (Global Longitudinal Strain — GLS) на аппаратах General Electric Vivid E95 и General Electric Vivid 7pro. Определяли риск развития сердечно-сосудистой токсичности, связанной с терапией рака (ССТ-СТР) по критериям HFA-ICOS [4].

В дальнейшем проводили наблюдение для профилактики и ранней диагностики кардиотоксических НЯ и иНЯ, что включало определение сердечных маркеров, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭХОКГ с методом GLS. В случае подозрения на развитие острых кардиотоксических иНЯ с целью дифференциальной диагностики выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца, по показаниям — коронароангиографию, вентрикулографию, ангиографию периферических артерий. При появлении любых жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы в основной группе применяли алгоритм диагностики миокардита, ассоциированного с терапией ИИКТ [2, 3].

Статистический анализ. Для проведения стандартного статистического анализа использовали пакет SPSS Statistics 22.0. Использовались Chi-Square Test (критерий хи-квадрат), тест Манна – Уитни.

Результаты

Характеристика пациентов основной и контрольной групп представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, данные по распределению между группами пациентов по возрасту сопоставимы. Большинство онкологических больных при оценке их общего состояния по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) было в состоянии нормальной и легко сниженной физической активности, однако в группе терапии ИИКТ, по сравнению с группой, получавших КТ-ХТ преобладали, но статистически незначимо, пациенты с показателями ECOG 0-1.

Преобладание пациентов более молодого возраста и женщин в контрольной группе связано с формированием группы сравнения из пациентов, получающих ХТ известными кардиотоксическими препаратами, включающих, в первую очередь, антрациклины при раке молочной железы.

Таблица 1. Характеристика основной и контрольной групп пациентов
Table 1. Characteristics of patients in the main and control groups

		Основная группа	Контрольная группа	P
Количество пациентов и характеристики групп	Всего	88	102	
	Мужчины	43	24	< 0.001
	Возраст (медиана, макс. и мин.)	55,6 (28–92)	43,5 (38–85)	0.304
	Женщины	45	78	< 0.001
	Возраст (медиана, макс. и мин.)	57 (31–93)	48,5 (35–82)	0.005
Оценка общего состояния пациентов по шкале ECOG	0-1	36 (40,9 %)	30 (29,4 %)	0.097
	2	27 (30,7 %)	35 (34,3 %)	0.595
	3	21 (23,9 %)	32 (31,4 %)	0.233
	4	4 (4,5 %)	5 (4,9 %)	0.909
Диагноз ЗНО по локализации опухолевого процесса	Рак молочной железы	5 (5,6 %)	34 (33,3 %)	< 0.001
	Рак мочеполовой системы	12 (13,6 %)	21 (20,5 %)	0.208
	Рак ЖКТ	25 (28,4 %)	31 (30,5 %)	0.765
	Рак легких	19 (21,6 %)	5 (4,9 %)	< 0.001
	Меланома	12 (13,6 %)	-	< 0.001
	Рак шеи и головы	5 (5,6 %)	3 (2,9 %)	0.349
	Прочее	7 (7,9 %)	8 (7,8 %)	0.978
Факторы и категории риска ССЗ	АГ	42 (67,8 %)	41 (51,2 %)	0.297
	Дислипидемия	26 (42,0 %)	31 (42,4 %)	0.899
	Курение	9 (14,5 %)	10 (14 %)	0.923
	ИМТ	7 (11,3 %)	9 (12,3 %)	0.830
	СД	7 (11,3 %)	9 (12,3 %)	0.830
	Наследственность	52 (84 %)	45 (62 %)	0.032
	ХБП	1 (1,6 %)	3 (4,1 %)	0.388
	Низкий риск	15 (17 %)	20 (19,6 %)	0.650
	Умеренный (промежуточный) риск	30 (34 %)	34 (33,3 %)	0.913
	Высокий риск	26 (29,5 %)	28 (27,4 %)	0.750
	Очень высокий риск	17 (19,0 %)	20 (19,6 %)	0.960

Примечание: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; АГ — артериальная гипертензия; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИМТ — избыточная масса тела; СД — сахарный диабет; ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 2. Нежелательные явления у пациентов, получающих ИИКТ-терапию и терапию КТ ХТ
Table 2. Adverse events in patients receiving ICI therapy and cardiotoxic therapy

Нежелательные явления	Группы		p
	Основная (n = 88)	Контрольная (n = 102)	
АГ	19 (21,5)	34 (33,3)	0,072
ОКС	1 (1,1)	1 (0,9)	0,917
СН	9 (10,2)	5 (4,9)	0,162
Миокардит	5 (5,6)	0	0,015
Перикардит	3 (3,4)	0	0,061
ЖЭ (4-5Ruan), ЖТ	27 (30,6)	26 (25,4)	0,427
ФП	6 (6,8)	6 (5,8)	0,792
ВТЭ	7 (7,9)	5 (4,9)	0,389
АТ	1 (1,1)	0	0,281
НУО	2 (2,2)	3 (2,9)	0,775
Тиреоидит	3 (3,4)	0	0,061
Ухудшение функции почек	9 (10,2)	11 (10,8)	0,901
Сердечно-сосудистая смерть	5 (5,6)	0	0,015
Смерть от несердечных причин	12 (13,6)	19 (18,6)	0,354

Примечания: АГ — артериальная гипертензия; ОКС — острый коронарный синдром; СН — сердечная недостаточность; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; ЖТ — желудочковая тахикардия; ФП — фибрилляция предсердий; ВТЭ — венозный тромбоз; АТ — артериальный тромбоз; НУО — нарушения углеводного обмена.

Анализ данных показывает, что во время противоопухолевой терапии в обеих группах различные сердечно-сосудистые НЯ и состояния, способствующие опосредованному развитию кардиотоксичности, такие как ухудшение функции почек, нарушение функции щитовидной железы, а также смерть от не сердечно-сосудистых причин отмечены в 62,1 % случаев. Всего выявлено 109 осложнений (в среднем — 1,9 НЯ) у 58 пациентов из 88 (65,9 %) основной группы, и 110 НЯ — у 60 пациентов (58,8 %, в среднем — 1,8 НЯ) контрольной группы. Эти данные представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, такие сердечно-сосудистые НЯ как миокардит, перикардит, периферический артериальный тромбоз и сердечно-сосудистая смерть, а также тиреоидит встретились только у пациентов, получавших ИИКТ, при этом в случаях миокардита и смерти от сердечно-сосудистых причин разница была статистически значимой.

В обеих группах ОКС, СН, нарушения ритма, ухудшение функции почек, появление нарушений углеводного обмена отмечены с примерно одинаковой частотой. При этом у пациентов, находящихся на терапии КТ-ХТ, чаще встречалось лишь развитие или ухудшение течения АГ.

У пациентов, получавших терапию различными препаратами из группы ИИКТ, или их комбинацией, отмечено, что наиболее частым НЯ в группе пембролизумаба были нарушения ритма — ЖЭ высоких градаций и ФП. Миокардит и перикардит встретились в процентном отношении с одинаковой частотой в группе пембролизумаба и ниволумаба (табл. 3).

Ухудшение функции почек отмечены в 21,4 % случаев при лечении атезолизумабом, тогда как в других группах данное НЯ встречалось редко. Тоже можно сказать и о летальности в группе атезолизумаба. Однако с учетом небольшой выборки и преобладанием пациентов, получавших пембролизумаб, делать вывод о связи этого осложнения с конкретным ИИКТ препаратом не представляется возможным.

Пациенты основной и контрольной групп, у которых в процессе лечения выявлено снижение ФВЛЖ, были расценены как пациенты с развившейся сердечной дисфункцией, связанной с терапией рака (СД-СТР). Степень тяжести СД-СТР определяли по клиническим симптомам и по определению ФВЛЖ с дополнением метода GLS на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) и международного общества кардиоонкологов (ICOS), 2022 [4].

Таблица 3. Нежелательные явления у пациентов, получающих терапию различными препаратами из группы ИИКТ

Table 3. Adverse events in patients receiving therapy with various drugs from the ICI group

Нежелательные явления	Препараты группы ИИКТ			
	Атезолизумаб (n = 14)	Пембролизу-маб (n= 52)	Ниволумаб (n= 19)	Ипилимумаб + Ниволумаб (n=3)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
АГ	0	14 (26,9)	5 (26,3)	0
ОКС	0	0	1 (5,2)	0
СН	1 (7,1)	8 (15,3)	0	0
Миокардит	0	4 (7,7)	1 (5,2)	0
Перикардит	0	2 (3,8)	1 (5,2)	0
ЖЭ (4-5 Ryan), ЖТ	2 (14,2)	19 (36,5)	5 (26,3)	1 (33)
ФП	1 (7,1)	5 (9,6)	0	0
ВТЭ	2 (14,2)	4 (7,6)	1 (5,2)	0
АТ	0	(1,9) ¹	0	0
НУО	0	2 (3,8)	0	0
Тиреоидит	1 (7,1)	2 (3,8)	0	0
Ухудшение функции почек	3 (21,4)	3 (5,7)	3 (15,7)	0
Сердечно-сосудистая смерть	2 (14,2)	2 (3,8)	1 (5,2)	0
Смерть от несердечных причин	4 (28,5)	6 (11,5)	2 (10,5)	0
Всего	16	72	20	1

Примечания: АГ — артериальная гипертензия, ОКС — острый коронарный синдром; СН — сердечная недостаточность; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; ЖТ — желудочковая тахикардия; ФП — фибрилляция предсердий; ВТЭ — венозный тромбоз; АТ — артериальный тромбоз, НУО — нарушения углеводного обмена.

Всего симптомные либо бессимптомные проявления СД-СТР были отмечены у 14 пациентов в обеих группах. Тяжелая симптомная СД-СТР проявилась у 2-х пациентов основной и 2-х пациентов контрольной группы, что потребовало госпитализации больных в отделение кардиологии. Все пациенты, получающие ИИКТ-терапию с симптомной сердечной дисфункцией, были обследованы по алгоритму выявления острого миокардита, и, если диагноз миокардита был подтвержден, больным немедленно отменяли ИИКТ, начинали проведение терапии глюкокортикостероидами (ГКС), а также лечение по рекомендуемым схемам терапии СН [2, 3]. Следует отметить, что летальности в этой группе не было.

СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка лечили симптоматически. Бессимптомная СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка была выявлена в четырех случаях иммунотерапии и отнесена к СД-СТР легкой степени. На рекомендуемой терапии этого осложнения у пациентов оказалось возможным продолжать противораковую терапию без существенного нарастания или даже с улучшением показателей сердечной функции. В одном случае также у бессимптомного пациента в основной группе отмечено резкое снижение ФВЛЖ, по данным ЭХО КГ/GLS с 56/23 до 36/16, т. е. до уровня < 40 %, что оценено как тяжелая СД-СТР с признаками СН и низкой фракцией выброса. Исключив развитие в данном случае миокардита, проведена КАГ, выявлен стенозирующий гемодинамически значимый атеросклероз в бассейне передней нисходящей и огибающих артерий, проведено последовательное стентирование коронарных артерий, скорректирована кардиотропная терапия и пациент продолжил получать иммунотерапию.

Согласно последним рекомендациям российских и международных онкологических, кардиологических и кардио-онкологических сообществ 2021–2022 гг. (РКО, RUSSCO, ESC, ICOS, ASCO) [4, 5] ведение пациентов с высоким риском возникновения и развивающимися сердечно-сосудистыми осложнениями, связанными с лечением онкологического заболевания необходимо проводить с участием междисциплинарных консилиумов (кардио-онкологических команд). В связи с этим приводим пример такого консилиума.

Клинический случай. Пациентка А.Ж., 49 лет, в 2019 г. диагностирована меланома левого глазного яблока с инвазией в склеру. В апреле 2019 г. произведена энуклеация глазного яблока слева. В июле 2020 г. выявлены метастатические образования в печени, в октябре 2020 г. инициирована иммунотерапия ингибитором PD1 — пембролизумабом.

В январе 2021 г., спустя 2 недели после 5-го введения пембролизумаба, госпитализирована с диагнозом ОКС без элевации сегмента ST. Однако, по данным обследования, отсутствовали повышение уровня тропонина, закономерная ЭКГ-динамика, нарушения локальной сократимости миокарда. По данным ЭХО КГ, отмечено некоторое снижение ФВЛЖ (69 % → 61 %) и наличие умеренного количества жидкости в полости перикарда. Несмотря на отсутствие достоверных подтверждений, выписана из стационара с диагнозом: «острый Q-инфаркт миокарда ниже-диафрагмальной стенки». С учетом предполагаемого серьезного кардиотоксического осложнения принято решение об отмене иммунотерапии. Другого противоопухолевого лечения не получала.

Из сопутствующей патологии у пациентки имеется аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, в связи с чем регулярно принимает левотироксин натрия.

На контрольной ЭХО КГ (апрель 2021 г.) — ФВЛЖ 67 %, но сохранялся выпот в полости перикарда в прежнем объеме. По данным УЗИ органов брюшной полости, обнаружены признаки прогрессирования метастазов в печени. Консультирована онкологом для принятия решения о возможности продолжения курса иммунотерапии. С целью выработки междисциплинарного кардиоонкологического решения направлена для обследования в кардиологическое отделение СПб больницы РАН.

С учетом возможного кардиоваскулярного осложнения — ИИКТ-миокардита, проведено обследование, соответственно алгоритму диагностики серьезных сердечно-сосудистых иНЯ: уровень тропонина в норме, ЭХО КГ — ФВ 63 % (Simpson), GLS в режиме Speckle 22 %; СМЭКГ: значимых аритмий, ишемических изменений не выявлено; коронароангиография: коронарные артерии без значимого стенозирования, кровотоков TIMI III (замедленное наполнение дистального русла). МРТ сердца: размеры камер сердца и показатели гемодинамики в пределах нормы. Выпот в полости перикарда (10 мм). Признаков миокардита и ишемического повреждения миокарда нет. Выявлено снижение уровня ТТГ.

Заключение консилиума: убедительных данных за перенесенный ОИМ не получено. Умеренные нарушения микроциркуляции, по данным КАГ, могут быть следствием тиреопатии. Сохраняющийся выпот в полости перикарда не исключает перенесенный в январе 2021 г. острый очаговый миоперикардит, без исхода в воспалительную КМП. Тяжесть ИИКТ-миокардита соответствует 2 градации (легкое течение). В связи с прогрессированием основного забо-

лечения за период отмены иммунотерапии возможно возобновить лечение препаратами ИИКТ при строгом кардиомониторировании каждые 3 мес. (ЭКГ, СМЭКГ, ЭХО КГ, при возможности Speckle-tracking ЭХО КГ), или в любое время по показаниям. Также рекомендуется наблюдение эндокринолога. При возникновении клинической картины повторного кардиоваскулярного осложнения (миоперикардит) во время возобновления ИИКТ-терапии, рекомендовано немедленно и окончательно отменить иммунотерапию и начать терапию глюкокортикостероидами — преднизолон 1–2 мг/кг per os, или в случае резко выраженных симптомов начать пульс-терапию метилпреднизолоном 1000 мг/день первые 3 дня с переходом на прием per os в дозе 1 мг/кг/д 4–6 нед. и постепенной отменой терапии в соответствии с тяжестью клинических проявлений.

Рекомендации о возобновлении терапии ИИКТ при возникновении кардиологического иНЯ в настоящее время четко не сформулированы и должны приниматься решением междисциплинарного консилиума. Обсуждается возможность возобновления иммунотерапии при тяжести миокардита, соответствующего 1–2 градации [1, 3, 6].

Обсуждение

С целью своевременного выявления и лечения сердечно-сосудистой токсичности, связанной с терапией рака в современной медицине, сформировано отдельное направление — кардиоонкология, а задачами специалистов-кардиоонкологов является оценка рисков развития кардиотоксичности и последующее наблюдение за больными, сводя к минимуму развитие НЯ [4, 5]. В первую очередь это касается групп пациентов, получающих терапию препаратами с уже известными кардиотоксическими свойствами [4]. Однако до настоящего времени нет четких данных о том, считать ли иммунотерапию ИИКТ кардиотоксичным видом противоопухолевого лечения.

Проведенное исследование показывает, что при наблюдении врачами кардиологами за группами пациентов, получающими как известные кардиотоксические препараты, так и терапию ИИКТ, практически все сердечно-сосудистые НЯ встречаются с сопоставимой частотой, и при проведении ИИКТ-терапии нужно применять строгий сердечно-сосудистый мониторинг.

Однако к истинным иммуноопосредованным кардиологическим НЯ с большой вероятностью можно отнести миоперикардиты, синдром Токацубо и, возможно, коронарный васкулит с развитием инфаркта миокарда без обструкции

коронарных артерий [4]. Причины таких НЯ как желудочковая экстрасистолия, ФП, СН не обязательно являются иммуноопосредованными, но могут быть проявлениями ухудшения течения сопутствующего ССЗ, непрямо́й кардиотоксичности (например, проявлением тиреопатии), или собственно онкологического процесса, а следовательно требовать различных подходов к лечению этих осложнений. Детальный анализ и дифференциальный диагноз, возможный в первую очередь при наличии доступного МРТ-сердца, должен явиться предметом дальнейшего изучения проблемы сердечно-сосудистой токсичности, связанной с ИИКТ-терапией ЗНО, т. к. будет определять тактику немедленного и отсроченного ведения больного как онкологами, так и кардиологами.

Полученные данные о том, что различные сердечно-сосудистые НЯ встречались с различной частотой у пациентов, получающих те или иные препараты ИИКТ также требуют дальнейшего изучения. В доступной литературе данные по сравнению сердечно-сосудистых осложнений при применении различных ИИКТ-препаратов единичны и противоречивы [7, 8].

Нами отмечено, что число НЯ у больных на фоне лечения пембролизумабом нумерически выше, чем в группе остальной терапии ИИКТ. Однако статистически значимых различий в частоте развития кардиотоксических НЯ в данных группах продемонстрировано не было. Изучение связи конкретного НЯ с определённым ИИКТ препаратом должно, безусловно, быть продолжено.

Заключение

При проведении терапии ИИКТ встречаются практически все сердечно-сосудистые НЯ с той же частотой, что и при лечении КТ-ХТ и, таким образом, данный вид иммунотерапии можно отнести к кардиотоксической противоопухолевой терапии. Причины развития сердечно-сосудистых НЯ, таких как желудочковые аритмии, ФП, сердечная дисфункция не обязательно являются иммуноопосредованными, но могут быть проявлениями ухудшения течения сердечно-сосудистых заболеваний, непрямо́й кардиотоксичности, или течения собственно онкологического процесса, что в каждом случае требует дифференциальной диагностики.

Информативным методом постановки диагноза «ИИКТ-миокардит» является МРТ сердца (кардиомагнитный резонанс), поэтому учреждения и отделения, осуществляющие кардиоонкологическую помощь при иммунотерапии должны иметь доступ к рутинному проведению этого вида исследования.

Мониторинг состояния ССС может своевременно информировать онколога о необходимости направлять пациента кардиологу / кардиоонкологу, для совместного определения дальнейшей тактики ведения, профилактики и коррекции, в т. ч. и бессимптомной СД-СТР. Это должно иметь принципиальное значение для решения вопроса о возможности продолжения или возобновления как иммунотерапии, так и кардиотоксической ХТ, выбора правильной тактики лечения (например, назначения ГКС), снижения риска развития тяжелых форм воспалительной КМП. Для достижения этих целей необходимостью является участие кардиологов, терапевтов и специалистов других направлений в работе МДК с обсуждением преимуществ и рисков соответствующих методов ведения ЗНО, а также принятия решений о продолжении или прекращении применения тех или иных схем лечения в случае появления серьезных побочных сердечно-сосудистых событий.

Приведенный клинический случай продемонстрировал возможности решения задач, связанных с развитием кардиотоксических осложнений иммунотерапии на примере работы кардиоонкологической службы и организации работы междисциплинарных консилиумов в многопрофильном медицинском учреждении.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declared no potential conflicts of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Протокол исследования № 316 от 17.07.2023 г. одобрен локальным этическим комитетом по биомедицинской этике СПб больницы РАН. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study protocol No 316 dated 17 July 2023 was approved by the biomedical ethics committee of the Saint Petersburg clinical hospital of the Russian Academy of Sciences. All patients provided written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Данная работа выполнена в рамках государственного задания СПб больницы РАН, FUEM-2023-0008, 1022040400299-9-3.2.4.

Financing

The work was performed within the state assignment of the Saint Petersburg clinical hospital of the Russian Academy of Sciences, FUEM-2023-0008, 1022040400299-9-3.2.4.

Участие авторов

Баллюзек М.Ф. — разработка концепции, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написа-

ние текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи;

Кузин С.О. — анализ полученных данных, проведение статистического анализа;

Хайманова Д.Г. — набор клинического материала;

Шолохов Г.В. — набор клинического материала, подготовка к публикации статьи.

Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Ballyuzek M.F. — analysed the data obtained, wrote the article, and reviewed publications on the topic;

Kuzin S.O. — conducted an analysis of the data obtained;

Khaimanova D.G. — prepared a set of clinical materials;

Sholokhov G.V. prepared a set of clinical materials and an article for publication.

All authors contributed equally to the article. All authors have approved the final version of the paper prior to publication and have agreed to take responsibility for all aspects of the paper, including the proper investigation and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the paper.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Schneider B.J., Naidoo J., Santomaso B.D., et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021; 39: 4073-4126.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21>.
- Dolladille C., Ederhy S., Allouche S., et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(1).-DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000261>.
- Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Баллюзек М.Ф., et al. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Злокачественные опухоли. 2022; 12(3s2-2).-EDN:WXHMMY.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-203-241>. [Protsenko S.A., Antimonchik N.Y., Ballyuzek M.F., et al. Practical recommendations for the management of immunomediated adverse events. *Malignant Tumors.* 2022; 12(3s2-2).-EDN: WXHMMY.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-203-241>].
- Lyon A.R., López-Fernández T., Lancellotti P., 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). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022; 23(10): E333-E465.-DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac106>.
- Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., et al. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(9): 152-233.-EDN: GZXWWW.-DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4703>. [Vasyuk Y.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of*

- Cardiology*. 2021; 26(9): 152-233.-EDN: GZXWWW.- DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4703].
6. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of Oncology*. 2020; 31(2): 171-190.- DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>.
 7. Ndjana Lessomo F.Y., Wang Z., Mukuka C. Comparative cardiotoxicity risk of pembrolizumab versus nivolumab in cancer patients undergoing immune checkpoint inhibitor therapy: A meta-analysis. *Front Oncol*. 2023; 13.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1080998>.
 8. Agostinetti E., Eiger D., Lambertini M., et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Eur J Cancer*. 2021; 148.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.01.043>.
- Поступила в редакцию / Received / 11.10.2023
 Прошла рецензирование / Reviewed / 21.02.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Марина Феликсовна Баллюзек / Marina F. Ballyuzek / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3223-0241>, SPIN: 2588-3944.

Сергей Олегович Кузин / Sergey O. Kuzin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0524-6582>, SPIN: 2017-7960.

Дзераса Георгиевна Хайманова / Dzerasa G. Khaimanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-2087>.

Георгий Владимирович Шолохов / Georgy V. Sholokhov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-8453-6047>, SPIN: 2345-72.

