

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**КУШНАРЕВА
ЕКАТЕРИНА АЛЕКСЕЕВНА**

ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРЕДИКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА

3.1.20 – Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук
Моисеева Ольга Михайловна

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 РАЗВИТИЕ КАРДИООНКОЛОГИИ: ОТ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ДО ТАРГЕТНОЙ И ИММУННОЙ ТЕРАПИИ.....	15
1.2 МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА.....	19
1.3 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА	23
1.4 МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ИММУННО-ОПОСРЕДОВАННЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА	26
1.5 ФАКТОРЫ РИСКА И ГИПОТЕЗЫ РАЗВИТИЯ ИММУНО-ОПОСРЕДОВАННЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	30
2.1 РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	30
2.2 Дизайн проспективного наблюдательного когортного исследования	30
2.2.1 Клиническая характеристика группы	30
2.2.2 Методы обследования пациентов.....	37
2.3 Гистологическое и иммуногистохимическое исследование .	41
2.3.1 Отбор образцов ткани миокарда и клиническая характеристика пациентов.....	41
2.3.2 Иммуногистохимическое исследование.....	42
2.4 Статистический анализ данных.....	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
3.1 Результаты ретроспективного исследования.....	45
3.2 Результаты проспективного наблюдения.....	48
3.2.1 Анализ развития новых сердечно-сосудистых событий	49
3.2.2 Анализ клинико-лабораторно-инструментальной динамики.....	55
3.2.3 Анализ предиктивных факторов развития сердечно-сосудистых событий и изменения состояния сердечно-сосудистой системы	66
3.3 Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования	71

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	78
ВЫВОДЫ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	101
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	102
ИССЛЕДОВАНИЯ	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Последние два десятилетия кардиоонкология активно развивается как самостоятельное научно-практическое направление медицины. Независимо от характера проводимых исследований, основными задачами кардиоонкологии являются изучение механизмов развития кардиотоксичности, выявление пациентов из группы высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, поиск методов снижения риска развития осложнений до, во время и после проведения потенциально кардиотоксичной терапии и поиск наиболее предпочтительных методов диагностики осложнений противоопухолевой терапии [1].

Основными предпосылками для развития данного направления стало совершенствование методов противоопухолевой терапии и увеличение продолжительности жизни онкологических пациентов. Так, на 2014 год в Соединенных Штатах Америки проживало 14,5 миллионов пациентов, выживших после противоопухолевого лечения и по прогнозам данное значение должно возрасти до 19 миллионов к 2024 году [2,3]. Наряду с этим, многие противоопухолевые методы лечения обладают спектром краткосрочной и отдаленной кардиотоксичности, которая выходит на передний план как фактор, существенно влияющий на дальнейшую продолжительность и качество жизни онкологических пациентов.

На протяжении последних 10 лет в онкологическую практику активно внедряются препараты из группы иммунной противоопухолевой терапии, ингибиторы контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа. Противоопухолевая иммутерапия во многих клинических исследованиях демонстрирует свое значимое преимущество в сравнении со стандартной полихимиотерапией у пациентов с различными опухолевыми локализациями на поздних стадиях заболевания [4–7]. При этом по сей день показания к назначению различных групп ИКТ ежегодно расширяются и соответственно значимо увеличивается количество пациентов, получающих данный вид противоопухолевой терапии [8–12].

Несмотря на изначально, как предполагалось, лучший профиль безопасности данной группы препаратов в сравнении с химиотерапией, с 2016 года активно стали появляться первые опубликованные случаи миокардитов, ассоциированных с терапией ИКТ, число которых ежегодно неуклонно росло [13,14]. Позднее стало понятно, что миокардиты – неединственное сердечно-сосудистое осложнение, которое влияет на продолжительность, качество жизни пациентов и возможность дальнейшего получения высокоэффективной противоопухолевой терапии. Так, ряд ретроспективных исследований показал развитие на фоне терапии ИКТ иммунного ответа и таких сердечно-сосудистых событий, как сердечная недостаточность, инсульты, инфаркты миокарда, фибрилляция предсердий с высоким процентом последующей отмены противоопухолевой терапии [15,16]. Помимо этого, активно изучаются вопросы влияния иммунной противоопухолевой терапии на развитие и прогрессирование атеросклероза [17].

Механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений ИКТ до конца не изучены. Имеются предпосылки считать, что механизм развития побочных эффектов тесно связан с механизмом реализации противоопухолевого эффекта иммунотерапии, в пользу чего говорит наличие корреляции между качеством опухолевого ответа на терапию и развитием иммуно-опосредованных побочных эффектов [18–21]. Также имеются предположения, что токсичность иммунотерапии развивается вследствие механизмов, не задействованных в реализации противоопухолевого ответа, а связанных с микробиомом, вирусными и тканеспецифическими факторами [22–25].

Ряд ретроспективных исследований дают основания предполагать, что наличие исходной сердечно-сосудистой патологии может являться предрасполагающим фактором к развитию ИКТ-ассоциированных сердечно-сосудистых событий [15,26]. Экспериментальные исследования демонстрируют роль белков, являющихся мишениями для ИКТ, таких как PD-1 и PD-L1, в развитии воспалительных заболеваний миокарда, а также в развитии и прогрессировании атеросклероза [27–30]. В одной из работ показано значимое увеличение экспрессии PD-1 и PD-L1 в криоповрежденных кардиомиоцитах в сравнении с интактными

клетками [31]. Можно предположить, что поврежденные вследствие различных сердечно-сосудистых заболеваний кардиомиоциты могут начинать экспрессировать на своей поверхности вышеуказанные белки, становясь дополнительной мишенью для ИКТ иммунного ответа.

На сегодняшний день отсутствуют валидированные инструменты стратификации пациентов на группы риска развития сердечно-сосудистых осложнений при применении терапии ИКТ, которые имеются для других потенциально кардиотоксичных групп препаратов, таких как антрациклины, HER-2 ингибиторы, ингибиторы эндотелиального фактора роста [32]. В основном это связано с ограниченным числом проспективных исследований, направленных на детальный кардиомониторинг онкологических пациентов, находящихся на иммунной противоопухолевой терапии. Так, только с середины 2022 года стали появляться результаты краткосрочных проспективных наблюдений с небольшими выборками пациентов и ограниченным объемом лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов, получающих терапию ИКТ иммунного ответа [33,34].

Таким образом, актуальным представляется изучение патогенетических и клинических особенностей развития и течения ИКТ-ассоциированных сердечно-сосудистых событий с целью выявления факторов риска их развития.

Цель исследования

Определить предикторы развития сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с терапией ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, и оценить динамику состояния сердечно-сосудистой системы на фоне противоопухолевой иммунотерапии.

Задачи исследования

1. Проанализировать встречаемость сердечно-сосудистых заболеваний и отдельных факторов риска, а также частоту развития новых событий у пациентов, получающих ингибиторы контрольных точек иммунного ответа.
2. Провести мониторинг клинико-инструментальных и лабораторных данных на фоне иммунной противоопухолевой терапии.
3. Оценить экспрессию PD-L1 в миокарде у пациентов с сердечной недостаточностью различной этиологии в сравнении с пациентами без сердечно-сосудистых заболеваний.
4. Оценить предиктивную ценность параметров, характеризующих исходное состояние сердечно-сосудистой системы, в отношении развития сердечно-сосудистых событий на фоне иммунной противоопухолевой терапии.

Научная новизна

1. В ходе проспективного наблюдательного исследования зафиксирован высокий процент (23,3%) развития сердечно-сосудистых событий, включая бессимптомное снижение фракции выброса и глобальной продольной деформации левого желудочка, отвечающее установленным критериям кардиотоксичности. Доля летальных событий в структуре сердечно-сосудистых осложнений составила 28,6%.
2. На фоне 3-х месячной терапии ингибиторами контрольных точек отмечено увеличение конечного систолического объема на 7,9% и снижение фракции выброса левого желудочка на 3,125%, выявлено увеличение доли пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий на 16%, а с нарушениями ночного дыхания на 30%. Отмечены более выраженные темпы прироста мозгового натрийуретического пропептида у па-

циентов с исходными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Через 9 месяцев наблюдения определены более высокие значения тропонина I у пациентов с исходными сердечно-сосудистыми заболеваниями, установлено увеличение размерных эхокардиографических параметров (диаметр восходящей аорты, размер левого предсердия, размер правого желудочка) и продолжающееся увеличение конечного sistолического объема на 14,3% и снижение фракции выброса левого желудочка в среднем на 6,25% от исходного уровня.

3. Исходное значение индекса Tei для левого желудочка является независимым предиктором развития нетромбоэмбологических сердечно-сосудистых событий на фоне терапии ингибиторами контрольных точек. Среди факторов, влияющих на степень снижения фракции выброса левого желудочка, наиболее значимыми признаны анамнез сахарного диабета 2 типа, ожирение, прием статинов, как дополнительный маркер предшествующей сердечно-сосудистой патологии, исходный уровень фракции выброса левого желудочка и уровень мозгового натрийуретического пропептида в сыворотке крови.
4. Впервые охарактеризована экспрессия PD-L1 в миокарде у пациентов с сердечной недостаточностью ишемической и неишемической этиологии. Цитоплазматическая экспрессия и экспрессия PD-L1 во вставочных дисках кардиомиоцитов выявлена как при ишемическом, так и неишемическом генезе поражения миокарда с большим преобладанием экспрессии во вставочных дисках в группе пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Мембранный и эндотелиальный паттерны экспрессии были характерны только для пациентов с перенесенным инфарктом миокарда различной давности. Миокард пациентов без сердечно-сосудистой патологии не имел специфической экспрессии PD-L1.
5. Выявлена корреляционная связь между объемом экспрессии PD-L1 в миокарде и эхокардиографическими, а также клинико-лабораторными па-

метрами. Установлена положительная корреляция параметров экспрессии PD-L1 с конечным диастолическим объемом левого желудочка и количеством лейкоцитов и нейтрофилов периферической крови, а также отрицательная корреляция параметров экспрессии PD-L1 с фракцией выброса левого желудочка.

Теоретическая и практическая значимость

1. В рамках настоящего проспективного исследования, текущая стратегия определения пациентов высокого риска развития кардиотоксичности на фоне иммунной противоопухолевой терапии не продемонстрировала прогностической ценности в отношении развития сердечно-сосудистых событий, что требует проведения дальнейших исследований с целью поиска факторов риска развития осложнений.
2. Отсутствие значимого динамического изменения маркеров повреждения миокарда (тропонин I) и сердечной недостаточности (мозговой натрийуретический пропептид), как у пациентов с развитием сердечно-сосудистых событий, так и без них, ставит под сомнение целесообразность частого контроля данных лабораторных показателей на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.
3. С учетом прогностической ценности ряда исходных параметров в отношении риска развития летального исхода, сердечно-сосудистых событий и степени снижения фракции выброса левого желудочка целесообразна оценка сердечно-сосудистой коморбидности, выполнение эхокардиографии с оценкой индекса производительности левого желудочка, определение уровня С-реактивного белка и мозгового натрийуретического пропептида в сыворотке крови всем пациентам до старта иммунной противоопухолевой терапии ингибиторами контрольных точек.
4. Сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с повреждением кардиомиоцитов, приводят к повышению экспрессии PD-L1 в миокарде,

что можно рассматривать как потенциальный фактор риска развития сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с ингибиторами контрольных точек, ввиду наличия дополнительных мишений для моноклональных антител.

5. Уровень лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови, конечный диастолический объем левого желудочка и фракция выброса левого желудочка могут быть суррогатными маркерами наличия экспрессии PD-L1 в миокарде пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Методология и методы исследования

Исследование состоит из трех разделов: ретроспективный анализ, проспективное исследование, а также гистологический и иммуногистохимический анализ образцов миокарда.

В ретроспективный анализ включены онкологические пациенты с различными опухолевыми локализациями, получавшие иммунную противоопухолевую терапию ингибиторами контрольных точек в стационарах Санкт-Петербурга. Сбор необходимой информации осуществлялся в архивах медицинской документации или в электронных медицинских информационных системах в зависимости от стационаров, предоставлявших доступ к медицинской информации.

В проспективное исследование включались пациенты, соответствующие критериям включения, согласно дизайну исследования, одобренному локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ (протокол № 12032020 от 16 марта 2020 года). Помимо объема обследования, предусмотренного текущими кардиоонкологическими рекомендациями, выполнены дополнительные исследования согласно настоящему дизайну. Все применяемые методы обследования были стандартными и выполнялись на стандартизированном оборудовании с учетом имеющихся рекомендаций.

Для гистологического и иммуногистохимического исследования отобраны образцы миокарда левого желудочка от умерших пациентов, соответствующих дизайну исследования. Подготовка материала для окрашивания и иммуногистохимического исследования проводилась по стандартизированному протоколу. Для определения экспрессии белков в миокарде использовались клинически валидированные клонны антител. Окрашивания выполнялись автоматизированным путем на профессиональном оборудовании согласно инструкциям.

Статистический анализ выполнен с помощью общепринятых подходов статистической обработки медицинских данных с использованием методов описательной, сравнительной статистики, корреляционного и регрессионного анализов.

Примененные методы отвечают цели и задачам исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Две трети пациентов до старта терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа имеют клинически значимые факторы риска или уже установленные сердечно-сосудистые заболевания. В процессе проспективного наблюдения частота развития новых сердечно-сосудистых событий составила 22,3%. На фоне противоопухолевой иммунотерапии регистрируются увеличение эхокардиографических показателей камер сердца и крупных сосудов, а также снижение фракции выброса левого желудочка, увеличение доли пациентов с нарушениями дыхания во сне и прогрессированием атеросклероза сонных артерий. Индекс Tei до старта терапии является независимым предиктором развития нетромбоэмболических сердечно-сосудистых событий. Анамнез сахарного диабета, ожирение, прием статинов, исходный уровень фракции выброса и уровень мозгового натрийуретического пропептида являются факторами, влияющими на степень снижения фракции выброса левого желудочка в динамике.

2. Миокард пациентов с сердечной недостаточностью ишемической и неишемической этиологии характеризуется наличием специфических паттернов экспрессии PD-L1: эндотелиальным, мембранным, цитоплазматическим и экспрессией во вставочных дисках кардиомиоцитов. Степень экспрессии PD-L1 тесно связана со значениями конечного диастолического объема и фракции выброса левого желудочка, а также с уровнем нейтрофилов и лейкоцитов периферической крови.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные результаты настоящей научно-исследовательской работы были представлены в виде докладов в рамках всероссийских и международных конференций и конгрессов: на Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань (онлайн), 2020; Санкт-Петербург (онлайн), 2021, Казань (онлайн), 2022), на IV инновационном Петербургском медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2021), на азиатском конгрессе Европейского общества медицинской онкологии [European society of medical oncology Asia congress] (Сингапур (онлайн), 2020), на международной платформе Европейского общества сердечной недостаточности [HFA Discoveries] (онлайн, 2020).

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в разработке дизайна, планировании и организации всех этапов исследования. Лично осуществил сбор данных для ретроспективной части исследования. Осуществлял координацию, консультирование и динамическое наблюдение пациентов, включенных в проспективное исследование. Самостоятельно провел отбор гистологического материала для имmunогистохимического исследования и принимал участие в анализе мате-

риала. Диссертант лично осуществлял ведение баз данных и статистический анализ. Автору принадлежит ведущая роль в написании полноразмерных статей по теме диссертации под руководством научного руководителя.

Внедрение в практику

Результаты настоящей научно-практической работы цитируются в Согласованном мнении Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии и внедрены в диагностический процесс онкологических пациентов, получающих терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Теоретические положения, сформулированные в ходе данного диссертационного исследования, могут быть использованы в рамках учебного процесса Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Публикации

По результатам настоящего исследования опубликовано 8 печатных работ, из которых 3 полнотекстные статьи в изданиях, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук и в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, 2 полнотекстные статьи на английском языке в изданиях индексированных Scopus и Web of Science., 3 тезиса в сборниках трудов российских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследования представлено на 117 страницах печатного текста и состоит из стандартных разделов: введение, обзор литературы, материал и методы, результаты исследования, обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа сопровождается 12 таблицами и иллюстрирована 18 рисунками. Библиографический список содержит 113 источников литературы: 2 отечественных, 111 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Развитие кардиоонкологии: от цитостатической до таргетной и иммунной терапии

На протяжении последних десятилетий активно совершенствуются методы противоопухолевого лечения, позволяющие увеличить качество и продолжительность жизни онкологических больных.

В 60-х годах XX столетия впервые перед онкологами встала проблема тяжелой сердечно-сосудистой токсичности химиотерапевтических цитостатических препаратов, приводящих к летальным исходам. Препараты из группы антрациклинов, такие как даунорубицин, доксорубицин, эпирюбицин, которые в шестидесятых годах стали широко применяться для лечения ряда гематологических и солидных опухолей, приводили к тяжелому поражению миокарда, сопровождающему выраженным снижением сократительной функции миокарда и развитием застойной сердечной недостаточности. Уже в конце XX столетия было установлено, что кардиотоксический эффект антрациклинов носит дозозависимый характер, в связи с чем в онкологической практике стали использовать ограниченные куммулятивные дозы антрациклических антибиотиков, что позволило уменьшить токсическое воздействие на миокард и снизить частоту развития сердечной недостаточности на фоне противоопухолевого лечения [35,36].

Данное кардиотоксическое явление легло в основу развития такого нового научно-практического направления медицины, как кардиоонкология. К 2000 году уже были известны и активно изучались сердечно-сосудистые осложнения не только антрациклических антибиотиков, но и препаратов из групп алкилирующих агентов (циклофосфамид, цисплатин, карmustин), антиметаболитов (флюурацил, цитарabin), antimикотубулярных агентов (паклитаксел, этопозид, тенипозид) [37].

XXI век стал периодом расцвета таргетной противоопухолевой терапии. Так в 2001 году FDA был одобрен первый таргетный препарат из группы ингибиторов тирозин киназ (иматиниб) для лечения хронического миелолейкоза и метастатической формы и/или нерезектируемых гастроинтестинальных стромальных опухолей [38]. А в 2004 году управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило первый таргетный препарат из группы ингибиторов эндотелиального фактора роста (бевацизумаб) для лечения метастатической формы колоректального рака [39]. На сегодняшний день насчитывается более 40 таргетных и мультитаргетных препаратов для лечения солидных и гематологических опухолей, каждый из которых обладает своим спектром кардиотоксических осложнений: от тяжелой артериальной гипертензии, венозных тромбозов до сердечной недостаточности и жизнеугрожающих желудочных нарушений ритма сердца [40].

Последнее десятилетие ознаменовано активным внедрением в онкологическую практику иммунной противоопухолевой терапии. Моноклональные антитела, подавляющие основные контрольные точки иммунного ответа (ИКТ иммунного ответа), приводят к восстановлению противоопухолевого иммунного ответа. Основными мишениями данной терапии являются белки, выполняющие функцию подавления активности иммунных клеток, такие как: цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4), белок, программирующий клеточную смерть (PD-1) и его лиганд (PD-L1). В 2011 году FDA был впервые одобрен к применению препарат из группы анти-CTLA-4 ингибиторов (Ипилимумаб) для лечения поздних стадий меланомы [4]. За последующие 10 лет иммунная противоопухолевая терапия произвела революцию в лечении поздних стадий и метастатических форм злокачественных новообразований, увеличивая общую и безрецидивную выживаемость онкологических пациентов, которые ранее не имели возможности эффективного лечения.

Для пациентов с поздними стадиями меланомы преимущества анти-PD-1 ИКТ в сравнении с химиотерапией продемонстрированы в исследовании KEYNOTE-002, так назначение иммунотерапии (пембролизумаб 2 мг/кг и 10 мг/кг)

продемонстрировало лучшую выживаемость без прогрессирования в сравнении с химиотерапией с соотношением рисков 0,57 (95% ДИ 0,45-0,73) и 0,5 (95% ДИ 0,39-0,64) соответственно [41]. При сравнении 5-летней выживаемости этой же группы пациентов на фоне терапии анти-CTLA-4 (ипилимумаб) и анти-PD-1 (пембролизумаб) ИКТ было показано преимущество второго с общей выживаемостью 38,7% в сравнении с 31% в группе ипилимумаба, а медиана выживаемости без прогрессирования составила 8,4 месяца для группы пембролизумаба и 3,4 для группы ипилимумаба ($p<0,0001$).

В исследовании KEYNOTE-042 показано преимущество анти-PD-1 ИКТ (пембролизумаба) в сравнении со стандартной химиотерапией в лечении поздних или метастатических форм немелкоклеточного рака легкого. Так, безрецидивная выживаемость у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухоли $>50\%$ в группе иммунотерапии составила 20 месяцев в сравнении с 12,2 месяцами в группе стандартной химиотерапии [6]. Отдаленные исходы терапии ИКТ иммунного ответа у пациентов с немелкоклеточным раком легкого были продемонстрированы в исследованиях CheckMate-017 и CheckMate-057. Так, 5-летняя выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легкого на фоне иммунотерапии ниволумабом составила 13,4% в сравнении с 2,6% на фоне химиотерапии [7].

В настоящее время показания к назначению ИКТ иммунного ответа ежегодно расширяются. За 2020 год FDA было зарегистрировано 19 новых показаний для назначения шести анти-PD-1 и анти-PD-L1 ИКТ (пембролизумаб, ниволумаб, авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб и цимиплимаб). Также в 2020 году Министерством здравоохранения Российской Федерации был одобрен к применению первый отечественный препарата из группы анти-PD-1 ИКТ (пролголимаб) для лечения нерезектабельной или метастатической меланомы [8]. А в 2022 году FDA на основании результатов последних исследований одобрило 4 новых показания для ИКТ иммунного ответа: новый анти-CTLA4 препарат (Тремелимуаб) в комбинации с дурвалумабом для лечения нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномы, комбинированный препарат анти-PD-1+LAG3 антитело

(ниволумаб+релатлимаб-rmbw) для лечения нерезектабельной или метастатической меланомы, анти-PD-1 препарат (пембролизумаб) для применения в монотерапии при эндотелиальной карциноме с высокой микросателлитной нестабильностью и анти-PD-1 препарат (ниволумаб) в комбинации с химиотерапией в качестве неоадьювантной терапии при ранних стадиях немелкоклеточного рака легкого [9–12].

Перечень применяющихся в онкологической практике препаратов из группы ИКТ иммунного ответа с их ключевыми показаниями представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, применяющиеся в клинической практике

Группа	Препарат	Регистрация	Основные показания
Анти-CTLA-4	Ипилимумаб	FDA, МЗ РФ	Меланома, ПКК, колоректальный рак
	Тремелимумаб	FDA	ГЦК
Анти-PD-1	Пембролизумаб	FDA, МЗ РФ	Меланома, НМКРЛ, МКРЛ, лимфома Ходжкина, СКК головы и шеи, уретериальная карцинома, рак желудка или ГЭС, солидные опухоли с высокой МСН или ДКНО, первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, ГЦК, карцинома Маркеля, цервикальный рак, ПКК
	Ниволумаб	FDA, МЗ РФ	Меланома, НМКРЛ, ПКК, ГЦК, Ходжкинская лимфома,

			СКК головы и шеи, уротелиальная карцинома, колоректальный рак
	Цемиплимаб	FDA	СКК кожи
	Пролголимаб	МЗ РФ	меланома
Анти-PD-L1	Атезолизумаб	FDA, МЗ РФ	НМКРЛ, МКРЛ, уротелиальная карцинома, тройной негативный рак молочной железы
	Дурвалумаб	FDA, МЗ РФ	НМКРЛ, уротелиальная карцинома
	Авелумаб	FDA, МЗ РФ	Карцинома Меркеля, уротелиальная карцинома, ПКК

Примечания: МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации; МКРЛ – мелкоклеточный рак легкого; НМКРК – немелкоклеточный рак легкого; ПКК – почечно-клеточная карцинома; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; СКК – сквамозно-клеточная карцинома, FDA – управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

1.2 Механизм действия ингибиторов контрольных точек иммунного ответа

В 2011 году наиболее полно была сформулирована теория иммуноредактирования опухоли, которая заключается в том, что иммунная система на разных этапах не только защищает организм хозяина от развития опухолей, но и формирует иммуногенность самой опухоли. Таким образом, иммунитет оказывает двойное действие на процесс онкогенеза: защищающее хозяина и стимулирующее развитие опухоли [42].

Процесс иммуноредактирования опухоли в наиболее полном варианте последовательно проходит через три фазы: элиминация, равновесие и ускользание.

Фаза элиминации лучше всего описывается, как обновленная версия гипотезы иммунного надзора за раком, сформулированной несколько десятилетий

назад Бурнетом и Томасом [43]. Суть данной гипотезы заключается в том, что врожденная и адаптивная иммунные системы работают сообща, чтобы обнаружить развивающуюся опухоль и уничтожить ее еще до того, как она станет клинически очевидной.

Фаза равновесие. В некоторых случаях опухолевые клетки способны пережить фазу элиминации и вступить в фазу равновесия, в которой адаптивная иммунная система предотвращает разрастание опухолевых клеток, а также начинает формировать иммуногенность опухолевых клеток. Авторы концепции иммуноредактирования опухоли предполагают, что равновесие является самой продолжительной фазой процесса и может существовать на протяжении всей жизни хозяина [42]. В равновесии иммунная система поддерживает опухолевые клетки в функциональном латентном состоянии и сдерживает дальнейший рост опухоли [44].

Фаза ускользания характеризуется появлением у опухолевых клеток способности обходить иммунное распознавание и разрушение, что проявляется в виде прогрессивно растущих видимых опухолей. Ускользание может быть результатом формирования состояния иммуносупрессии в микроокружении опухоли [45]. Иммуносупрессивное состояние может формироваться вследствие выработки опухолевыми клетками иммуносупрессивных цитокинов, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста- b (TGF- b), галектин или индоламин-2,3-диоксигеназа и/или привлечением регуляторных иммунных клеток, которые функционируют как эффекторы иммуносупрессии [46]. Регуляторные Т-клетки и супрессорные клетки миелоидного происхождения представляют собой две основные популяции иммуносупрессивных лейкоцитов, которые играют ключевую роль в подавлении защитных противоопухолевых реакций за счет продукции иммунодепрессивных цитокинов (IL-10 и TGF- b); путем экспрессии отрицательных костимулирующих молекул CTLA-4, PD-1 и PD-L1; и потребляя IL-2 [42].

ИКТ иммунного ответа являются моноклональными антителами, связывающимися с вышеупомянутыми отрицательными костимулирующими молекулами (CTLA-4, PD-1 и PD-L1) и подавляющими активность иммунных клеток. Таким образом, иммунная противоопухолевая терапия направлена на подавление фазы ускользания путем возобновления активности противоопухолевого иммунного ответа. Контрольные точки иммунного ответа и их влияние на активность Т-клеток представлены на рисунке 1.

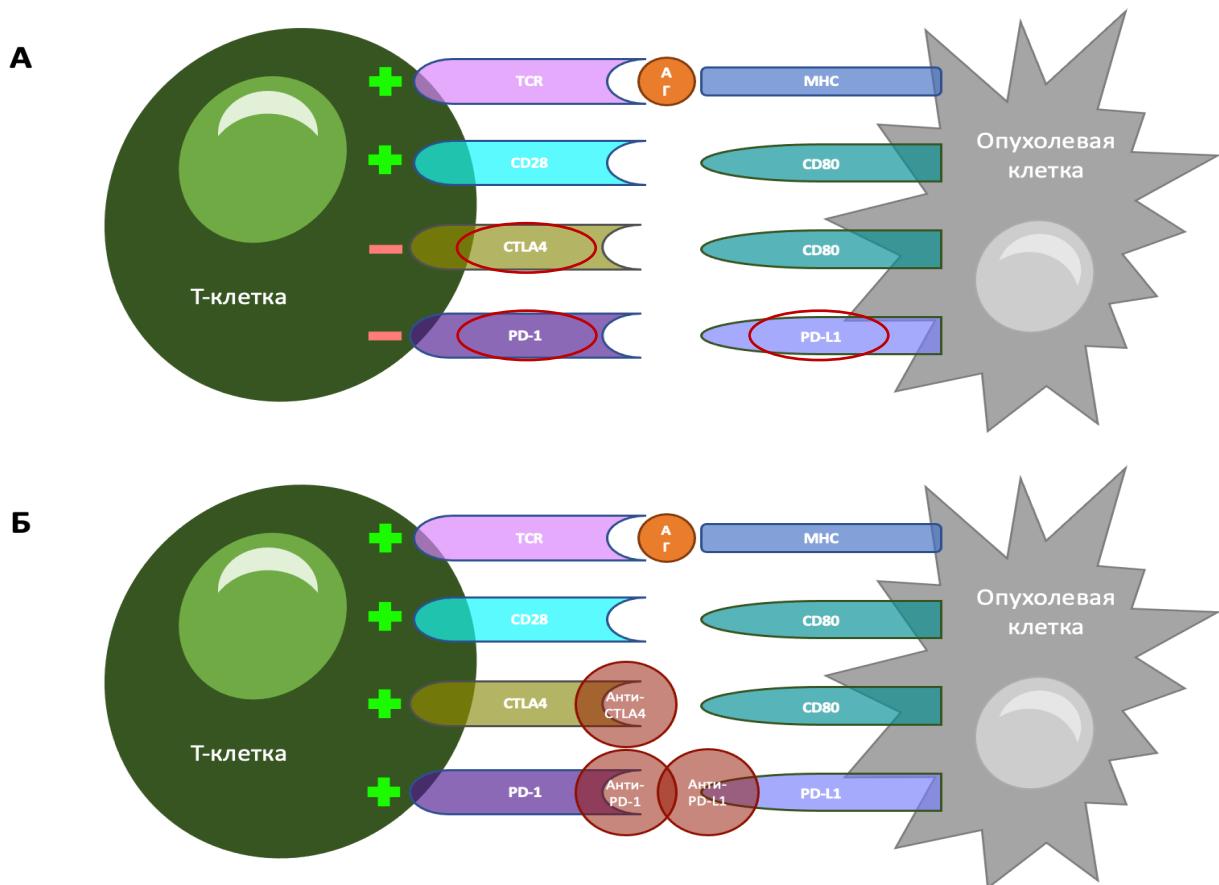


Рисунок 1 – Мишени ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и их влияние на активность Т-клеток

Примечания: АГ — антиген, МНС — главный комплекс гистосовместимости, ТСР — Т-клеточный рецептор, CTLA-4 — цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4, PD-1 — белок, программирующий клеточную смерть, PD-L1 — лиганд белка, программирующего клеточную смерть

Анти-CTLA-4 ИКТ. CTLA-4 и CD28 — гомологичные представители семейства иммуноглобулиновых рецепторов, экспрессирующихся на CD4+ и CD8+ Т-клетках и оказывающих разнонаправленное влияние на активацию Т-лимфоцитов. Оба рецептора с разной степенью аффинности взаимодействуют со специфическими лигандами (CD80 и CD86). CD28, взаимодействующий с относительно высокой аффинностью с CD80 и с более слабой аффинностью с CD86, опосредует ко-стимуляцию Т-клеток. В то же время receptor CTLA-4, который выявляется в основном во внутриклеточных везикулах FoxP3+ Т-регуляторных клеток или обычных Т-клеток, приводит к подавлению Т-клеточного ответа. При этом степень связывания с обоими лигандами у CTLA-4 значительно выше, чем у CD28 [47].

В 1996 году было впервые обнаружено, что блокада CTLA-4 у мышей с подсаженными клетками карциномы толстой кишки вызывает значительное торможение роста опухолевых клеток [48]. Полученные результаты легли в основу планирования первых рандомизированных клинических исследований (РКИ) двух ингибиторов CTLA-4: тремелимумаба и ипилимумаба. Однако тремелимумаб в третьей фазе РКИ не показал преимуществ в лечении поздних стадий нерезектируемой меланомы в сравнении со стандартной химиотерапией [5]. В свою очередь ипилимумаб продемонстрировал увеличение общей и безрецидивной выживаемости и увеличение длительности клинического ответа у пациентов с нерезектируемой меланомой [49,50]. На основании проведенных РКИ в 2011 году FDA впервые зарегистрировало показание к применению ипилимумаба для лечения поздних стадий меланомы.

Анти-PD-1/анти-PD-L1 ИКТ. Молекула PD-1, относящаяся к семейству иммуноглобулинов, была открыта в 1992 году во время поисков активирующихся при запрограммированной гибели клеток генов. Основными ее функциями является подавление активации Т-клеток и ослабление Т-опосредованного иммунного ответа [51]. В дальнейшем была продемонстрирована роль белка PD-1 в защите от развития аутоиммунных заболеваний. Так показано, что у мышей

дефицитных по экспрессии PD-1 развиваются пролиферативные артриты, гломерулонефриты и аутоиммунная дилатационная кардиомиопатия с формированием застойной сердечной недостаточности и риском внезапной сердечной смерти. Во всех случаях аутоиммунных заболеваний отмечались высокие титры циркулирующих IgG и высокая экспрессия IgG в тканях [52–54].

Белок PD-1 взаимодействует с двумя лигандами: PD-L1 (CD-274) и PD-L2 (CD-273). В отличии от PD-L2, который экспрессируется в основном на дендритных клетках, PD-L1 определяется на поверхности широкого спектра иммунных клеток (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, моноциты/макрофаги, дендритные клетки), а также он может экспрессироваться на поверхности опухолевых клеток [55]. Наравне с CTLA-4, одной из основных функций сигналинга PD-1/PD-L1 является подавление противоопухолевого иммунного ответа, поэтому именно они стали рассматриваться, как основные мишени иммунной противоопухолевой терапии. На сегодняшний день FDA одобрено 3 препарата из группы анти-PD-1 ИКТ и 3 препарата из группы анти-PD-L1 (таблица 1). Так же на территории РФ разработан и зарегистрирован один отечественный анти-PD-1 ИКТ.

1.3 Эпидемиология сердечно-сосудистых осложнений ингибиторов контрольных точек иммунного ответа

В 2016 году опубликованы первые клинические случаи развития фульминантного миокардита с летальным исходом на фоне комбинированной иммунной терапии (анти-CTLA-4 + анти-PD-1) у пациентов с меланомой. Также авторами впервые проанализирована корпоративная база данных безопасности Bristol-Meyers Squibb с целью определения частоты встречаемости миокардитов на фоне моно- или комбинированной терапии ИКТ, так по данным анализа случаи воспалительных заболеваний миокарда составили менее 1 процента (0,27%) [13]. Позднее стали появляться данные о том, что число зарегистрированных случаев миокардитов на фоне терапии ингибиторами контрольных точек значительно

выше, чем предполагалось ранее [14]. Представлены данные о значительном увеличении докладываемых случаев ИКТ-ассоциированных миокардитов в 2017 году до 162 случаев в сравнении с 70 случаями за предшествующий год. При этом летальность данного осложнения по данным за 2017 год составила 48,8% [56].

Результаты мета-анализа, проведенного в 2017 году и включившего 22 клинических исследования ИКТ иммунного ответа у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, продемонстрировал развитие жизнеугрожающих сердечно-сосудистых событий в 6% случаев, среди которых: 2% – сердечная недостаточность, 2% – инсульты, 1% – кардиореспираторный арест, 1% – инфаркт миокарда [29].

По данным ретроспективного исследования, включившего 12 187 пациентов, получивших по поводу злокачественных новообразований ИКТ иммунного ответа, встречаемость различных сердечно-сосудистых событий составила: 4,6% для инсульта, 3,5% – сердечной недостаточности, 2,1% – фибрилляции предсердий, 1,5% – нарушений проводимости, 0,9% – инфаркта миокарда и 0,3% – воспалительные заболевания сердца и сосудов (миокардиты, перикардиты, васкулиты). При этом потребность в прекращении противоопухолевого лечения возникала в 17,55%, 10,59%, 10,8%, 16,3% и 8,93% соответственно [15].

Другое ретроспективное исследование, включало онкологических пациентов, получивших как минимум одно введение препаратов из группы ИКТ иммунного ответа и проанализировало сердечно-сосудистые события, развившиеся в течение последующего года. Показано, что к двенадцатому месяцу кардиотоксичность развивалась у 12,5% пациентов, наиболее частыми ее проявлениями были нарушения ритма сердца (9,3%) и миокардиты (2,1%) [16].

Таким образом, миокардиты - далеко неединственные жизнеугрожающие сердечно-сосудистые события, развивающиеся на фоне иммунной противоопухолевой терапии и требующие в большом проценте случаев отмены лечения. В то же время может иметь место и недооценка встречаемости воспалительных заболеваний миокарда из-за выраженной гетерогенности клинической картины и

трудностей прижизненной диагностики. По результатам проведенного систематического анализа клинических случаев ИКТ-ассоциированных миокардитов можно судить об отсутствии характерных клинических проявлений данного осложнения и о наличии большого числа клинических «масок». Так первыми, и в ряде случаев единственными, симптомами развития миокардитов являлись одышка (50%), слабость (40%), миалгии (23%), отеки (10%), кардиалгия (10%), лихорадка (10%), тахикардия (6,6%), тошнота (6,6%). Среди электрокардиографических (ЭКГ) изменений, зарегистрированных при предъявлении жалоб отмечались: изменения процессов деполяризации (депрессия сегмента ST – 13,9%, элевация сегмента ST – 16,7%), атрио-вентрикулярные блокады (1 степени – 8,3%, 3 степени – 11,1%), предсердные тахикардии – 2,8%, фибрилляция предсердий – 5,6% [57]. Сопоставимые данные представлены и в одном ретроспективном исследовании, в котором с одинаковой частотой регистрировались неспецифические изменения сегмента ST и зубца Т и АВ блокада 3 степени (по 26,7%), а с частотой 20% отмечалась впервые возникшая полная блокада правой ножки пучка Гиса [58]. Опираясь на вышеизложенное, можно предположить, что описываемые в ретроспективных исследованиях и мета-анализах случаи развития сердечной недостаточности, фибрилляции предсердия, нарушений проводимости могут быть симптомами нелетального воспаления миокарда, недиагностированного прижизненно.

Последние годы большое внимание уделяется вопросам прогрессирования атеросклеротического процесса и развития ишемических сердечно-сосудистых событий на фоне иммунной противоопухолевой терапии ИКТ. В ретроспективном исследовании, спланированном по принципу случай-контроль с включением 2842 пациентов, получавших иммунотерапию, и 2842 пациента, получивших иные виды противоопухолевой терапии, показано, что в группе иммунной противоопухолевой терапии инфаркты, ишемические инсульты и случаи реваскуляризации случаются достоверно чаще, чем в контрольной группе пациентов, с совокупным риском 2,49 случая/100 человек в год против 0,33 случая/100 человек в год, 2,08 случая/100 человек в год против 0,38 случая/100 человек в год

и 1,59 случая/100 человек в год против 0,46 случая/100 человек в год соответственно [17]. Также представлены результаты анализа серий компьютерных томографий в 3 временных точках (до терапии ИКТ иммунного ответа, перед стартом терапии и в процессе лечения) от 40 пациентов с меланомами с оценкой объема атеросклеротических бляшек в грудной аорте. Показано, что темпы прироста любых и некальцифицированных атеросклеротических бляшек после старта терапии ИКТ иммунного ответа были в три раза выше, чем до ее инициации: 6,7%/год против 2,1%/год, соответственно.

1.4 Механизм развития иммунно-опосредованных побочных эффектов ингибиторов контрольных точек иммунного ответа

Активация иммунного ответа, лежащая в основе большинства иммунно-опосредованных побочных эффектов, может быть сопряжена с реализацией противоопухолевого эффекта иммунной терапии [21]. Данная гипотеза находит подтверждения в результатах исследований, демонстрирующих воспроизводимую умеренную положительную корреляцию между противоопухолевым ответом на терапию и развитием иммунно-опосредованных побочных эффектов [18–20]. Дополнительное косвенное подтверждение этой взаимосвязи заключается в наличии сходных участков Т-клеточных рецепторов и/или функциональных транскриптов в опухолях и незлокачественных тканях, пораженных токсичностью [59]. Таким образом, если механизмы противоопухолевого ответа и развития токсических реакций действительно патогенетически взаимосвязаны, то у лиц со стойким ответом на терапию может быть более высокий риск хронической токсичности, чем у тех, кто не отвечает на иммунную терапию [21].

Помимо этого, существуют свидетельства того, что иммунно-опосредованная токсичность развивается и в следствие механизмов, не задействованных в реализации противоопухолевого ответа, и связанных с микробиомом, вирусными и тканеспецифическими факторами [23–25].

В 2022 году в эксперименте была продемонстрирована ключевая роль CD8⁺ Т-клеток в развитии воспаления в миокарде в ответ на ИКТ иммунного ответа. Именно эта популяция Т-клеток была доминирующей в инфильтрате миокарда лабораторных животных Pdcd1^{-/-}CTLA4^{+/+}. А лечение анти-CD8 антителами значительно улучшало выживаемость мышей с развивающимися миокардитами. Также показано, что периферическая кровь трех пациентов с ИКТ-ассоциированными миокардитами содержала Т-клетки, обученные против α -миозина, белка специфического для ткани сердца. Исследование заключило, что α -миозин может быть клинически важным аутоантителом в развитии ИКТ-ассоциированных миокардитов [60].

1.5 Факторы риска и гипотезы развития иммуно-опосредованных сердечно-сосудистых осложнений

Результаты некоторых опубликованных исследований позволяют предположить влияние исходных ССЗ и/или их факторов риска на вероятность развития ИКТ-ассоциированных осложнений [26,61]. Показано и наличие связи между локализацией опухолевого процесса и вероятностью развития отдельных сердечно-сосудистых событий. Пациенты с раком легкого, почечно-клеточной карциномой и меланомой имели по данным ретроспективного исследования имели более высокий риск развития сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и инсультов в сравнении с опухолями других локализаций [15].

В 2020 году была продемонстрирована взаимосвязь отдельных сердечно-сосудистых состояний с прогнозом пациентов, находящихся на терапии ИКТ иммунного ответа [26]. Наличие в анамнезе артериальной гипертензии, сердечной недостаточности или инсультов, повышало риск смерти от любых причин, а ожирение и дислипидемии приводили к его снижению. Помимо этого, авторы продемонстрировали влияние отдельных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на риск развития ИКТ-ассоциированных миокардитов.

На основании полученных данных была определена зависимость частоты развития миокардитов от наличия в анамнезе пациентов тех или иных сердечно-сосудистых состояний и/или факторов риска. К состояниям, повышающим риск развития осложнения, относились: постинфарктный кардиосклероз, сердечная недостаточность, возраст старше 80 лет и их сочетания. При отсутствии данных состояний частота развития ИКТ-ассоциированных миокардитов составляла всего 0,13%, а при сочетании двух и трех потенциальных факторов риска – 2,8% и 4,5% соответственно.

Главным недостатком данной шкалы является учет малого количества потенциальных факторов риска и формирование ее на основании ретроспективных данных. Также отсутствует ее валидация в проспективных исследованиях.

Нами выдвинута гипотеза о том, что сердечно-сосудистые заболевания, сопровождающиеся структурным повреждением кардиомиоцитов, могут приводить к повышению экспрессии таргетных белков для ИКТ иммунного ответа, как защитная реакция от элиминации поврежденных, но функционально сохранных клеток, становясь тем самым дополнительной мишенью для иммунотерапии. Данная гипотеза находит подтверждение в ряде экспериментальных работ.

В 2007 году Nir Grabie с соавторами в эксперименте изучили роль PDL-1 сигналинга в развитии повреждения сердца. Полученные результаты позволили предположить наличие протективной роли у PDL-1 в отношении аутоиммунного повреждения миокарда. В последующих экспериментальных работах была подтверждена роль PD-1/PD-L1 сигналинга в формировании аутоиммунных миокардитов и пневмонитов [28]. В работе, проведенной на культуре кардиомиоцитов показано, что в нормальных клетках экспрессия PD-1 и PDL-1 была значительно ниже, чем в криоповрежденных кардиомиоцитах [31].

Таким образом, белки PD-1 и PD-L1 могут экспрессироваться в кардиомиоцитах в ответ на механическое повреждение, как защитная функция против активации иммунной системы с целью элиминации поврежденных, потенциально «нерабочих» клеток миокарда. Данный механизм может быть частью си-

стемного процесса, сохраняющего в организме поврежденные, но еще функционально активные клетки, способные в поврежденном виде выполнять свои основные функции.

На сегодняшний день нет достаточно накопленных данных, позволяющих определить группы высокого и низкого риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии ИКТ иммунного ответа. В совместных клинических рекомендациях ESC/EHA/ESTRO/IC-OS 2022 года по кардиоонкологии для ИКТ иммунного ответа, в отличие от ряда других потенциально кардиотоксичных препаратов, не было представлено специфической шкалы оценки риска кардиотоксичности. Предложено деление пациентов на группы высокого и низкого риска исходя из наличия в анамнезе двойной блокады контрольных точек, применения ИКТ иммунного ответа с другой потенциально кардиотоксичной терапией, наличия не-сердечно-сосудистых ИКТ-ассоциированных событий, предшествующей дисфункции левого желудочка на фоне противоопухолевого лечения или предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний. Данные рекомендации выдвинуты преимущественно на основании результатов ретроспективных, обсервационных исследований, которые были сконцентрированы на поиске факторов риска развития ИКТ-ассоциированных миокардитов [32,62]. Как уже отмечалось выше, речь может идти о более широком спектре жизнеугрожающих осложнений иммунной противоопухолевой терапии. А число проспективных исследований, направленных на детальное изучение исходного состояния сердечно-сосудистой системы и динамических изменений на фоне терапии ИКТ иммунного ответа, с целью выявления любых сердечно-сосудистых событий и определения потенциальных факторов риска из развития на сегодняшний день крайне ограничено.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертационное исследование состоит из 3 подразделов: ретроспективные анализ, проспективное наблюдательное когортное исследование и гистологическое и иммуногистохимическое исследование миокарда.

2.1 Ретроспективное исследование

В ретроспективный анализ включено 150 пациентов с примерно равным соотношением мужчин и женщин (76 мужчин, 74 женщины) с показаниями к противоопухолевой терапии ИКТ иммунного ответа, получавших лечение в течение 2020 года в городских онкологических стационарах Санкт-Петербурга. Средний возраст включенных пациентов составил $60,2 \pm 13,0$ лет.

Проанализированы истории болезни с оценкой первичной опухолевой локализации, характера получаемой терапии и частоты встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний и отдельных факторов риска.

2.2 Дизайн проспективного наблюдательного когортного исследования

2.2.1 Клиническая характеристика группы

Дизайн настоящего исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ от 16 марта 2020 года (протокол № 12032020) и представлен на рисунке 2. Исследование носит проспективный наблюдательный когортный характер. Набор пациентов проводился с февраля 2021 по сентябрь 2022 года. Начало набора пациентов в проспективную группу было задержано ввиду особенностей функционирования медицинских учреждений в период пандемии коронавирусной инфекции, не позволяющих проводить обследование в полном объеме согласно запланированному дизайну исследования.

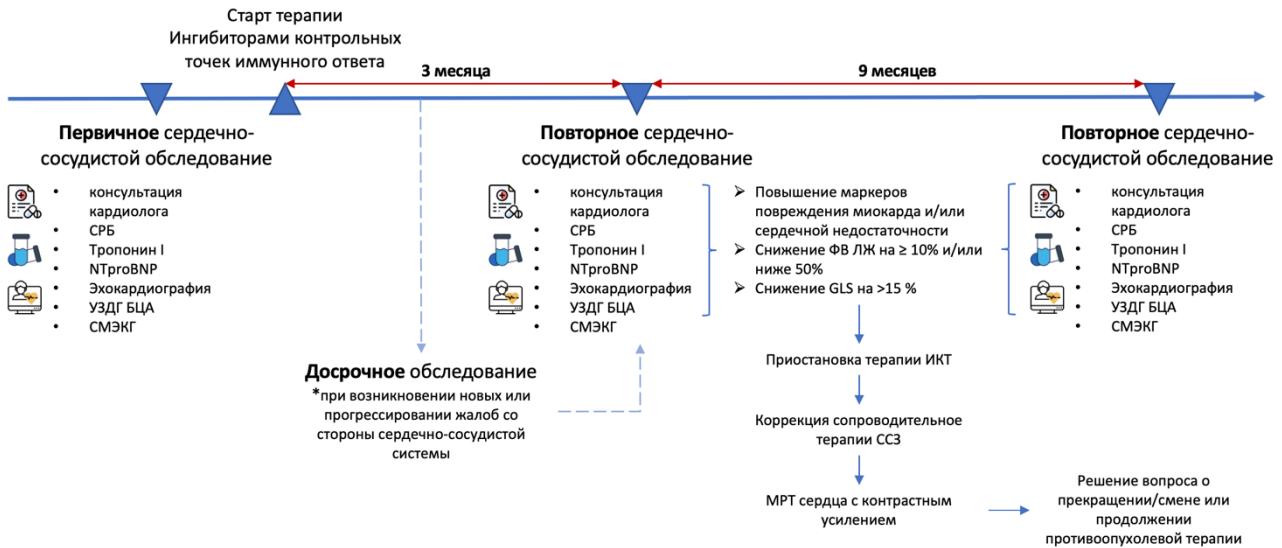


Рисунок 2 – Дизайн проспективного наблюдения за пациентами на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

Примечания: БЦА – брахиоцефальные артерии, ИКТ – ингибиторы контрольных точек, ЛЖ – левый желудочек, МРТ – магнитно-резонансная томография, СМЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ, СРБ – С-реактивный белок, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, УЗДГ – ультразвуковая доплерография, ФВ – фракция выброса

В исследование включено 60 онкологических пациентов (32 мужчины и 28 женщин), отобранных на иммунную противоопухолевую терапию анти-PD-1/анти-PD-L1 ИКТ иммунного ответа в монотерапии или в комбинации с анти-CTLA4. Описание основных клинических характеристик исследуемой группы представлено в таблицах 2 и 3.

Критерии включения:

- верифицированный диагноз злокачественной опухоли, требующей терапии ИКТ иммунного ответа;
- возраст старше 18 лет;
- общее состояние пациента по шкале ECOG – 0-2;

- наличие подписанного информированного согласия на обследование сердечно-сосудистой системы на протяжении терапии моноклональными антителами.

Критерии невключения:

- наличие текущей неконтролируемой инфекции;
- отсутствие возможности выполнения регулярных визитов к кардиологу для оценки текущего состояния.

Таблица 2 – Исходные характеристики количественных переменных в общей группе пациентов и в зависимости от наличия исходных сердечно-сосудистых заболеваний

Показатели	Общая группа (n=60)	С исходными ССЗ (n=34)	Без исходных ССЗ (n=26)	p*
Возраст, лет	64,3±9,5	67,7±9,0	59,8±8,3	<0,001
Рост, см	167,6±9,7	166,4±9,6	169,2±9,9	0,276
Вес, кг	71,6±13,9	70,4±12,8	73,2±15,5	0,440
ИМТ, кг/м ²	25,5±4,7	25,5±4,8	25,5±4,7	0,959
Лабораторные данные				
Гемоглобин, г/л	131 [115:137]	130 [117:135]	136 [114:142]	0,332
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,3[4,0:4,6]	4,3 [4,0:4,6]	4,3 [4,0:4,8]	0,938
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	280 [236:353]	295 [240:354]	247 [191:323]	0,246
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,2±3,0	8,2±2,9	7,9±3,2	0,787
Креатинин, мкмоль/л	78,3 [67,9:88,2]	74,0 [67,8:81,0]	81,6 [70,1:102,8]	0,129
СРБ, мг/л	6,8 [2,5:51,0]	8,9 [2,4:76,7]	6,4 [2,8:26,3]	0,395

Общий холестерин, ммол/л	5,05±1,35	4,89±1,48	5,25±1,17	0,387
ХС-ЛПНП, ммол/л	3,35±0,80	2,94±1,30	3,15±1,02	0,582
ХС-ЛПВП, ммол/л	1,21 [0,94:1,40]	1,20 [1,00:1,33]	1,25 [0,91:1,46]	0,950
Триглицериды, ммол/л	1,31 [0,94:1,40]	1,30 [0,91:1,76]	1,40 [0,78:1,91]	0,970
Тропонин I, нг/мл	0,003 [0,001:0,006]	0,004 [0,002:0,006]	0,002 [0,001:0,003]	0,030
NT-proBNP, пг/мл	155,9 [101,4:496,7]	229,5 [108,7:580,9]	136,2 [70,9:323,1]	0,109
Эхокардиографические данные				
Восходящая аорта, мм	32 [31:35]	33 [31:38]	32 [31:35]	0,221
Левое предсердие, мм	40 [35:44]	40 [35:48]	39 [35:40]	0,153
Объем левого предсердия, мл	56 [48:73]	66 [54:96]	51 [42:64]	0,007
ИОЛП, мл/м ²	32,1 [25,8:39,4]	36,5 [26,0:47,3]	29,4 [24,7:32,1]	0,014
МЖП, мм	10 [9:12]	11 [9:12]	10 [9:11]	0,176
ЗС, мм	9 [9:10]	10 [9:10]	9 [9:10]	0,114
КДР ЛЖ, мм	47,5±5,1	47,5±5,1	47,6±5,2	0,942
Масса миокарда ЛЖ, гр	164,2 [132,8:183,3]	167,5 [131,7:213,8]	158,7 [142,4:174,3]	0,622
ИММЛЖ, г/м ²	88,0 [78,5:99,0]	90,2 [79,0:107,5]	85,4 [78,3:91,2]	0,237
OTC, отн.ед.	0,409 [0,380:0,459]	0,421 [0,395:0,456]	0,395 [0,373:0,465]	0,223
КДО ЛЖ, мл	105±24	101±24	109±24	0,205
КСО ЛЖ, мл	40 [30:46]	39 [29:46]	40 [37:46]	0,247

ФВ ЛЖ (С), %	63 [59:66]	63 [58:67]	63 [62:65]	0,742
Правый желудочек, мм	29,7±3,6	30,0±3,7	29,4±3,3	0,511
TAPSE, см	2,3±0,4	2,2±0,4	2,4±0,3	0,057
TAVs, см/с	12,6±2,0	12,3±2,3	12,9±1,6	0,251
ФИП, %	44,1±8,4	43,2±8,3	45,0±8,6	0,559
Легочная артерия, мм	21 [20:23]	22 [20:24]	21 [20:22]	0,137
рСДЛА, мм.рт.ст	30 [25:32]	29 [25:36]	30 [26:32]	0,671
Максимальная скорость на АК, м/сек	1,3 [1,2:1,5]	1,4 [1,2:1,5]	1,2 [1,1:1,4]	0,018
Максимальный градиент на АК, мм рт.ст.	6,9 [5,7:9,0]	7,9 [5,8:9,2]	6,1 [5,2:7,7]	0,050
Ve, см/с	0,68±0,22	0,68 [0,54:0,81]	0,62 [0,48:0,77]	0,408
Va, см/с	0,70±0,15	0,74±0,16	0,64±0,11	0,010
Ve/Va, отн.ед.	0,87 [0,74:1,27]	0,87 [0,69:1,15]	0,99 [0,75:1,29]	0,249
Tdec, мс	205 [152:246]	207 [164:259]	186 [144:229]	0,211
GLS ЛЖ, %	-17,7±3,2	-16,8±3,3	-18,9±2,5	0,029
Индекс Tei для ЛЖ, отн.ед.	0,50 [0,43:0,57]	0,50 [0,43:0,57]	0,47 [0,44:0,54]	0,571
Индекс Tei для ПЖ, отн.ед.	0,50 [0,42:0,60]	0,52 [0,42:0,63]	0,48 [0,42:0,57]	0,571

Примечания: * значения р представлены для сравнения групп в зависимости от наличия исходных сердечно-сосудистых заболеваний, АК – аортальный клапан, ЗС – задняя стенка, ИММ – индекс массы миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ЛЖ – левый желудочек, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности,

МЖП – межжелудочковая перегородка, ММ – масса миокарда, ОТС – относительная толщина стенок, ПЖ – правый желудочек, рСДЛА – расчетное, систолическое давление легочной артерии, ФВ – фракция выброса, ФИП – фракционное изменение площади правого желудочка, СРБ – С-реактивный белок, GLS – глобальная продольная деформация, NTproBNP – натрийуретический пептид, TAPSE – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана, TAVs – скорость движения латеральной части фиброзного кольца триkuspidального клапана, Tdec – время замедления раннего трансмитрального потока, Tei – индекс производительности, Ve/Va – отношение пиков скоростей кровотока через митральный клапан

Таблица 3 – Исходные характеристики категориальных переменных в общей группе пациентов и в зависимости от наличия исходных сердечно-сосудистых заболеваний

Показатели		Общая группа (n=60)	С исход- ными ССЗ (n=34)	Без исход- ных ССЗ (n=26)	p*
Локализация первичного опухолевого очага	Мужской пол, n (%)	32 (53,3)	16 (47,1)	16 (61,5)	0,513
	меланома, n (%)	15 (25)	8 (23,5)	7 (26,9)	
	легкие, n (%)	20 (33,3)	13 (38,2)	7 (26,9)	
	ЖКТ, n (%)	4 (6,7)	3 (8,8)	1 (3,8)	
	ЖПС, n (%)	2 (3,3)	2 (5,9)	0 (0)	
	МВС, n (%)	11 (18,3)	4 (11,8)	7 (26,9)	
	ГиШ, n (%)	5 (8,3)	2 (5,9)	3 (11,5)	
Класс ИКТ иммунного	иные, n (%)	3 (5)	2 (5,9)	1 (3,8)	0,504
	Анти-CTLA4, n (%)	1 (1,7)	0 (0)	1 (3,8)	
	Анти-CTLA4 + анти-PD-1, n (%)	11 (18,3)	6 (17,6)	5 (19,2)	

	Анти-PD-1, n (%)	37 (61,7)	23 (67,6)	14 (53,8)	
	Анти-PD-L1, n (%)	11 (18,3)	5 (14,7)	6 (23,1)	
1 линия противоопухолевой терапии, n (%)		29 (48,3)	20 (58,8)	9 (34,6)	0,063
Курение, n (%)		36 (60,0)	20 (62,5)	16 (61,5)	0,940
Артериальная гипертензия, n (%)		36 (60,0)	28 (82,4)	8 (30,8)	<0,001
СД 2, n (%)		6 (10,0)	6 (17,6)	0 (0,0)	0,031
Ожирение, n (%)		12 (20,0)	6 (17,6)	6 (23,1)	0,747
Сопутствующие ССЗ	ИБС, n (%)		11 (18,3)		-
	ПИКС, n (%)		5 (8,3)		-
	XCH, n (%)		12 (20)		-
	ФП, n (%)		4 (6,7)		-
	ОНМК/ТИА, n (%)		4 (6,7)		-
	ПА, n (%)		24 (40)		-
Сопутствующая терапия	иАПФ, n (%)	21 (35,0)	16 (47,1)	5 (19,2)	0,009
	АРА, n (%)	12 (20,0)	10 (29,4)	2 (7,7)	0,050
	Бета-адреноблокаторы, n (%)	26 (43,3)	16 (47,1)	10 (38,5)	0,441
	АМКР, n (%)	7 (11,7)	6 (17,7)	1 (3,9)	0,121
	Статины, n (%)	19 (31,7)	17 (50,0)	2 (7,7)	<0,001
	Антикоагулянты, n (%)	11 (18,3)	7 (20,6)	4 (15,4)	0,740
	Антиагреганты, n (%)	13 (21,7)	12 (35,3)	1 (3,9)	0,004

Примечания: * значения р представлены для сравнения групп в зависимости от наличия исходных сердечно-сосудистых заболеваний, АГ – артериальная гипертензия, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II, ГиШ – голова и шея, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЖПС – женская половая система, иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИКТ – ингибиторы контрольных точек, МВС – мочевыделительная система, ОНМК/ТИА – острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, ПА – периферический атеросклероз, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

2.2.2 Методы обследования пациентов

Все пациенты, включенные в исследование, обследованы на базе ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова до старта противоопухолевой терапии (точка 0), через 3 (точка 1) и 9 (точка 2) месяцев после ее начала.

Обязательный объем обследования регламентирован дизайном данного исследования и включал в себя: оценку лабораторных показателей (С-реактивный белок (СРБ), тропонина I, N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид (NT-proBNP), эхокардиографическое исследование с оценкой параметров деформации левого желудочка, ультразвуковое исследование сонных артерий. При наличии также анализировались клинический анализ крови, биохимические данные (креатинин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза), липидограмма и тиреотропный гормон крови.

При выявлении повышения маркеров повреждения сердца (тропонин I) и сердечной недостаточности (NT-proBNP), снижения sistолической функции ле-

вого желудочка, появлениях впервые возникших нарушений ритма сердца пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца для верификации диагноза миокардита.

Определение уровня С-реактивного белка осуществлялось на автоматическом биохимическом анализаторе «CobasIntegra 400+» турбидиметрическим методом (C-Reactive Proteine Latex, Roche). Оценка сывороточной концентрации NT-proBNP выполнялась электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Elecsys (Roche Diagnostic). Оценка уровня высокочувствительного тропонина выполнялась при помощи тест-систем Abbott ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I на автоматическом анализаторе Abbott Architect i2000.

Серии эхокардиографических исследований выполнялись одним врачом-исследователем на аппарате Vivid 7 (General Electric, США) по стандартному эхокардиографическому протоколу согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации с включением оценки глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS), специфичной для оценки сократительной способности левого желудочка у онкологических пациентов согласно совместным рекомендациям Британского эхокардиографического общества и Британского общества кардиоонкологии [63,64]. Эхокардиография выполнялась с ЭКГ синхронизацией.

Оценка линейных размеров левого желудочка проводилась из парастernalной проекции по длинной оси путем проведения перпендикулярной прямой на уровне кончиков створок митрального клапана. Концы прямой устанавливались на границе миокарда и полости камеры со стороны межжелудочковой перегородки и на границе между миокардом и перикардом со стороны боковой стенки левого желудочка. Оценка переднезаднего диаметра левого предсердия выполнялась из той же проекции, измерение проводилось на уровне синусов аорты.

Площадь левого предсердия измерялась из апикальной четырехкамерной проекции в конце систолы, непосредственно перед открытием митрального клапана, по внутренней границе полости левого предсердия, исключая область под кольцом митрального клапана и входные отверстия легочных вен.

Измерение объемных показателей левого желудочка выполнялось в В-режиме из апикальной двух- и четырехкамерной проекций путем трассирования по границе кровь/ткань до уровня митрального клапана.

Фракция выброса левого желудочка проводилась по модифицированному методу Симпсона и рассчитывалась, как отношение разницы между конечным диастолическим объемом (КДО) и конечным sistолическим объемом (КСО) к КДО [63].

Деформация миокарда определялась как изменение длины объекта в определенном направлении относительно его исходной длины. GLS описывает относительное изменение длины миокарда левого желудочка между концом диастолы и концом систолы. Для оптимальное оценки GLS присутствовал сигнал ЭКГ с минимальной вариабельностью сердечного ритма в течение 3 сердечных циклов [64].

Для оценки индекса производительности (индекс Tei) левого и правого желудочков выполнялось измерение времени изоволюмического сокращения, изоволюмического расслабления и интервалов времени выброса по одному и тому же сердечному циклу с применением импульсно-волнового спектрального допплера. Индекс Tei для правого желудочка рассчитывался как отношение суммы времени изоволюмического сокращения и расслабления к времени выброса равное отношению разности времени закрытия трикуспидального клапана и времени выброса к времени выброса [63]. Индекс Tei для левого желудочка рассчитывался по аналогичной формуле с использованием времени закрытия митрального клапана.

Ультразвуковое исследование сонных артерий проводилось на аппарате высокого разрешения Vivid 7 (General Electric, США) с использованием линейного датчика (7 МГц). Измерение комплекса интима-медиа (КИМ) выполнялось

на расстоянии 1 см от бифуркации общей сонной артерии в бассейне правой и левой общей сонной артерии. Толщину КИМ определяли как расстояние между первой и второй эхогенными линиями артерии.

При наличии атеросклеротического поражения учитывался участок максимального стенозирования в бассейне правой и левой сонных артерий, доступный для визуализации. Процент стенозирования рассчитывался относительно просвета сонной артерии дистальнее места стеноза по методу North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) [65].

12-канальное суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ) выполнялось на системе «Кардиотехника» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург). Электроды размещены по системе Мейсона-Ликара: электроды с рук размещались в подключичных ямках медиальнее места прикрепления дельтовидной мышцы, электрод с левой ноги помещался посередине между краем реберной дуги и гребнем подвздошной кости по левой передней подмышечной линии [66].

Оценивались такие показатели, как характер основного ритма, частота сердечных сокращений (максимальная, минимальная, средняя дневная, средняя ночная, средняя за сутки), количество и характер желудочковых и наджелудочковых экстрасистол с оценкой бремени экстрасистолии, наличие и характер пароксизмальных тахикардий, наличие и характер внутрижелудочковых, атриовентрикулярных, синоатриальных блокад, ишемические изменений, наличие и степень удлинения интервала QT, наличие и характер нарушений дыхания.

МРТ сердца с контрастным усилением выполнялась на аппарате Siemens MAGNETOM Trio A Tim (3.0 Тл). Оценка воспалительных изменений в миокарде проводилась согласно критериям Lake-Louise: регионарное или глобальное увеличение интенсивности сигнала в миокарде на T2 взвешенных изображениях, повышенный коэффициент раннего контрастного усиления миокарда на T1 взвешенных изображениях, наличие по крайней мере одного фокального поражения с неишемическим распределением на T1 взвешенных изображениях с инверсным восстановлением – «позднее контрастное усиление». Наличие хотя

бы 2 из вышеперечисленных критериев указывало на вероятный текущий миокардит [67–69].

2.3 Гистологическое и иммуногистохимическое исследования

2.3.1 Отбор образцов ткани миокарда и клиническая характеристика пациентов

Для гистологического и иммуногистохимического исследования были взяты образцы тканей миокарда неонкологических пациентов с ишемическим (группа 1, n=12) и неишемическим (группа 2, n=7) генезом сердечной недостаточности. Контрольную группу (группа 0, n=10) составили онкологические пациенты без сердечно-сосудистого анамнеза и атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным аутопсии, не получавшие неоадъювантную противоопухолевую терапию и умершие в послеоперационном периоде.

Для исследования группы 1 был взят аутопсийный материал миокарда левого желудочка пациентов с анамнезом перенесенного инфаркта миокарда. Образец ткани был взят из области инфаркт-зависимой артерии на границе зоны инфаркта. Средний возраст пациентов на момент смерти составил $66,1 \pm 7,0$ лет. Для пациентов, умерших в остром периоде инфаркта миокарда (n=9), среднее время от развития симптомов до смерти составило $7,9 \pm 4,3$ дней. За время госпитализации 10 пациентам была выполнена ангиография со стентированием инфаркт-зависимой коронарной артерии, 1 пациенту выполнено аорто-коронарное шунтирование.

Для исследования группы 2 были использованы эксплантированные в рамках ортопедической трансплантации сердца пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), которым предварительно был исключен ишемический и воспалительный генез сердечной недостаточности. Образец ткани был взят с передней стенки левого желудочка. Средний возраст пациентов на момент выполнения трансплантации сердца составил $52,1 \pm 9,8$ лет.

Для исследования группы 0 были взяты аутопсийные образцы ткани миокарда онкологических пациентов без сердечно-сосудистого анамнеза, которым при секционном исследовании исключено значимое атеросклеротическое поражение коронарных артерий. Образец ткани был взят с передней стенки левого желудочка. Средний возраст пациентов на момент смерти составил $59,5 \pm 12,4$ лет.

2.3.2 Иммуногистохимическое исследование

Исследуемые образцы миокарда были зафиксированы в 10% нейтральном забуференном формалине с последующем формированием парафиновых блоков.

Для визуализации структуры миокарда было использовано окрашивание гематоксилином и эозином (ГЭ).

Иммуногистохимическое исследование выполнено на автоматизированной системе окрашивания Autostainer Link 48 (Dako, USA) для оценки экспрессии PD-L1 и Ventana Benchmark Ultra (Roche, Switzerland) для оценки экспрессии CD3, маркера Т-лимфоцитов. Иммуностайнинг срезов тканей был выполнен с помощью мышиных моноклональных антител против PD-L1 (клон 22C3, 1:50, Dako) и кроличьим моноклональным антителом против CD3 (клон 2GV6, Ventana).

Окрашенный материал отсканирован с использованием сканирующего микроскопа Pannoramic 1000 (3D Histech) с применением объектива на x60. Экспрессию исследуемых белков определяли с помощью анализа цифровых изображений, отсканированных программным обеспечением QuPath.

Экспрессия CD3 оценивалась количественно. Для оценки экспрессии PD-L1 в ткани миокарда нами был разработан метод оценки комбинированной миокардиальной положительной экспрессии (combined myocardial positive score – CMPS). CMPS рассчитывался, как процент ткани миокарда с мембранный и/или цитоплазматической и/или эндотелиальной экспрессией PD-L1 по отношению ко всей площади образца. Также отдельно оценивался процент экспрессирующих

вставочных дисков кардиомиоцитов (ВДК), который рассчитывался, как процент окрашенных ВДК по отношению ко всей площади продольных срезов кардиомиоцитов.

2.4 Статистический анализ данных

Статистический анализ выполнен с использованием программных обеспечений StatTech v. 2.7.0 и Statistica 12.

Все количественные показатели при объеме выборки менее 50 оценивались на нормальность распределения при помощи критерия Шапиро-Уилка.

При нормальном распределении количественных показателей описание выполнялось с помощью средних арифметических значений (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

При распределении количественных показателей отличном от нормального описание выполнялось с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1 - Q3$).

Для сравнения количественных переменных, имеющих нормальное распределение, при условии равенства дисперсий применялся t -критерий Стьюдента.

Сравнение количественных переменных, распределение которых отличалось от нормального, выполнялось с применением U -критерия Манна-Уитни.

При сравнении нормально распределенных количественных переменных, для двух связанных выборок, использовался парный t -критерий Стьюдента.

При сравнении количественных переменных с распределением отличным от нормального, для двух связанных выборках, применялся критерий Уилкоксона.

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и их процентных долей в общей выборке.

Сравнение бинарных переменных для двух связанных совокупностей проводилось при помощи теста МакНемара.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. Графики оценки функции выживаемости представляют собой убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными. Метод Каплана-Мейера позволяет выполнять анализ в том числе цензурированных данных и таким образом оценивать выживаемость с учетом того, что пациенты могут выбывать в ходе исследования или иметь различные сроки наблюдения.

Корреляции количественных переменных рассчитывались при помощи коэффициента корреляции Спирмана для непараметрических выборок.

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось с помощью метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Статистически значимыми результаты анализа считались при значении $p<0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты ретроспективного исследования

В ретроспективное исследования включено 150 пациентов, получавших иммунную противоопухолевую терапию ИКТ иммунного ответа в течение 2020 года в городских онкологических стационарах Санкт-Петербурга.

По результатам анализа локализации первичного опухолевого очага были получены следующие данные. Преобладающими локализациями, по поводу которых была назначена иммунная противоопухолевая терапия ИКТ иммунного ответа, были злокачественные новообразования кожи – 30%, легких – 24,7% и опухоли мочевыделительной системы – 13,3%. С меньшей частотой терапия назначалась по поводу новообразований желудочно-кишечного тракта – 10%, женской репродуктивной системы – 8,7%, опухолей головы и шеи – 7,3% и других локализаций – 6% (рисунок 3).



Рисунок 3 – Локализация первичного опухолевого очага у пациентов, получающих иммунную противоопухолевую терапию (%)

Примечания: др. – иные локализации, включая опухоли поджелудочной железы, гепатоцеллюлярные карциномы, лимфомы и опухоли без выявленного первичного очага, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

По характеру получаемой противоопухолевой терапии 8,8% включенных в анализ пациентов получали комбинированную терапию анти-CTLA4 + анти-PD-1 ИКТ, больше половины пациентов (66,7%) получали монотерапию препаратами из группы анти-PD-1 (нивотумаб, пембролизумаб) и 9,3% получали монотерапию анти-PD-L1 ИКТ (атезолизумаб).

Что касается сердечно-сосудистой коморбидности и встречаемости отдельных факторов риска ССЗ, то только 27,3% пациентов на старте иммунной противоопухолевой терапии не имели каких-либо ССЗ или их факторов риска.

Встречаемость основных сердечно-сосудистых заболеваний и отдельных факторов риска ССЗ приведена на рисунке 4. У 62% (n=93) пациентов имела место артериальная гипертензия, у 34% (n=51) – ишемическая болезнь сердца, у 25,3% (n=38) – хроническая сердечная недостаточность, у 11,3% (n=17) – ожирение, у 10% (n=15) – сахарный диабет 2 типа, с меньшей частотой встречались венозные тромбоэмболии (8%), фибрилляция предсердий (7,3%) и нарушения мозгового кровообращения (5,3%).

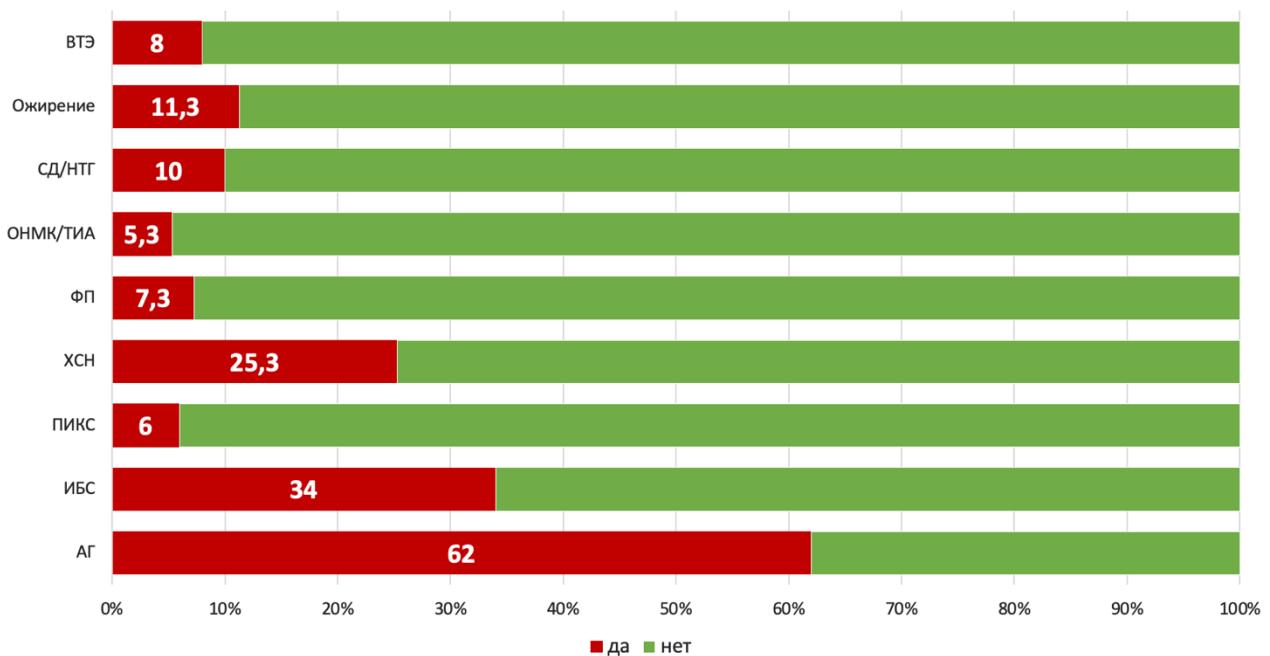


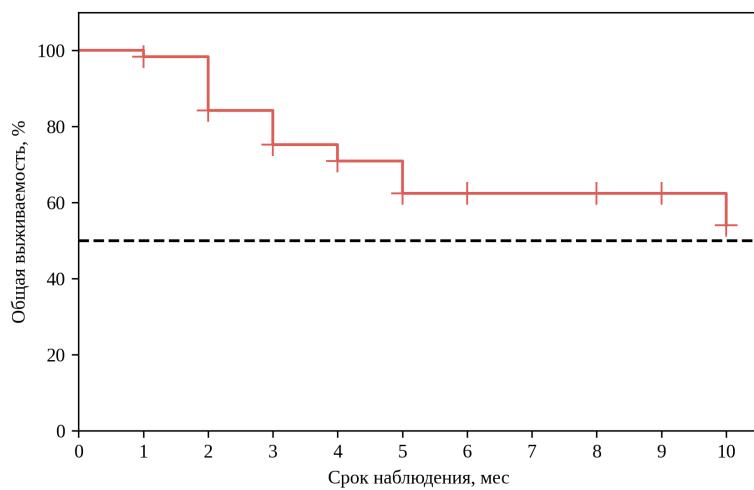
Рисунок 4 – Встречаемость сердечно-сосудистых заболеваний и отдельных факторов риска у пациентов, получающих иммунную противоопухолевую терапию (n=150)

Примечания: АГ – артериальная гипертензия, ВТЭ – венозные тромбоэмболии, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК/ТИА – острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СД/НТГ – сахарный диабет/нарушение толерантности к глюкозе, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

3.2 Результаты проспективного наблюдения

Из 60 включенных в исследование пациентов в точке 1 (3 месяца) обследовано 34 пациента. К 3 месяцу из исследования выбыло 26 пациентов: 17 – по причине смерти, прогрессирования или потери связи, 4 – из-за развития осложнений, 4 – по немедицинским причинам и у 1 пациента при первичном обследовании выявлена тяжелая сопутствующая сердечно-сосудистая патология (критический аортальный стеноз), потребовавшая пересмотра тактики противоопухолевого лечения. В точке 2 (9 месяцев) обследовано в динамике 15 пациентов. К 9 месяцу из исследования выбыло 9 человек: 2 – по причине смерти или прогрессирования основного заболевания, 4 – по причине развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, в том числе летальных (острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, прогрессирования ХСН), 3 – по немедицинским причинам. 10 пациентов продолжают противоопухолевую терапию, но не достигли точки контроля.

График общей выживаемости пациентов, взятых под наблюдение, представлен на рисунке 5.



Наблюдений	60	56	47	34	25	21	19	19	18	15	0
Цензурировано	0	3	4	12	19	20	22	22	23	26	39
Событий	0	1	9	14	16	19	19	19	19	19	21

Рисунок 5 – график общей выживаемости, включенных в проспективное наблюдение пациентов

Примечание: мес – месяцы

3.2.1 Анализ развития новых сердечно-сосудистых событий

В 23,3% случаев (n=14) имели место впервые возникшие сердечно-сосудистые события, в том числе бессимптомное снижение ФВ и GLS левого желудочка, соответствующее установленным критериям кардиотоксичности (рисунок 6). Из них 4 случая (28,6%), среди которых 2 случая развития острой сердечной недостаточности, одна ТЭЛА, один инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, носили летальный характер. Медиана времени до развития сердечно-сосудистых событий составила 3,0 [2,2;3;8] месяцев.

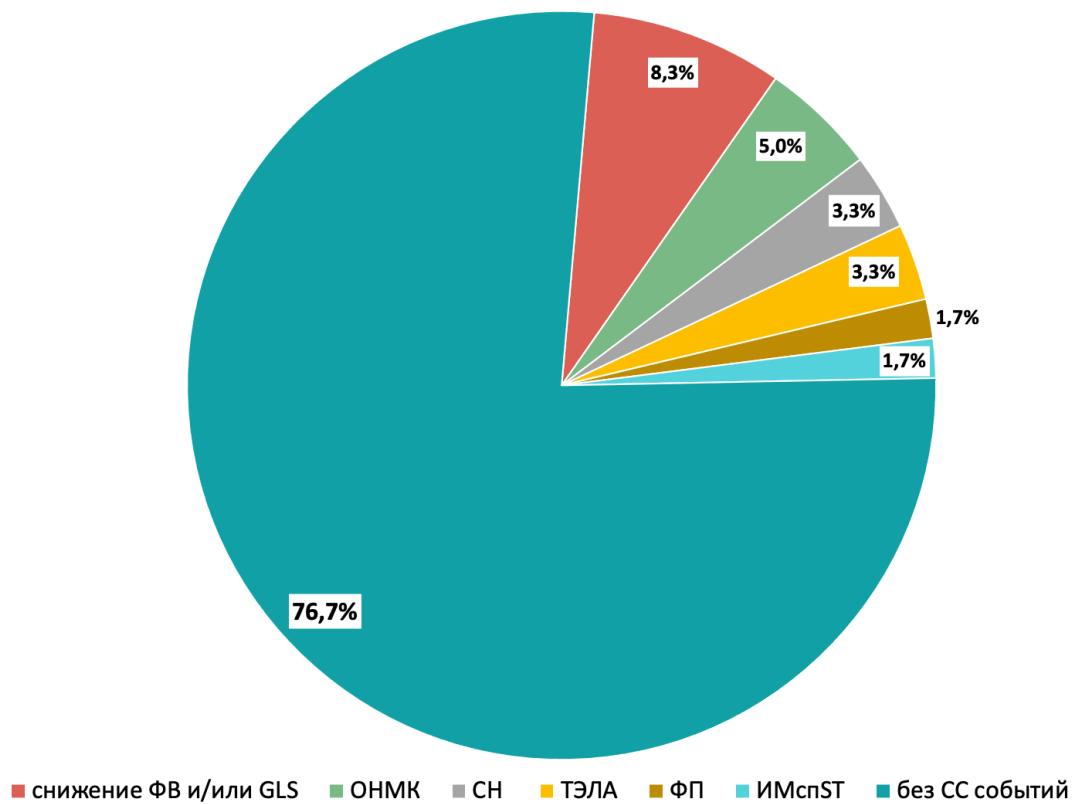


Рисунок 6 – Впервые возникшие сердечно-сосудистые события на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

Примечания: ИМспСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СН – сердечная недостаточность, СС – сердечно-сосудистые, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ФВ – фракция выброса, ФП – фибрилляция предсердий, GLS – глобальная продольная деформация

В ходе данного исследования четырем пациентам по показаниям было выполнено МРТ сердца с контрастным усилением для исключения воспалительного генеза поражения миокарда. Один пациент с показаниями к выполнению МРТ сердца на момент второго визита не дожил до исследования, скончавшись от острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. В одном случае МРТ сердца не выполнена в связи с наличием противопоказаний к проведению исследования. Во всех случаях, когда МРТ сердца проведено, признаков отека миокарда выявлено не было. В трех случаях имели место фиброзные изменения различной локализации, в одном случае структурной патологии миокарда не обнаружено.

При сравнение исходных данных пациентов с и без развития новых сердечно-сосудистых событий получены следующие результаты, представленные в таблицах 4 и 5.

Таблица 4 – сравнение исходных клинических характеристик пациентов с и без развития новых сердечно-сосудистых событий, включая бессимптомное снижение фракции выброса и глобальной продольной деформации левого желудочка

Показатели	Без СС собы- тий (n=46)	С СС событи- ями (n=14)	p
Возраст, лет	63±10	65±7	0,595
Мужской пол, n (%)	26 (56,5)	7 (50)	0,763
Локализация первичного опухолевого очага	меланома, n (%)	12 (26,1)	0,984
	легкие, n (%)	15 (32,6)	
	ЖКТ, n (%)	3 (6,5)	
	ЖПС, n (%)	2 (4,3)	
	МВС, n (%)	8 (17,4)	
	ГиШ, n (%)	4 (8,7)	
	иные, n (%)	2 (4,3)	
Кл	Анти-CTLA4, n (%)	1 (2,2)	0,175

	Анти-CTLA4 + анти-PD-1, n (%)	9 (19,6)	2 (14,3)	
	Анти-PD-1, n (%)	31 (67,4)	7 (50,0)	
	Анти-PD-L1, n (%)	5 (10,9)	5 (35,7)	
1я линия противоопухолевой терапии, n (%)		22 (47,8)	8 (57,1)	0,761
Курение, n (%)		27 (61,4)	9 (64,3)	1,000
Артериальная гипертензия, n (%)		29 (63,0)	7 (50,0)	0,535
СД 2, n (%)		7 (15,2)	0 (0,0)	0,184
Ожирение, n (%)		12 (26,1)	0 (0,0)	0,052
Сопутствующие СС заболевания	ИБС, n (%)	8 (17,4)	2 (14,3)	1,000
	ПИКС, n (%)	3 (6,5)	1 (7,1)	1,000
	XCH, n (%)	10 (21,7)	2 (14,3)	0,713
	ФП, n (%)	2 (4,3)	2 (14,3)	0,230
	ОНМК/ТИА, n (%)	3 (6,5)	1 (7,1)	1,000
Сопутствующая терапия	Блокаторы РАС, n (%)	22 (48,9)	9 (64,3)	0,370
	Бета-адреноблокаторы, n (%)	18 (40)	8 (57,1)	0,358
	АМКР, n (%)	4 (8,9)	3 (21,4)	0,340
	Статины, n (%)	16 (35,6)	3 (21,4)	0,514
	Антикоагулянты, n (%)	7 (15,6)	4 (28,6)	0,432
	Антиагреганты, n (%)	13 (28,9)	0 (0,0)	0,026
Высокий риск кардиотоксичности по ESC/EHA/ESTRO/IC-OS 2022, n (%)		32 (69,6)	6 (42,4)	0,112

Примечания: АГ – артериальная гипертензия, АМКР – антагонисты минерало-кортикоидных рецепторов, ГиШ – голова и шея, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЖПС – женская половая система, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИКТ – ингибиторы контрольных точек, МВС – мочевыделительная система, ОНМК/ТИА – острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, РАС – ренин-ангиотензиновая система, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, СС – сердечно-сосудистый, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Таблица 5 – сравнение исходных лабораторных и инструментальных данных пациентов с и без развития новых сердечно-сосудистых событий, включая бессимптомное снижение фракции выброса и глобальной продольной деформации левого желудочка

Показатели	Без СС событий (n=46)	С СС событиями (n=14)	p
Лабораторные данные			
Гемоглобин, г/л	134 [115;140]	129 [113;132]	0,376
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$4,33 \pm 0,50$	$4,05 \pm 0,52$	0,170
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	294 [240;353]	249 [195;365]	0,608
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	7,35 [6,13;9,93]	7,05 [6,00;10,92]	0,915
С-реактивный белок, г/л	8,55 [2,55;59,92]	5,37 [2,16;32,96]	0,378
Креатинин, мкмоль/л	76,4 [67,8;87,2]	81,9 [74,0;107,7]	0,116
Глюкоза, ммоль/л	5,51 [5,18;6,07]	4,91 [4,40;5,45]	0,084
Общий холестерин, ммоль/л	$5,11 \pm 1,41$	$4,87 \pm 1,09$	0,607
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$3,18 \pm 1,27$	$2,86 \pm 1,10$	0,488
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,19 [0,92;1;39]	1,36 [1,11;1,87]	0,051

Триглицериды, ммоль/л	1,59 [1,07;2,23]	0,88 [0,67;1,13]	0,003
Тропонин I, нг/мл	0,002 [0,001;0,004]	0,005 [0,001;0,010]	0,269
NT-proBNP, пг/мл	143,95 [89,39;379,60]	263,25 [124,6;532,27]	0,260
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	1,75 [0,89;2,62]	0,95 [0,60;1,83]	0,171
Эхокардиография			
Аорта на уровне синусов	35±4	35±3	0,929
Вальсальвы, мм			
Восходящий отдел аорты, мм	33 [31;36]	32 [30;35]	0,324
Левое предсердие, мм	39±6	43±11	0,111
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	30,2 [24,8;37,6]	35,8 [29,2;46,2]	0,174
Межжелудочковая перегородка, мм	10 [9;12]	10 [9;11]	0,600
Задняя стенка, мм	9 [9;10]	10 [9;10]	0,442
Относительная толщина сердца, отн.ед.	0,41 [0,38;0,46]	0,40 [0,38;0,44]	0,504
КДР ЛЖ, мм	48±5	48±6	0,892
КДО ЛЖ, мл	104±24	108±26	0,589
КСО ЛЖ, мл	40 [30;46]	41 [33;50]	0,523
ФВ ЛЖ (С), %	63 [59;66]	63 [58;66]	0,551
TAPSE, см	2,3±0,3	2,3±0,5	0,960
TAVs, см/с	13±2	12±3	0,705
ФИП, %	43±9	47±8	0,212
S правого предсердия, см ²	16 [14;18]	17 [13;20]	0,952
Легочная артерия, мм	21 [20;23]	20 [20;22]	0,823
pСДЛА, мм.рт.ст.	30 [25;33]	30 [28;30]	0,571
Ve/Va, отн.ед.	0,84 [0,74;1,27]	1,16 [0,78;1,28]	0,405

Tdec, мс	207 [160;246]	197 [157;228]	0,759
GLS ЛЖ, %	-17,5±2,9	-18,5±3,8	0,352
Индекс Tei для левого желудочка, отн.ед.	0,47 [0,43;0,54]	0,53 [0,50;0,61]	0,060
Индекс Tei >0,5, %	40,6%	81,8%	0,034
Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий			
КИМ справа, мм	0,69 [0,55;0,99]	0,72 [0,60;0,79]	0,861
КИМ слева, мм	0,70 [0,56;0,84]	0,68 [0,62;0,73]	0,670
Наличие АСБ в бассейне ОСА, %	48,5%	46,2%	1,000

Примечания: АСБ – атеросклеротическая бляшка, КДО – конечный диастолический объем, КДР – конечный диастолический размер, КИМ – комплекс интима-медиа, КСО – конечный систолический объем, ЛЖ – левый желудочек, ОСА – общая сонная артерия, рСДЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии, ФВ (С) – фракция выброса по Симпсону, ФИП – фракционное изменение площади правого желудочка, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, GLS – глобальная продольная деформация, NT-proBNP – мозговой натрийуретический пропептид, ТАПСЕ – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана, ТAVs – скорость движения латеральной части фиброзного кольца триkuspidального клапана, Tdec – время замедления раннего трансмитрального потока, Tei – индекс производительности, Ve/Va – отношение пиков скоростей кровотока через митральный клапан

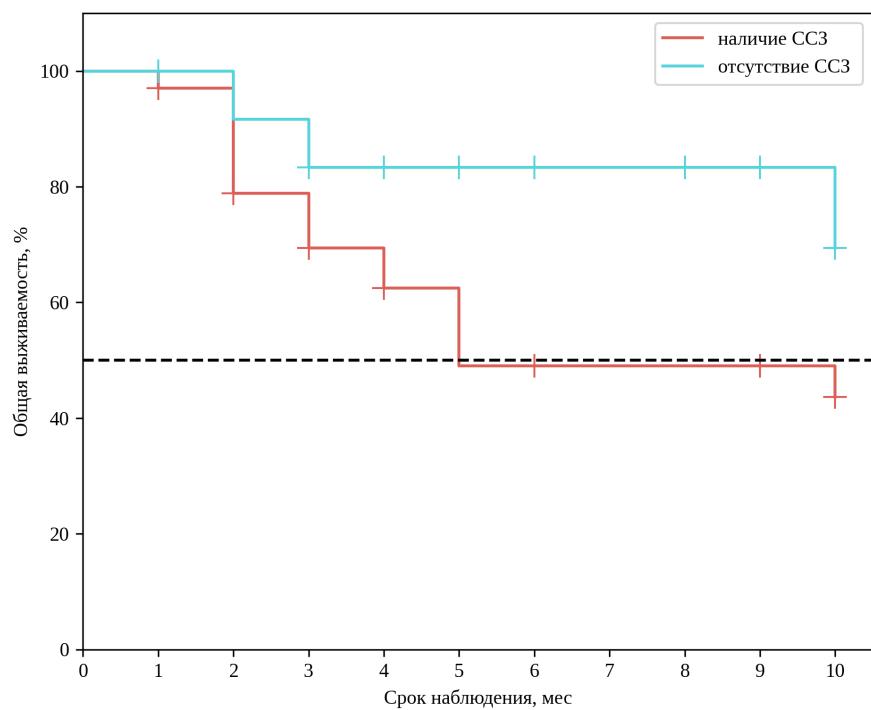
Как видно из представленных данных развитие сердечно-сосудистых событий не зависело от пола, возраста, характера получаемой противоопухолевой терапии. Также не было выявлено различий между группами по характеру исходной сердечно-сосудистой патологии. Назначение антиагрегантов до старта терапии ИКТ отмечено только в группе пациентов без последующего развития новых сердечно-сосудистых событий.

Анализ результатов лабораторных и инструментальных методов исследования показал наличие различий в исходном уровне триглицеридов крови с более высокими значениями в группе пациентов без развития сердечно-сосудистых событий и большую встречаемость в группе пациентов с развитием сердечно-сосудистых событий исходного индекса Tei для левого желудочка, превышающего 0,5.

Стоит отметить, что среди пациентов, стратифицированных в группы низкого и высокого риска развития кардиотоксичности на фоне терапии ИКТ согласно рекомендациям ESC/EHA/ESTRO/IC-OS 2022 года, частота развития новых сердечно-сосудистых событий значимо не различалась.

3.2.2 Анализ клинико-лабораторно-инструментальной динамики

При межгрупповом анализе пациентов с и без исходной сердечно-сосудистой патологии выявлены различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия ($p=0,050$) (рисунок 7). Значения общей выживаемости по месяцам представлены в таблице 6.



наличие ССЗ											
Наблюдений	34	32	25	20	14	11	10	10	10	9	0
Цензурировано	0	1	2	4	8	8	9	9	9	10	18
Событий	0	1	7	10	12	15	15	15	15	15	16

отсутствие ССЗ											
Наблюдений	26	24	22	14	11	10	9	9	8	6	0
Цензурировано	0	2	2	8	11	12	13	13	14	16	21
Событий	0	0	2	4	4	4	4	4	4	4	5

Рисунок 7 – график общей выживаемости в зависимости от наличия исходных сердечно-сосудистых заболеваний

Примечание: мес – месяцы, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Таблица 6 – Значения общей выживаемости пациентов

Срок наблюдения, мес	наличие ССЗ		отсутствие ССЗ	
	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ
0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0
1	97,1	80,9 – 99,6	100,0	100,0 – 100,0
2	78,9	60,7 – 89,3	91,7	70,6 – 97,8
3	69,4	50,5 – 82,2	83,3	61,5 – 93,4
4	62,5	43,3 – 76,7	83,3	61,5 – 93,4
5	49,1	29,4 – 66,1	83,3	61,5 – 93,4
6	49,1	29,4 – 66,1	83,3	61,5 – 93,4
7	49,1	29,4 – 66,1	83,3	61,5 – 93,4
8	49,1	29,4 – 66,1	83,3	61,5 – 93,4
9	49,1	29,4 – 66,1	83,3	61,5 – 93,4

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Через 3 месяца наблюдения не установлено статистически значимых изменений исследуемых лабораторных параметров: СРБ, тропонина I, NT-proBNP в сыворотке крови. Отмечен прирост уровня ХС-ЛПНП в общей группе пациентов (таблица 7). При межгрупповом анализе пациентов с и без исходной сердечно-сосудистой патологии значимый прирост уровня общего холестерина и ХС-ЛПНП зафиксирован в группе пациентов без исходных ССЗ ($p=0,008$ и $p=0,014$ соответственно). В группе пациентов с исходными ССЗ степень изменения NT-proBNP была выше в сравнении с пациентами без сопутствующей патологии и составила $22,6 [-10,5;83,3]$ пг/мл против $-20,4 [-85,9;7,9]$ пг/мл соответственно ($p=0,016$) (рисунок 8).

Таблица 7 – Трехмесячная динамика лабораторных показателей в общей группе пациентов

Параметр	0 мес (n=34)	3 мес (n=34)	p
Гемоглобин, г/л	125±17	116±21	0,085
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	4,24±0,49	3,95±0,71	0,101
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	296±104	296±110	0,198
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	8,02±3,08	6,79±3,17	0,040
Креатинин, мкмоль/л	75,9 [66,7;87,5]	73,5 [67,8;95,3]	0,124
АЛТ, Ед/л	12 [8;2]	12 [10;26]	0,465
АСТ, Ед/л	20±10	20±7	0,843
СРБ, мг/л	4,64 [1,9;12,4]	4,4 [1,67;7,74]	0,308
Глюкоза, ммоль/л	5,49±0,88	6,02±0,91	0,080
Общий холестерин, ммоль/л	4,83±1,08	5,05±0,90	0,273
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,94±0,81	3,25±0,89	0,041
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,33 [1,15;1,49]	1,25 [1,17;1,35]	0,970
Триглицериды, ммоль/л	1,10 [0,85;1,86]	1,27 [0,80;1,39]	0,233
Тропонин I, нг/мл	0,002 [0,001;0,004]	0,002 [0,001;0,005]	0,935
NT-proBNP, пг/мл	134,8 [83,7;282,4]	177,2 [86,4;258,3]	0,804
ТТГ, мМЕ/л	1,87 [0,91;2,41]	1,38 [0,47;2,75]	0,543

Примечания: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ТТГ – тиреотропный гормон, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, СРБ – С-реактивный белок, NT-proBNP – мозговой натрийуретический пропептид

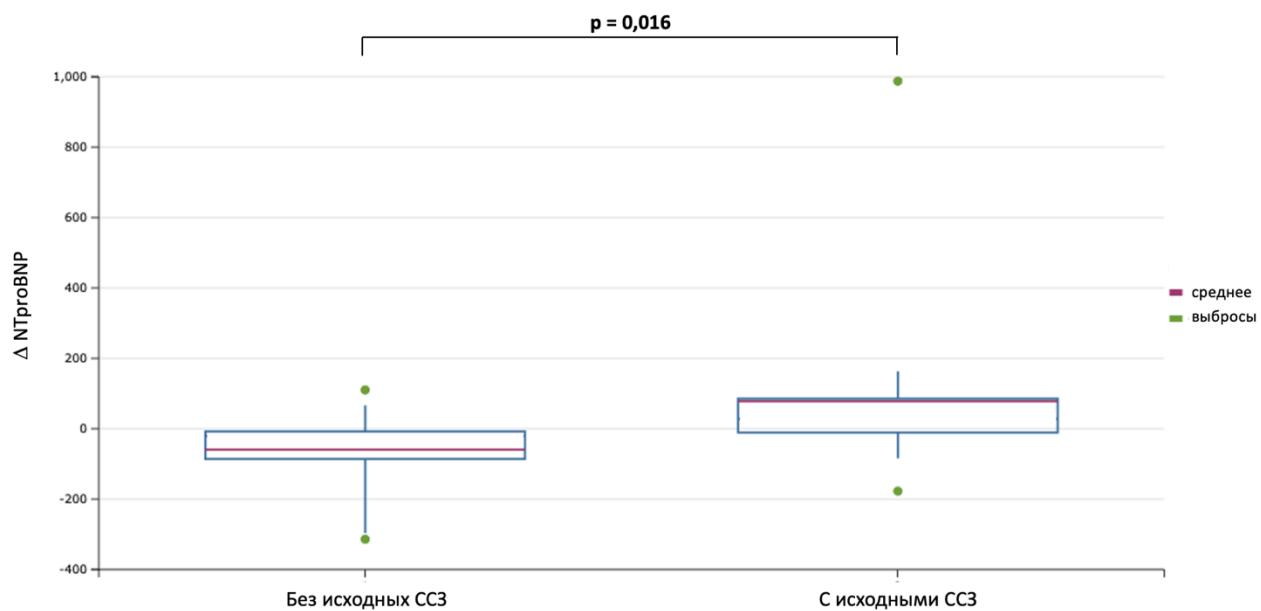


Рисунок 8 – Межгрупповое сравнение степени изменения NT-proBNP в точке 3-месячного контроля

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Через 9 месяцев наблюдения также отсутствовала значимая динамика СРБ, тропонина I и NT-proBNP в сыворотке крови, как в общей группе пациентов, так и при межгрупповом анализе. Однако, при отсутствии исходных различий в уровне тропонина I между группами, через 9 месяцев терапии ИКТ пациенты с исходными ССЗ имели более высокие значения тропонина I, чем пациенты без ССЗ, которые составили 0,004 [0,003;0,008] нг/мл и 0,001 [0,001;0,003] нг/мл соответственно (рисунок 9).

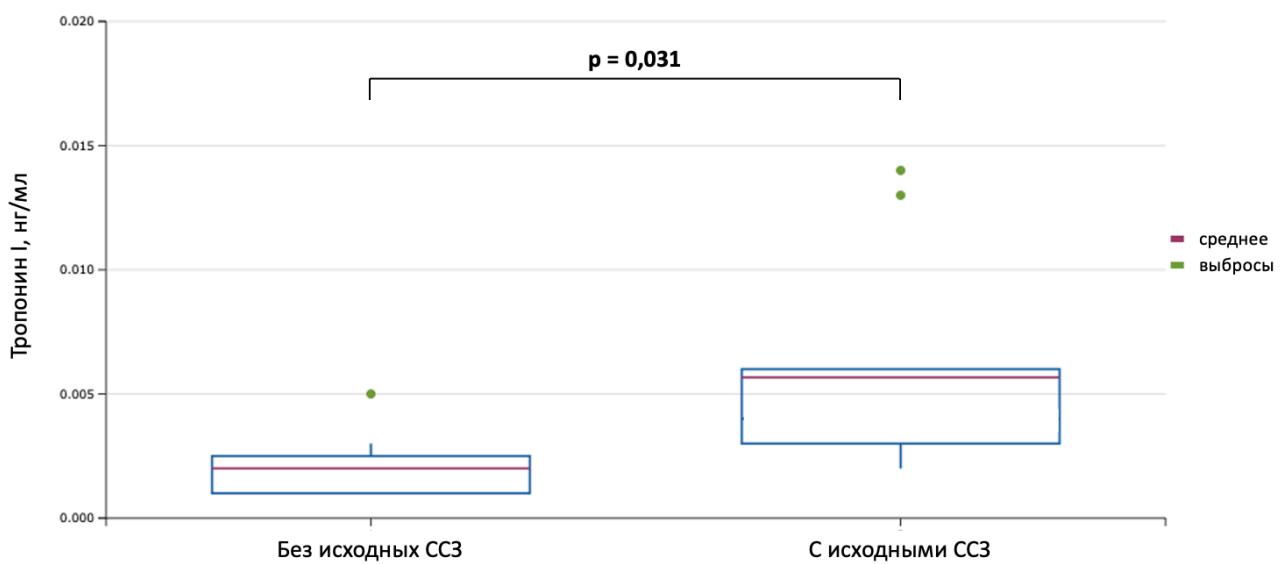


Рисунок 9 – Межгрупповое сравнение уровня тропонина I в точке 9-месячного контроля

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Динамика исследуемых эхокардиографических параметров в общей группе пациентов представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Динамика параметров эхокардиографии общей группы пациентов

Параметр	0 мес (n=60)	3 мес (n=34)	9 мес (n=15)	p* 0-3мес	p** 0-9мес
Аорта на уровне синусов, мм	$34,8 \pm 3,7$	$34,6 \pm 3,6$	$35,4 \pm 3,5$	0,325	0,012
Восходящая аорта, мм	$33,5 \pm 4,6$	$33,6 \pm 5,2$	$35,1 \pm 6,0$	0,110	0,046
Левое предсердие, мм	40 [35;44]	38 [35;45]	40 [36;46]	0,650	0,013
Объем левого предсердия, мл	56 [48;73]	62 [49;71]	66 [52;74]	0,872	0,131
ИОЛП, мл/м ²	32,0 [25,6;38,8]	33,3 [28,6;37,5]	37,2 [34,0;40,5]	0,327	0,057

МЖП, мм	10±2	10±2	11±1	0,682	0,239
ЗС, мм	9±1	9±1	9±1	0,386	0,512
КДР ЛЖ, мм	48±5	47±9	47±3	0,828	0,347
ОТС, отн.ед.	0,42±0,06	0,39±0,05	0,42±0,04	0,176	0,603
КДО ЛЖ, мл	105,1±24,4	106,5±20,9	96,8±21,6	0,397	1,000
КСО ЛЖ, мл	40 [30;36,5]	40 [34;47]	40 [34;46]	0,026	0,044
ФВ ЛЖ (С), %	63 [60;66]	62 [58;66]	59 [58;64]	0,043	0,012
Правый желудо-чек, мм	29,7±3,6	30,4±3,1	31,6±3,3	0,364	0,011
TAPSE, см	2,3±0,3	2,3 [2,0;2,5]	2,4 [2,2;2,5]	0,489	0,220
TAVs, см/с	13±2	12±2	12 [11;14]	0,911	0,205
ФИП, %	44±9	43±8	46±9	0,522	0,858
Легочная артерия, мм	21±3	21 [20;23]	23±3	0,406	0,276
рСДЛА, мм.рт.ст	30 [25;32]	28 [25;36]	30±11	0,216	0,870
Максимальная скорость на АК, м/с	1,3 [1,2;1,5]	1,3 [1,1;1,5]	1,2±0,2	0,970	0,255
Максимальный градиент на АК, мм рт.ст.	7,0 [5,7;9,0]	6,2 [5,4;9,0]	6,3±1,8	0,812	0,365
Ve/Va, отн.ед.	0,87 [0,74;1,27]	1,00±0,35	0,87±0,35	0,677	0,471
Tdec, мс	206±66	223 [159;257]	220 [153;244]	0,846	0,057
GLS ЛЖ, %	-17,8±3,1	-18,1±2,8	-17,1±3,0	0,611	0,945

Индекс Tei для ЛЖ, отн.ед.	0,49 [0,43;0,56]	0,53 [0,48;0,61]	0,53±0,10	0,074	0,449
Индекс Tei для ПЖ, отн.ед.	0,51 [0,42;0,60]	0,51±0,17	0,48±0,10	0,603	0,112

Примечания: * - значения р представлены для попарно связанных выборок между месяцами 0 и 3 (n=34), ** - значения р представлены для попарно связанных выборок между месяцами 0 и 9 (n=15), АК – аортальный клапан, ЗС – задняя стенка, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, КДО – конечный диастолический объем, КДР – конечный диастолический размер, КСО – конечный систолический объем, ЛЖ – левый желудочек, ОТС – относительная толщина стенок, ПЖ – правый желудочек, рСДЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии, ФВ (С) – фракция выброса по Симпсону, ФИП – фракционное изменение площади правого желудочка, GLS – глобальная продольная деформация, ТАПСЕ – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана, ТАVs – скорость движения латеральной части фиброзного кольца триkuspidального клапана, Tdec – время замедления раннего трансмитрального потока, Tei – индекс производительности, Ve/Va – отношение пиков скоростей кровотока через митральный клапан

На этапе 3-месячного контроля установлено увеличение КСО с 38±12мл до 41±11мл, снижения ФВ левого желудочка с 64% [61;66] до 62% [58;66] и тенденция к повышению индекса Tei для левого желудочка с 0,47 [0,42;0,51] до 0,53 [0,48;0,61] в общей группе пациентов. При межгрупповом анализе снижение ФВ левого желудочка с 65% [61;67] до 62% [58;64] сохранялось в группе пациентов с исходными ССЗ. В этой же группе отмечен прирост диаметра восходящей аорты на уровне синусов Вальсальвы с 34±3мм до 35±4мм (рисунок 10).

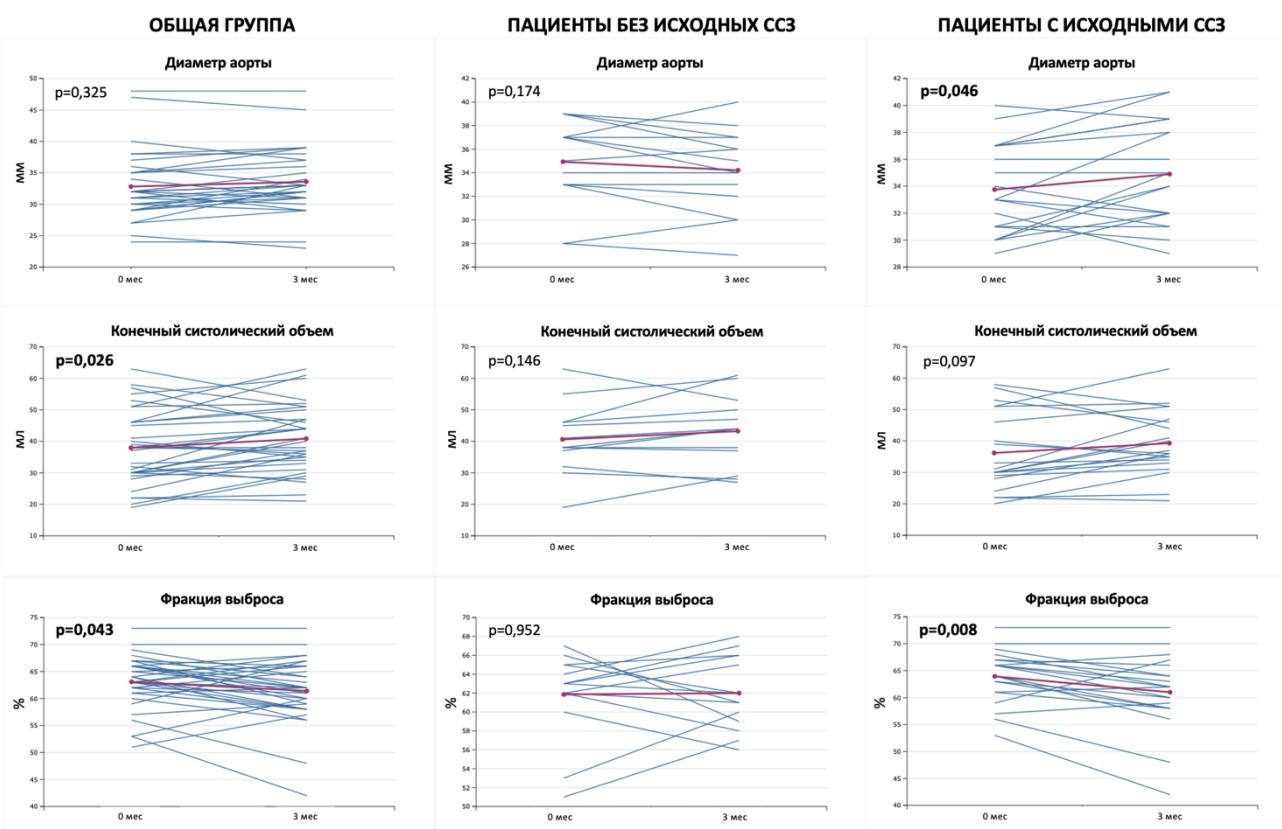


Рисунок 10 – Динамика эхокардиографических показателей в течение трехмесячного наблюдения в исследуемых группах

Примечания: КСО – конечный систолический объем, ЛЖ – левый желудочек, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ФВ – фракция выброса

На этапе 9-месячного контроля в общей группе пациентов отмечено дальнейшее увеличение КСО с 35 ± 10 мл до 40 ± 9 мл, снижение ФВ левого желудочка с $64\pm4\%$ до $60\pm6\%$. Выявлены прирост диаметра аорты на уровне синусов Вальсальвы с 34 ± 4 мм до 35 ± 4 мм и в восходящем отделе с 33 ± 6 мм до 35 ± 6 мм, увеличение размеров левого предсердия с 36 [34;42] мм до 40 [36;46] мм и размеров правого желудочка с 29 ± 3 мм до 32 ± 3 мм (таблица 8). При межгрупповом анализе динамика КСО в сторону увеличения с 33 ± 10 мл до 41 ± 11 мл ($p=0,041$) и динамика ФВ левого желудочка в сторону снижения с $64\pm5\%$ до $58\pm7\%$ ($p=0,004$) сохранялась в группе пациентов с исходными ССЗ.

Динамика суточного мониторирования ЭКГ представлена в таблице 9. По данным СМЭКГ через 3 месяца наблюдения отмечено увеличение доли пациентов с нарушениями дыхания во время сна, выявлен значимый прирост эпизодов апноэ и гипопноэ.

Таблица 9 – Трехмесячная динамика суточного мониторирования электрокардиограммы

Параметр	0 мес (n=24)	3 мес (n=24)	p
Минимальная ЧСС, уд/мин	56 [48;59]	54 [48;57]	0,757
Максимальная ЧСС, уд/мин	124 ± 18	126 ± 21	0,690
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	75 ± 9	75 ± 11	0,950
Доля пациентов с достижением субмаксимальной ЧСС, %	50	50	1,000
Желудочковая экстрасистолия, n	8 [4;33]	22 [4;60]	0,068
Бремя желудочковой экстрасистолии, n	0,01 [0,00;0,03]	0,02 [0,00;0,06]	0,160
Наджелудочковая экстрасистолия, n	82 [18;376]	62 [31;376]	0,709
Доля пациентов с пароксизмами наджелудочковой тахикардии, %	45,8	45,8	1,000
Доля пациентов с наличием пауз >2 секунд, %	12,5	8,3	0,564
Максимальный интервал PQ, мсек	189 ± 29	198 ± 26	0,076
Максимальный интервал QT, мсек	476 ± 16	474 ± 13	0,499
Доля пациентов с наличием нарушений ночного дыхания, %	60	90	0,034
Количество эпизодов апноэ, n	0 [0;12]	13 [4;28]	0,055
Количество эпизодов гипопноэ, n	2 [0;6]	8 [0;25]	0,099
Количество эпизодов апноэ+гипопноэ, n	8 [2;20]	22 [10;61]	0,044

Примечания: ЧСС – частота сердечных сокращений

При межгрупповом анализе прирост доли пациентов с нарушениями ночного дыхания наблюдался только у пациентов с исходными ССЗ в сравнении с группой без ССЗ (рисунок 11).

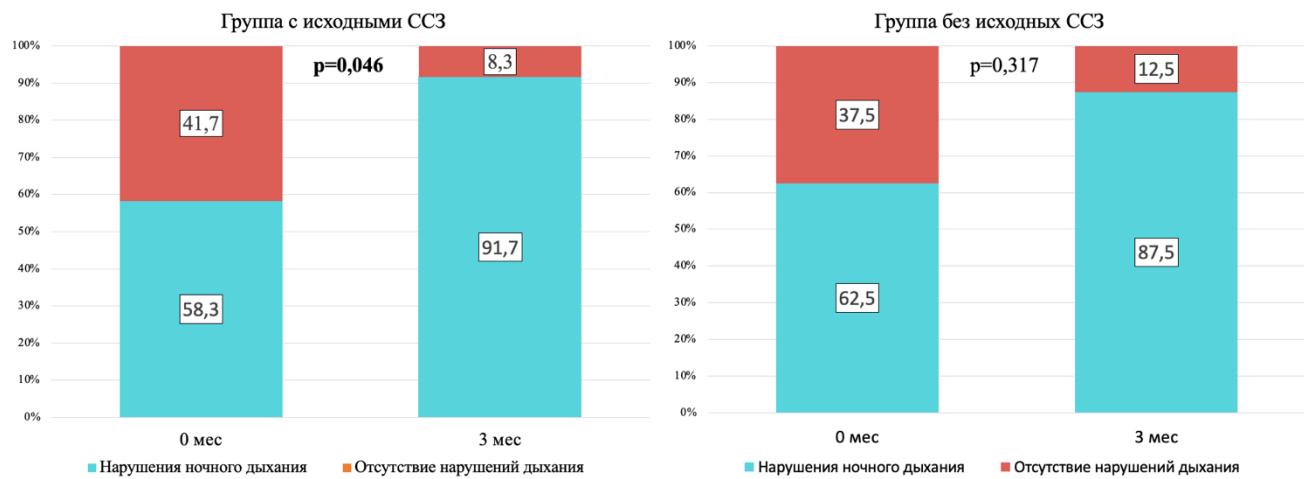


Рисунок 11 – Доля пациентов в группах сравнения с нарушениями ночного дыхания по данным суточного мониторирования ЭКГ исходно и через 3 месяца наблюдения

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Результаты ультразвукового исследования сонных артерий представлены в таблице 10. В ходе наблюдения не выявлено увеличения толщины КИМ в процессе динамического наблюдения. Отмечено увеличение через 3 месяца доли пациентов с атеросклеротическим поражением в бассейне ОСА с 44% до 60%. А доля пациентов с увеличением степени стенозирования, включая появление новых АСБ, составила 34,6%. При межгрупповом анализе отмечена тенденция к появлению новых атеросклеротических бляшек в группе пациентов без исходных ССЗ.

Таблица 10 – Трехмесячная динамика ультразвукового исследования сонных артерий в общей группе пациентов

Параметр	0 мес	3 мес	p
КИМ справа, мм	0,68±0,16	0,67±0,16	0,653
КИМ слева, мм	0,66±0,11	0,65±0,12	0,758
Доля пациентов с АСБ в бассейне ОСА, %	44	60	0,046
Доля пациентов с АСБ в бассейне ОСА справа, %	32	48	0,102
Доля пациентов с АСБ в бассейне ОСА слева, %	28	40	0,083

Примечание: АСБ – атеросклеротические бляшки, КИМ – комплекс интима-медиа, ОСА – общая сонная артерия

3.2.3 Анализ предиктивных факторов развития сердечно-сосудистых событий и изменения состояния сердечно-сосудистой системы

При анализе зависимости развития сердечно-сосудистых событий от наличия исходных сердечно-сосудистых заболеваний достоверных взаимосвязей выявлено не было ($p=0,386$).

Установлено, что исходные нарушения ночного дыхания по данным СМЭКГ с частотой 34,8% встречались только у пациентов с развитием новых сердечно-сосудистых событий на фоне противоопухолевой терапии (рисунок 12).

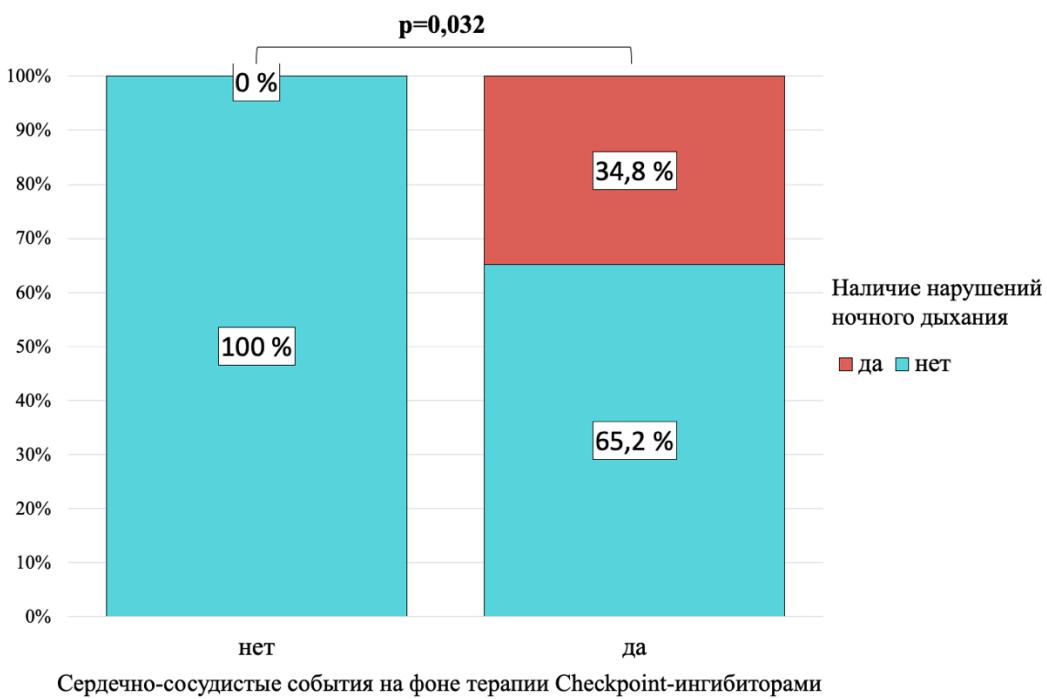


Рисунок 12 – Зависимость впервые возникших сердечно-сосудистых событий на фоне иммунной противоопухолевой терапии от наличия нарушений ночного дыхания до старта иммунной противоопухолевой терапии

В группе пациентов с развитием нетромбоэмбологических сердечно-сосудистых событий исходное значение индекса Tei левого желудочка было значимо выше в сравнении с остальными пациентами и составило 0,53 [0,50;0,64] и 0,47 [0,42;0,54] соответственно ($p=0,035$). При бинарном логистическом регрессионном анализе индекс Tei до старта противоопухолевой терапии показал себя как независимый предиктор развития нетромбоэмбологических сердечно-сосудистых событий регрессионная модель описывается формулой (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%; z = -4,933 + 6,681X_{Tei} (1)$$

где P – вероятность развития нетромбоэмбологических событий;

X_{Tei} – исходное значение индекса Tei

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,012$) и объясняет 21,5% наблюданной дисперсии.

Среди пациентов, умерших от любых причин, в том числе больших сердечно-сосудистых событий, исходный уровень СРБ был значимо выше, чем в

группе пациентов, оставшихся под наблюдением (42,08 [6,31;65;03] против 5,16 [2,05;19,55], $p=0,030$). По результатам ROC-анализа площадь под ROC-кривой составила $0,673 \pm 0,077$ с 95% ДИ: 0,523 – 0,823 (Рисунок 13). Полученная прогностическая модель была статистически значимой ($p = 0,030$). Пороговое значение СРБ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 23,69 мг/л. Чувствительность и специфичность модели составили 60,0% и 77,5%, соответственно.

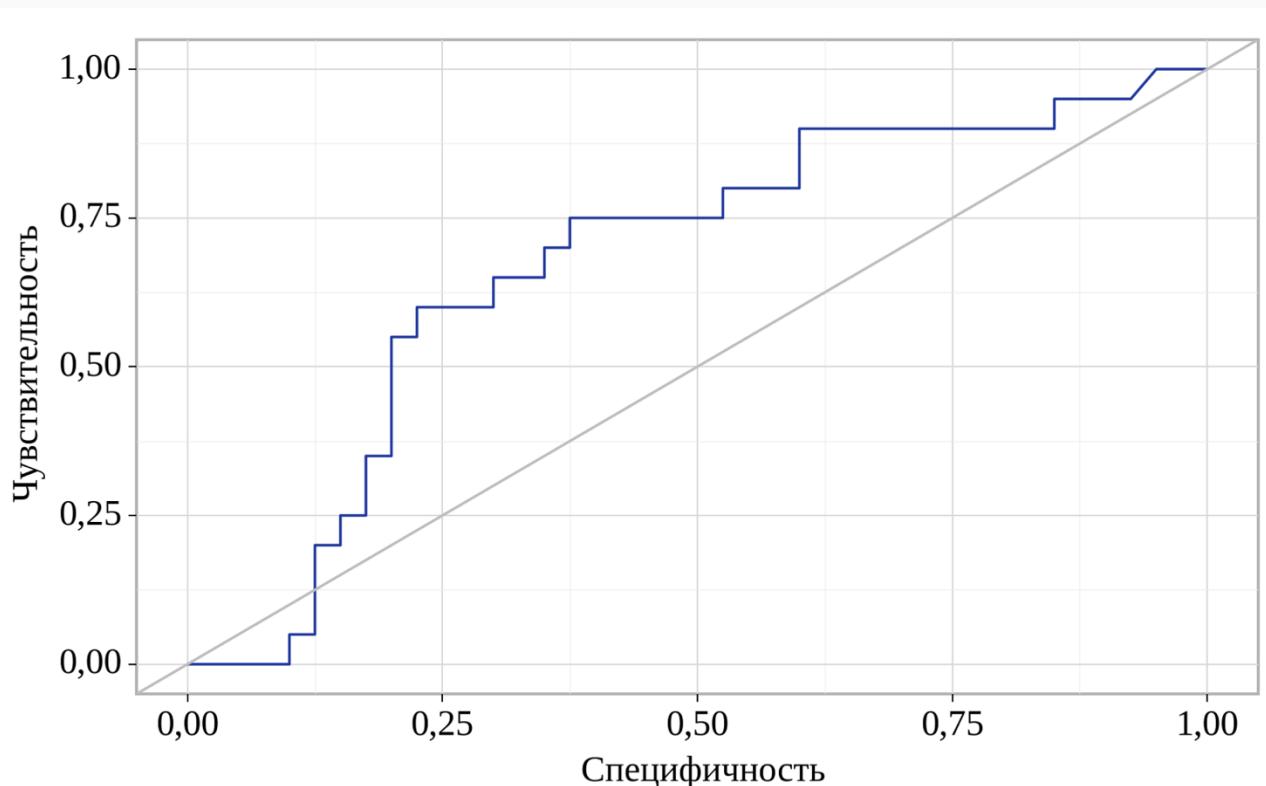


Рисунок 13 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наступления летального исхода от любых причин от исходного уровня С-реактивного белка крови

В ходе регрессионного анализа ΔTe_1 левого желудочка на этапе 3-месячного контроля стала независимым предиктором дальнейшего выбытия пациентов из исследования по любым причинам (смерть, прогрессирование, тяжелые сердечно-сосудистые события), регрессионная модель описывается формулой (2):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%; z = -1,315 + 10,581X_{\Delta Tei} (2)$$

где P – вероятность дальнейшего выбытия из исследования;

$X_{\Delta Tei}$ – значение ΔTei через 3 месяца от старта противоопухолевой терапии

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,003$) и объясняет 45,9% наблюдаемой дисперсии ΔTei . В ходе ROC анализа пороговое значение ΔTei , выше которого прогнозировалось выбытие пациентов из-под наблюдения, составило 0,11. Чувствительность и специфичность модели составили 77,8% и 91,7% соответственно ($p=0,008$).

Установлена зависимость степени изменения ФВ (ΔFB) левого желудочка от возраста пациента на момент старта иммунной противоопухолевой терапии. Наблюдалась умеренная отрицательная корреляция ($r = -0,463$, $p=0,007$) между исходным возрастом пациентов и ΔFB левого желудочка. Так, чем выше возраст пациентов на момент старта иммунной противоопухолевой терапии, тем ниже (более отрицательным) было значение ΔFB левого желудочка, что говорило о более выраженном снижении ФВ левого желудочка к 3 месяцам наблюдения по сравнению с исходным уровнем. Также при разделении пациентов на возрастные группы $>$ и $<$ 70 лет было установлено, что ΔFB левого желудочка имеет более отрицательные значения в группе пациентов старше 70 лет в сравнении с группой сравнения и составляет -4 ± 4 и 0 ± 4 соответственно ($p=0,025$).

При отборе предикторов степени изменения ΔFB левого желудочка на этапе 3-месячного наблюдения, с включением в множественный регрессионный анализ таких показателей исходного состояния сердечно-сосудистой системы, как возраст на момент старта противоопухолевой терапии, наличие исходных ССЗ, анамнез курения, ожирения, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, острого нарушения мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атаки, сахарного диабета 2 типа, атеросклероза брахиоцефальных артерий, терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или антагони-

стами к рецептору ангиотензина II, бета-адреноблокаторами, антагонистами минералокортикоидных рецепторов, статинами, исходного уровня тропонина I, NT-proBNP и исходной ФВ левого желудочка была получена зависимость, которая представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Анализ зависимости показателя "ΔФВ" от переменных, включенных в предиктивную модель

	B	Стд. ошибка	t	p
Intercept	-35,921	5,841	-6,150	< 0,001*
СД 2	4,067	1,625	2,503	0,019*
Ожирение	4,153	1,452	2,860	0,008*
NT-proBNP, пг/мл	-0,001	0,001	-2,074	0,048*
Прием статинов	-3,887	1,203	-3,231	0,003*
ФВ ЛЖ (C), %	0,566	0,096	5,925	< 0,001*

Примечания: СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ФВ (C) – фракция выброса левого желудочка по Симпсону, NTproBNP – мозговой натрийуретический пропептид

Наблюдалась статистически значимая зависимость показателя ΔФВ левого желудочка от наличия в анамнезе ожирения, сахарного диабета 2 типа, терапии статинами, исходного уровня NT-proBNP и исходной ФВ левого желудочка, которая представлена уравнением линейной регрессии, описывающимся формулой (3):

$$Y_{\Delta\text{ФВ}} = -35,921 + 4,067X_1 - \text{да} + 4,153X_2 - \text{да} - 0,001X_{\text{NTproBNP}} - 3,887X_3 - \text{да} + 0,566X_{\text{ФВ}} \quad (3)$$

где X_1 – анамнез сахарного диабета 2 типа;

X_2 – анамнез ожирения;

X_3 – прием статинов

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,808$, что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой ($p < 0,001$) и объясняет 65,3% наблюдаемой дисперсии показателя "ΔФВ".

3.3 Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования

Сравнение клинических, эхокардиографических и иммуногистохимических характеристик группы 1 (с ишемическим генезом сердечной недостаточности) и группы 2 (с неишемическим генезом сердечной недостаточности) представлено в таблице 12.

Таблица 12 – Клинические, эхокардиографические и иммуногистохимические характеристики экспериментальных групп

Параметр	ИБС (n=12)	ДКМП (n=7)	Контроль (n=10)	p*	p**	p***
Возраст, лет	66,1±7,0	52,1±9,8	59,5±12,4	0,008	0,197	0,186
Мужчины, n (%)	12 (100)	4 (57,1)	6 (60)	0,036	0,029	1,000
ФВ (С), %	34,9±7,2	20,3±7,1	64,0±7,0	0,005	<0,001	<0,001
КДО ЛЖ, мл	194,3±64,2	275,0±82,2	нет данных	0,071	-	-
CD3, кл/мм ²	15,3 [8;19]	4 [3;5]	0 [0;2]	0,013	<0,001	0,005
Мембранныя экспрессия PD-L1, n (%)	5 (41,7)	0 (0)	0 (0)	0,068	<0,001	1,000
Цитоплазматическая экспрессия PD-L1, n (%)	10 (83,3)	7 (100)	2 (20)	0,386	0,008	0,002
Эндотелиальная экспрессия PD-L1, n (%)	4 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0,127	0,646	1,000

Экспрессия PD-L1 в ВДК, n (%)	7 (58,3)	7 (100)	0 (0)	0,068	0,099	<0,001
PD-L1 в ВДК, %	1 [0;32,5]	90 [85;100]	0	0,003	0,005	<0,001
PD-L1 CMPS, %	10 [5;17,5]	90 [30;100]	0	0,001	<0,001	<0,001

Примечания: * - значение р для сравнения групп ИБС и ДКМП, ** - значение р для сравнения групп ИБС и контроль, *** - значение р для сравнения групп ДКМП и контроль, ВДК – вставочные диски кардиомиоцитов, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, ФВ (С) – фракция выброса по Симпсону, CMPS – комбинированное значение позитивной миокардиальной экспрессии

Медиана CD3 позитивных клеток в образцах 1 группы составила 15,3 [8;19] клеток/мм². Пациентам из 2 группы по данным эндомиокардиальной биопсии предварительно был исключен воспалительный генез сердечной недостаточности (количество CD3 позитивных Т-клеток составило 4 [3;5] клеток/мм²).

В обеих исследуемых группах была выявлена экспрессия PD-L1 в цитоплазме кардиомиоцитов и ВДК. Только в образцах миокарда от пациентов с ишемическим генезом сердечной недостаточности (группа 1) была зафиксирована мембранные и эндотелиальная экспрессия PD-L1 (рисунок 14). Особенностью цитоплазматической и мембранный экспрессии PD-L1 в 1 группе была большая ее интенсивность в периваскулярных зонах образцов (рисунок 15).

В образцах группы 0 (контроль) не была зафиксирована мембранные и/или эндотелиальная и/или экспрессия в ВДК. Отмечалась редкая слабой интенсивности цитоплазматическая экспрессия, которая, вероятно, носит неспецифический характер (рисунок 14).

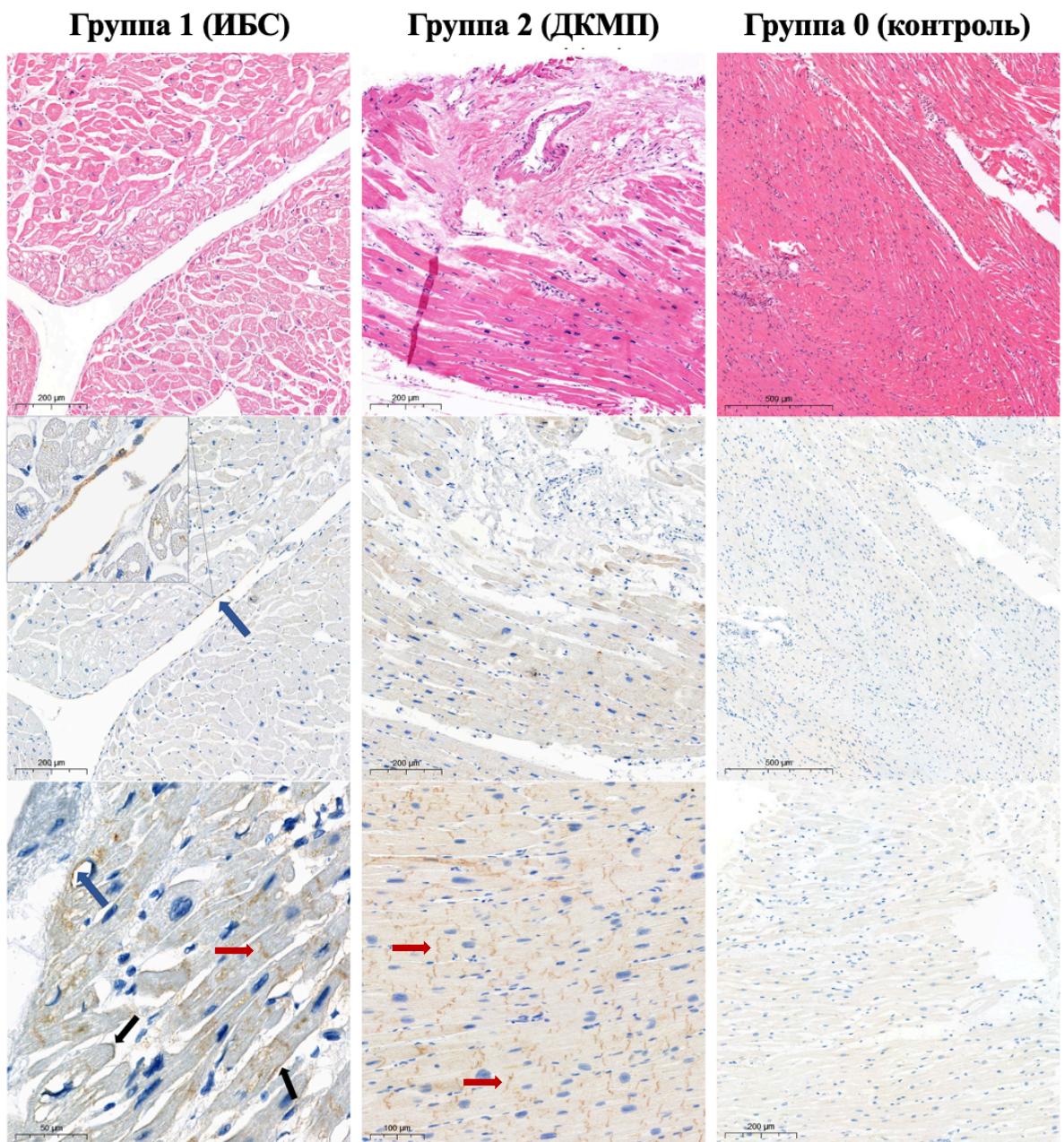


Рисунок 14 – Паттерны экспрессии PD-L1 в исследуемых группах

Примечания: верхний ряд – гематоксилин эозин исследуемых образцов, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, красные стрелки – экспрессия PD-L1 во вставочных дисках кардиомиоцитов, синие стрелки – эндотелиальная экспрессия PD-L1, черные стрелки – мембранныя экспрессия PD-L1

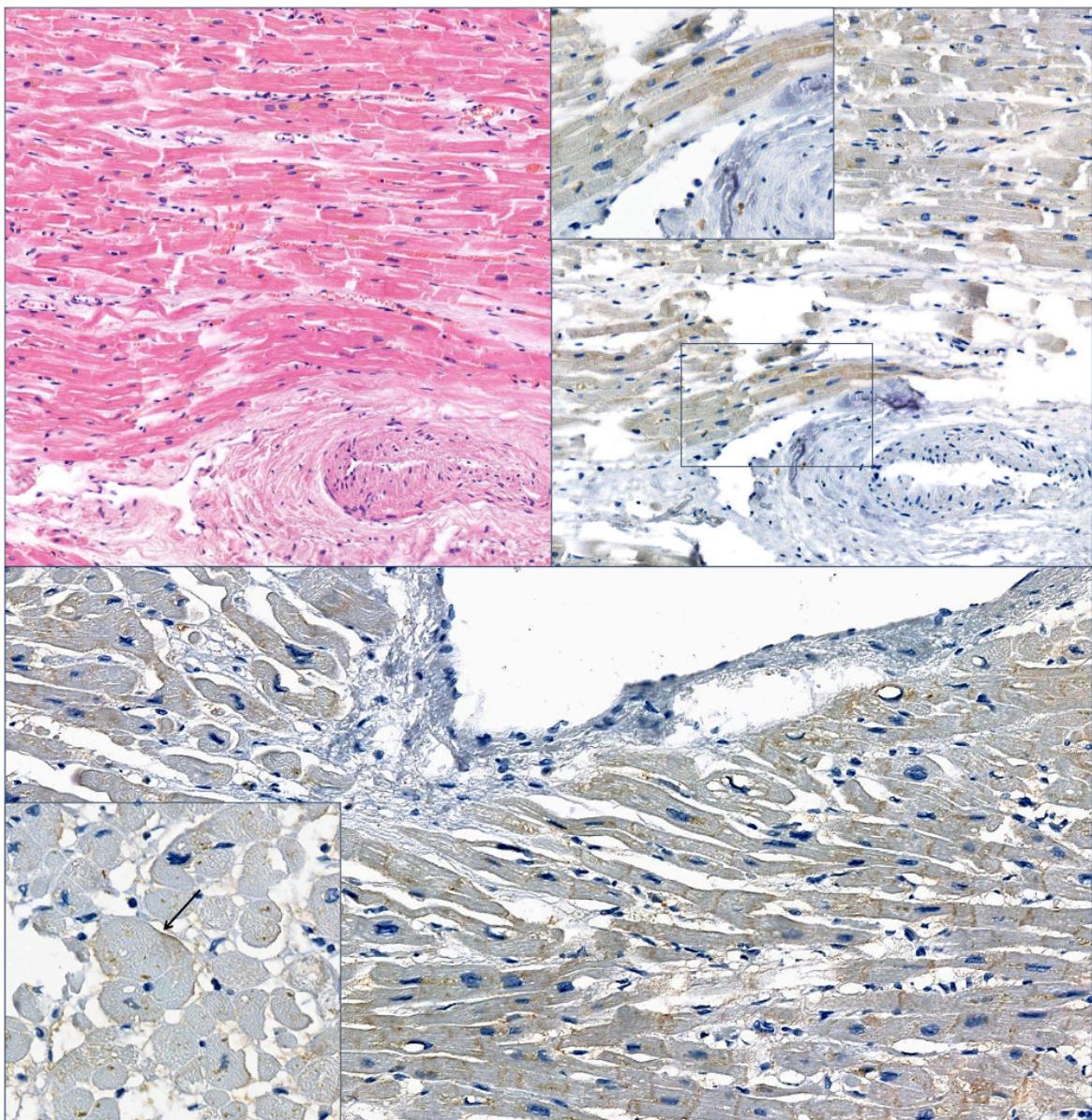


Рисунок 15 – Экспрессия PD-L1 в периваскулярных зонах у пациентов с ишемическим генезом сердечной недостаточности

Примечания: сверху слева – периваскулярная зона гематоксилин эозин, сверху справа – зона цитоплазматической периваскулярной экспрессии PD-L1, снизу – пример мембранный экспрессии PD-L1 в периваскулярной зоне

Не выявлено достоверных различий между экспериментальными группами в наличии отдельных паттернов экспрессии PD-L1. Однако при сравнении распространенности экспрессии на площадь образца было выявлены различия расчетных индексов (CMPS и % экспрессии в ВДК) с преобладанием в группе пациентов с ДКМП (таблица 12).

При оценке связи экспрессии PD-L1 в ткани миокарда с эхокардиографическими параметрами нами выявлены следующие закономерности.

В комбинированной группе пациентов с ССЗ (группа 1 + группа 2) выявлена положительная корреляция между CMPS и КДО ЛЖ, процентом экспрессирующих ВДК и КДО ЛЖ. Также имелась отрицательная корреляция между CMPS и ФВ (С), процентом экспрессирующих ВДК и ФВ (С) (рисунок 16). При разделении групп сохранение статистически значимой закономерности наблюдалось только в группе 2 (ДКМП) между процентом экспрессирующих ВДК и ФВ (С) ($R = -0,861, p = 0,013$).

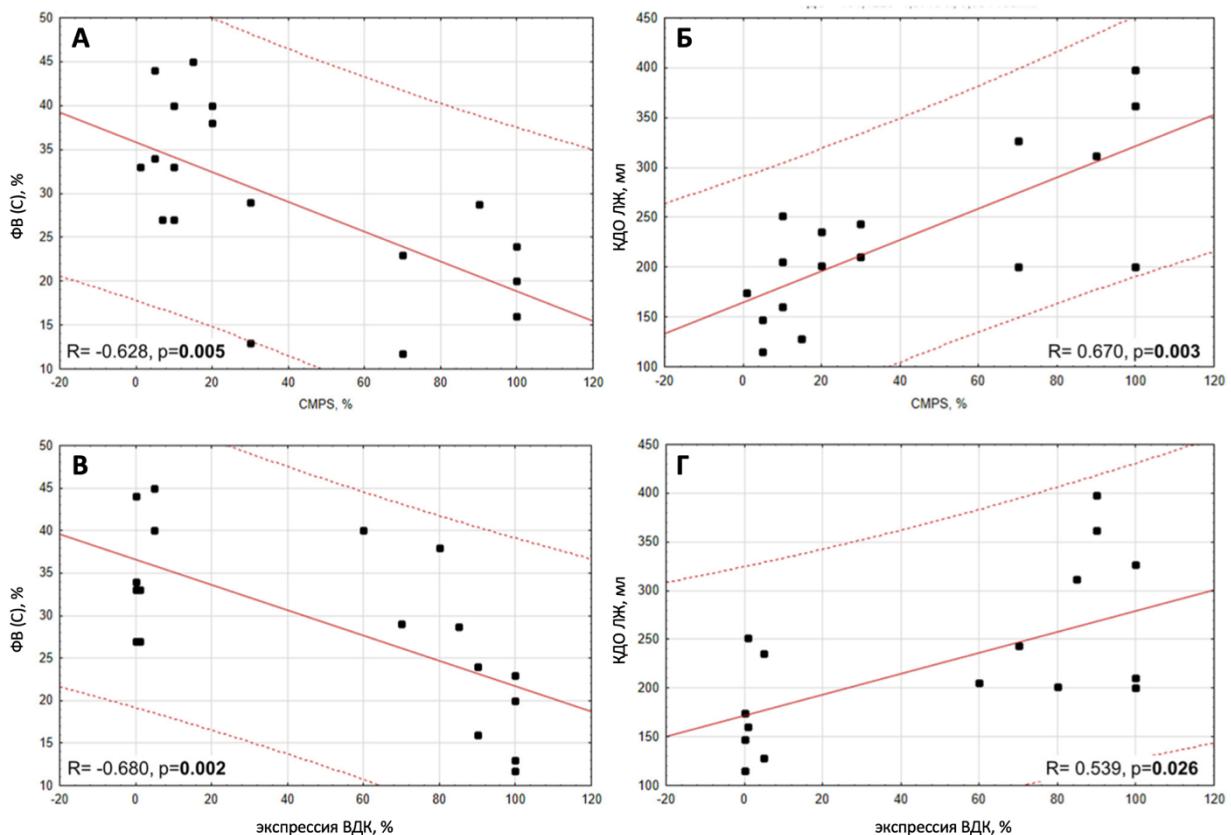


Рисунок 16 – Результаты корреляционного анализа между экспрессией PD-L1 и эхокардиографическими параметрами пациентов с сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза

Примечания: ВДК – вставочные диски кардиомиоцитов, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, $\Phi\text{B} (\text{C})$ – фракция выброса по Симпсону, CMPS – комбинированное значение позитивной миокардиальной экспрессии

При проведении корреляционного анализа между данными экспрессии PD-L1 и показателями общего анализа крови была выявлена положительная корреляция количества лейкоцитов с CMPS и экспрессией PD-L1 в ВДК, и положительная корреляция количества нейтрофилов с CMPS и экспрессией PD-L1 в ВДК (рисунок 17).

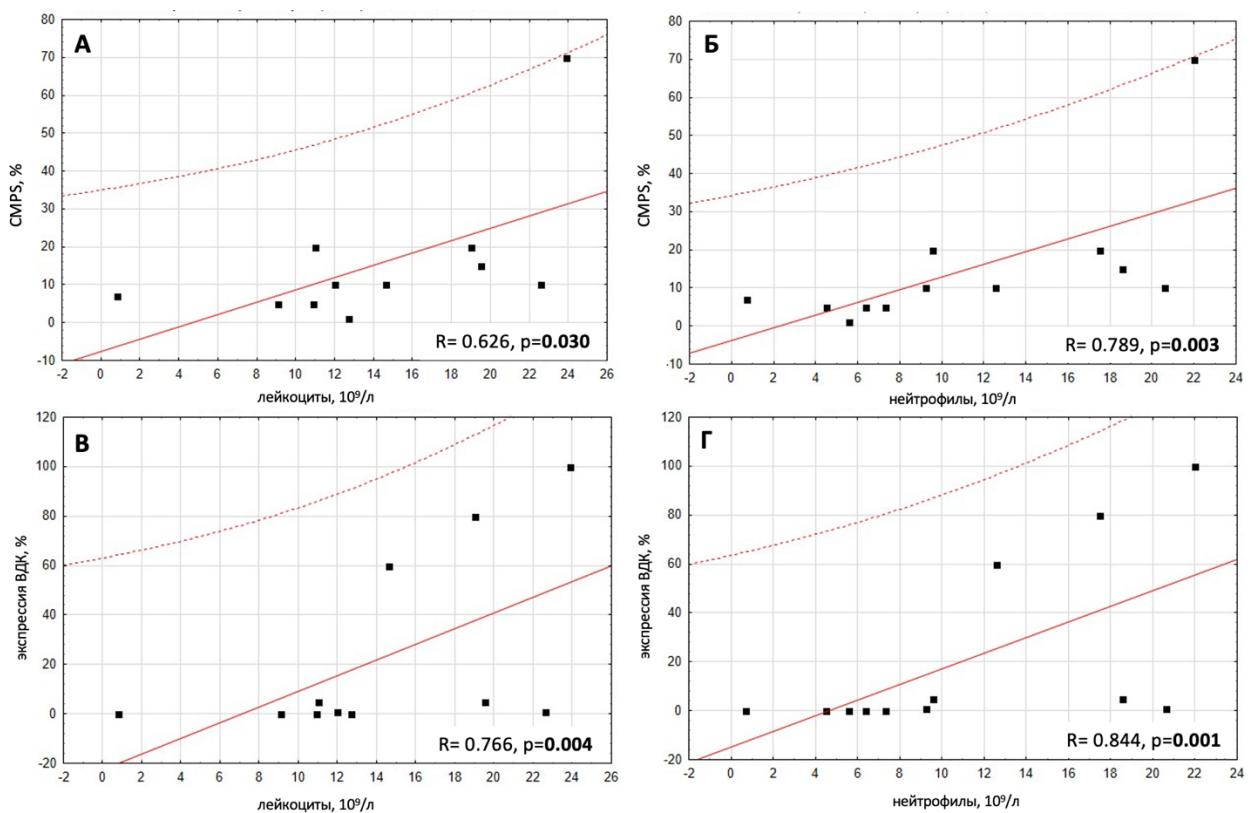


Рисунок 17 – Результаты корреляционного анализа между экспрессией PD-L1 и

данными общего анализа крови пациентов с ишемической болезнью сердца

Примечания: ВДК – вставочные диски кардиомиоцитов, CMPS – комбиниро-

ванное значение позитивной миокардиальной экспрессии

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Важное место в современной кардиоонкологии занимает вопрос сердечно-сосудистых осложнений иммунной противоопухолевой терапии ИКТ, ввиду высокой летальности, значимого влияния на тактику противоопухолевой терапии и качество жизни пациентов [32]. Несмотря на особое внимание научных групп по всему миру к данной проблеме, на сегодняшний день отсутствуют результаты проспективных исследований, позволяющие выделить потенциальные факторы риска развития тех или иных сердечно-сосудистых событий на фоне противоопухолевой иммунотерапии. Неоднократно совершились попытки определить факторы, повышающие вероятность развития кардиотоксичности ИКТ иммунного ответа, и сформировать шкалы риска развития ИКТ-ассоциированных миокардитов на основе ретроспективных исследований.

O. Oren с соавторами в 2020 году показали взаимосвязь различных сердечно-сосудистых состояний с прогнозом пациентов, находящихся на терапии ИКТ иммунного ответа [26]. Так, наличие у пациентов в анамнезе артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и инсультов было ассоциировано с повышением риска смерти от любых причин. В то же время ожирение и дислипидемии, наоборот, приводили к снижению риска общей смертности.

Результаты представленного в диссертационном исследовании ретроспективного анализа историй болезни пациентов, получавших иммунную противоопухолевую терапию ИКТ иммунного ответа, показали, что больше половины больных (62,7%, n=94) имели хотя бы одно состояние, ассоциированное с повышением риска смерти от любых причин. А ожирение, как потенциальный протективный фактор, встречался всего в 11,3% случаев (n=17).

Авторами того же ретроспективного исследования на основании полученных данных разработана шкала оценки риска развития ИКТ-ассоциированных миокардитов, согласно которой вероятность развития данного осложнения значительно возрастает при наличии одного или сочетании таких факторов риска, как анамнез хронической сердечной недостаточности, перенесенный инфаркт

миокарда и возраст старше 80 лет [26]. Так при наличии хотя бы одного фактора риска вероятность развития миокардитов увеличивается с 0,13% до 1,4%, а при сочетании двух и более факторов риска до 2,8% и 4,5% соответственно.

Среди пациентов, включенных в ретроспективную часть диссертационного исследования, доля пациентов с сочетанием любых двух из вышеперечисленных факторов риска составила 8% (n=12). Именно эта категория пациентов потенциально может быть выделена в группу повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений терапии ИКТ иммунного ответа и подвержена более тщательному наблюдению на фоне противоопухолевого лечения. Однако, данная шкала учитывает лишь воспалительные осложнения и не берет во внимание широкий спектр сердечно-сосудистых событий невоспалительного генеза, описанных на фоне данной противоопухолевой терапии [15].

Другой крупный ретроспективный анализ, включивший 12 187 пациентов, получивших терапию ИКТ иммунного ответа, также продемонстрировал влияние исходной сердечно-сосудистой патологии, такой как анамнез артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, сахарного диабета 2 типа и заболеваний периферических артерий, на развитие сердечно-сосудистых осложнений иммунной противоопухолевой терапии [15]. Особенность данной работы заключается в том, что она учитывает любые впервые возникшие сердечно-сосудистые события и оценивает влияние, в том числе характера опухолевого процесса и особенностей противоопухолевой терапии, на их развитие. Так, пациенты с раком легкого, почечноклеточной карциномой и меланомой имели более высокий риск развития сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и инсультов в сравнении с другими опухлевыми локализациями. А монотерапия анти-CTLA4 ИКТ или их комбинация с анти-PD-1 увеличивала вероятность развития сердечной недостаточности и инсультов в 1,5-2 раза, а риск развития фибрилляции предсердий в 2,5 раза по сравнению с монотерапией анти-PD-1 ИКТ.

По результатам ретроспективного субисследования диссертационной работы 8,8% включенных в анализ пациентов получали комбинированную терапию анти-CTLA4 + анти-PD-1 ИКТ, а на долю пациентов с опухолями легких, мочевыделительной системы и меланомой приходилось 68% (n=102).

По результатам проведенного проспективного наблюдения частота развития сердечно-сосудистых событий на фоне иммунной противоопухолевой терапии ИКТ, которые включали в себя инфаркты миокарда, сердечную недостаточность, острые нарушения мозгового кровообращения, фибрилляцию предсердий, тромбоэмболию легочной артерии и бессимптомное снижение ФВ более чем на 10% до уровня ниже 50% или GLS на 15% от исходного уровня, составила 23,3%. Без учета тромбоэмбологических осложнений, связь которых с назначением иммунотерапии ранее не была установлена, частота событий составила 20% [70]. Полученные данные превышают частоту событий, доложенную в результатах крупного ретроспективного исследования, среди которых общая частота нетромбоэмбологических сердечно-сосудистых событий составила 12,9% с преобладанием острого нарушения мозгового кровообращения (4,6%), СН (3,5%) и фибрилляции предсердий (2,1%) [15]. Однако, ретроспективное исследование не оценивало развитие у онкологических пациентов субклинических изменений эхокардиографических параметров, на долю которых в нашем исследовании пришлось 41,5% от всех нетромбоэмбологических событий.

В проспективном исследовании, которое сопоставимо с нашим объемом выборки, частота дисфункции левого желудочка, ассоциированной с противоопухолевой терапией, составила 19,4% за 3 месяца наблюдения [33]. В данной работе под развитием дисфункции левого желудочка подразумевалось снижение ФВ левого желудочка на 10% до уровня менее 55%. Другое же проспективное исследование оценивало кардиотоксичность ИКТ иммунного ответа как снижение ФВ левого желудочка на 10% до уровня менее 53%. И частота таких событий в данной работе составила 18,2% за 220 дней наблюдения за пациентами [34]. Однако, согласно последним совместным кардионкологическим рекоменда-

циям под кардиотоксичностью, ассоциированной с противоопухолевой терапией, подразумевается либо факт снижения ФВ левого желудочка ниже 50% (легкая кардиотоксичность), либо снижение на 10% и более до уровня 40-49% (умеренная кардиотоксичность) [32]. Таким образом, результаты имеющихся на сегодняшний день проспективных исследований о частоте развития субклинической кардиотоксичности на фоне анти-PD-1 и анти-PD-L1 ингибиторов не могут быть в полной мере сопоставимы из-за различия критериев, определяющих дисфункцию левого желудочка.

Отдельного внимания заслуживают выявленные нами различия в приеме антиагрегантов до старта терапии ИКТ при сравнении групп пациентов с развитием СС событий и пациентов без проявлений токсичности на фоне иммунной противоопухолевой терапии. Так, среди пациентов, у которых в дальнейшем развивались те или иные СС события, ни у кого исходно не было показаний для назначения антиагрегантов. Важно отметить, что 28,6% от всех кардiovаскулярных событий приходилось на ишемические события: ОНМК и ИМ. У всех четырех пациентов после первичного обследования не было выявлено показаний для инициации терапии антиагрегантами: в двух случаях имело место гемодинамически незначимое атеросклеротическое поражение в бассейне ОСА, не превышающее 50%, в одном случае – не было получено данных за наличие ИБС или периферического атеросклероза, у одной пациентки с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей имелись показания для антикоагулянтной терапии. С учетом установленного на сегодняшний день факта развития и прогрессирования атеросклероза на фоне блокады контрольных точек иммунного ответа, вероятно, именно отсутствие адекватной антиагрегантной терапии могло послужить дополнительной причиной для развития ишемических событий. Данные вопрос представляет интерес для дальнейших проспективных исследований с возможным пересмотром показаний для инициации терапии ацетилсалициловой кислотой у онкологических пациентов, планирующих иммунную противоопухолевую терапию ИКТ.

В конце 2022 года стали появляться результаты первых проспективных наблюдений за онкологическими пациентами на фоне иммунной противоопухолевой терапии ИКТ иммунного ответа с последовательной оценкой состояния сердечно-сосудистой системы. Так, 3-месячное наблюдение за 36 пациентами с раком легких, получивших монотерапию анти-PD-1 или анти-PD-L1 ингибиторами, не показало значимого изменения маркеров повреждения миокарда: креатинкиназы, креатинкиназы МВ и высокочувствительного тропонина I. По данным МРТ сердца проводилась оценка функционального состояния сердца с измерением объемных параметров, фракции выброса левого желудочка, радиального, кругового и продольного стрейнов. Через 3 месяца после начала иммунной противоопухолевой терапии наблюдалось только статистически значимое снижение радиального стрейна, при этом остальные параметры левого желудочка оставались неизменными [33].

Другое проспективное исследование представило результаты 7-месячного наблюдения за онкологическими пациентами с различными локализациями опухолевого процесса, также получавшими терапию анти-PD-1 и анти-PD-L1 ингибиторами. По результатам данной работы была зафиксирована отрицательная динамика эхокардиографических параметров: конечного систолического и диастолического объема левого желудочка, фракции выброса левого желудочка, кругового и продольного стрейнов. Динамических изменений маркеров повреждения миокарда, как и в предыдущей работе, выявлено не было [34].

В данном диссертационном исследовании представлены результаты 3-месячной и 9-месячной динамики состояния сердечно-сосудистой системы у онкологических пациентов с показаниями к терапии ИКТ. По объему исходно включенных пациентов данная работа сопоставима с уже опубликованными, описанными выше, исследованиями.

В ходе наблюдения нами не было установлено значимых динамических изменений маркеров повреждения миокарда и сердечной недостаточности. Полученные результаты сопоставимы с другими проспективными исследованиями,

которые также не выявили значимого изменения маркеров повреждения миокарда, таких как креатинкиназы, креатинкиназы МВ и высокочувствительного тропонина I, и в очередной раз подчеркивают отсутствие диагностической ценности их частого мониторинга [33,34]. Однако, по результатам одного ретроспективного исследования 135 пациентов, получавших монотерапию пембролизумабом, которым исходно выполнялся контроль высокочувствительного тропонина I, повышенные его значения до начала лечения были независимым предиктором развития больших сердечно-сосудистых событий, которые включали в себя миокардиты, острый коронарный синдром, СН, венозные тромбоэмболии, госпитализации и смертность от сердечно-сосудистых причин [71]. В нашем же исследовании все включенные пациенты исходно имели нормальный уровень тропонина I, что не позволило оценить прогностическую ценность исходно повышенного уровня маркера повреждения миокарда у пациентов до старта терапии ИКТ иммунного ответа и его связь с развитием сердечно-сосудистых событий.

Что касается динамики эхокардиографических параметров, то по результатам данного диссертационного исследования на этапе 3-месячного контроля нами выявлено статистически значимое снижение ФВ левого желудочка, увеличение конечного систолического объема левого желудочка. Все вышеперечисленные изменения говорят в пользу прогрессирующей, преимущественно субклинической систолической дисфункции левого желудочка. Также при проведении межгруппового анализа дополнительно выявлен значимый прирост диаметра восходящей аорты в группе пациентов с исходными сердечно-сосудистыми заболеваниями. При сравнении групп пациентов с артериальной гипертензией и без нее значимый прирост диаметра аорты сохранялся только у пациентов с предшествующей артериальной гипертензией ($p=0,043$).

На этапе 9-месячного контроля отмечено дальнейшее снижение ФВ левого желудочка и увеличение конечного систолического объема левого желудочка. При межгрупповом анализе значимые изменения сохраняются только в группе пациентов с исходными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Помимо

этого, наблюдалось увеличение диаметра аорты, как на уровне синусов Вальсальвы, так и в восходящем отделе, увеличение объема левого предсердия и размеров правого желудочка в общей группе пациентов. Таким образом, можно видеть общую тенденцию в сторону увеличения размерных и объемных показателей различных камер и структур сердца.

Полученные нами результаты динамического изменения эхокардиографических параметров не коррелируют в полной мере с результатами опубликованных ранее проспективных исследований. Так, в отличии от описанных выше работ нами не получено статистически значимых изменений глобального продольного стрейна левого желудочка как на этапе 3-месячного, так и при 9-месячном контроле. В одной из описанных ранее работ, в которой оценка выполнялась при помощи МРТ сердца, показано значимое снижение только глобального радиального стрейна на этапе 3-месячного контроля, а изменения глобального продольного стрейна, зафиксированы не были [33]. А в другой работе, продемонстрировавшей выраженную отрицательную эхокардиографическую динамику, как в отношении ФВ левого желудочка, так и в отношении глобального продольного и циркулярного стрейнов левого желудочка, имеются принципиальные отличия в выборке включенных в исследование пациентов в сравнении с выборкой, представленном диссертационном исследовании [34]. Так, например, доля пациентов с артериальной гипертензией составляла всего 31%, что вдвое меньше по сравнению с настоящим исследованием, в котором на долю данного фактора риска приходилось 60%. А наличие сердечной недостаточности и перенесенного инфаркта миокарда вовсе являлись критериями исключения из исследования. В результате доля пациентов, получавших потенциально кардиопротективную терапию ингибиторами аденоzinпревращающего фермента и бета-адреноблокаторами, которые неоднократно демонстрировали свое преимущество в профилактике кардиотоксичности иных противоопухолевых средств, была значительно ниже и составляла 9% и 3,6% соответственно. В то время, как среди пациентов, включенных в диссертационное исследование, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента получали 35%, а бета-адреноблокаторы – 45% пациентов.

Таким образом, на фоне стандартной терапии выраженность эхокардиографических изменений в нашей популяции пациентов могла быть меньше за счет большей частоты назначения потенциально кардиопротективных лекарственных средств [72–75].

Главной особенностью проспективной части данного диссертационного исследования является расширенный объем динамического кардиомониторинга онкологических пациентов. Так, помимо стандартной эхокардиографии с оценкой деформации миокарда и маркеров повреждения миокарда и сердечной недостаточности нами была проведена оценка динамики липидного спектра, образования атеросклеротических бляшек в сонных артериях и темпов их прироста, а также анализ данных суточного мониторирования ЭКГ.

Ранее уже отмечалось влияние иммунной противоопухолевой терапии ИКТ иммунного ответа на темпы прогрессирования атеросклероза. Так по результатам анализа серии компьютерных томографий пациентов с меланомами с оценкой объема атеросклеротических бляшек показано, что темпы прироста атеросклеротических бляшек до начала терапии ИКТ иммунного ответа были в три раза ниже, чем после ее инициации: 2,1% в год против 6,7% в год, соответственно. Помимо этого, в ретроспективном анализе с включением более двух с половиной тысяч пациентов, получивших терапию ИКТ иммунного ответа, авторами получены данные о большей частоте развития инфарктов миокарда и ишемических инсультов у пациентов на фоне иммунной противоопухолевой терапии по сравнению с пациентами, получающими другие виды противоопухолевого лечения [17].

В проведенном нами исследовании показано, что на этапе 3-месячного контроля в общей группе пациентов зафиксировано увеличение доли пациентов с атеросклеротическим поражением в бассейне общей сонной артерии с обеих сторон. При этом при межгрупповом анализе только в группе пациентов без исходной сердечно-сосудистой патологии отмечена тенденция к появлению новых атеросклеротических бляшек. Именно в этой исследуемой группе после 3 месяцев иммунной противоопухолевой терапии также отмечалось и увеличение

уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. Стоит отметить, что пациенты без исходных сердечно-сосудистых заболеваний значительно реже получали терапию статинами, в 10,5% (n=2) в сравнении с 89,5% (n=17) в группе сравнения ($p<0,001$).

На сегодняшний день суточное мониторирование ЭКГ не рассматривается в кардиоонкологии, как распространенный диагностический метод наблюдения за потенциальными проявлениями кардиотоксичности. В соответствии с последними европейскими рекомендациями по кардиоонкологии 2022 года холтеровское мониторирование рекомендовано для исключения значимых нарушений проводимости только у симптомных пациентов на фоне терапии талидомидом, помалидомидом и ALK-ингибиторами, которые ассоциированы с развитием синусовой брадикардии [32,76]. На фоне же иммунной противоопухолевой терапии на сегодняшний день нет исследований, показывающих динамику показателей суточного мониторирования ЭКГ и их прогностическую ценность.

В нашем исследовании представлены результаты серии суточных мониторирований ЭКГ исходно и через 3 месяца после старта иммунной противоопухолевой терапии. Нами не было получено достоверных динамических изменений дневной,очной и среднесуточной частоты сердечных сокращений, ритма сердца, эктопической активности и нарушений проводимости. Однако, нами зафиксировано увеличение доли пациентов с нарушениями дыхания во время сна, помимо этого имел место и количественный прирост эпизодов апноэ и гипопноэ в общей группе пациентов. При межгрупповом анализе изменения сохранялись только в группе пациентов с исходными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Важно отметить, что среди пациентов, у которых за период наблюдения развивались впервые возникшие сердечно-сосудистые события, исходные нарушения ночного дыхания по данным суточного мониторирования ЭКГ наблюдались в 100% случаев, в то время как среди остальных пациентов всего в 55,6% случаев, что позволяет говорить о возможной прогностической ценности выявления нару-

шений ночного дыхания до старта иммунной противоопухолевой терапии с определением группы пациентов потенциально более высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Обструктивное апноэ сна является известным фактором риска развития сердечно-сосудистых событий. Так, известно, что обструктивное апноэ сна может являться независимой причиной развития вторичной артериальной гипертензии [77]. Помимо этого, показано, что среди пациентов с диагностированным обструктивным апноэ сна различной степени тяжести крупные сердечно-сосудистые события, включающие в себя инфаркты миокарда, инсульты, случаи экстренной реваскуляризации миокарда и смерть от любых причин, развивались в 11,05% случаев. Медиана наблюдения в данном исследовании составила 78 месяцев и наличие обструктивного апноэ сна было независимым предиктором развития сердечно-сосудистых событий [78]. Другое ретроспективное исследование показало, что пациенты с тяжелой степенью обструктивного апноэ сна чаще имеют повышенный уровень глюкозы, С-реактивного белка, общего холестерина и триглицеридов и ассоциировано с повышением как общей, так и сердечно-сосудистой смертности [79].

Помимо этого нарушения дыхания во время сна рядом исследователей рассматриваются, как отдельный фактор риска развития и течения онкологических заболеваний. Так имеются данные, демонстрирующие зависимость развития колоректального рака, рака простаты, легкого и молочной железы от наличия синдрома обструктивного апноэ сна. Также показано, что тяжесть обструктивного апноэ ассоциирована с повышенной онкологической летальностью [80,81].

Таким образом, исследование нарушений дыхания во время сна может рассматриваться как недооцененный диагностический инструмент в стратификации риска кардиоонкологических пациентов.

Нами проведен анализ зависимости развития сердечно-сосудистых событий от исходного состояния сердечно-сосудистой системы. Так, не было установлено статистически значимой связи между развитием новых событий на фоне

иммунной противоопухолевой терапии ИКТ иммунного ответа и наличием исходной сердечно-сосудистой патологии до старта лечения. Также не выявлено зависимости развития сердечно-сосудистых событий от отдельных сердечно-сосудистых заболеваний и крупных факторов риска.

В ходе регрессионного анализа нами выявлен предиктор развития нетромбоэмбологических сердечно-сосудистых событий. Так развитие сердечно-сосудистых осложнений прогнозировалось при исходном значении индекса Tei выше 0,5. А увеличение индекса Tei к третьему месяцу терапии больше чем на 0,11 прогнозировало дальнейшее выбытие пациентов из-под наблюдения по любым причинам. Индекс Tei неоднократно демонстрировал свою прогностическую ценность в отношении течения ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Так по результатам систематического обзора в 14 из 16 исследований, включенных в анализ, значение индекса Tei было ассоциировано с развитием эпизодов сердечной недостаточности, повторных ИМ и смерти [82]. А несколько работ, проведенных на онкологических пациентах, получающих кардиотоксичную терапию, продемонстрировали связь динамического увеличения индекса Tei с последующим развитием субклинической систолической дисфункцией ЛЖ [83,84]. Таким образом, на сегодняшний день представляется целесообразным обязательная оценка индекса Tei с целью стратификации онкологических пациентов на группы высокого и низкого риска развития кардиотоксичности.

Помимо этого, как уже упоминалось ранее, у всех пациентов, с диагностированными по данным суточного мониторирования ЭКГ нарушениями ночного дыхания даже без достижения критериев обструктивного апноэ сна, развивались сердечно-сосудистые события, документированные в ходе данного исследования. Шансы развития сердечно-сосудистых событий в группе пациентов с исходными нарушениями дыхания были выше в 13,710 раза, по сравнению с группой пациентов без нарушений ночного дыхания, однако различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,719 – 261,382). Поэтому прогностическая ценность выявления исходных нарушений дыхания во время сна должна быть переоценена на большей выборке пациентов.

В данном диссертационном исследовании также представлена статистически значимая модель риска общей смертности от исходного уровня СРБ с чувствительностью и специфичностью 64,5% и 70,8%, соответственно. Так, уровень СРБ равный или превышающий 8,55 мг/л был независимым прогностическим фактором смерти от любых причин. Полученные нами результаты соотносятся с данными недавнего ретроспективного исследования, которое показало, что у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получавших терапию анти-PD-1 и анти-PD-L1 ингибиторами, при исходном уровне СРБ ниже 16 мг/л общая выживаемость составила 19,3 месяца в сравнении с 9,8 месяцами в группе пациентов с исходным уровнем СРБ превышающим 16 мг/л [85]. Другое исследование, проведенное на пациентах с меланомой, получавших иммунотерапию пембролизумабом, показало, что исходный уровень СРБ, превышающий в 10 раз верхнюю границу нормы, определял группу пациентов с плохим прогнозом противоопухолевого ответа иммунной терапии [86]. Таким образом, нами дополнительно подтверждена прогностическая роль исходного уровня СРБ в гетерогенной популяции онкологических пациентов, получающих терапию анти-PD-1 и анти-PD-L1 ингибиторами.

Отдельного внимания заслуживают выявленные в ходе данного исследования зависимости степени изменения ФВ левого желудочка от возраста пациентов на момент старта противоопухолевой терапии. Нами установлена, как отрицательная корреляционная связь между $\Delta\text{ФВ}$ левого желудочка и исходным возрастом пациентов, так и разница $\Delta\text{ФВ}$ левого желудочка между возрастными группами пациентов младше и старше 70 лет, с более выраженным снижением ФВ левого желудочка в старшей возрастной группе. Возраст на момент начала противоопухолевой терапии является известным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений при применении различных препаратов с потенциальной кардиотоксичностью. Так, согласно последним кардио-онкологическим рекомендациям, возраст старше 80 лет является фактором высокого риска развития осложнений при терапии антрациклинами и анти-HER2 таргетными препаратами, а возраст старше 75 лет – фактором высокого риска развития осложнение

при применении ингибиторов эндотелиального фактора роста, BCR-ABL ингибиторов и терапии множественной миеломы [32]. А в шкале оценки риска развития ИКТ-ассоциированных миокардитов, предложенной Oren с соавторами, возраст старше 80 лет является одним из факторов, влияющих на степень риска развития данного осложнения [26]. Нами же определен возрастной порог более выраженного субклинического снижения ФВ левого желудочка, который оказался ниже возрастного порога, влияющего на вероятность развития миокардитов.

Помимо этого, именно для Δ ФВ левого желудочка нами получена регрессионная модель с учетом ряда показателей, характеризующих исходное состояние сердечно-сосудистой системы. Так, согласно полученной модели, степень снижения ФВ левого желудочка зависела от наличия в анамнезе сахарного диабета 2 типа, ожирения, приема статинов и исходных уровней NT-proBNP и ФВ левого желудочка. Увеличение значения Δ ФВ левого желудочка, то есть менее выраженное снижение ФВ левого желудочка в динамике, следует ожидать при наличии в анамнезе сахарного диабета 2 типа, ожирения и при увеличении исходной ФВ левого желудочка, а уменьшение значения Δ ФВ левого желудочка – при наличии анамнеза приема статинов и увеличении исходного уровня NT-proBNP. Таким образом, нами в очередной раз продемонстрировано потенциальное протективное значение наличия ожирения в анамнезе в отношении развития субклинической кардиотоксичности иммунной противоопухолевой терапии ИКТ иммунного ответа.

Что касается влияния сахарного диабета 2 типа на сдерживание степени снижения ФВ левого желудочка, то данное влияние может быть связано с тем, что пациенты с данным диагнозом получают гипогликемическую терапию, в частности метформином, который неоднократно демонстрировал свои кардио-протективные свойства при различных сердечно-сосудистых заболеваниях и состояниях, в том числе в отношении доксорубицин-индукцированной кардиомиопатии за счет 5'АМФ-активируемой протеинкиназы [87–89]. 5'АМФ-активируемая протеинкиназа – это белковый комплекс, состоящий из трех субъединиц: α , β и γ . В сердце обнаруживается 2 изоформы α субъединицы, так $\alpha 1$ изоформа

экспрессируется преимущественно на эндотелиальных клетках, а $\alpha 2$ изоформа на самих кардиомиоцитах [90,91]. 5'АМФ-активируемая протеинкиназа фосфорилирует множество эффекторов, участвующих в метаболических процессах, апоптозе и аутофагии [92]. Мишени для 5'АМФ-активируемой протеинкиназы в сердце включают в себя метаболические ферменты, такие как фософруктокиназа-2, переносчики метаболитов, такие как переносчик жирных кислот CD36, и сигнальные молекулы, такие как mTOR, которые участвуют в регуляции метabolизма, синтеза белка и аутофагии в сердце [93]. Так, 5'АМФ-активируемая протеинкиназа рассматривается в качестве потенциальной терапевтической цели в лечении сердечной недостаточности, а ее основные кардиопротективные эффекты осуществляются в том числе за счет влияния на активацию аутофагии и снижение формирования фиброза в миокарде [94–96].

В отношении влияния статинов на степени снижения ФВ левого желудочка в динамике, то несмотря на то, что согласно последним рекомендациям по кардио-онкологии, статины относятся к кардио-протективным препаратам, снижающим вероятность развития кардиотоксичности при применении других групп противоопухолевых препаратов, в рамках нашего исследования они выступили прогностическим фактором более выраженного снижения ФВ левого желудочка. Следует отметить, что назначение статинов до старта иммунной противоопухолевой терапии проводилось пациентам по показаниям, выявленным в ходе первичного обследования: наличие ишемической болезни сердца, периферического атеросклероза, артериальной гипертензии у пациентов высокого и очень высокого риска для достижения рекомендованных уровней липопротеидов низкой плотности. Таким образом, не сами статины оказывают негативное влияние на показатели глобальной сократительной способности левого желудочка, а предшествующие ССЗ, которые послужили поводом для назначения препаратов.

На сегодняшний день установлена в ходе ряда исследований тесная связь между функционированием PD-1/PD-L1 сигнального пути и процессом атерогенеза. Так еще в 2009 году проведено исследование на 76 пациентах с коронарным

атеросклерозом, который определялся как стеноз более 50% одной и более коронарных артерий. В данном исследовании сравнивали частоту встречаемости Т-клеток периферической крови экспрессирующих PD-1 и дендритных клеток, экспрессирующих PD-L1 у пациентов со стабильной стенокардией, острым коронарным синдромом и у здоровых добровольцев. Показано, что в сравнении с контрольной группой в обеих группах пациентов с коронарным атеросклерозом экспрессия PD-1 и PD-L1 на иммунных клетках была значительно ниже, в связи с чем авторами было предположено, что PD-1/PD-L1 путь участвует в патогенезе и регуляции атеросклероза, оказывая сдерживающий эффект на его развитие [97]. Также в ряде экспериментальных работ показана ингибирующая роль PD-1/PD-L1 пути на развитие атеросклероза путем подавления проатерогенного Т-клеточного ответа [30,98].

Начало терапии анти-PD-1 и/или анти-PD-L1 ингибиторами у пациентов с существующим атеросклерозом или с предрасположенностью к его развитию может снижать активность PD-1/PD-L1 сигнального пути, сдерживающего темпы роста атеросклеротических бляшек, приводя к активации атерогенеза, что может являться одним из механизмов снижения ФВ левого желудочка за счет преимущественно увеличения атеросклеротического поражения коронарного русла. Данное предположение также подкрепляется результатами, полученными в ходе данного диссертационного исследования, демонстрирующими наличие увеличения степени стенозирования сонных артерий и тенденции к появлению новых атеросклеротических бляшек.

Таким образом, прием статинов, вероятно, стал суррогатным показателем, обобщающим наличие любых состояний, ассоциированных с атеросклерозом, и поэтому имел большую прогностическую ценность, чем наличие только ишемической болезни сердца в анамнезе или только атеросклероза сонных артерий.

Одна из патофизиологических гипотез развития осложнений иммунной противоопухолевой терапии ИКТ иммунного ответа, обсуждаемая сегодня среди

различных научных групп, предполагает, что кардиомиоциты в ответ на механическое повреждение, например ишемия или дилатация, могут начинать экспрессировать на своей поверхности белки PD-1, PD-L1, защищая тем самым поврежденные, но функционально сохранные кардиомиоциты от развития аутоиммунной воспалительной реакции с целью их элиминации [99]. Экспрессируясь на поверхности клеток миокарда, PD-1 и PD-L1 потенциально становятся дополнительной мишенью для действия ИКТ иммунного ответа и, связываясь с моноклональными антителами, могут индуцировать местное воспаление, приводящее к развитию сердечно-сосудистых осложнений.

В рамках данного диссертационного исследования изучены особенности экспрессии PD-L1 в ткани миокарда с использованием клинически валидированного в онкологической практике клона 22C3. Нами получены первые результаты об особенностях экспрессии PD-L1 в миокарде человека и приведено сравнение доминирующих паттернов экспрессии (цитоплазматической, мембранный, экспрессии во вставочных дисках кардиомиоцитов) пациентов с сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза. Также приведено сравнение с миокардом пациентов без сердечно-сосудистой патологии и пациентов, умерших на фоне терапии ИКТ иммунного ответа не от сердечно-сосудистых причин.

Для пациентов с перенесенным инфарктом миокарда более специфичным было наличие мембранный и эндотелиальной экспрессии PD-L1 в сравнении с образцами ткани без ишемического повреждения. Мембранныя экспрессия PD-L1 может быть следствием механического повреждения клеточных мембран в условиях выраженной ишемизации миокарда. Имеются предпосылки предполагать, что ее выраженность может коррелировать со степенью и длительностью ишемии. Так, в одном из клинических случаев из группы пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза, представленном в данном диссертационном исследовании, наблюдалась наиболее выраженная по интенсивности и распространенности экспрессия PD-L1. Данный пациент помимо перенесенного инфаркта миокарда имел в анамнезе аортальный стеноз тяжелой степени, потенцирующий ишемическое повреждение кардиомиоцитов.

Что касается эндотелиальной экспрессии, то ранее учеными в эксперименте продемонстрировано, что белок PD-L1 экспрессируется в культуре эндотелиальных клеток и его экспрессия значительно усиливается под действием интерферона-гамма (IFN- γ). Также показано, что эндотелиальная экспрессия PD-L1 в ткани сердца и легких усиливается после интраперитонеального введения лабораторным животным интерлейкина-12 (IL-12), который в свою очередь стимулирует выработку IFN- γ [100]. Как известно, у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, уровень IL-12 значительно повышен и степень его повышения коррелирует с тяжестью атеросклеротического поражения коронарного русла [101,102]. Сам IFN- γ играет важную роль в активации моноцитов и макрофагов при воспалительном иммунном ответе 1 типа, включая атеросклероз, и в остром периоде инфаркта миокарда [103,104]. Помимо этого, эндотелиальная экспрессия PD-L1 была описана и у лабораторных животных, мышей, с CD8-индукцированным воспалением миокарда, у которых степень экспрессии PD-L1 зависела от секреции IFN- γ инфильтриирующими миокард Т-клетками [27]. Данные результаты согласуются с гипотезой о том, что PD-1/PD-L1 путь подавляет способность эффекторных Т-клеток провоцировать воспалительный ответ в сердце. Вероятно, IFN- γ , выделяемый, в частности, в остром периоде инфаркта миокарда, служит стимулом для начала экспрессии PD-L1 в эндотелии и приводит к формированию устойчивости против неадекватной активации Т-клеток в сердце (рисунок 18) [105].

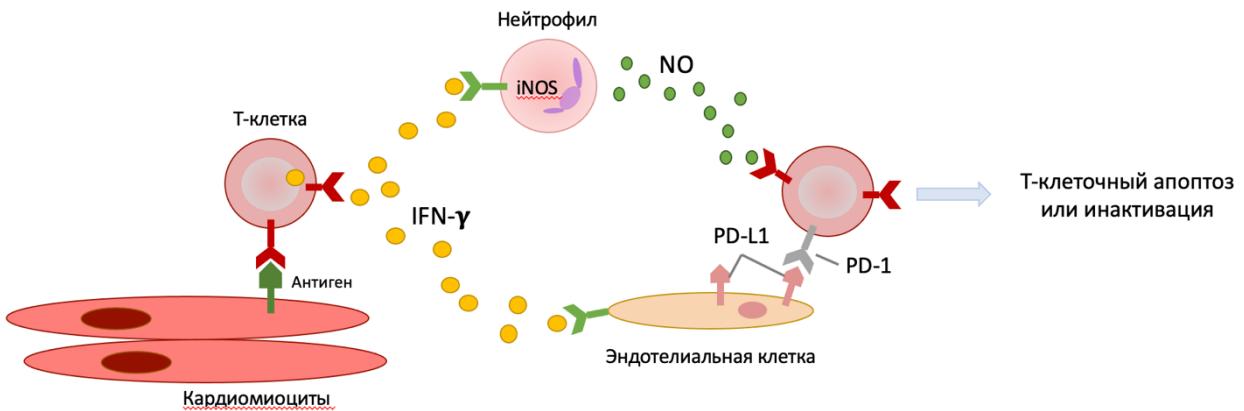


Рисунок 18 – противовоспалительный эффект IFN- γ , опосредованный через PD-1/PD-L1 сигнальный путь, адаптировано из [76].

Примечания: IFN- γ – интерферон гамма, NO – оксид азота, PD-1 – белок, программирующий клеточную смерть, PD-L1 – лиганд белка, программирующего клеточную смерть

С учетом вышесказанного, в условиях проведения иммунной противоопухолевой терапии анти-PD-1 и анти-PD-L1 ИКТ, развитие острого инфаркта миокарда, вероятно, может носить более тяжелый характер и иметь худший прогноз за счет блокады одного из путей подавления активации воспаление в зоне поражения. Данная гипотеза находит косвенное подтверждение в особенностях электрокардиографических проявлений в момент манифестации ИКТ-ассоциированных миокардитов. Так, первыми электрокардиографическими проявлениями в трети случаев (33,4%) являются депрессия или элевация сегмента ST и развитие полной блокады левой ножки пучка Гиса, характерные в том числе для острого периода инфаркта миокарда [57]. А в опубликованном нами клиническом случае сердечной смерти пациента после первого введения атезолизумаба с клиникой острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и выраженным атеросклерозом коронарного русла по данным аутопсии, так же были выявлены Даллаские и иммуногистохимические критерии текущего миокардита [106]. Таким образом, ИКТ иммунного ответа помимо прямого влияние на развитие воспаления в ми-

карде, могут также провоцировать его активацию в условиях острой ишемии, которая в норме сдерживается противовоспалительными эффектами IFN- γ , к которым относится в том числе и активация сигнального пути PD-1/PD-L1. Так, острый и подострый периоды инфаркта миокарда и критическое поражение коронарного русла с высоким риском развития острой ишемии могут рассматриваться в качестве больших факторов риска развития ИКТ-ассоциированных миокардитов. В настоящий момент в официальных инструкциях к применению ИКТ иммунного ответа острые сердечно-сосудистые события, включая инфаркт миокарда, не являются противопоказаниями к проведению терапии.

Еще одним паттерном экспрессии белка PD-L1 в миокарде было ее наличие во вставочных дисках кардиомиоцитов во всех группах пациентов с сердечной недостаточностью. Однако, доминирующим с большей площадью покрытия данный паттерн экспрессии был в группе пациентом с дилатационной кардиомиопатией. Несколько ранее аналогичный характер экспрессии был обнаружен в ткани миокарда пациентов с реакцией отторжения трансплантата, но авторами она была расценена как неспецифическая и незначимая [107].

Важную роль в развитии иммуно-опосредованных побочных эффектов ИКТ иммунного ответа играет активация иммунного ответа, повреждающего различные ткани и органы. Цитокины, секретируемые иммунными клетками, такими как макрофаги, активированные Т-клетки, В-клетки, натуральными киллерами, занимают ведущую роль в патофизиологии побочных эффектов иммунной противоопухолевой терапии. Так, IFN- γ и гены интерферонового пути являются положительным биомаркером опухолевого ответа на терапию ИКТ иммунного ответа и развития иммуноопосредованных побочных эффектов, в то время как IL-8, IL-6, и TGF- β являются отрицательными биомаркерами [108]. На сегодняшний день отсутствуют систематические данные об особенностях изменения уровня цитокинов и экспрессии PD-L1 в ткани миокарда людей после введения ИКТ иммунного ответа. В нашей работе мы продемонстрировали наличие экспрессии PD-L1 во вставочных дисках кардиомиоцитов у пациентов, пролеченных ИКТ, с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний со значительно более выраженной

инфилтрацией клеток макрофагального ряда CD68⁺ в сравнении с пациентами, не получавшими иммунную противоопухолевую терапию ($p=0,01$).

Как упоминалось ранее, на сегодняшний день имеются предпосылки предполагать, что анамнез сердечной недостаточности, перенесенного инфаркта миокарда и возраст старше 80 лет могут быть клиническими факторами риска развития ИКТ-ассоциированных миокардитов [26]. Но патофизиологические причины повышения риска при данных состояниях до конца не ясны. В изучаемых группах пациентов в рамках данного исследования была получена отрицательная корреляция выраженности экспрессии PD-L1 во вставочных дисках кардиомиоцитов с фракцией выброса левого желудочка и положительная корреляция с конечным диастолическим объемом левого желудочка. Вероятно, дилатация левого желудочка, возникшая вследствие ишемического и неишемического поражения миокарда, приводит к повреждению, разрыву межклеточных контактов, тем самым провоцируя возникновение экспрессии PD-L1 на поверхности с целью предотвращения нежелательного иммунного ответа. Помимо этого, нами получена положительная корреляция экспрессии PD-L1 с уровнем воспалительных клеток периферической крови: лейкоцитами и нейтрофилами. Так, чем выше уровень общих лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови, тем выше был уровень экспрессии PD-L1 в исследуемых образцах. Данная закономерность особенно интересна в контексте исследований, демонстрирующих взаимосвязь различных инфламмасом, в частности NLRP3 инфламмасомы, с течением онкологических заболеваний, ответом на терапию анти-PD-1 ингибиторов [109,110]. NLRP3 – инфламмасома, экспрессирующаяся на поверхности периферических мононуклеарных клеток. Показано, что активация NLRP3 ведет к увеличению экспрессии PD-L1, а блокада NLRP3 инфламмасом – к подавлению роста опухоли и снижению экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках [111,112]. Также на сегодняшний день продемонстрировано увеличение экспрессии NLRP3 на поверхности периферических мононуклеарных клеток у пациентов со стабильной ИБС и после перенесенного инфаркта миокарда в сравнении с контрольной группой [113]. Учитывая выявленную нами экспрессию PD-L1 в миокарде пациентов,

перенесших инфаркт миокарда, можно предполагать, что увеличение числа нейтрофилов и лимфоцитов, вероятно, ассоциировано, с активацией врожденного иммунитета и процессов аутовоспаления. Участие инфламмасом в патогенезе повреждения миокарда у онкологических больных на фоне терапии ИКТ требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Ограничения исследования

Главное ограничение данного исследования – это трудности логистики пациентов между различными медицинскими учреждениями для выполнения необходимого объема обследования, ограничивающие набор пациентов в проспективное исследование. Также высокая летальность онкологических пациентов, несмотря на высокоэффективную противоопухолевую терапию, и высокий процент отказов от продолжения наблюдения резко сокращают объем наблюдений в динамике. Однако, набранный объем пациентов и объем пациентов, обследованных в динамике, сопоставимы с объемами в имеющихся на сегодняшний день проспективных исследованиях на аналогичных группах пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Меньше трети пациентов (27,3%) до старта противоопухолевого лечения не имеют сердечно-сосудистых заболеваний или факторов риска, а наиболее частыми коморбидными состояниями являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность.
2. Частота развития сердечно-сосудистых событий на фоне иммунной противоопухолевой терапии составила 23,3%. Пациенты с сердечно-сосудистыми осложнениями исходно имели более низкие значения триглицеридов крови, реже получали антиагрегантную терапию и чаще имели индекс Tei левого желудочка, превышающий 0,5.
3. Иммунная противоопухолевая терапия сопровождается увеличением таких эхокардиографических параметров, как диаметр восходящей аорты, размер левого предсердия, конечный систолический объем левого желудочка, размер правого желудочка и снижением фракции выброса левого желудочка. Увеличение конечного систолического объема и снижение фракции выброса левого желудочка наблюдалось только у пациентов с исходной сердечно-сосудистой патологией.
4. Определены основные паттерны экспрессии PD-L1 в ткани миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью различной этиологии. Мембранный и эндотелиальный паттерны экспрессии характерны для пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза, а цитоплазматическая экспрессия и экспрессия PD-L1 во вставочных дисках кардиомиоцитов определялись у всех пациентов с сердечной недостаточностью независимо от этиологии. Установлена положительная корреляционная связь между объемом экспрессии PD-L1 в миокарде и конечным диастолическим объемом левого желудочка, отрицательная корреляционная связь с фракцией выброса левого желудочка и положительная корреляционная связь с уровнем лейкоцитов и нейтрофилов периферической крови.

5. Исходное значение индекса Tei левого желудочка является предиктором развития нетромбоэмболических сердечно-сосудистых событий на фоне иммунной противоопухолевой терапии ингибиторами контрольных точек, тогда как исходный уровень С-реактивного белка служит предиктором летального исхода от любых причин.
6. Анамнез сахарного диабета 2 типа, ожирение, исходная фракция выброса левого желудочка, мозговой натрийуретический пропептид крови и назначение статинов могут рассматриваться в качестве предикторов снижения фракции выброса левого желудочка на фоне иммунной противоопухолевой терапии ингибиторами контрольных точек.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Онкологическим пациентам с показаниями к применению иммунной противоопухолевой терапии ингибиторами контрольных точек рекомендовано проведение эхокардиографического исследования до старта и на фоне иммунотерапии по расширенному протоколу с оценкой индекса Tei левого желудочка.
2. В дополнение к рутинному кардионкологическому обследованию, предусмотренному текущими рекомендациями, рекомендовано выполнение ультразвукового исследования сонных артерий до старта противоопухолевой терапии и в динамике с целью оценки темпов прогрессирования атеросклероза.
3. Выполнение суточного мониторирования ЭКГ с оценкой эпизодов нарушения ночного дыхания может быть оправдано с целью выявления пациентов из группы повышенного риска развития сердечно-сосудистых событий.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представляется перспективным проведение дальнейших проспективных наблюдений с оценкой клинической значимости развития бессимптомной систолической дисфункции на фоне терапии ингибиторами контрольных точек в отдаленной перспективе. Целесообразно изучение вопроса о вкладе антиагрегантов в риск развития ишемических сердечно-сосудистых событий с возможностью определения особых показаний к инициации антиагрегантной терапии для пациентов, планирующих терапию ингибиторами контрольных точек. Изучение механизмов развития и прогностической ценности выявления нарушений ночного дыхания может иметь дополнительное значение в риск-стратификации онкологических пациентов. Отдельный интерес представляет проведение дальнейших исследований, спланированных по типу случай-контроль, с анализом общей выживаемости онкологических пациентов на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, подвергающихся специализированному кардиоонкологическому наблюдению, и пациентов, получающих терапию в стандартных условиях, с целью определения клинически и экономически целесообразного объема обследования пациентов на фоне данного вида противоопухолевого лечения. Дальнейшие исследования с изучением роли PD-1/PD-L1 сигнального пути в развитии и течении отдельных сердечно-сосудистых заболеваний, а также дальнейшее проспективное наблюдение с включением большего числа пациентов на фоне иммунной противоопухолевой терапии позволятнести существенный вклад в понимание механизмов развития сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с ингибиторами контрольных точек, и стратификацию риска развития жизнеугрожающих осложнений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВДК – вставочные диски кардиомиоцитов
ГЭ – гематоксилин и эозин
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
ИКТ – ингибиторы контрольных точек
КДО – конечный диастолический объем
КИМ – комплекс интима-медиа
КСО – конечный систолический объем
МРТ – магнитно-резонансная томография
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
СМЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ФВ – фракция выброса
ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ЭКГ – электрокардиография
CMPS – комбинированная миокардиальная положительная экспрессия
CTLA-4 – Т-лимфоцитарный антиген 4
FDA – управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
GLS – глобальная продольная деформация левого желудочка
IFN- γ – интерферон-гамма
NTproBNP – мозговой натрийуретический пропептид
PD-1 – белок, программирующий клеточную смерть
PD-L1 – лиганд белка, программирующего клеточную смерть

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Concepts in cardio-oncology: Definitions, mechanisms, diagnosis and treatment strategies of cancer therapy-induced cardiotoxicity / C.D. Wickramasinghe, K-L. Nguyen, K.E. Watson [et al.] // Future Oncology. – 2016. – Vol. 12, № 6. – P. 855–870.
2. Cancer statistics, 2014 / R. Siegel, J. Ma, Z. Zou [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2014. – Vol. 64, № 1. – P. 9–29.
3. Verdecchia, A. Estimation and projections of cancer prevalence from cancer registry data / A. Verdecchia, G. De Angelis, R. Capocaccia // Statistics in Medicine. – 2002. – Vol. 21, № 22. – P. 3511–3526.
4. Cancer immunotherapy: Historical perspective of a clinical revolution and emerging preclinical animal models / W.K. Decker, R.F. da Silva, M.H. Sanabria [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2017. – Vol. 8. – P. 829.
5. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma / A. Ribas, R. Kefford, M.A. Marchal [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2013. – Vol. 31, № 5. – P. 616–622.
6. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial / T.S.K. Mok, Y-L. Wu, I. Kudaba [et al.] // Lancet. – 2019. – Vol. 393, № 10183. – P. 1819–1830.
7. Five-year outcomes from the randomized, phase III trials checkmate 017 and 057: nivolumab versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer / H. Borghaei, S. Gettinger, E.E. Vokes [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2021. – Vol. 39, № 7. – P. 723–733.
8. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice / S. Tjulandin, L. Demidov, V. Moiseyenko [et al.]// European Journal of Cancer. – 2021. – Vol. 149. – P. 222–232.

9. Kudo, M. Durvalumab plus tremelimumab in unresectable hepatocellular carcinoma / M. Kudo // Hepatobiliary Surgery and Nutrition. – 2022. – Vol. 11, № 4. – P. 592–596.
10. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma / H.A. Tawbi, D. Schadendorf, E.J. Lipson [et al.]// New England Journal of Medicine. – 2022. – Vol. 386, № 1. – P. 24–34.
11. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. / D.M. O'Malley, G.M. Bariani, P.A. Cassier [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 40, № 7. – P. 752–761.
12. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer / P.M. Forde, J. Spicer, s. Lu [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2023. – Vol. 386, № 21. – P. 1973–1985.
13. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade / D.B. Johnson, J.M. Balko, M.L. Compton [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 375, № 18. – P. 1749–1755.
14. Rapid increase in reporting of fatal immune checkpoint inhibitor associated myocarditis / J.J. Moslehi, J-E. Salem, J.A. Sosman [et al.] // Lancet. – 2018. –Vol. 391, № 10124. – P. 933.
15. Cardiovascular adverse events are associated with usage of immune checkpoint inhibitors in real-world clinical data across the United States / P. Jain, J.G. Bugarin, A. Guha [et al.] // ESMO Open. – 2021. – Vol. 6, № 5. – P. 100252.
16. Li, C. Immune Checkpoint Inhibitors — Associated Cardiotoxicity / C. Li, S.A. Bhatti, J. Ying // Cancers. – 2022. – Vol. 14. – P. 1145.
17. Association between Immune Checkpoint Inhibitors with Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque / Z.D. Drobni, R.M. Alvi, J. Taron [et al.] // Circulation. – 2020. – Vol. 15. – P. 2299–2311.
18. Das, S. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors / S. Das, D.B. Johnson // Journal for Immunotherapy of

- Cancer. – 2019. – Vol. 7, № 1. – P. 306.
19. Association of Anti-Programmed Cell Death 1 Cutaneous Toxic Effects with Outcomes in Patients with Advanced Melanoma / H.T. Quach, A.K. Dewan, E.J. Davis [et al.] // JAMA Oncology. – 2019. – Vol. 5, № 6. – P. 906–908.
 20. Association between Immune-Related Adverse Events and Recurrence-Free Survival among Patients with Stage III Melanoma Randomized to Receive Pembrolizumab or Placebo: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial / A.M.M. Eggermont, M. Kicinski, C.U. Blank [et al.] // JAMA Oncology. – 2020. – Vol. 6, № 4. – P. 519–527.
 21. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity / D.B. Johnson, C.A. Nebhan, J.J. Moslehi [et al.] // Nature Reviews Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 19, № 4. – P. 254–267.
 22. A case report of clonal EBV-like memory CD4 + T cell activation in fatal checkpoint inhibitor-induced encephalitis / D.B. Johnson, W.J. McDonnell, P.I. Ericsson-Gonzalez [et al.] // Nature medicine. – 2019. – Vol. 25, № 8. – P. 1243–1250.
 23. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis / K. Dubin, M.K. Callahan, B. Ren [et al.] // Nature Communications. – 2016. – Vol. 7. – P. 10391
 24. A Genetic Mouse Model Recapitulates Immune Checkpoint Inhibitor – Associated Myocarditis and Supports a Mechanism- Based Therapeutic Intervention / S.C. Wei, W.C. Meijers, M.L. Axelrod [et al.] // Cancer discovery. – 2021. – Vol. 11, № 3. – P. 614–625.
 25. Gut microbiota signatures are associated with toxicity to combined CTLA-4 and PD-1 blockade / M.C. Andrews, C.P.M. Duong, V. Gopalakrishnan [et al.] // Nature Medicine. – 2021. – Vol. 27, № 8. – P. 1432–1441.
 26. Cardiovascular Health and Outcomes in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors / O. Oren, E.H. Yang, J.R. Molina [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2020. – Vol. 125, № 12. – P. 1920–1926.

27. Endothelial programmed death-1 ligand 1 (PD-L1) regulates CD8+ T-cell-mediated injury in the heart / N. Grabie, I. Gotsman, R. DaCosta [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 116, № 18. – P. 2062–2071.
28. Programmed Death Ligand 1 Regulates a Critical Checkpoint for Autoimmune Myocarditis and Pneumonitis in MRL Mice / J.A. Lucas, J. Menke, W.A. Rabacal [et al.] // The Journal of Immunology. – 2008. – Vol. 181, № 4. – P. 2513–2521.
29. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis / Y-B. Hu, Q. Zhang, H-J. Li [et al.] // Translational Lung Cancer Research. – 2017. – Vol. 6, № S1. – P. S8–S20.
30. Stimulation of the PD-1 Pathway Decreases Atherosclerotic Lesion Development in Ldlr Deficient Mice / H.W. Grievink, V. Smit, R.A.F. Verwilligen [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2021. – Vol. 8. – P. 740531.
31. Upregulation of Programmed death-1 and its ligand in cardiac injury models: Interaction with GADD153 / B. Baban, J.Y. Liu, X. Qin [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 4. P. e0124059
32. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) / A.R. Lyon, T. Lopez-Fernandez, L.S. Couch [et al.] // European Heart Journal. – 2022. – Vol. 43, № 41. – P. 4229–4361.
33. Early evaluation of subclinical cardiotoxicity in patients with lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors by cardiovascular magnetic resonance: a prospective observational study / J. Liu, Y. Cao, K. Zhu [et al.] // Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. – 2022. – Vol. 12, № 10. – P. 4771–4785.
34. Early detection of immune checkpoint inhibitor-related subclinical cardiotoxicity: A pilot study by using speckle tracking imaging and three-dimensional echocardiography / A. Xu, M. Yuan, X. Zhan [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol. 9. – P. 1087287.

35. The impact of induction anthracycline on long-term failure-free survival in childhood acute lymphoblastic leukemia / S. Hitchcock-Bryan, R. Gelber, R. Cassady [et al.] // Medical and Pediatric Oncology. – 1986. – Vol. 14, № 4. – P. 211–215.
36. Prospective Study of Cardiomyopathy Induced by Adjuvant Doxorubicin Therapy in Patients With Soft-Tissue Sarcomas / S.E. Ettinghausen, R.O. Bonow, S.T. Palmeri [et al.] // The Archives of Surgery. – 1986. – Vol. 121, № 12. – P. 1445–1451.
37. Pai, V.B. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents. Incidence, treatment and prevention / V.B. Pai, M.C. Nahata // Drug Safety. – 2000. – Vol. 22, № 4. – P. 263–302.
38. Approval Summary : Imatinib Mesylate in the Treatment of Metastatic and / or Unresectable Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors 1 / R. Dagher, M. Cohen, G. Williams [et al.] // Clinical cancer research. – 2002. – Vol. 8. – P. 3034–3038.
39. Ferrara, N. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy / N. Ferrara, K.J. Hillan, W. Novotny // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2005. – Vol. 333, № 2. – P. 328–335.
40. Onco-Cardiology: Consensus Paper of the German Cardiac Society, the German Society for Pediatric Cardiology and Congenital Heart Defects and the German Society for Hematology and Medical Oncology / T. Rassaf, M. Totzeck, J. Backs [et al.] // Clinical Research in Cardiology. – 2020. – Vol. 109, № 10. – P. 1197–1222.
41. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised , controlled , phase 2 trial / A. Ribas, I. Puzanov, R. Dummer [et al] // Lancet oncology. – 2015. – Vol. 16, № 8. – P. 908-918.
42. Schreiber, R.D. Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer

- suppression and promotion / R.D. Schreiber, L.J. Old, M.J. Smyth // Science. – 2011. – Vol. 331, № 6024. – P. 1565–1570.
43. Burnet, M. Cancer-A Biological Approach* Iii. Viruses Associated With Neoplastic Conditions / M. Burnet // British Medical Journal. – 1957. – Vol. 1, № 5023. – P. 841-847.
44. Aguirre-Ghiso, J.A. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy / J.A. Aguirre-Ghiso // Nature Reviews Cancer. – 2007. – Vol. 7, № 11. – P. 834–846.
45. Mice Bearing Late-Stage Tumors Have Normal Functional Systemic T Cell Responses In Vitro and In Vivo / S. Radoja, T.D. Rao, D. Hillman [et al.] // The Journal of Immunology. – 2000. – Vol. 164, № 5. – P. 2619–2628.
46. Natural innate and adaptive immunity to cancer / M.D. Vesely, M.H. Kershaw, R.D. Schreiber [et. al.] // Annual Reviews Immunol. – 2011. – Vol. 29. – P. 235–271.
47. Rowshanravan, B. CTLA-4: A moving target in immunotherapy / B. Rowshanravan, N. Halliday, D.M. Sansom // Blood. – 2018. – Vol. 131, № 1. – P. 58–67.
48. Leach, D.R. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade / D.R. Leach, M.F. Krummel, J.P. Allison // Science. – 1996. – Vol. 271, № 5256. – P. 1734–1736.
49. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma / F. S. Hodi, S. J. O’Day, D. F. McDermott [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2010. – Vol. 363, № 8. – P. 711–723.
50. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial / M. Maio, J-J. Grob, S. Aamdal [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2015. – Vol. 33, № 10. – P. 1191–1196.
51. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death / Y. Ishida, Y. Agata, K. Shibahara [et

- al.] // The EMBO Journal. – 1992. – Vol. 11, № 11. – P. 3887–3895.
52. Immunological studies on PD-1-deficient mice: Implication of PD-1 as a negative regulator for B cell responses / H. Nishimura, N. Minato, T. Nakano [et al.] // International Immunology. – 1998. – Vol. 10, № 10. – P. 1563–1572.
53. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor / H. Nishimura, M. Nose, H. Hiai [et al.] // Immunity. – 1999. – Vol. 11, № 2. – P. 141–151.
54. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice / H. Nishimura, T. Okazaki, Y. Tanaka [et al.] // Science. – 2001. – Vol. 291, № 5502. – P. 319–322.
55. New immunotherapies targeting the PD-1 pathway / J.M. Chinai, M. Janakiram, F. Chen [et al.] // Trends in Pharmacological Science. – 2015. – Vol. 36, № 9. – P. 587–595.
56. Reporting of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis / E. Raschi, I. Diemberger, E. Poluzzi [et al.] // Lancet. – 2018. – Vol. 392, № 10145. – P. 383.
57. Кушнарева, Е.А. Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибиторами контрольных точек: систематический анализ клинических случаев / Е.А. Кушнарева, О.М. Моисеева // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Vol. 11, № 25. – P. 185–191.
58. Puzanov, I. Clinical characteristics, time course, treatment and outcomes of patients with immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis / I. Puzanov, P. Subramanian, Y.V. Yatsynovich // Journal for Immunotherapy of Cancer. – 2021. – Vol. 9, № 6. – P. 1–11.
59. Association of Checkpoint Inhibitor-Induced Toxic Effects with Shared Cancer and Tissue Antigens in Non-Small Cell Lung Cancer / F. Berner, D. Bomze, S. Diem [et al.] // JAMA Oncology. – 2019. – Vol. 5, № 7. – P. 1043–1047.
60. T cells specific for α -myosin drive immunotherapy-related myocarditis / M.L. Axelrod, W.C. Meijrs, E.M. Screever [et al.] // Nature. – 2022. – Vol. 611, № 7937. – P. 818–826.

61. Pre-existing cardiovascular conditions as clinical predictors of myocarditis reporting with immune checkpoint inhibitors: A vigibase study / R. Noseda, L. Ruenelli, L.C. van der Gaag [et al.] // Cancers. – 2020. – Vol. 12, № 11. – P. 1–15.
62. The Evolving Immunotherapy Landscape and the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Cardiotoxicity / L. Zhang, K.L. Reynolds, A.R. Lyon [et al.] // JACC CardioOncology. – 2021. – Vol. 3, № 1. – P. 35–47.
63. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P Badano, V. Mor-Avi [et al.] // European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. – 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 233-271.
64. BSE and BCOS Guideline for Transthoracic Echocardiographic Assessment of Adult Cancer Patients Receiving Anthracyclines and/or Trastuzumab / R. Dobson, A.K. Ghosh, B. Ky [et al.] // JACC CardioOncology. – 2021. – Vol. 3, № 1. – P. 1–16.
65. Accuracy and Prognostic Consequences of Ultrasonography in Identifying Severe Carotid Artery Stenosis / M. Eliasziw, R.N. Rankin, A.J. Fox [et al.] // Stroke. – 1955. – Vol. 26, № 10. – P. 1747–1752.
66. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry / J.S. Steinberg, N. Varma, I. Cygankiewicz [et al.] // Heart Rhythm. – 2017. – Vol. 14, № 7. – P. e55–e96.
67. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper / M.G. Friedrich, U. Sechtem, J. Schulz-Menger [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – Vol. 53, № 17. – P. 1475–1487.
68. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations / V.M. Ferreira, J. Schulz-Menger, G. Holmvang [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 72, № 24. – P. 3158–3176.

69. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) guidelines for reporting cardiovascular magnetic resonance examinations / W.G. Hundley, D.A. Bluemke, J. Bogaert [et al.] // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2022. – Vol. 24, № 1. – P. 1–26.
70. Venous and arterial thromboembolic events with immune checkpoint inhibitors: A systematic review / C. Solinas, L. Saba, P. Sganzerla [et al.] // Thrombosis Research. – 2020. – Vol. 196. – P. 444–453.
71. The predictive value of high sensitivity troponin measurements in patients treated with immune checkpoint inhibitors / B. Waissengein, B.A. Ata, O. Merimsky [et al.] // Clinical Research in Cardiology. – 2023. – Vol. 112. – P. 409–418.
72. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial / M.S. Avila, S.M. Ayub-Ferreira, M.R. de Barros Wanderley [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 71, № 20. – P. 2281–2290.
73. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: The OVERCOME trial / X. Bosch, M. Rovira, M. Sitges [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 61, № 23. – P. 2355–2362.
74. Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer / M. Guglin, J. Krischer, R. Tamura [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 73, № 22. – P. 2859–2868.
75. Возможности первичной медикаментозной профилактики кардиотоксичности противоопухолевой терапии у онкологических больных / Ю.А. Васюк, Е.Ю. Шупенина, Е.О. Новосел [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 12. – С. 89–97.
76. ALK inhibitor-induced bradycardia: A systematic-review and meta-analysis / F. Cirne, S. Zhou, C. Kappel [et al.] // Lung Cancer. – 2021. – Vol. 161. – P. 9–17.
77. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 /

- Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 149–218.
78. Sleep Apnea-Specific Hypoxic Burden, Symptom Subtypes, and Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality / W. Trzepizur, M. Blanchard, T. Ganem [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2022. – Vol. 205, № 1. – P. 108–117.
 79. Correlation of Dyslipidemia and Inflammation With Obstructive Sleep Apnea Severity / V. Popadic, M. Brajkovic, S. Klasnja [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2022. – Vol. 13 – P. 897279.
 80. Obstructive sleep apnea and cancer: Effects of intermittent hypoxia? / W. Kukwa, E. Migacz, K. Druc [et al.] // Future Oncology. – 2015. – Vol. 11, № 24. – P. 3285–3298.
 81. Hunyor, I. Models of intermittent hypoxia and obstructive sleep apnea: Molecular pathways and their contribution to cancer / I. Hunyor, K.M. Cook // American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2018. – Vol. 315, № 4. – P. R669–R687.
 82. The prognostic value of Tei index in acute myocardial infarction: A systematic review / S. Bennett, C.W. Wong, T. Griffiths [et al.] // Echo Research and Practice. – 2020. – Vol. 7, № 4. – P. 49–58.
 83. The role of the Tei index in assessing for cardiotoxicity from anthracycline chemotherapy: A systematic review / S. Bennett, A. Cubukcu, C.W. Wong [et al.] // Echo Research and Practice. – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. R1–R11.
 84. Early anthracycline-induced cardiotoxicity monitored by echocardiographic Doppler parameters combined with serum hs-cTnT / C.J. Zhang, X.L. Pei, F.Y. Song [et al.] // Echocardiography. – 2017. – Vol. 34, № 11. – P. 1593–1600.
 85. Nardone, V. Inflammatory Markers and Procalcitonin Predict the Outcome of Metastatic Non-Small-Cell-Lung-Cancer Patients Receiving PD-1/PD-L1 Immune-Checkpoint Blockade / V. Nardone, R. Giannicola, G. Bianco // Frontiers in Oncology. – 2021. – Vol. 11. – P. 684110.

86. Comprehensive analysis of baseline clinical characteristics and biomarkers associated with outcome in advanced melanoma patients treated with pembrolizumab / G. Awada, Y. Jansen, J.K. Schwarze [et al.] // Cancers. – 2021. – Vol. 13, № 2. – P. 1–18.
87. Cardioprotection by Metformin: Beneficial Effects Beyond Glucose Reduction / L. Varjabedian, M. Bourji, L. Pourafkari [et al.] // American Journal of Cardiovascular Drugs. – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 181–193.
88. Metformin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury and cell pyroptosis via AMPK/NLRP3 inflammasome pathway / J. Zhang, L. Huang, X. Shi [et al.] // Aging. – 2020. – Vol. 12, № 23. – P. 24270–24287.
89. Timm, K.N. The Role of AMPK Activation for Cardioprotection in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity / K.N. Timm, D.J. Tyler // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2020. – Vol. 34, № 2. – P. 255–269.
90. AMP-activated protein kinase mediates ischemic glucose uptake and prevents postischemic cardiac dysfunction, apoptosis, and injury / R.R. Russell, D.L. Coven, M. Pypaert [et al.] // The Journal of Clinical Investigation. – 2004. – Vol. 114, № 4. – P. 495–503.
91. Zaha, V.G. AMP-activated protein kinase regulation and biological actions in the heart / V.G. Zaha, L.H. Young // Circulation Research. – 2012. – Vol. 111, № 6. – P. 800–814.
92. Identification of AMPK Phosphorylation Sites Reveals a Network of Proteins Involved in Cell Invasion and Facilitates Large-Scale Substrate Prediction / B.E. Schaffer, R.S. Levin, N.T. Hertz [et al] // Cell Metabolism. – 2015. – Vol. 22, № 5. – P. 907–921.
93. New insights into the role of mTOR signaling in the cardiovascular system / S. Sciarretta, M. Forte, G. Frati [et al.] // Circulation Research. – 2018. – Vol. 122, № 3. – P. 489–505.
94. Kim, T.T. Is AMPK the savior of the failing heart? / T.T. Kim, J.R.B. Dyck // Trends Endocrinology and Metabolism. – 2015. – Vol. 26, № 1. – P. 40–48.

95. AMPK blunts chronic heart failure by inhibiting autophagy / Y. Li, Y. Wang, M. Zou [et al.] // *Bioscience Reports.* – 2018. – Vol. 38, № 4. – P. 1–8.
96. AMPK in cardiac fibrosis and repair: Actions beyond metabolic regulation / E.P. Daskalopoulos, C. Dufey, L. Bertrand [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* – 2016. – Vol. 91. – P. 188–200.
97. Contributions of PD-1/PD-L1 pathway to interactions of myeloid DCs with T cells in atherosclerosis / J. Lee, Y. Zhuang, X. Wei [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* – 2009. – Vol. 46, № 2. – P. 169–176.
98. Impairment of the Programmed Cell Death-1 Pathway Increases Atherosclerotic Lesion Development and Inflammation / D. Bu, M. Tarrio, E. Maganto-Garcia [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2011. – Vol. 31, № 5. – P. 1100–1107.
99. Cardiovascular Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Clinical Risk Factors / F. Pirozzi, R. Poto, L. Aran [et al.] // *Current Oncology Reports.* – 2021. – Vol. 23, № 2. – P. 4–11.
100. Expression and Regulation of the PD-L1 Immunoinhibitory Molecule on Microvascular Endothelial Cells / M.J. Eppihimer, J. Gunn, G.J. Freeman [et al.] // *Microcirculation.* – 2002. – Vol. 2, № 9. – P. 133–145.
101. Zhou R.H. Changes in serum interleukin-8 and interleukin-12 levels in patients with ischemic heart disease in a Chinese population / R.H. Zhou, Q. Shi, H.Q. Gao, B.J. Shen // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.* 2001. – Vol. 8, № 1. – P. 30–32.
102. Interleukin-12 serum level has prognostic value in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / M.V. Zykov, L.B. Barbarash, V.V. Kashtalap [et al.] // *Heart and Lung.* – 2016. – Vol. 45, № 4. – P. 336–340.
103. Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions / K. Schroder, P.J. Hertzog, T. Ravasi [et al.] // *Journal of Leukocyte Biology.* – 2004. – Vol. 75, № 2. – P. 163–189.
104. Knorr, M. Interplay of NK cells and monocytes in vascular inflammation and

- myocardial infarction / M. Knorr, T. Münzel, P. Wenzel // *Frontiers in Physiology.* – 2014. – Vol. 5. – P. 1–7.
105. Taqueti, V.R. Protecting the pump: Controlling myocardial inflammatory responses / V.R. Taqueti, R.N. Mitchell, A.H. Lichtman // *Annual Reviews Physiology.* – 2006. – Vol. 68. – P. 67–95.
 106. Case Report: Multiple Causes of Cardiac Death After the First Infusion of Atezolizumab: Histopathological and Immunohistochemical Findings / E. Kushnareva, M. Stepanova, E. Artemeva [et al.] // *Frontiers in Immunology.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1–5.
 107. PD-1 and PD-L1 expression in cardiac transplantation / M. Bishawi, D. Bowles, M. Mendiola [et al.] // *Cardiovascular Pathology.* – 2021. – Vol. 54. – P. 107331.
 108. The Role of Cytokines in Predicting the Response and Adverse Events Related to Immune Checkpoint Inhibitors / M. Wang, X. Zhai, J. Li [et al.] // *Frontiers in Immunology.* – 2021. – Vol. 12. – P. 1–12.
 109. A tumor-intrinsic PD-L1/NLRP3 inflammasome signaling pathway drives resistance to anti-PD-1 immunotherapy / B.A. Theivathaniran, K.S. Evans, N.C. DeVito [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation.* – 2020. – Vol. 130, № 5. – P. 2570–2586.
 110. Novel Inflammasome-Based Risk Score for Predicting Survival and Efficacy to Immunotherapy in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer / C.C. Tsao, H.H. Wu, Y.F. Wang [et al.] // *Biomedicines.* – 2022. – Vol. 10, № 7 – P. 1539.
 111. Activation of NLRP3 inflammasome enhances the proliferation and migration of A549 lung cancer cells / Y. Wang, H. Kong, X. Zeng [et al.] // *Oncology Reports.* – 2016. – Vol. 35, № 4. – P. 2053–2064.
 112. NLRP3 inflammasome upregulates PD-L1 expression and contributes to immune suppression in lymphoma / F. Lu, Y. Zhao, Y. Pang [et al.] // *Cancer Letters.* – 2021. – Vol. 497. – P. 178–189.
 113. NLRP3 inflammasome expression in peripheral blood monocytes of coronary heart disease patients and its modulation by rosuvastatin / J. Zhu, S. Wu, S. Hu

