

## ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

## COMPLICATIONS OF CHEMOTHERAPY

### Сердечно-сосудистые осложнения иммунотерапии гематологических злокачественных опухолей (обзор литературы)

### Cardiovascular Complications of the Immunotherapy of Hematological Malignancies: A Literature Review

Г.Р. Гиматдинова<sup>1</sup>, О.Е. Данилова<sup>2</sup>, В.П. Кузьмин<sup>1</sup>,  
Г.И. Давыдкин<sup>1</sup>, Ю.В. Косталанова<sup>3</sup>, Д.А. Кудлай<sup>4</sup>,  
И.Л. Давыдкин<sup>2</sup>

GR Gimatdinova<sup>1</sup>, OE Danilova<sup>2</sup>, VP Kuzmin<sup>1</sup>,  
GI Davydkin<sup>1</sup>, YuV Kostalanova<sup>3</sup>, DA Kudlai<sup>4</sup>,  
IL Davydkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Российская Федерация, 443099

<sup>1</sup> Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya ul., Samara, Russian Federation, 443099

<sup>2</sup> НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии СамГМУ, пр-т К. Маркса, д. 165Б, Самара, Российская Федерация, 443086

<sup>2</sup> SamGMU Research Institute of Hematology, Transfusiology and Intensive Care, 165B K. Marksa pr-t, Samara, Russian Federation, 443086

<sup>3</sup> ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», ул. Солнечная, д. 50, Самара, Российская Федерация, 443031

<sup>3</sup> Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, 50 Solnechnaya ul., Samara, Russian Federation, 443031

<sup>4</sup> ФГБУ «ГНЦ институт иммунологии» ФМБА России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115522

<sup>4</sup> NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115522

#### РЕФЕРАТ

#### ABSTRACT

В клинической онкологии в целом лечение опухолевых заболеваний тесно связано с чрезвычайно актуальной проблемой нежелательных явлений, обусловленных противоопухолевыми препаратами. Среди побочных эффектов лидирующее место занимает кардиоваскулярная токсичность. Стратегия сдерживания развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных с противоопухолевой лекарственной и клеточной терапией, предполагает раннюю диагностику изменений в сердечной мышце и сосудах еще на этапе субклинических проявлений нежелательных явлений. В настоящем обзоре литературы подвергнута анализу информация о побочных эффектах иммунотерапии гематологических злокачественных опухолей с фокусом на сердечно-сосудистых осложнениях. В обзоре подробно обсуждаются особенности кардиоваскулярных осложнений, обусловленных ингибиторами иммунных контрольных точек, CAR T-клеточными продуктами, биспецифическими антителами, а также иммуномодулирующими и антиангиогенными препаратами.

In clinical oncology in general, tumor treatment is closely related to a highly relevant issue of chemotherapy-induced adverse events. Among side effects, cardiovascular toxicity occupies the foremost place. The strategy of controlling the cardiovascular complications associated with antitumor drug and cell therapies presupposes an early diagnosis of changes in the heart muscle and blood vessels at the stage of subclinical manifestations of adverse events. The present literature review provides the analysis of data on immunotherapy side effects in hematological malignancies with a focus on cardiovascular complications. The review comprehensively discusses the characteristics of cardiovascular complications associated with immune checkpoint inhibitors, CAR-T cell products, bispecific antibodies as well as immunomodulatory and antiangiogenic drugs.

**Ключевые слова:** кардиотоксичность, иммунотерапия, онкология, гематология.

**Keywords:** cardiotoxicity, immunotherapy, oncology, hematology.

**Получено:** 3 апреля 2023 г.

**Received:** April 3, 2023

**Принято в печать:** 30 августа 2023 г.

**Accepted:** September 30, 2023

Для переписки: Гелия Рифкатовна Гиматдинова,  
ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Российская Федерация, 443099;  
тел.: +7(919)809-68-56; e-mail: gimatdinova1995@icloud.com

For correspondence: Geliya Rifkatovna Gimatdinova,  
89 Chapaevskaya ul., Samara, Russian Federation, 443099;  
Tel.: +7(919)809-68-56; e-mail: gimatdinova1995@icloud.com

Для цитирования: Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Кузьмин В.П. и др. Сердечно-сосудистые осложнения иммунотерапии гематологических злокачественных опухолей (обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2023;16(4):407–12.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-407-412

For citation: Gimatdinova GR, Danilova OE, Kuzmin VP, et al. Cardiovascular Complications of the Immunotherapy of Hematological Malignancies: A Literature Review. Clinical oncohematology. 2023;16(4):407–12. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-407-412

## ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия значительно улучшились как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения опухолевых заболеваний в целом, во многом благодаря разработке и внедрению в клиническую практику новых противоопухолевых лекарственных препаратов. Последние годы отличаются лавинообразным поступлением предложений для клинического использования новых таргетных противоопухолевых препаратов различной направленности с принципиально иным механизмом действия [1]. Наряду с лечебными моноклональными антителами раннего и последующих поколений с успехом используются биспецифические антитела, позволяющие уничтожать опухолевые В-клетки с помощью Т-клеток. Большой интерес у гематологов вызывают возможности CAR Т-клеточной терапии, когда в клинике используются генетически модифицированные Т-лимфоциты, экспрессирующие химерные антигенные рецепторы таргетной направленности. В настоящее время активно изучаются ингибиторы иммунных контрольных точек. Кроме того, не ослабевают интерес к иммуномодулирующим и антиангиогенным препаратам. В этом контексте внимание гематологов сосредоточено на противоопухолевых средствах, использование которых, так или иначе, объединяется широким понятием «иммунотерапия» [2, 3]. В такой ситуации актуальной остается проблема сочетанного применения традиционных цитостатических средств и таргетных препаратов, равно как и комбинации из нескольких

таргетных препаратов. Такой подход предполагает не только улучшение результатов противоопухолевого лечения, но и необходимость дальнейшего совершенствования принципов сопроводительной терапии, поскольку токсичность таргетных препаратов, включая сердечно-сосудистые события, все же отличается своеобразием [4].

Сердечно-сосудистые события, занимающие лидирующее место среди осложнений противоопухолевого лечения, не теряют своей актуальности как проблема и продолжают регистрироваться в клинических исследованиях, направленных на одобрение новых методов лекарственной терапии [5, 6]. В табл. 1 суммированы данные, отражающие наиболее часто встречающиеся сердечно-сосудистые побочные эффекты иммунотерапии гематологических опухолевых заболеваний.

## КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Терапия опухолевых заболеваний с применением ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) ознаменовала новый этап в лечении гематологических злокачественных опухолей, позволивший заметно улучшить показатели общей выживаемости [7]. Противоопухолевое действие ингибиторов ИКТ основано на блокаде сигнальных путей Т-лимфоцит-ассоциированного белка-4 (CTLA-4), белка программируемой клеточной гибели-1 (PD-1)/лиганда рецептора PD-1 (PD-L1) и усилении противоопухолевой активности

Таблица 1. Сердечно-сосудистые осложнения иммунотерапии гематологических злокачественных опухолей

Сердечно-сосудистые осложнения	Вариант терапии	Механизм действия
<ul style="list-style-type: none"> <li>Воспалительные заболевания сердца (миокардит, перикардит)</li> <li>Нарушения ритма</li> <li>Атеросклероз</li> <li>Синдром Такоцубо</li> <li>ОКС</li> </ul>	Ингибиторы иммунных контрольных точек (ниволумаб, пембролизумаб)	Блокада сигнальных путей CTLA-4, PD1/PD-L1 с последующим усилением противоопухолевой активности Т-лимфоцитов
<ul style="list-style-type: none"> <li>Острая и хроническая дисфункция левого желудочка</li> <li>Нарушения ритма</li> <li>Тромботические осложнения</li> </ul>	CAR Т-клеточные препараты (тисагенлейсел, аксикаптаген силейсел)	Метод предполагает использование генетически модифицированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих CAR с таргетным воздействием на опухолевые клетки
<ul style="list-style-type: none"> <li>Атеросклероз сосудов сердца</li> <li>Нарушения ритма</li> <li>ХСН</li> <li>Перикардиальный выпот</li> </ul>	Биспецифические антитела (глофитамаб, блинатумаб)	Образование цитолитического синапса между Т-лимфоцитом и опухолевой В-клеткой с высвобождением протеолитических ферментов, разрушающих эту клетку-мишень
<ul style="list-style-type: none"> <li>Артериальные и венозные тромбозы</li> <li>Гипертоническая болезнь</li> <li>ХСН</li> </ul>	Иммуномодулирующие препараты (талидомид, леналидомид, помалидомид)	Повышение активности естественных киллеров, ингибирование пролиферации гемопоэтических опухолевых клеток

CAR — химерный антигенный рецептор; CTLA-4 — Т-лимфоцит-ассоциированный белок-4; PD-1 — белок программируемой клеточной гибели-1, PD-L1 — лиганд рецептора PD-1; ОКС — острый коронарный синдром; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Т-лимфоцитов [8]. В настоящее время ингибиторы ИКТ находят довольно широкое применение у пациентов с классической лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами [9].

Иммуностимулирующий эффект и общее цитотоксическое воздействие ингибиторов ИКТ могут привести к повреждению внутренних органов с развитием ранее не встречавшегося иммуопосредованного заболевания и/или состояния, включая сердечно-сосудистую систему [10]. По данным литературы, сердечно-сосудистые осложнения у пациентов, получающих препараты из группы ингибиторов ИКТ, встречаются с относительно низкой частотой (1,1–5,0%). Однако они могут иметь молниеносное фатальное течение [11]. К одним из таких потенциально опасных состояний относится ИКТ-индуцированный миокардит [12]. Наименее опасными побочными эффектами признаются бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), изолированное повышение сердечных биомаркеров (высокочувствительный тропонин Т, N-концевой мозговой натрийуретический пропептид [NT-proBNP]), перикардит, васкулит и некоторые типы нарушения ритма сердца (единичные экстрасистолы, синусовые аритмии) [13, 14].

По всей вероятности, следует более подробно остановиться на наблюдениях с ИКТ-индуцированным миокардитом. В 80% случаев он регистрируется спустя 12 нед. после начала терапии препаратами из группы ингибиторов ИКТ [15]. Клиническая картина ИКТ-индуцированного миокардита чрезвычайно ва-

риабельна: от бессимптомного течения с повышением сердечных биомаркеров (высокочувствительного тропонина Т, NT-proBNP) до развития опасных сердечных аритмий, острой лево- и правожелудочковой недостаточности с подъемом сегмента ST. Кроме того, описаны случаи внезапной сердечной смерти [16]. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации кардиологов оптимальная диагностика ИКТ-индуцированного миокардита обеспечивается следующим минимумом обследований: определение сердечных биомаркеров, регистрация ЭКГ, проведение трансторакального эхокардиографического исследования (ТТЭ) с определением ФВЛЖ, исследование глобальной продольной систолической деформации левого желудочка. Учитывая возможность отсроченного развития миокардита как осложнения ингибиторов ИКТ, необходимо определять уровень тропонина и креатинкиназы в сыворотке через 2, 4 нед. и каждые 12 нед. после начала терапии [17]. Следует отметить, что среди клинических синдромов в кардиоонкологии, связанных с ингибиторами ИКТ, понятие «иммуопосредованный миокардит» используется как новое. Учитывая опасность этого синдрома, предпринимаются попытки обозначить возможные клинико-лабораторные и инструментальные предвестники иммуопосредованного миокардита. Предлагается выделить симптомокомплекс, определяющий истинный иммуопосредованный миокардит и кардиологические синдромы, указывающие на вероятный или возможный миокардит у пациентов, получающих ингибиторы ИКТ. Обозна-

**Таблица 2.** Категории миокардита, связанного с применением ингибиторов иммунных контрольных точек

Истинный (definite) миокардит	Вероятный (probable) миокардит	Возможный (possible) миокардит
Наличие хотя бы одного из следующих критериев		
<p>А. Миокардит, подтвержденный морфологическим исследованием кардиобиоптата</p> <p>Б. МРТ-признаки миокардита с наличием хотя бы одного из следующих проявлений:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● повышение уровня высокочувствительного тропонина Т</li> <li>● ЭКГ-признаки миокардита</li> </ul> <p>В. Нарушение сократительной способности миокарда по данным ТТЭ с наличием всех следующих проявлений:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● клинические признаки миокардита (кардиалгия, перебои в работе сердца и др.)</li> <li>● повышение уровня высокочувствительного тропонина Т</li> <li>● ЭКГ-признаки миокардита</li> <li>● отсутствие обструкции коронарных артерий по данным КАГ</li> </ul>	<p>А. МРТ-признаки миокардита без следующих проявлений:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● клинические признаки миокардита (кардиалгия, перебои в работе сердца и др.)</li> <li>● повышение уровня высокочувствительного тропонина Т</li> <li>● ЭКГ-признаки миокардита</li> </ul> <p>Б. Неспецифические МРТ-признаки миокардита хотя бы с одним из следующих проявлений:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● клинические признаки миокардита (кардиалгия, перебои в работе сердца и др.)</li> <li>● повышение уровня высокочувствительного тропонина Т</li> <li>● ЭКГ-признаки миокардита</li> </ul> <p>В. Нарушение сократительной способности миокарда с клиническими признаками миокардита (кардиалгия, перебои в работе сердца и др.) либо с наличием одного из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● повышение уровня высокочувствительного тропонина Т</li> <li>● ЭКГ-признаки миокардита</li> </ul> <p>Г. Признаки возможного (possible) миокардита с неравномерным поглощением <sup>18</sup>F-ФДГ сердечной мышцей по данным ПЭТ-КТ</p>	<p>А. Неспецифические МРТ-признаки миокардита без следующих проявлений:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● клинические признаки миокардита (кардиалгия, перебои в работе сердца и др.)</li> <li>● повышение уровня высокочувствительного тропонина Т</li> <li>● ЭКГ-признаки миокардита</li> </ul> <p>Б. Нарушение сократительной способности миокарда с наличием одного из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● клинические признаки миокардита (кардиалгия, перебои в работе сердца и др.)</li> <li>● ЭКГ-признаки миокардита</li> </ul> <p>В. Повышение уровня высокочувствительного тропонина Т с наличием одного из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● клинические признаки миокардита (кардиалгия, перебои в работе сердца и др.)</li> <li>● ЭКГ-признаки миокардита</li> </ul>

КАГ — коронароангиография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; ТТЭ — трансторакальная эхокардиография; ФДГ — фтордезоксиглюкоза; ЭКГ — электрокардиография.

ченные авторами три категории миокардита: истинный (definite), вероятный (probable) и возможный (possible) — рекомендуются для использования в клинических исследованиях (табл. 2) [18].

У всех пациентов с повышенным уровнем тропонина и подозрением на острую ишемию миокарда в первую очередь следует исключить сердечно-сосудистые заболевания: острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, кардиомиопатию, обусловленную стрессом или связанную с септическим состоянием, а также травму [19]. NT-proBNP, в свою очередь, имеет более низкую специфичность, однако играет важную роль в мониторинге в процессе лечения у пациентов со сниженной ФВЛЖ [20]. МРТ в отношении диагностики ИКТ-индуцированного миокардита имеет ограниченную чувствительность. Метод позволяет выявлять патологические изменения в миокарде лишь в  $\frac{1}{3}$  случаев [21]. Следует отметить, что МРТ-исследование, выполненное более чем через 4 дня после появления симптомов иммуноопосредованного миокардита, демонстрирует более высокую чувствительность в сравнении с ранней визуализацией. Морфологическая картина в кардиобиоптате при ИКТ-индуцированном миокардите характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией миокарда с многочисленными Т-клетками CD4+ и CD8+, а также макрофагами CD68+ [22].

До настоящего времени в литературе вопросы терапии ИКТ-индуцированного миокардита освещаются недостаточно. К общепринятым подходам к лечению этого нежелательного явления относятся отмена ингибиторов ИКТ, пульс-терапия глюкокортикоидными (ГКС) в течение 3–5 дней с последующей медленной отменой препарата в течение 4–6 нед., инфузионная симптоматическая терапия по показаниям [23]. Скорость сокращения суточной дозы ГКС зависит от уровня высокочувствительного тропонина Т, который отражает степень активности миокардита. Зарегистрированы успешные случаи применения внутривенных иммуноглобулинов, анти-тимоцитарного глобулина, плазмафереза у пациентов с отсутствием ответа на терапию ГКС [24].

ИКТ-ассоциированные нарушения ритма и проводимости сердца относятся к наиболее частым проявлениям кардиоваскулярной токсичности [25]. Самыми распространенными ИКТ-ассоциированными нарушениями ритма и проводимости являются атриовентрикулярные блокады, наджелудочковые и желудочковые аритмии. Терапия данного типа нежелательных явлений носит симптоматический характер [26].

сопровождается серьезными сердечно-сосудистыми осложнениями [28]. CAR Т-клеточная терапия у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями (острым лимфобластным лейкозом, множественной миеломой, неходжкинскими лимфомами) может привести к массивному высвобождению цитокинов с бессимптомными изменениями сегмента ST, различным вариантам аритмии, тромботическим осложнениям в виде ишемического инсульта или острого коронарного синдрома [29]. Патофизиология сердечной дисфункции при синдроме высвобождения цитокинов активно изучается. Это состояние имеет сходство с кардиомиопатией, связанной с сепсисом или поражением миокарда при других инфекционных и воспалительных заболеваниях, развивающихся после CAR Т-клеточной терапии [30]. По данным литературы, сердечно-сосудистые осложнения у пациентов, получающих лечение CAR Т-клетками, регистрируются в среднем в 12–39 % случаев [31]. В недавнем исследовании N. Dal'bo и соавт., показано, что у 10,3 % пациентов, получавших CAR Т-клеточную терапию, развивалась новая или ухудшалась существовавшая ранее дисфункция миокарда со снижением медианы ФВЛЖ с 58 до 37 % [32]. Общее число включенных в это исследование пациентов составляло 116.

Перед планируемой CAR Т-клеточной терапией всем больным рекомендуется обследование в отношении возможных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. Кардиологическое наблюдение за пациентами после трансфузии CAR Т-клеток продолжается несколько недель и предполагает целевой анализ ЭКГ, ТТЭ и биомаркеров (таких, как высокочувствительный тропонин Т, NT-proBNP) [33]. Кардиологические противопоказания к применению CAR Т-клеточной терапии и эффективное лечение ее сердечно-сосудистых осложнений еще до конца не разработаны. Существует опыт использования моноклонального антитела, направленного на рецептор интерлейкина-6 (тоцилизумаб), ГКС с целью предотвратить синдром цитокинового шторма [34]. Считается, что прогноз у пациентов с возникшими кардиоваскулярными событиями относительно благоприятный в случае применения тоцилизумаба и ГКС [35]. В настоящее время многими авторами подчеркивается настоятельная необходимость продолжения исследований, посвященных сердечно-сосудистым осложнениям CAR Т-клеточной терапии. Важное значение придается улучшению протоколов мониторинга с целью регистрации потенциально отсроченных сердечно-сосудистых осложнений, существенно ухудшающих качество жизни пациентов.

## КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ CAR Т-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

В клинической онкогематологии лечение опухолевоспецифическими Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором (chimeric antigen receptor; CAR) представляет собой новое высокотехнологичное перспективное медицинское направление [27]. Несмотря на высокую эффективность, противоопухолевое лечение с использованием CAR Т-клеток, к сожалению,

## КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ

В настоящее время препараты из группы биспецифических антител активно применяются в лечении гематологических злокачественных опухолей (острого лимфобластного лейкоза, неходжкинских лимфом) [36]. Механизм действия биспецифических антител заключается в образовании цитолитического синапса между Т-лимфоцитом и опухолевой В-клеткой с

высвобождением протеолитических ферментов, разрушающих эту клетку-мишень [37–39].

Механизмы, лежащие в основе кардиотоксичности, вызванной применением биспецифических антител, продолжают интенсивно изучаться. Показано, что изменения, возникающие на клеточном уровне, подавляют сократительную способность миокарда и вызывают отрицательный инотропный эффект. Одновременно нарушается адекватная работа проводящей системы сердца, клинически проявляющаяся разнообразными вариантами нарушения его ритма. Индуцированный активированными Т-лимфоцитами лизис опухолевых клеток, приводящий к быстрому развитию гипокальциемии, гиперкалиемии, гиперфосфатемии, гиперурикемии, в свою очередь, может потенцировать уже возникшую кардиотоксичность [40].

## КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Иммуномодулирующие препараты представляют собой класс лекарственных средств, включающих талидомид и его аналоги (леналидомид, помалидомид). Соединения обладают иммуномодулирующими и антиангиогенными свойствами. Иммуномодулирующие препараты составляют основу терапии множественной миеломы, а с недавнего времени их применение распространилось на В-клеточные лимфомы и миелодиспластические синдромы [41]. По данным литературы, к сердечно-сосудистым осложнениям леналидомида — иммуномодулирующего препарата второго поколения — относят тромботические события, фибрилляцию предсердий и острый реактивный эозинофильный миокардит [42, 43]. S. Bringhen и соавт. объясняют механизм возникновения некоторых видов кардиоваскулярной токсичности прямым повреждением эндотелиальных клеток, повышением уровня фактора Виллебранда и изменением агрегации тромбоцитов [44].

Пациенты со множественной миеломой, у которых активно применяются иммуномодулирующие препараты, подвергаются более высокому риску развития кардиоваскулярной токсичности. В большинстве своем это контингент больных пожилого возраста с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом. Кардиотоксические эффекты иммуномодулирующих препаратов могут значительно ухудшить качество жизни пожилого пациента со множественной миеломой, усугубляя уже имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания [45]. Тем не менее иммуномодулирующие препараты все же относятся к лекарственным средствам со II типом кардиотоксического потенциала, т. е. характеризующимся обратимостью изменений со стороны сердечно-сосудистой системы [46].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Без преувеличения можно утверждать, что кардиоваскулярная токсичность сопровождает довольно

широкий спектр противоопухолевых лекарственных препаратов как традиционной химиотерапии, так и таргетных средств формата «chemotherapy free», применяемых в онкогематологии. Следует особо подчеркнуть, что гематолог порой сталкивается со сложной проблемой предупреждения или уже лечения не только острых, но и отдаленных сердечно-сосудистых побочных эффектов современных таргетных препаратов. В литературе постоянно подчеркивается мысль о необходимости дальнейшего изучения механизмов и вариантов кардиоваскулярной токсичности с использованием фундаментальных исследований, направленных на возможность полного управления сердечно-сосудистыми осложнениями в рамках серьезного мультидисциплинарного взаимодействия в клинике.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** Г.Р. Гиматдинова, О.Е. Данилова.

**Сбор и обработка данных:** В.П. Кузьмин, Г.Р. Гиматдинова, Ю.В. Косталанова, Г.И. Давыдкин.

**Анализ и интерпретация данных:** Г.Р. Гиматдинова, В.П. Кузьмин, Д.А. Кудлай.

**Подготовка рукописи:** Г.Р. Гиматдинова, В.П. Кузьмин.

**Окончательное одобрение рукописи:** И.Л. Давыдкин.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Totzeck M, Michel L, Lin Y, et al. Cardiotoxicity from chimeric antigen receptor-T cell therapy for advanced malignancies. *Eur Heart J*. 2022;43(20):1928–40. doi: 10.1093/eurheartj/ehac106.
  2. Asnani A. Cardiotoxicity of Immunotherapy: Incidence, Diagnosis, and Management. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(6):44. doi: 10.1007/s11912-018-0690-1.
  3. Yasukawa M. Immunotherapy for hematological neoplasms. *Rinsho Ketsueki*. 2012;53(10):1759–67. doi: 10.11406/rinketsu.53.1759.
  4. Totzeck M, Schuler M, Stuschke M, et al. Cardio-oncology – strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2019;280:163–75. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.038.
  5. Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1457–67. doi: 10.1056/NEJMr1100265.
  6. Rassaf T, Totzeck M, Backs J, et al. 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. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(10):1197–222. doi: 10.1007/s00392-020-01636-7.
  7. Michel L, Helfrich I, Hendgen-Cotta UB, et al. Targeting early stages of cardiotoxicity from anti-PD1 immune checkpoint inhibitor therapy. *Eur Heart J*. 2022;43(4):316–29. doi: 10.1093/eurheartj/ehab430.
  8. Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Вельц Н.Ю. и др. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020;8(1):9–22. doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22.
- [Shubnikova EV, Bukatina TM, Velts NYu, et al. Immune checkpoint inhibitors: new risks of a new class of antitumour agents. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2020;8(1):9–22. doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22. (In Russ)]

9. Лепик К.В. Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии лимфом. Клиническая онкогематология. 2018;1(4):303–12. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-303-312.
- [Lepik KV. Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Lymphomas. Clinical oncohematology. 2018;1(4):303–12. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-303-312. (In Russ)]
10. Zarifa A, Lopez-Mattei J, Palaskas N, et al. Immune Checkpoint Inhibitor (ICI)-Related Cardiotoxicity. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1342:377–87. doi: 10.1007/978-3-030-79308-1\_15.
11. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1755–64. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.
12. Michel L, Totzeck M, Lehmann L, et al. Emerging role of immune checkpoint inhibitors and their relevance for the cardiovascular system. *Herz.* 2020;45(7):645–51. doi: 10.1007/s00059-020-04954-8.
13. Patel R, Parikh R, Gunturu K, et al. Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Oncol Rep.* 2021;23(7):79. doi: 10.1007/s11912-021-01070-6.
14. Dong M, Yu T, Zhang Z, et al. ICIs-Related Cardiotoxicity in Different Types of Cancer. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(7):203. doi: 10.3390/jcdd9070203.
15. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(2):e013757. doi: 10.1161/JAHA.119.013757.
16. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1714–68. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385
17. Rassaf T, Totzeck M, Backs J, et al. *Onkologische Kardiologie. Der Kardiologie.* 2020;14:267–93. doi: 10.1007/s12181-020-00395-z.
18. Bonaca MP, Olenchok BA, Salem JE, et al. Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics: Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio-Oncology. *Circulation.* 2019;140(2):80–91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497.
19. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289–367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
20. Michel L, Rassaf T, Totzeck M. Biomarkers for the detection of apparent and subclinical cancer therapy-related cardiotoxicity. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 35):S4282–S4295. doi: 10.21037/jtd.2018.08.15.
21. Thavendiranathan P, Zhang L, Zafar A, et al. Myocardial T1 and T2 Mapping by Magnetic Resonance in Patients with Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(12):1503–16. doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.050.
22. Khunger A, Battel L, Wadhawan A, et al. New Insights into Mechanisms of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Cardiovascular Toxicity. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(7):65. doi: 10.1007/s11912-020-00925-8.
23. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(38):3599–726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
24. Castrillon J, Eng C, Cheng F. Pharmacogenomics for immunotherapy and immune-related cardiotoxicity. *Hum Mol Genet.* 2020;29(R2):R186–R196. doi: 10.1093/hmg/ddaa137.
25. Safi M, Ahmed H, Al-Azab M, et al. PD-1/PDL-1 Inhibitors and Cardiotoxicity: Molecular, Etiological and Management Outlines. *J Adv Res.* 2020;29:45–54. doi: 10.1016/j.jare.2020.09.006.
26. Brumberger Z, Branch M, Klein M, et al. Cardiotoxicity risk factors with immune checkpoint inhibitors. *Cardiooncology.* 2022;8(1):3. doi: 10.1186/s40959-022-00130-5.
27. Burns EA, Gentile C, Trachtenberg B, et al. Cardiotoxicity Associated with Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapy: Recognition, Risk Factors, and Management. *Diseases.* 2021;9(1):20. doi: 10.3390/diseases9010020.
28. Lefebvre B, Kang Y, Smith AM, et al. Cardiovascular effects of CAR T cell therapy. A retrospective study. *JACC CardioOncol.* 2020;2(2):193–203. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.012.
29. Le RQ, Li L, Yuan W, et al. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist.* 2018;23(8):943–7. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0028.
30. Riegler LL, Jones GP, Lee DW. Current approaches in the grading and management of cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:323–35. doi: 10.2147/TCRM.S150524.
31. Alvi R, Frigault M, Fradley M, et al. Cardiovascular Events Among Adults Treated with Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(25):3099–108. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.038.
32. Dal'bo N, Patel R, Parikh R, et al. Cardiotoxicity of Contemporary Anticancer Immunotherapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2020;22(12):62. doi: 10.1007/s11936-020-00867-1.
33. Gutierrez C, Rajendram P, Pastores S. Toxicities Associated with Immunotherapy and Approach to Cardiotoxicity with Novel Cancer Therapies. *Crit Care Clin.* 2021;37(1):47–67. doi: 10.1016/j.ccc.2020.08.003.
34. Oved J, Barrett D, Teachey D. Cellular therapy: Immune-related complications. *Immunol Rev.* 2019;290(1):114–26. doi: 10.1111/imr.12768.
35. Gardner R, Ceppi F, Rivers J, et al. Preemptive mitigation of CD19 CAR T-cell cytokine release syndrome without attenuation of antileukemic efficacy. *Blood.* 2019;134(24):2149–58. doi: 10.1182/blood.2019001463.
36. Thakur A, Huang M, Lum L. Bispecific antibody-based therapeutics: Strengths and challenges. *Blood Rev.* 2018;32(4):339–47. doi: 10.1016/j.blre.2018.02.004.
37. Jung J, Lee S, Yang D, et al. Efficacy and safety of blinatumomab treatment in adult Korean patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia on behalf of the Korean Society of Hematology ALL Working Party. *Ann Hematol.* 2019;98(1):151–8. doi: 10.1007/s00277-018-3495-2.
38. Tian Z, Liu M, Zhang Y, Wang X. Bispecific T cell engagers: an emerging therapy for management of hematologic malignancies. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):75. doi: 10.1186/s13045-021-01084-4.
39. Stein-Merlob A, Ganatra S, Yang E. T-cell Immunotherapy and Cardiovascular Disease: Chimeric Antigen Receptor T-cell and Bispecific T-cell Engager Therapies. *Heart Fail Clin.* 2022;18(3):443–54. doi: 10.1016/j.hfc.2022.02.008.
40. Darvishi B, Farahmand L, Jalili N, Majidzadeh-A K. Blinatumomab provoked fatal heart failure. *Int Immunopharmacol.* 2016;41:42–6. doi: 10.1016/j.intimp.2016.10.017.
41. Piccolomo A, Schifone C, Strafella V, et al. Immunomodulatory Drugs in Acute Myeloid Leukemia Treatment. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):2528. doi: 10.3390/cancers12092528.
42. Chanan-Khan A, Miller K, Musial L, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2006;24(34):5343–9. doi: 10.1200/JCO.2005.05.0401.
43. Jacob R, Strati P, Palaskas N, et al. Lenalidomide-Induced Myocarditis, Rare But Possibly Fatal Toxicity of a Commonly Used Immunotherapy. *JACC Case Rep.* 2020;2(13):2095–100. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.07.033.
44. Bringhen S, Milan A, Ferri C, et al. Cardiovascular adverse events in modern myeloma therapy – Incidence and risks. A review from the European Myeloma Network (EMN) and Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA). *Haematologica.* 2018;103(9):1422–32. doi: 10.3324/haematol.2018.191288.
45. Das A, Dasgupta S, Gong Y, et al. Cardiotoxicity as an adverse effect of immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors in multiple myeloma: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *Hematol Oncol.* 2022;40(2):233–42. doi: 10.1002/hon.2959.
46. Bojan A, Torok-Vistai T, Parvu A. Assessment and Management of Cardiotoxicity in Hematologic Malignancies. *Dis Markers.* 2021;2021:6616265. doi: 10.1155/2021/6616265.