

Подходы к ранней диагностике и профилактике кардиоваскулярной токсичности, индуцированной таргетными препаратами и ингибиторами контрольных точек иммунитета, в онкогематологии (обзор литературы)

Мещерина Н.С., Степченко М.А., Леонтьева Т.С., Харди́кова Е.М., Михайленко Т.С.
ФГБОУ ВО "Курский государственный медицинский университет" Минздрава России. Курск, Россия

Разработка и внедрение в клиническую практику таргетных препаратов и ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) позволили увеличить общую и бессобытийную выживаемость онкогематологических больных. В настоящее время в оценке эффективности терапевтической стратегии в каждом конкретном случае большое внимание уделяется оценке приемлемого профиля переносимости. Предметом обсуждения являются сердечно-сосудистые осложнения, индуцированные таргетными препаратами и ИКТИ. В обзоре преимущественно представлены вопросы кардиоваскулярной токсичности (КВТ) у отдельных групп онкогематологических больных (хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, множественная миелома). Спектр кардиоваскулярных нежелательных явлений, ассоциированных с применением в онкогематологической практике таргетных препаратов и ИКТИ, довольно широк: ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий, миокардиты, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия. Высокая значимость проблемы КВТ таргетной и иммунотерапии диктует необходимость прогнозирования возможности развития нежелательных явлений. Диагностика сердечной недостаточности, как одного из проявлений КВТ, основана на определении снижения фракции выброса левого желудочка при проведении эхокардиографии, реже — магнитно-резонансной томографии сердца, значимым показателем КВТ на доклиническом этапе является глобальная продольная деформация миокарда, определяемая с помощью методики спекл-трекинг. Особое внимание для определения васкулотоксичности уделяется показателям структуры сосудистой стенки и микроциркуляции: плотности капиллярной сети в покое, процентам капиллярного восстановления и перфузируемых капилляров, индексу жесткости крупных сосудов, индексу отражения мелких

артерий и лабораторным маркерам воспаления и эндотелиальной дисфункции: С-реактивному белку, фибриногену, гомоцистеину, эндотелину-1, фактору роста эндотелия сосудов. Профилактика КВТ заключается в определении группы риска, коррекции факторов риска и назначении протективной терапии пациентам очень высокого и высокого риска. Одним из перспективных направлений предотвращения васкулотоксичности является использование препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.

Ключевые слова: кардиоваскулярная токсичность, диагностика, профилактика, таргетная терапия, ингибиторы контрольных точек иммунитета, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, множественная миелома, эндотелиальная дисфункция.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/06-2022

Рецензия получена 20/07-2022

Принята к публикации 12/09-2022



Для цитирования: Мещерина Н.С., Степченко М.А., Леонтьева Т.С., Харди́кова Е.М., Михайленко Т.С. Подходы к ранней диагностике и профилактике кардиоваскулярной токсичности, индуцированной таргетными препаратами и ингибиторами контрольных точек иммунитета, в онкогематологии (обзор литературы). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(1):3337. doi:10.15829/1728-8800-2023-3337. EDN NFLIGQ

Approaches to early diagnosis and prevention of cardiovascular toxicity induced by targeted drugs and immune checkpoint inhibitors in oncohematology: a literature review

Meshcherina N. S., Stepchenko M. A., Leontyeva T. S., Khardikova E. M., Mikhailenko T. S.
Kursk State Medical University. Kursk, Russia

The development of targeted drugs and immune checkpoint inhibitors (ICIs), as well as their implementation into clinical practice has allowed increasing the overall and event-free survival of oncohematological patients. Currently, assessment of the efficacy of a therapeutic

strategy in each specific case includes the evaluation of an acceptable tolerability profile. The subject of discussion includes cardiovascular complications induced by target drugs and ICIs. The review mainly presents the issues of cardiovascular toxicity (CVT) in certain groups

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: s-tayana@mail.ru

Тел.: +7 (920) 260-56-81

[Мещерина Н.С. — д.м.н., доцент, проректор по непрерывному образованию и международному сотрудничеству, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-9292-3093, Степченко М.А. — д.м.н., доцент, профессор кафедры, ORCID: 0000-0002-7105-7501, Леонтьева Т.С.* — ассистент кафедры, ORCID: 0000-0003-2699-7235, Харди́кова Е.М. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-8317-322X, Михайленко Т.С. — ассистент кафедры, ORCID: 0000-0003-3273-5418].

of oncohematological patients (with chronic lymphocytic leukemia, chronic myeloid leukemia, multiple myeloma). The spectrum of cardiovascular adverse effects associated with targeted and ICI therapy in oncohematological practice is quite wide — coronary artery disease, peripheral arterial disease, myocarditis, heart failure, arrhythmias, hypertension. The high importance of the problem of using targeted and immunosuppressive therapy dictates the need to predict adverse effects. The diagnosis of heart failure (one of CVT manifestations) is based on determining the decreased left ventricular ejection fraction during echocardiography, less often — during cardiac magnetic resonance imaging; global longitudinal myocardial strain is a significant parameter of preclinical heart failure, which is determined using the speckle tracking technique. To determine vascular toxicity, a special attention is paid to the vascular wall structure and microcirculation parameters — capillary density at rest, percentage of capillary recovery and perfused capillaries, stiffness index for large blood vessels, reflection index for small arteries, laboratory markers of inflammation and endothelial dysfunction (C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, endothelin 1, vascular endothelial growth factor). CVT prevention presumes the determination of the risk group, correction of risk factors, and administration of protective therapy to very high and high-risk patients. One of the promising directions for preventing vascular toxicity is the use of sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors.

Keywords: cardiovascular toxicity, diagnosis, prevention, targeted therapy, immune checkpoint inhibitors, chronic lymphocytic leukemia, chronic myeloid leukemia, multiple myeloma, endothelial dysfunction.

Relationships and Activities: none.

Meshcherina N. S. ORCID: 0000-0002-9292-3093, Stepchenko M. A. ORCID: 0000-0002-7105-7501, Leontyeva T. S.* ORCID: 0000-0003-2699-7235, Khardikova E. M. ORCID: 0000-0001-8317-322X, Mikhailenko T. S. ORCID: 0000-0003-3273-5418.

*Corresponding author:
s-tayana@mail.ru

Received: 22/06-2022

Revision Received: 20/07-2022

Accepted: 12/09-2022

For citation: Meshcherina N. S., Stepchenko M. A., Leontyeva T. S., Khardikova E. M., Mikhailenko T. S. Approaches to early diagnosis and prevention of cardiovascular toxicity induced by targeted drugs and immune checkpoint inhibitors in oncohematology: a literature review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(1):3337. doi:10.15829/1728-8800-2023-3337. EDN NFLIGQ

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ВБП — выживаемость без прогрессирования, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИБТК — ингибиторы тирозинкиназы Брутона, ИКТИ — ингибиторы контрольных точек иммунитета, ИМ — инфаркт миокарда, ИП — ингибиторы протеасом, ИТК — ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КВТ — кардиоваскулярная токсичность, КМП — кардиомиопатия, КТ — кардиотоксичность, ЛАГ — легочная АГ, ММ — множественная миелома, МПО — миелопероксидаза, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОКС — острый коронарный синдром, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ССС — сердечно-сосудистая система, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХЛЛ — хронический лимфолейкоз, ХМЛ — хронический миелолейкоз, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭКГ — электрокардиография, ЭТ-1 — эндотелин-1, ЭхоКГ — эхокардиография, β-АБ — β-адреноблокаторы, BNP — натрийуретический пептид, ESC — European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов), GAS — площадь глобальной деформации, GLS — глобальная продольная деформация, ОР — отношение рисков, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида, ОШ — отношение шансов, RR — relative risk (относительный риск), VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

Введение

В настоящее время эффективность противоопухолевого лечения увеличилась, благодаря внедрению в клиническую практику таргетных препаратов [1]. Другим перспективным направлением терапии опухолей является иммунотерапия, к представителям которой относятся ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ). Таргетная терапия и иммунотерапия нашли применение практически в каждом направлении онкологии, в т.ч. в лечении онкогематологических заболеваний. Однако, по данным ряда исследований, их использование сопряжено с развитием нежелательных явлений, в т.ч. кардиологических [1, 2]. В связи с увеличением продолжительности жизни онкологических пациентов возросла и частота диагностики поражений сердечно-сосудистой системы (ССС), что актуализировало проблему кардиоваскулярной токсичности (КВТ).

Под кардиотоксичностью (КТ) принято понимать все нежелательные явления со стороны ССС, развившиеся на фоне или после противоопухолевой терапии [3]. В то же время поражение сосудов, обусловленное побочным действием данного лечения, определяется как васкулотоксичность, что не является общепринятым [3]. Явления КВТ крайне разнообразны и представлены дисфункци-

ей миокарда и сердечной недостаточностью (СН), ишемической болезнью сердца (ИБС), поражением клапанов сердца, нарушением сердечного ритма и проводимости, артериальной гипертензией (АГ), тромбозом, эмболическими осложнениями, миокардитами и другой более редкой сердечно-сосудистой патологией [3].

Развитие КВТ, с одной стороны, может стать причиной прерывания или даже прекращения противоопухолевого лечения, а с другой — является самостоятельным фактором увеличения смертности среди пациентов в ремиссии онкологического заболевания [4]. Соответственно, ранняя диагностика и разработка методов профилактики КВТ могут в значительной степени повлиять на прогноз онкологических больных, что определяет научно-практическую значимость исследований в этом направлении.

Актуальность КВТ объясняет необходимость разработки рекомендаций, регламентирующих диагностическую, терапевтическую и превентивную тактику. Вопросы механизмов развития, диагностики, терапии и профилактики КВТ противоопухолевой терапии представлены в Позиционном документе Европейского общества кардиологов (ESC European Society of Cardiology) по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанном под эгидой Комитета

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Разработка и применение таргетных препаратов и ингибиторов конечных точек иммунитета в онкогематологии позволяет достичь большей эффективности терапии.
- Несмотря на высокую эффективность в отношении противоопухолевого лечения, применение таргетной терапии и ингибиторов конечных точек иммунитета ассоциировано с целым рядом нежелательных кардиоваскулярных явлений.

Что добавляют результаты исследования?

- Помимо диагностических подходов, уже нашедших применение в диагностике кардиоваскулярной токсичности (КВТ) (электрокардиография, эхокардиография, магнитно-резонансная томография, исследование уровней сердечных тропонинов и натрийуретического пептида), следует обратить внимание на другие: лабораторные маркеры (миелопероксидаза, С-реактивный белок, эндотелин-1, фактор роста эндотелия сосудов и др.) и инструментальные методы диагностики КВТ (спекл-трекинг, видеокапилляроскопия ногтевого ложа и пальцевая фотоплетизмография).
- Фармакологические методы профилактики и коррекции КВТ на данный момент разрабатываются и обсуждаются. Перспективным подходом может явиться применение ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа с целью предотвращения развития КВТ.

Key messages**What is already known about the subject?**

- The development and use of targeted drugs and immune checkpoint inhibitors in oncohematology makes it possible to achieve greater effectiveness of therapy.
- Despite high efficacy in anticancer treatment, the use of targeted therapy and immune checkpoint inhibitors is associated with a number of adverse cardiovascular effects.

What might this study add?

- In addition to the diagnostic approaches already used in the diagnosis of cardiovascular toxicity (CVT) (electrocardiography, echocardiography, magnetic resonance imaging, cardiac troponin and natriuretic peptide levels), others should be considered: laboratory markers (myeloperoxidase, C-reactive protein, endothelin-1, vascular endothelial growth factor, etc.) and instrumental methods for diagnosing CVT (speckle tracking, nailfold video capillaroscopy, and digital photoplethysmography).
- Pharmacological methods for the prevention and correction of CVT are currently being developed and discussed. A promising approach may be the use of sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors to prevent CVT.

ESC по практическим рекомендациям и опубликованном еще в 2016г [3]. Позже, в 2020г были опубликованы Консенсусные рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) по ведению сердечных заболеваний у онкологических больных [5]. Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) также представило в 2020г практические рекомендации по коррекции КВТ противоопухолевой лекарственной терапии [6]. В 2021г было опубликовано согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии [1]. Наконец, в августе 2022г представлены первые рекомендации ESC по кардиоонкологии [7].

Следует отметить, что кардиоваскулярные токсические эффекты антрациклинов, а также методы их диагностики, лечения и профилактики изучаются достаточно давно, накоплен значительный объем данных по подходам к выявлению признаков поражения ССС, ассоциированного с их приемом [1, 3, 5, 6]. В то же время механизмы развития, а также способы диагностики и превентивные методики

в отношении кардиоваскулярных симптомов, индуцированных таргетными препаратами и ИКТИ, изучены недостаточно. Отчасти это связано с тем, что в терапии используются комбинации различных препаратов, при этом выделить отдельные побочные эффекты каждого из них представляется затруднительным.

В настоящем обзоре отражены, в основном, вопросы КТ, ассоциированной с применением отдельных таргетных препаратов — ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL (ИТК), ингибиторов тирозинкиназы Брутона (иБТК) и ингибиторов протеасом (ИП), у некоторых групп онкогематологических больных — хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), хроническим миелолейкозом (ХМЛ), множественной миеломой (ММ). Актуальность изучения данных онкогематологических нозологий определяется в т.ч. эпидемиологическими данными. Заболеваемость ХЛЛ, ММ и ХМЛ в 2020г составила 2,62; 2,64 и 1,35 случаев на 100 тыс. населения, соответственно [8].

Цель обзора — анализ возможных кардиоваскулярных нежелательных явлений, ассоциирован-

ных с применением таргетных препаратов и ИКТИ в онкогематологии, а также существующих подходов к их ранней диагностике и профилактике.

Методологические подходы

Поиск литературных источников для обзора проводился на русском и английском языках в базах данных eLIBRARY и PubMed, при этом рассматривалась англоязычная литература, опубликованная не ранее 2017г. Поиск проводился по ключевым словам, представленным в статье. Для написания обзора было выбрано 39 полнотекстовых статей.

Результаты

Эпидемиология и механизмы кардиоваскулярных нежелательных событий на фоне применения таргетных препаратов и ИКТИ. В терапии онкогематологических заболеваний активно используются *моноклональные антитела*. Одним из наиболее изученных в настоящее время представителей данной группы препаратов является ритуксимаб, включенный в протоколы терапии ХЛЛ. В целом ряде исследований зарегистрированы весьма разнообразные сердечно-сосудистые побочные эффекты данного препарата: артериальная гипотензия, кардиогенный шок, острый коронарный синдром (ОКС) — нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (ИМ), различные аритмии (мономорфная желудочковая тахикардия, полиморфная желудочковая тахикардия, наджелудочковая тахикардия, тригеминия, брадикардия, фибрилляция предсердий (ФП) и неспецифические аритмии или тахикардия), СН со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), ишемическая кардиомиопатия (КМП), КМП такоубо [9, 10]. Следует отметить, что большинство из перечисленных нежелательных явлений могут развиваться после первого введения препарата. В то же время СН может развиваться в течение первых нескольких часов после начальной инфузионной дозы или в отсроченном периоде [9, 10].

С другим препаратом, применяемым в лечении ХЛЛ, — обинутузумабом — ассоциированы такие нежелательные явления, как повышение артериального давления (АД) и ФП [11].

Целым спектром нежелательных сердечно-сосудистых явлений обладают ИТК первого (иматиниб), второго (нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб) и третьего поколения (понатиниб), применяемые в терапии ХМЛ [12]. Частыми проявлениями КВТ данных препаратов являются сосудистые события, включая ИМ, нарушения мозгового кровообращения, окклюзии периферических артерий, АГ [13, 14]. Есть также сообщения о проаритмических эффектах некоторых ИТК, в частности понатиниба [15].

При сравнении с иматинибом установлена бо́льшая частота развития АГ при применении ИТК

второго и третьего поколений [13]. Например, применение nilотиниба было ассоциировано с высоким риском развития АГ — относительный риск (relative risk, RR) 2; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,39-2,88 ($p=0,0002$), который был еще выше при приеме понатиниба — RR 9,21; 95% ДИ: 2,86-29,66 ($p=0,0002$). Увеличение риска АГ без значимых результатов для бозутиниба и дазатиниба составило: RR 1,11; 95% ДИ: 0,64-1,93 ($p=0,70$) и 1,50; 95% ДИ: 0,89-2,54 ($p=0,13$), соответственно [13].

Результаты проспективного когортного исследования, в котором изучали развитие нежелательных сосудистых явлений у больных ХМЛ, получающих иматиниб, nilотиниб и дазатиниб ($n=1111$), показали, что риск у пациентов, принимающих nilотиниб, был значительно выше, чем у пользователей иматиниба с отношением рисков (ОР) 3,13; 95% ДИ: 1,30-7,51; в группе дазатиниба также была выявлена незначительная тенденция к развитию сосудистых событий с ОР 1,71; 95% ДИ: 0,71-4,26 [16].

При этом вызывают определенный интерес механизмы развития сосудистых событий при применении ИТК, изучение которых может позволить разработать стратегию профилактических мероприятий в популяции онкогематологических больных. В настоящее время установлено как активирующее действие nilотиниба на продуцируемые эндотелием проатерогенные молекулы клеточной адгезии (ICAM-1, E-селектин, VCAM-1), так и его способность подавлять пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток; возможность связываться с целым рядом киназ-мишеней (ангиопоэтиновые рецепторы-1 ТЕК, ABL-2, JAK1 и MAP-киназы), влияющих на ангиогенез и развитие атеросклероза [12]. Предполагается, что именно эти эффекты вызывают атеросклероз и окклюзию сосудов у пациентов с ХМЛ [12].

Другим проявлением КВТ при использовании ИТК является легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), о развитии которой у больных ХМЛ, принимающих дазатиниб, сообщают некоторые исследователи [17]. Это связано с тем, что дазатиниб оказывает прямой токсический эффект на эндотелиальные клетки легочной артерии за счет продукции митохондриальных активных форм кислорода — супероксид-анион-радикала ($O_2^{\cdot-}$), перекиси водорода (H_2O_2) и высокореактивного гидроксид-радикала (OH^{\cdot}) [17]. Данный эффект подтверждается *in vivo* повышением экспрессии биомаркера окислительного стресса 8-оксо-2'-дезоксигуанозина на фоне лечения дазатинибом [18]. Есть сведения и о развитии ЛАГ, связанной с другими препаратами данной группы, а также о повторном развитии ЛАГ при замене дазатиниба на другой ИТК [17].

Описаны и другие возможные сердечно-сосудистые побочные эффекты ИТК, такие как развитие плеврального выпота или дисфункции ЛЖ

[12]. Применение нилотиниба и других ИТК также может быть связано с удлинением интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), что объясняется прямым взаимодействием ИТК с калиевыми каналами, регулирующими реполяризацию миокарда [4, 11].

В настоящее время иБТК ибрутиниб произвел революцию в лечении некоторых В-клеточных злокачественных новообразований, как в режиме монотерапии, так и в различных комбинациях с другими препаратами. По данным исследования RESONATE (A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) Versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma), ибрутиниб значительно увеличивал медиану продолжительности выживаемости без прогрессирования (ВПБ) у больных ХЛЛ в сравнении с офатумумабом — 44,1 vs 8,1 мес.; ОР 0,148; 95% ДИ: 0,113-0,196 ($p<0,001$) [19]. Однако, как показали дальнейшие исследования, прием данного препарата ассоциировался со многими нежелательными кардиоваскулярными эффектами. Salem JE, et al. (2019), анализируя сообщения о сердечно-сосудистых побочных эффектах ибрутиниба в глобальной базе данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Vigibase, установили, что данный препарат был связан с более частыми сообщениями о наджелудочковых аритмиях — отношение шансов (ОШ) 23,1; 95% ДИ: 21,6-24,7 ($p<0,0001$), геморрагических событиях в центральной нервной системе — ОШ 3,7; 95% ДИ: 3,4-4,1 ($p<0,0001$), СН — ОШ 3,5; 95% ДИ: 3,1-3,8 ($p<0,0001$), желудочковых нарушениях ритма — ОШ 4,7; 95% ДИ: 3,7-5,9 ($p<0,0001$), нарушениях проводимости — ОШ 3,5; 95% ДИ: 2,7-4,6 ($p<0,0001$), ишемических событиях в центральной нервной системе — ОШ 2,2; 95% ДИ: 2,0-2,5 ($p<0,0001$) и АГ — ОШ 1,7; 95% ДИ: 1,5-1,9 ($p<0,0001$). При этом среди наджелудочковых аритмий самой частой (93,8% случаев) была ФП [20].

Согласно данным крупных рандомизированных исследований ELEVATE-TN (A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) in Combination with Obinutuzumab, and Acalabrutinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated CLL) и ASCEND (A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Acalabrutinib Versus Investigator's Choice of Either Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Subjects with R/R Chronic Lymphocytic Leukemia), иБТК второго поколения акалабрутиниб продемонстрировал более высокую ВБП у больных ранее нелеченым, рецидивирующим или рефрактерным ХЛЛ в сравнении с химиотерапией [21]. Примечательно, что при сравнении акалабрутиниба с ибрутинибом установлено еще одно пре-

имущество — более низкая частота нежелательных сердечно-сосудистых событий при сходной медиане ВБП (38,4 мес. в обеих группах, ОР 1,00; 95% ДИ: 0,79-1,27): частота ФП/трепетания предсердий составила 9,4 vs 16,0% ($p=0,02$); частота АГ — 9,4 vs 23,2% [22].

Другим частым онкогематологическим заболеванием является ММ, заболеваемость которой составляет 10-15% всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей [8]. Последние несколько десятилетий в исследованиях ММ привели к значительному прогрессу в понимании и лечении заболевания, в т.ч. распространению новых противомиеломных агентов, включая иммуномодулирующие препараты и ИП — бортезомиб, карфилзомиб и иксазомиб. В клинической практике появляется все больше доказательств и опасений по поводу КТ, опосредованной этой терапией, особенно в отношении ИП, которые стали основой комбинированной терапии ММ [23]. Это не лишено патогенетической основы, поскольку ингибирование протеасом приводит к апоптозу клеток-предшественников эндотелия и уменьшению активности NO-синтазы эндотелия, что сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД) и спазма коронарных артерий [24]. Системное поражение эндотелия сопровождается активацией каскада коагуляции, тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, что приводит к распространенному тромбозу микрососудов, т.е. развитию тромботической микроангиопатии [25]. Помимо вышеперечисленных механизмов, установлено изменение ультраструктуры митохондрий кардиомиоцитов, ассоциированное с применением бортезомиба, сопровождающееся снижением синтеза аденозинтрифосфорной кислоты и снижением сократительной способности кардиомиоцитов, что может быть обусловлено развитием митохондриально-ассоциированной дегградации, заключающейся в извлечении белков с неправильной укладкой из митохондрий и их последующей дегградацией в протеасомах [26]. Патогенез митохондриальных изменений на фоне приема ИП требует более подробного изучения [26].

Данные о КТ, индуцированной бортезомибом, противоречивы. Опубликованы описания как единичных, так и серий клинических случаев, описывающих такие кардиотоксические эффекты бортезомиба, как: СН, ИБС, блокады сердца [23]. Международное исследование APEX (A phase III, randomized, multicenter, placebo-controlled trial The Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions), доказавшее преимущества бортезомиба в терапии ММ, также показало, что сердечно-сосудистые осложнения (ССО) у пациентов, принимающих бортезомиб, были несколько выше, чем в контрольной группе (15 vs 13%) [23]. Однако, со-

гласно данным систематического обзора и метаанализа, у пациентов, получавших бортезомиб, не наблюдалось значительного увеличения риска развития КТ всех степеней — OR 1,15; 95% ДИ: 0,82-1,62 ($p=0,41$) и высокого риска — OR 1,13; 95% ДИ: 0,58-2,24 ($p=0,72$) [23]. При этом наибольшую КТ продемонстрировал другой ИП — карфилзомиб; имеются сведения о связи его применения с развитием АГ, нарушений ритма, СН, ИБС, КМП, тромбоэмболических осложнений, ЛАГ, в редких случаях — внезапной сердечной смерти [23]. В исследовании ENDEAVOR (A Randomized, Open-label, Phase 3 Study with Carfilzomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Patients) сравнивались бортезомиб и дексаметазон против карфилзомиба и дексаметазона у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ. Было установлено, что прием карфилзомиба чаще сопровождался АГ, чем прием бортезомиба (20,3% vs 8,1% соответственно). Также использование карфилзомиба было ассоциировано с большей частотой тромбоэмболических осложнений (тромбоз глубоких вен — 3,7 vs 0,9%; тромбоэмболия легочной артерии — 2,6 vs 0,9%). У 28% пациентов, принимающих карфилзомиб, отмечалась одышка неустановленного происхождения [27]. Также следует отметить, что сходный по действию с бортезомибом иксазомиб не показал большей частоты ССО в сравнении с плацебо [27].

За разработку нового способа лечения рака путем подавления негативной иммунной регуляции с помощью ИКТИ Джеймсу Эллисону и Тусуку Хондзё в 2018г была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине. ИКТИ значительно улучшили результаты лечения в онкологии [28]. Представители данной группы, а именно ингибиторы программируемой клеточной гибели (PD-1) ниволумаб и пембролизумаб, находят применение в онкогематологии в терапии лимфом [29].

КВТ, ассоциированная с ИКТИ, частично обсуждена в обзоре Hu JR, et al. (2019) [30]. Подчеркивается, что ИКТИ изменили ландшафт лечения пациентов с различными типами рака и позволили достичь беспрецедентных показателей стойкого противоопухолевого ответа. Однако их использование приводит к ряду иммунных токсических эффектов, включая колит, гепатит, пневмонит, тиреоидит, миозит, гипопаратиреоз и дерматит, которые обычно удается контролировать с помощью терапии глюкокортикоидами [30, 31]. Кроме того, имеются немногочисленные данные о КВТ терапии ИКТИ, особенно миокардита, перикардита и васкулита [30, 32]. Следует отметить, что механизмы иммуноопосредованных нежелательных явлений ИКТИ недостаточно изучены, однако предполагается, что они связаны с изменением ауто-толерантности иммунной системы, включающим

Т-клеточный ответ, воздействие В-лимфоцитов и выработку аутоантител, различных цитокинов (таких как фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ) [30, 31]. Кроме того, в эксперименте на животных установлена связь генетически опосредованного дефицита PD-1 с развитием миокардита [30].

Однако следует отметить недостаточную изученность сердечно-сосудистых побочных эффектов ИКТИ, особенно связанную с отсутствием данных исследований, посвященных возможному ускорению атерогенеза. При проведении анализа отчетов о безопасности препаратов в глобальной базе данных ВОЗ VigiBase установлено, что вероятность развития миокардита у пациентов, получающих терапию ИКТИ, в 11 раз выше, чем у пациентов, не принимающих ИКТИ [33]. Степень тяжести миокардитов может варьировать от фульминантных, приводящих к тяжелой дисфункции ЛЖ, до субклинических со стертой клинической картиной [28, 34]. Поражение перикарда, связанное с ИКТИ, может проявляться в виде перикардита, выпота в полость перикарда или тампонады сердца [30]. Среди васкулитов был широко представлен височный артериит. Другими, более редкими проявлениями КТ, ассоциированной с применением ИКТИ, являются: синдром, подобный такоцубо, бессимптомная невоспалительная дисфункция ЛЖ, ОКС, аритмии [30, 34].

Подходы к ранней диагностике КВТ на фоне применения таргетных препаратов и ИКТИ. Эхокардиография (ЭхоКГ) является методом выбора для диагностики дисфункции миокарда до, во время и после завершения противоопухолевого лечения [3]. Существует несколько вариантов определений ЭхоКГ-критериев КТ, принятых различными научными обществами. При этом наиболее общепринятым, по российским нормативным документам, является снижение ФВ ЛЖ на $>10\%$ от исходного значения или $<53\%$ у пациентов, получающих противоопухолевую терапию, что свидетельствует о развитии дисфункции миокарда [1, 3-5]. Согласно рекомендациям ESC по кардиоонкологии, на развитие КТ указывает впервые диагностированное снижение ФВ ЛЖ $<40\%$ (тяжелая КТ) или снижение ФВ ЛЖ на $>10\%$ от исходного значения при ФВ ЛЖ 40-49% (умеренная КТ) [7]. ЭхоКГ также применима в диагностике ЛАГ, перикардитов, в т.ч. ассоциированных с противоопухолевой терапией. При проведении двухмерной ЭхоКГ рекомендуется определять ФВ по Симпсону, однако режим трехмерной ЭхоКГ обладает большей точностью и воспроизводимостью, и, по возможности, следует предпочесть данную методику [7, 35].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) обеспечивает высокую точность при измерении объема желудочков и определении ФВ ЛЖ, что по-

звояет использовать данную методику в спорных моментах, когда имеются противоречивые результаты других методов исследования. МРТ позволяет провести диагностику поражения перикарда, что может иметь самостоятельное диагностическое значение [3]. МРТ помогает в диагностике миокардитов, ассоциированных с приемом ИКТИ [36]. T2-взвешенная визуализация применяется в диагностике отека миокарда (диагностируется у 28% пациентов с ИКТИ-ассоциированным миокардитом), МРТ с поздним контрастированием гадолинием позволяет выявить фибротические изменения миокарда (определяются у 42% пациентов с ИКТИ-ассоциированным миокардитом) [37]. При этом, диагностическая значимость МРТ-диагностики ИКТИ-ассоциированного миокардита повышается при выявлении, как отека миокарда, так и фиброза [34]. Однако использование МРТ ограничено достаточно высокой стоимостью, а также необходимостью адаптации пациента [3].

Известно, что снижение ФВ ЛЖ является поздним признаком, который часто сопровождается клиническими симптомами, поэтому актуальной потребностью становится более ранняя диагностика КВТ, по возможности на доклиническом этапе.

Метод спекл-трекинг как способ выявления субклинической КТ, также позволяет оценивать дополнительные показатели сократительной функции миокарда, в т.ч. глобальную продольную деформацию (Global Longitudinal Strain, GLS). Согласно меморандуму ESC, снижение GLS >15% от исходной считается патологическим и является маркером ранней субклинической дисфункции ЛЖ [3]. В рекомендациях ESMO по ведению сердечно-сосудистой патологии у онкологических больных обозначено, что снижение GLS >12% уже указывает на доклиническую дисфункцию миокарда [5]. В рекомендациях ESC предложены следующие критерии бессимптомной КТ: новое относительное снижение GLS на >15% в сочетании со снижением ФВ ЛЖ на <10% от исходного при ФВ ЛЖ 40-49% (умеренная КТ) или без него и ФВ ЛЖ >50% (незначительная КТ) [7]. Таким образом, снижение GLS отражает дисфункцию кардиомиоцитов, которая потенциально может привести к развитию СН и рассматривается как более ранний маркер КТ. При этом метод 3-мерной спекл-трекинг ЭхоКГ (3D STE) в своей диагностической значимости может превосходить двухмерную (2D). С помощью 3D STE возможна оценка не только GLS, но и площади глобальной деформации (Global Area Strain, GAS), отражающей суммарную деформацию всех слоев миокарда. При 3D STE установлены более низкие показатели GLS в сравнении с 2D STE у больных раком молочной железы на фоне полихимиотерапии ($p < 0,005$). Новый показатель GAS при значении $\leq -14,0$ по-

казал чувствительность и специфичность 81,5 и 73,3%, соответственно. Роль 3D STE в диагностике КВТ, ассоциированной с таргетными препаратами, требует подробного изучения [38-40].

Инструментальная диагностика васкулотоксичности на современном этапе исследований проводится с помощью видеокапилляроскопии околоногтевого ложа и пальцевой фотоплетизмографии, позволяющих определить показатели поражения сосудов, а именно: плотность капиллярной сети в покое, проценты капиллярного восстановления и перфузируемых капилляров, индекс жесткости крупных сосудов, индекс отражения мелких артерий. Изменение данных показателей можно рассматривать как ранние маркеры васкулотоксичности, подтверждающие отрицательное влияние [41]. При этом исследование изменений структурных показателей сосудов на фоне таргетной терапии в онкогематологии представляется перспективным, однако до настоящего времени остается малоизученным.

Маркеры ЭД. Применение ИТК ассоциировано с повышением уровня целого ряда маркеров поражения эндотелия. Установлено статистически значимое повышение уровней С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, гомоцистеина, эндотелина-1 (ЭТ-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у пациентов с ХМЛ, получающих иматиниб, нилотиниб или дазатиниб в сравнении с контролем; при этом наибольшее увеличение показателей выявлено у пациентов, получающих нилотиниб [42]. У пациентов, принимающих ИТК, в особенности нилотиниб, зарегистрировано также повышение показателей липидного обмена, таких как общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой и очень низкой плотности [42]. Установлена тесная взаимосвязь между повышением маркеров ЭД и показателей липидограммы, повышением уровня систолического и диастолического АД, позволяющая высказать предположение о том, что повышение маркеров ЭД может выступать в качестве ранних предикторов АГ [42]. Однако роль маркеров ЭД в диагностике васкулотоксичности таргетной терапии требует более подробного изучения.

Маркеры поражения миокарда. Значимость сердечных тропонинов в диагностике КТ, ассоциированной с приемом антрациклинов, на сегодняшний день достаточно хорошо изучена, также установлена их роль в диагностике КТ и для других противоопухолевых препаратов [43]. Предполагается, что повышение уровня сердечных тропонинов у пациентов, получающих ИКТИ, может свидетельствовать о развитии миокардита. В когортном исследовании повышение уровня тропонинов было выявлено у 94% пациентов с ИКТИ-ассоциированным миокардитом [43]. Повышение уровня сердечных тропонинов у больных, получающих противоопу-

холевую терапию, связывают с развитием ОКС, как осложнения терапии [44].

Диагностическое значение других биомаркеров, используемых в диагностике КТ — натрийуретического пептида (BNP) и N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP), так же, как и тропонинов, наиболее изучено в выявлении дисфункции миокарда, вызванной антрациклинами [43]. В небольшом отечественном исследовании установлено, что уровень NT-proBNP $>101,3$ пг/мл после завершения курса полихимиотерапии позволил с наибольшей вероятностью (чувствительность — 78%, специфичность — 83%) прогнозировать сердечно-сосудистые осложнения на фоне терапии антрациклинами [45]. В этом же исследовании изучалось прогностическое значение индуктора апоптоза — растворимого Fas-лиганда (sFas-L). Показано, что при уровне sFas-L $>95,8$ пг/мл показатели чувствительности и специфичности составили 76 и 69%, соответственно [45]. Значение sFas-L в диагностике КВТ таргетной терапии предстоит выяснить. В то же время, у 60% больных с ИКТИ-ассоциированным миокардитом выявляют повышение данных показателей [43].

Отрицательный прогностический эффект повышения BNP и NT-proBNP доказан и у пациентов с ММ до начала терапией ИП — установлено, что исходное повышение уровня BNP >100 пг/мл или уровня NT-proBNP >125 пг/мл ассоциировано с повышением риска ССО — ОШ 10,8 ($p<0,001$) [46]. Следует подчеркнуть, что на основании согласительного документа ESC 2020г, рекомендаций ESC 2022г тропонины, BNP и NT-proBNP являются доказанными маркерами КТ [7, 47, 48].

Необходимость ранней диагностики КВТ и определения группы риска ее развития объясняет потребность поиска других ее маркеров, одним из которых может быть *миелопероксидаза* (МПО), обладающая проатерогенным действием. МПО продуцируется нейтрофилами в процессе окислительного стресса. Доказана ее роль в воспалительном генезе сосудистых заболеваний, в частности атеросклероза [1]. МПО, накапливаясь в субэндотелиальном пространстве, потенцирует образование гипохлорита, который, в свою очередь, активирует металлопротеиназы, ответственные за истончение и разрыв фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки [48]. Кроме того, гипохлорит приводит к ЭД, снижая активность NO-синтазы эндотелия, и способствует окислению липопротеинов низкой плотности в стенке сосудов [49]. Установлено повышение уровня МПО у пациентов с лимфопрлиферативными заболеваниями после начала химиотерапии — $507,54\pm91,51$ нг/мл исходно, $586,07\pm78,21$ нг/мл через 4 ч после введения препаратов и $742,3\pm49,01$ нг/мл после окончания кур-

са терапии ($p=0,570$) [50]. Уровень МПО также может иметь диагностическое значение в диагностике КВТ, индуцированной таргетными препаратами в онкогематологии, в т.ч. на доклиническом этапе, что требует дополнительных исследований [43].

Кардиомониторинг онкогематологических пациентов в современных условиях заключается в обследовании до начала противоопухолевой терапии, наблюдением во время и после завершения терапии и включает обязательное проведение ЭКГ, ЭхоКГ и консультации кардиолога [1, 11]. Объем дополнительного обследования, согласно рекомендациям, определяется наличием факторов риска, уже имеющейся кардиальной патологией, а также кардиоваскулярными эффектами терапии, которую планируют назначить, и может включать суточное мониторирование АД, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, тредмил-тест, МРТ или компьютерную томографию сердца и сосудов, чреспищеводную ЭхоКГ, коронароангиографию [11]. При выборе стратегии кардиомониторинга пациентов обязательно определение уровня тропонинов, BNP и NT-proBNP [47]. При подготовке к терапии препаратами, которые могут удлинять интервал QT, помимо регистрации ЭКГ следует определить значение скорригированного интервала QT (сQT), т.к. увеличение данного показателя >500 мс ассоциировано с увеличением риска тахикардии типа "пируэт" [44].

Диагностика кардиального поражения на фоне терапии ИКТИ заключается в проведении ЭКГ, ЭхоКГ с оценкой GLS, МРТ сердца, эндомиокардиальной биопсии, определении уровня сердечных тропонинов, BNP и NT-proBNP, СРБ [1, 11]. Предпочтительным методом диагностики миокардита, индуцированного ИКТИ, является МРТ сердца, позволяющая выявить следующие признаки: отек, некроз, образование рубцов. Дополнительным методом исследования может быть позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, подтверждающая воспаление, особенно у пациентов, которым МРТ противопоказана или у которых получены спорные результаты. Золотым стандартом диагностики миокардита является эндомиокардиальная биопсия. В случаях, если провести ее не представляется возможным, диагноз устанавливается на основании повышения уровня маркеров повреждения миокарда и СН, данных визуализирующих методов исследования и оценки симптомов [28, 30, 34].

Подходы к профилактике КВТ. Всем пациентам, у которых планируется противоопухолевое лечение, следует проводить следующие мероприятия: выявление факторов сердечно-сосудистого риска и их коррекцию, лечение сопутствующей кардиальной патологии [1, 11]. При назначении препаратов, влияющих на интервал QT, необходимо избегать состояний, способствующих его удлинению: рвота,

диарея, лечение петлевыми диуретиками, гипокалиемия, гипомagneземия, гипокальциемия, особенно у пациентов, имеющих гипотиреоз, принимающих антиаритмики, антибиотики, нейролептики, антидепрессанты [3, 44].

Выявление пациентов с факторами риска поражения сердца необходимо проводить до начала противоопухолевого лечения. При применении ИТК второго и третьего поколений предикторами очень высокого и высокого риска могут быть: уже имеющиеся заболевания артериального русла, предшествующий или имеющийся артериальный тромбоз, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) или систолическая дисфункция миокарда, в т.ч. связанная с ИТК, повышение среднего давления в легочной артерии >35 мм рт.ст. по данным ЭхоКГ, снижение лодыжечно-плечевого индекса $<0,9$, увеличение cQT >480 мс, возраст >75 лет, длительный анамнез табакокурения [1, 11, 47].

Факторами очень высокого и высокого риска при терапии ИП являются: имеющаяся ХСН или КМП, имеющиеся данные анамнеза о развитии КТ на фоне приема данных препаратов, тромбоэмболические осложнения в анамнезе, амилоидная КМП, заболевания артериального русла, в т.ч. ИБС, исходное снижение ФВ ЛЖ $<50\%$, исходно повышенный уровень NT-proBNP или BNP, возраст >75 лет, лечение антрациклинами в анамнезе [1, 11, 47].

Следует отметить, что до разработки шкал стратификации согласительного документа ESC 2020г, определение риска тяжелой СН, как проявления КТ, заключалось в оценке риска связанного с препаратом (высокий риск — 4 балла — антрациклины, циклофосфамид, ифосфамид, клофарабин, карфилзомиб; промежуточный — 2 балла — бортезомиб, дазатиниб, сорафениб; низкий — 1 балл — иматиниб, нилотиниб; очень низкий — 0 баллов — ритуксимаб, этопозид, талидомид), и риска, связанного с пациентом (по 1 баллу — болезни сердца и ХСН, ИБС или ее эквиваленты, АГ, сахарный диабет, предшествующее лечение антрациклинами и лучевая терапия, возраст <15 лет и >65 лет, женский пол). Сумма баллов >6 определяет очень высокий риск, 5-6 баллов — высокий, 3-4 балла — промежуточный, 1-2 балла — низкий [11, 47]. В настоящее время возможно использование такой стратегии определения риска, если группа предполагаемых противоопухолевых препаратов не включена в перечень агентов указанного документа [47].

Пациентам очень высокого (за 1 нед. до начала терапии) и высокого риска показано назначение протективной терапии, включающей ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторов (β -АБ) с предпочтением к карведилолу и статинов [4, 11].

Следует отметить, что протективный эффект данных групп препаратов наиболее изучен и описан в ряде метаанализов и отдельных исследований в отношении КВТ, ассоциированной с приемом антрациклинов и трастузумаба. Доказано предотвращение снижения ФВ ЛЖ и развития ХСН через 6 мес. после терапии антрациклинами на фоне применения комбинации эналаприла и карведилола [51]. В другом исследовании установлено, что назначение эналаприла при субклинической дисфункции кардиомиоцитов предотвращает КВТ, что доказано более высоким GLS у больных ХЛЛ в сравнении с группой контроля ($p<0,001$) после 6 курсов полихимиотерапии. ФВ ЛЖ также была достоверно ниже в группе контроля ($p=0,002$) [52]. Примечательно, что не для всех β -АБ установлено кардиопротективное действие. Предпочтительно назначение карведилола, обладающего антиоксидантными свойствами и предотвращающего снижение ФВ ЛЖ [4, 51, 53]. Другим β -АБ, показавшим свою эффективность в профилактике КВТ, является небиволол [4, 54]. В отдельных исследованиях показана кардиопротективная роль статинов — среди пациентов, получавших комбинацию иАПФ/статинов или β -АБ/статинов, достоверно снижалась частота развития ХСН [55].

Кроме того, у всех онкологических больных следует выявлять и корректировать факторы риска ИБС, такие как АГ, курение, ожирение, низкая физическая активность, дислипидемия, сахарный диабет [11]. Однако с целью профилактики ИБС у пациентов, которым планируется терапия потенциально васкулотоксичными препаратами, следует рассмотреть назначение антиагрегантов, статинов, иАПФ, и антагонистов кальция [44].

Фармакологические методы коррекции и предотвращения ЭД, ассоциированной с противоопухолевым лечением, в настоящее время активно обсуждаются. Перспективными в данном направлении могут быть ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (SGLT-2) дапаглифлозин и эмпаглифлозин. В экспериментальном исследовании *in vitro* было установлено, что эмпаглифлозин и дапаглифлозин ослабляют васкулотоксичный эффект понатиниба на клетки эндотелия аорты человека в сравнении с контролем ($p<0,01$) [56]. В другом исследовании было показано, что эмпаглифлозин у мышей предотвращает развитие АГ и дисфункции кардиомиоцитов, ассоциированных с применением сунитиниба, по сравнению с контролем ($p<0,05$) [57]. Доказано также, что дапаглифлозин значительно повышает жизнеспособность кардиомиоцитов при воздействии доксорубина и трастузумаба в сравнении с контролем ($p<0,001$) [58].

Следует отметить, что меры профилактики потенциальной кардиотоксичности ИКТИ до се-

годняшнего дня не разработаны [6]. Известно, что факторами риска считаются комбинации нескольких ИТКИ или ИТКИ с другими противоопухолевыми препаратами, уже имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания, наличие аутоиммунного заболевания [30, 32]. Предполагается, что наиболее значимой задачей может стать скрининг пациентов с наибольшим риском развития миокардита.

Ограничения исследования и перспективы дальнейших исследований. Следует отметить, что в основном диагностические и профилактические методики изучены в отношении КВТ, ассоциированной антрациклинами, полихимиотерапией. В то же время данные о КВТ, индуцированной таргетной терапией и ИКТИ, достаточно ограничены; имеются недостаточно изученные маркеры КТ, как лабораторные, так и инструментальные (МПО, СРБ, ЭТ-1, VEGF, показатели структуры сосудистой стенки и микроциркуляции, GLS, GAS) а также предпосылки введения новых препаратов в страте-

гию профилактики КВТ, в частности SGLT-2, что требует проведения дополнительных исследований.

Заключение

Таким образом, кардиоваскулярные токсичные эффекты таргетной терапии и ИКТИ достаточно разнообразны, и значительно влияют на прогноз онкогематологических пациентов, что подчеркивает необходимость разработки четких алгоритмов их диагностики, особенно на доклиническом этапе, и профилактики. Имеются данные о новых маркерах КВТ, методах диагностики (3D спекл-трекинг ЭхоКГ, видеокапилляроскопия, фотоплетизмография), перспективах применения новых препаратов (дапаглифлозин, эмпаглифлозин) в профилактике КТ. Однако на данный момент необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703.
2. Kulieva AA, Emeline EI, Gendlin GE, et al. Cardiovascular complications of immune checkpoint inhibitors. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2019;4:55-65. (In Russ.) Кулиева А.А., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е. и др. Сердечно-сосудистые осложнения терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета. Качественная клиническая практика. 2019;4:55-65. doi:10.1016/2588-0519-2019-4-55-65.
3. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the esc committee for practice guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2017;(3):105-39. (In Russ.) Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;(3):105-39. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-105-139.
4. Chazova IYe, Tyulyandin SA, Vitsenia MV, et al. Clinical Manual for Diagnosis, Prevention and Treatment of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Part I. Systemic Hypertension. 2017;14(3):6-20. (In Russ.) Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Вицень М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть I. Системные гипертензии. 2017;14(3):6-20. doi:10.26442/2075-082X_14.3.6-20.
5. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol. 2020;31(2):171-90. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023.
6. Vitsenya MV, Ageev FT, Ovchinnikov AG, et al. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of anticancer drug therapy. Malignant tumors: practical recommendations RUSSCO. 2021;3s2(11):78-98. (In Russ.) Вицень М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2021;3s2(11):78-98. doi:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-41.
7. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2022;00:1-133. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
8. Kaprin AD, Starinskij VV, SHahzadova AO. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). M: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 2021. p. 252. (In Russ.) Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2021. с. 252. ISBN: 978-5-85502-268-1.
9. Kuzmina TP, Davydkin IL, Tereshina OV, et al. Cardiotoxicity and methods of its diagnosis in hematology patients (review). Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal. 2019;39(1):34-42. (In Russ.) Кузьмина Т.П., Давыдкин И.Л., Терешина О.В. и др. Кардиотоксичность и методы ее диагностики у пациентов гематологического профиля (обзор литературы). Сибирский научный медицинский журнал. 2019;39(1):34-42. doi:10.15372/SSMJ20190105.
10. Kuzmina TP, Davydkin IL, Osadchuk AM, et al. Chronic lymphocytic leukemia and cardiotoxicity: problems and prospects.

- Astrahanskij medicinskij zhurnal. 2018;13(2):31-46. (In Russ.) Кузьмина Т.П., Давыдкин И.Л., Осадчук А.М. и др. Хронический лимфолейкоз и кардиотоксичность: проблемы и перспективы. Астраханский медицинский журнал. 2018;13(2):31-46. doi:10.17021/2018.13.2.31.46.
11. Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG. Cardio-oncology and Onco-hematology: Examination Algorithms, Prophylactic and Treatment of Cardiotoxicity, Trends in Rehabilitation. Clinical onco-hematology. 2021;14(2):239-61. (In Russ.) Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Кардиоонкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактика и лечения кардиотоксичности, направления реабилитации. Клиническая онкогематология. 2021;14(2):239-61. doi:10.21320/2500-2139-2021-14-2-239-261.
12. Gustafson D, Fish JE, Lipton JH, et al. Mechanisms of Cardiovascular Toxicity of BCR-ABL1 Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myelogenous Leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2020;15(1):20-30. doi:10.1007/s11899-020-00560-x.
13. Mulas O, Caocci G, Mola B, et al. Arterial Hypertension and Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2021;12:674748. doi:10.3389/fphar.2021.674748.
14. Davydkin IL, Naumova KV, Osadchuk AM, et al. Cardiovascular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Clinical oncohematology. 2018;11(4):378-87. (In Russ.) Давыдкин И.Л., Наумова К.В., Осадчук А.М. и др. Кардиоваскулярная токсичность ингибиторов тирозинкиназы у пациентов с хроническим миелолейкозом. Клиническая онкогематология. 2018;11(4):378-87. doi:10.21320/2500-2139-2018-11-4-378-387.
15. Potievskaya VI, Akhobekov AA, Kononova EV. Relationship between cardiac arrhythmias and anticancer therapy. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(5):2417. (In Russ.) Потиевская В.И., Ахобеков А.А., Кононова Е.В. Взаимосвязь нарушений ритма сердца с противоопухолевой терапией онкологических заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2417. doi:10.15829/1728-8800-2020-2417.
16. Chen MT, Huang ST, Lin CW, et al. Tyrosine Kinase Inhibitors and Vascular Adverse Events in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: A Population-Based, Propensity Score-Matched Cohort Study. Oncologist. 2021;26(11):974-82. doi:10.1002/onco.13944.
17. Weatherald J, Chaumais MC, Montani D. Pulmonary arterial hypertension induced by tyrosine kinase inhibitors. Curr Opin Pulm Med. 2017;23(5):392-7. doi:10.1097/MCP.0000000000000412.
18. Ostroumova OD, Listratov AI, Kochetkov AI, et al. Drug-induced pulmonary artery hypertension. Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice. 2022;(1):53-63. (In Russ.) Остроумова О.Д., Листратов А.И., Кочетков А.И. и др. Лекарственно-индуцированная лёгочная артериальная гипертензия. Качественная клиническая практика. 2022;(1):53-63. doi:10.37489/2588-0519-2022-1-53-63.
19. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Am J Hematol. 2019;94(12):1353-63. doi:10.1002/ajh.25638.
20. Salem JE, Manouchehri A, Bretagne M, et al. Cardiovascular Toxicities Associated With Ibrutinib. J Am Coll Cardiol. 2019;74(13):1667-78. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.056.
21. Blackmon A, O'Brien S. An update on acalabrutinib to treat chronic lymphocytic leukemia. Drugs Today (Barc). 2021;57(7):417-31. doi:10.1358/dot.2021.57.7.3285932.
22. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2021;39(31):3441-52. doi:10.1200/JCO.21.01210.
23. Wu P, Oren O, Gertz MA, et al. Proteasome Inhibitor-Related Cardiotoxicity: Mechanisms, Diagnosis, and Management. Curr Oncol Rep. 2020;22(7):66. doi:10.1007/s11912-020-00931-w.
24. Singh S, Singh K. Atherosclerosis, Ischemia, and Anticancer Drugs. Heart Views. 2021;22(2):127-33. doi:10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_45_20.
25. Yui JC, Van Keer J, Weiss BM, et al. Proteasome inhibitor associated thrombotic microangiopathy. Am J Hematol. 2016;91(9):E348-52. doi:10.1002/ajh.24447.
26. Rocca C, De Francesco EM, Pasqua T, et al. Mitochondrial Determinants of Anti-Cancer Drug-Induced Cardiotoxicity. Biomedicines. 2022;10(3):520. doi:10.3390/biomedicines10030520.
27. 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.
28. Bonaca MP, Olenchick 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.
29. Lepik KV. Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Lymphomas. Clinical oncohematology. 2018;11(4):303-12. (In Russ.) Лепик К.В. Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии лимфом. Клиническая онкогематология. 2018;11(4):303-12. doi:10.21320/2500-2139-2018-11-4-303-312.
30. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. Cardiovasc Res. 2019;115(5):854-68. doi:10.1093/cvr/cvz026.
31. Lyadova MA, Lyadov VK. Immune-mediated adverse events in immune checkpoint inhibitors therapy: literature review. Journal of Modern Oncology. 2021;23(2):319-26. (In Russ.) Лядова М.А., Лядов В.К. Иммуноопосредованные нежелательные явления при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета: обзор литературы. Современная онкология. 2021;23(2):319-26. doi:10.26442/18151434.2021.2.200502.
32. Kushnareva EA, Moiseeva OM. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: a systematic case study. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):3910. (In Russ.) Кушнарева Е.А., Моисеева О.М. Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибиторами контрольных точек: систематический анализ клинических случаев. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):3910. doi:10.15829/1560-4071-2020-3910.
33. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. Lancet Oncol. 2018;19(12):1579-89. doi:10.1016/S1470-2045(18)30608-9.
34. Michel L, Rassaf T, Totzeck M. Cardiotoxicity from immune checkpoint inhibitors. Int J Cardiol Heart Vasc. 2019;25:100420. doi:10.1016/j.ijcha.2019.100420.
35. Plokhova EV, Sorokin AV, Staferov AV, et al. Methods of diagnosis in cardio-oncology. Journal of Clinical Practice. 2018;9(1):50-62. (In Russ.) Плохова Е.В., Сорокин А.В., Стаферов А.В. и др. Кардиоонкология, часть 2. Методы диагностики в кардиоонкологии. Клиническая практика. 2018;9(1):50-62. doi:10.17816/clinpract09150-62.
36. 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.

37. Saunderson CED, Plein S, Manisty CH. Role of cardiovascular magnetic resonance imaging in cardio-oncology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(4):383-96. doi:10.1093/ehjci/jeaa345.
38. Sohibnazarova VK, Saidova MA, Tereshenko SN. Application of new echocardiographic technologies of non-doppler myocardial images in 2d and 3d modes in patients with chronic heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Eurasian Heart J*. 2017;(2):42-7. (In Russ.) Сохибназарова В.Х., Саидова М.А., Терещенко С.Н. Применение новых эхокардиографических технологий недоплеровского изображения миокарда в двумерном и трехмерном режимах у больных ХСН с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Евразийский кардиологический журнал*. 2017;(2):42-7.
39. Saidova MA, Avalyan AA, Oshchepkova EV, et al. Comparative capabilities of the speckle-tracking echocardiography technologies in two-dimensional and three-dimensional modes in the detection of subclinical cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Therapeutic Archive*. 2020;92(12):142-7. Саидова М.А., Авалян А.А., Ощепкова Е.В. и др. Сравнительные возможности метода спекл-трекинг-эхокардиографии в двумерном и трехмерном режимах в выявлении субклинической кардиотоксичности у больных раком молочной железы. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):142-7. doi:10.26442/00403660.2020.12.200431.
40. Nikiforov VS, Nikishchenkova IV Modern Possibilities of Speckle Tracking Echocardiography in Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):248-55. (In Russ.) Никифоров В.С., Никищенко Ю.В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(2):248-55. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255.
41. Kirichenko YuYu, Ilgisonis IS, Ivanova TV, et al. Cardiovascular toxicity of antitumor therapy: effect on myocardial and vascular remodeling. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):2923. (In Russ.) Кириченко Ю.Ю., Ильгисонис И.С., Иванова Т.В. и др. Кардиоваскулотоксические проявления противоопухолевой терапии: влияние на ремоделирование миокарда и сосудистого русла. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):2923. doi:10.15829/1728-8800-2021-2923.
42. Naumova KV, Davydkin IL, Lomaia EG, et al. Change of concentration of biochemical markers of dysfunction of endothelium at intake of inhibitors of tyrosinekinase of I and II generations at patients with a chronic myeloid leukemia as risk factor of development of cardiovascular complications. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4S):4219. (In Russ.) Наумова К.В., Давыдкин И.Л., Ломая Е.Г. и др. Изменение концентрации биомаркеров дисфункции эндотелия при приеме ингибиторов тирозинкиназы I и II поколений у пациентов с хроническим миелолейкозом как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4S):4219. doi:10.15829/1560-4071-2020-4219.
43. Ananthan K, Lyon AR. The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13(3):431-50. doi:10.1007/s12265-020-10042-3.
44. Chazova IYe, Tyulyandin SA, Vitsenia MV, et al. Clinical Manual for Diagnosis, Prevention and Treatment of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Part II-V. Systemic Hypertension. 2017;14(4):6-19. (In Russ.) Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Вицень М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Части II-V. Системные гипертензии. 2017;14(4):6-19. doi:10.26442/2075-082X_14.4.6-19.
45. Teplyakov AT, Shilov SN, Popova AA, et al. The prognostic value of the NT-proBNP biomarkers and Fas ligand in assessing the risk of cardiotoxicity of anthracycline chemotherapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):127-33. (In Russ.) Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А., Березикова Е.Н. и др. Прогностическое значение биомаркеров предшественника мозгового натрийуретического пептида и растворимого Fas-лиганда в оценке риска кардиотоксичности антрациклиновой химиотерапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):127-33. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-127-133.
46. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, et al. Prospective Study of Cardiac Events During Proteasome Inhibitor Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2019;37(22):1946-55. doi:10.1200/JCO.19.00231.
47. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1945-60. doi:10.1002/ehj.1920.
48. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1966-83. doi:10.1002/ehj.2017.
49. Bykova AA, Dumikyan AS, Azizova OA, et al. Prognostic value of myeloperoxidase on patient with acute coronary syndrome. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2014;7(4):4-10. (In Russ.) Быкова А.А., Думикян А.Ш., Азизова О.А. и др. Прогностическое значение уровня и активности миелопероксидазы в плазме крови у больных с острым коронарным синдромом. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014;7(4):4-10.
50. Antyufeeva ON, Budanova DA, Ilgisonis IS, et al. Assessment of the Dynamics of Oxidative Stress Indicators and Early Markers of Myocardial Damage and Dysfunction in Patients With Aggressive Lymphoproliferative Diseases During of Anticancer Therapy. *Kardiologiya*. 2020;60(12):76-82. (In Russ.) Антюфеева О.Н., Буданова Д.А., Ильгисонис И.С. и др. Оценка динамики показателей окислительного стресса, ранних маркеров повреждения и дисфункции миокарда у больных лимфопролиферативными заболеваниями агрессивного типа на фоне противоопухолевой терапии. *Кардиология*. 2020;60(12):76-82. doi:10.18087/cardio.2020.12.n1394.
51. Plokhova EV, Doundoua DP. Cardiooncology. Basic Principles of Prevention and Treatment of Cardiotoxicity in Cancer Patients. *Journal of Clinical Practice*. 2019;10(1):32-42. (In Russ.) Плохова Е.В., Дундуа Д.П. Основные принципы профилактики и лечения кардиотоксичности на фоне химиотерапии у онкологических пациентов. *Клиническая практика*. 2019;10(1):31-41. doi:10.17816/clinpract10130-40.
52. Davydkin IL, Kuzmina TP, Zolotovskaya IA, et al. Myocardial contractility dysfunction in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving chemotherapy and their treatment with enalapril. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3480. (In Russ.) Давыдкин И.Л., Кузьмина Т.П., Золотовская И.А. и др. Особенности нарушения сократительной способности миокарда у больных хроническим лимфолейкозом в процессе

- химиотерапии и их коррекция аналаприлом. Российский кардиологический журнал. 2020;25(2):3480. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3480.
53. Gumerova KS, Sakhautdinova GM, Polyakova IM. Antitumour Drug Induced Cardiovascular Toxicity and Current Tumour Treatment Methods. *Creative surgery and oncology*. 2019; 9(4):285-92. (In Russ.) Гумерова К.С., Сахаутдинова Г.М., Полякова И.М. Кардиоваскулярная токсичность, индуцированная применением противоопухолевых препаратов, и современные методы лечения опухолевых новообразований. *Креативная хирургия и онкология*. 2019;9(4):285-92. doi:10.24060/2076-3093-2019-9-4-285-292.
54. Fedorets VN, Vershinina SF, Vologdina IV, et al. Past, Present and Development Possibility of Cardiooncology. *Medicine: theory and practice*. 2022;7(1):3-12. (In Russ.) Федорет В.Н., Вершинина С.Ф., Вологодина И.В. и др. Кардиоонкология: прошлое, настоящее и перспективы развития. *Медицина: теория и практика*. 2022;7(1):3-12. doi:10.56871/6211.2022.35.75.001.
55. Ibragimova AA, Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG. Ability to Prevent and Treat The Cardiovascular System Damages, Caused by the Use of Anti-Cancer Drugs. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2018;24(6):316-23. (In Russ.) Ибрагимова А.А., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Возможности профилактики и лечения поражений сердечно-сосудистой системы, вызванных применением противоопухолевых препаратов. *Российский медицинский журнал*. 2018;24(6):316-23. doi:10.18821/0869-2106-2018-24-6-316-323.
56. Madonna R, Barachini S, Moscato S, et al. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors prevent ponatinib-induced endothelial senescence and dysfunction: A potential rescue strategy. *Vascul Pharmacol*. 2021;142:106949. doi:10.1016/j.vph.2021.106949.
57. Ren C, Sun K, Zhang Y, et al. Sodium-Glucose CoTransporter-2 Inhibitor Empagliflozin Ameliorates Sunitinib-Induced Cardiac Dysfunction via Regulation of AMPK-mTOR Signaling Pathway-Mediated Autophagy. *Front Pharmacol*. 2021;12:664181. doi:10.3389/fphar.2021.664181.
58. Quagliariello V, De Laurentiis M, Rea D, et al. SGLT2 inhibitor dapagliflozin against anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity: the role of MYD88, NLRP3, Leukotrienes/ Interleukin 6 axis and mTORC1 /FoxO1/3a mediated apoptosis. *Eur Heart J*. 2020;41(2): ehaa946.3253. doi:10.1093/ehjci/ehaa946.3253.