

## Поиск предикторов кардиотоксических эффектов ингибиторов контрольных точек иммунитета: результаты проспективного исследования

Симакова М. А.<sup>1</sup>, Гаврилюк Н. Д.<sup>1</sup>, Кушнарева Е. А.<sup>1</sup>, Шугинова Т. Н.<sup>2</sup>, Моисеенко Ф. В.<sup>2</sup>, Урумова Е. Л.<sup>1</sup>, Карелкина Е. В.<sup>1</sup>, Панкова И. А.<sup>1</sup>, Баллюзек М. Ф.<sup>3,4</sup>, Моисеева О. М.<sup>1</sup>, Шляхто Е. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" Минздрава России. Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ГБУЗ "Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н. П. Напалкова". Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФГБУЗ "Санкт-Петербургская клиническая больница" Российской академии наук. Санкт-Петербург; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет". Санкт-Петербург, Россия

**Цель.** Оценить частоту сердечно-сосудистых осложнений терапии ингибиторами контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа и выявить их потенциальные предикторы.

**Материал и методы.** В исследование включены 82 пациента, получавших противоопухолевое лечение ИКТ иммунного ответа. Пациенты были обследованы до старта противоопухолевой терапии (точка 0), через 3 (точка 1) и 9 (точка 2) мес. после ее начала. Общая длительность наблюдения составила 12 мес. Во всех точках были оценены лабораторные показатели, включая тропонин I, N-концевой промозговой натрийуретический пептид, а также маркеры прогрессирования атеросклероза: окисленный липопротеин низкой плотности и белок теплового шока. Всем больным проведено эхокардиографическое исследование с оценкой параметров деформации миокарда левого желудочка (ЛЖ), ультразвуковое исследование сонных артерий и суточное мониторирование электрокардиограммы.

**Результаты.** Общая 12-мес. выживаемость пациентов составила 51% [40; 64], при этом не выявлено различий между пациентами с исходными сердечно-сосудистыми заболеваниями и без таковых: 46 vs 58% (p=0,405). Продемонстрировано клинически незначимое увеличение диаметра восходящей аорты (p=0,040), размеров (p=0,16) и объема (p=0,036) левого предсердия, конечного систолического объема (p=0,038) и снижение фракции выброса ЛЖ (p=0,022). За время наблюдения значимых изменений уровня кардиомаркеров отмечено не было. При этом, в качестве предикторов летальных исходов определены исходное повышение уровня тропонина I >3,5×10<sup>-3</sup> пг/мл (отношение шансов — odds ratio, OR: 2,6, 95% доверительный интервал: 1,3-5,4 p=0,001) и уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида >134,8 пг/мл (OR: 2,4, 95% доверительный интервал: 1,1-5,3, p=0,038). Выявлена высокая частота сердечно-сосудистых событий 18,3%

(n=15). Основными предикторами новых нетромбоэмболических сердечно-сосудистых событий были индекс массы тела <20,5 кг/м<sup>2</sup> (отношение рисков — hazard ratio, HR: 4,2 [1,1; 17,2], p=0,041) и эхокардиографический индекс производительности миокарда ЛЖ >0,5 (HR: 10,7 [1,3; 86,5], p=0,026).

**Заключение.** Показана высокая частота сердечно-сосудистых осложнений ИКТ-терапии вне зависимости от исходного наличия у больных кардиальной патологии. Получены данные в пользу целесообразности использования эхокардиографического индекса производительности миокарда ЛЖ и значений индекса массы тела пациентов в базовой стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений ИКТ.

**Ключевые слова:** ингибиторы контрольных точек, кардиотоксичность, кардиоонкология, миокардит.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 08/07-2025

Рецензия получена 27/08-2025

Принята к публикации 11/09-2025



**Для цитирования:** Симакова М. А., Гаврилюк Н. Д., Кушнарева Е. А., Шугинова Т. Н., Моисеенко Ф. В., Урумова Е. Л., Карелкина Е. В., Панкова И. А., Баллюзек М. Ф., Моисеева О. М., Шляхто Е. В. Поиск предикторов кардиотоксических эффектов ингибиторов контрольных точек иммунитета: результаты проспективного исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(1):4500. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4500. EDN: NMHAAO

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: maria.simakova@gmail.com

[Симакова М. А. — к.м.н., зав. НИО кардиоонкологии и постинфекционной соматической патологии НЦМУ "Центр персонализированной медицины", ORCID: 0000-0001-9478-1941, Гаврилюк Н. Д. — к.м.н., с.н.с. НИО кардиоонкологии и постинфекционной соматической патологии НЦМУ "Центр персонализированной медицины", ORCID: 0000-0001-8084-3072, Кушнарева Е. А. — к.м.н., м.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-8723-2765, Шугинова Т. Н. — зав. отделением функциональной диагностики и общей терапии, ORCID: 0000-0003-4428-8045, Моисеенко Ф. В. — д.м.н., зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ORCID: 0000-0003-2544-9042, Урумова Е. Л. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-5881-8177, Карелкина Е. В. — н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-3655-9709, Панкова И. А. — врач функциональной диагностики, ORCID: нет, Баллюзек М. Ф. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии медицинского факультета, ORCID: 0000-0003-3223-0241, Моисеева О. М. — д.м.н., профессор, зав. научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980].

**Адреса организаций авторов:** ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, 197341, Россия; ГБУЗ "Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н. П. Напалкова", ул. Ленинградская, д. 68А, Санкт-Петербург, пос. Песочный, 197758, Россия; ФГБУЗ "Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук", пр. Тореза, д. 72, Санкт-Петербург, 194017, Россия; ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Университетская набережная, д. 7-9, Санкт-Петербург, 199034, Россия.  
**Addresses of the authors' institutions:** Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, 197341, Russia; N. P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Healthcare (Oncology), Leningradskaya str., 68A, Saint Petersburg, 197758, Russia; Saint Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Toroz Ave., 72, Saint Petersburg, 194017, Russia; Saint Petersburg State University, Universitetskaya naberezhnaya, 7-9, Saint Petersburg, 199034, Russia.

## Search for cardiotoxicity predictors of immune checkpoint inhibitors: results of a prospective study

Simakova M. A.<sup>1</sup>, Gavrilyuk N. D.<sup>1</sup>, Kushnareva E. A.<sup>1</sup>, Shuginova T. N.<sup>2</sup>, Moiseenko F. V.<sup>2</sup>, Urumova E. L.<sup>1</sup>, Karelkina E. V.<sup>1</sup>, Pankova I. A.<sup>1</sup>, Balluzek M. F.<sup>3,4</sup>, Moiseeva O. M.<sup>1</sup>, Shlyakhto E. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center. Saint Petersburg; <sup>2</sup>N. P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Healthcare (Oncology). Saint Petersburg; <sup>3</sup>Saint Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences. Saint Petersburg;

<sup>4</sup>Saint Petersburg State University. Saint Petersburg, Russia

**Aim.** To assess the incidence of cardiovascular complications associated with immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy and identify potential predictors.

**Material and methods.** The study included 82 patients receiving anti-cancer treatment with ICIs. Patients were examined before initiation of anticancer therapy (point 0), and at 3 (point 1), and 9 (point 2) months after initiation. The total follow-up period was 12 months. Laboratory parameters, including troponin I, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, and markers of atherosclerosis progression (oxidized low-density lipoprotein and heat shock protein), were assessed at all points. All patients underwent echocardiography to assess left ventricular (LV) myocardial strain parameters, carotid ultrasound, and 24-hour electrocardiogram monitoring.

**Results.** Overall 12-month survival was 51% [40; 64], with no differences between patients with and without underlying cardiovascular disease (46% vs 58%;  $p=0,405$ ). Clinically insignificant increases in ascending aorta diameter ( $p=0,040$ ), left atrial size ( $p=0,16$ ), left atrial volume ( $p=0,036$ ), and end-systolic volume ( $p=0,038$ ) were observed, as well as a decrease in LV ejection fraction ( $p=0,022$ ). No significant changes in cardiac marker levels were observed during the follow-up period. Moreover, the following were identified as predictors of fatal outcomes: initial increase in troponin I level  $>3,5 \times 10^{-3}$  pg/ml (odds ratio, OR: 2,6, 95% confidence interval: 1,3-5,4,  $p=0,001$ ) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide  $>134,8$  pg/ml (OR: 2,4, 95% confidence interval: 1,1-5,3,  $p=0,038$ ). A high frequency of cardiovascular events of 18,3% ( $n=15$ ) was revealed. The main predictors of new non-thromboembolic cardiovascular events were a body mass index  $<20,5$  kg/m<sup>2</sup> (hazard ratio (HR): 4,2 [1,1; 17,2],  $p=0,041$ ) and an echocardiographic LV myocardial performance index  $>0,5$  (HR: 10,7 [1,3; 86,5],  $p=0,026$ ).

**Conclusion.** A high incidence of cardiovascular complications with ICI therapy was demonstrated, regardless of underlying cardiac

pathology in patients. Data support the use of the echocardiographic LV myocardial performance index and body mass index in the basic risk stratification of cardiovascular complications with ICI.

**Keywords:** checkpoint inhibitors, cardiotoxicity, cardio-oncology, myocarditis.

**Relationships and Activities:** none.

Simakova M. A. \* ORCID: 0000-0001-9478-1941, Gavrilyuk N. D. ORCID: 0000-0001-8084-3072, Kushnareva E. A. ORCID: 0000-0002-8723-2765, Shuginova T. N. ORCID: 0000-0003-4428-8045, Moiseenko F. V. ORCID: 0000-0003-2544-9042, Urumova E. L. ORCID: 0000-0002-5881-8177, Karelkina E. V. ORCID: 0000-0002-3655-9709, Pankova I. A. ORCID: none, Balluzek M. F. ORCID: 0000-0003-3223-0241, Moiseeva O. M. ORCID: 0000-0002-7817-3847, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

\*Corresponding author:  
maria.simakova@gmail.com

**Received:** 08/07-2025

**Revision Received:** 27/08-2025

**Accepted:** 11/09-2025

**For citation:** Simakova M. A., Gavrilyuk N. D., Kushnareva E. A., Shuginova T. N., Moiseenko F. V., Urumova E. L., Karelkina E. V., Pankova I. A., Balluzek M. F., Moiseeva O. M., Shlyakhto E. V. Search for cardiotoxicity predictors of immune checkpoint inhibitors: results of a prospective study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(1):4500. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4500. EDN: NMHAAO

ИКТ — ингибиторы контрольных точек, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, СМЭКГ — суточное мониторирование ЭКГ, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ЭхоКГ — эхокардиография, GLS — глобальная продольная деформация левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, hsTnI — тропонин I, определенный высокочувствительным методом, HSP60 — heat shock protein (белок теплового шока), LOX1 — лектин-подобный рецептор 1 окисленных липопротеинов низкой плотности, PD-1 — белок, программирующий клеточную гибель, PD-L1 — лиганд белка, программирующего клеточную гибель, CTLA-4 — цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4, индекс Tei — эхокардиографический индекс производительности миокарда, HR — hazard ratio (отношение рисков), OR — odds ratio (отношение шансов).

## Введение

По мере улучшения показателей выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями растет необходимость профилактики и своевременной коррекции осложнений применения противоопухолевой терапии. Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов определяется как электрофизиологическая дисфункция и/или повреждение миокарда и сосудистой стенки, которые клинически могут проявляться возникновением нарушений ритма, тромбоемболическими осложнениями, повышением артериального давления и прогрессированием атеросклероза. Риск кардиотоксичности экспоненциально увеличивается у пожилых людей из-за эндогенных физиологических

и клеточных изменений, включающих эндотелиальную и митохондриальную дисфункцию, предшествующую структурную патологию сердца, старение иммунной системы и развитие хронического низкоинтенсивного воспаления.

Антитела, блокирующие иммунные контрольные точки: цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4 (CTLA-4), белок, программирующий клеточную гибель (PD-1) и его лиганд (PD-L1), известные как ингибиторы контрольных точек (ИКТ), в последние десятилетия произвели революцию в лечении ряда онкологических заболеваний [1]. Долгое время ИКТ рассматривались как терапия с более благоприятным по сравнению со стандартной химиотерапией профилем безопас-

**Ключевые моменты**

**Что известно о предмете исследования?**

- По мере улучшения показателей выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями растет необходимость профилактики и своевременной коррекции осложнений применения противоопухолевой терапии.
- В связи с неуклонным ростом использования ингибиторов контрольных точек (ИКТ) приобретает актуальность изучения распространенности и механизмов развития иммуно-опосредованных осложнений для разработки прогностических моделей с целью первичной профилактики.

**Что добавляют результаты исследования?**

- В рамках настоящего исследования продемонстрирована высокая частота сердечно-сосудистых осложнений на фоне ИКТ-терапии, что подчеркивает важность кардиомониторинга в данной группе больных, ведущая роль в котором отводится эхокардиографическому исследованию.
- Получены данные в пользу целесообразности использования эхокардиографического индекса производительности миокарда (Tei) левого желудочка и значений индекса массы тела пациента в базовой стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений, что требует дальнейшей валидации.

**Key messages**

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

- As survival rates for cancer patients improve, the need for prevention and timely treatment of complications associated with anticancer therapy increases.
- Due to the steady increase in the use of immune checkpoint inhibitors (IPIs), studying the prevalence and mechanisms of immune-mediated complications is becoming increasingly important for the development of primary prevention models.

**What might this study add?**

- This study demonstrated a high incidence of cardiovascular complications associated with IPI therapy, emphasizing the importance of cardiac monitoring in this group of patients, with echocardiography playing a key role.
- Data supports the use of the echocardiographic left ventricular myocardial performance index and body mass index in the basic risk stratification of cardiovascular complications, which requires further validation.

ности. Однако ситуация изменилась в 2016г, когда впервые были зарегистрированы случаи фульминантного миокардита, ассоциированного с ИКТ-терапией. Впоследствии частота таких случаев с каждым годом неуклонно росла [2, 3]. В ряде работ, в т.ч. отечественных, продемонстрирована сопоставимая с химиотерапевтическими препаратами с известным механизмом и частотой сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (антрациклины и анти-HER2 терапия) кардиотоксичность ИКТ-терапии [4]. Со временем стало очевидно, спектр ССО, влияющих как на продолжительность жизни, так и на ее качество, значимо шире и включает в себя сердечную недостаточность, инсульты, инфаркт миокарда, мерцательную аритмию, венозные тромбоэмболические осложнения [4, 5], а также прогрессирование атеросклероза [6].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии для ингибиторов ИКТ в отличие от ряда других потенциально кардиотоксичных препаратов не представлено индивидуальной шкалы оценки риска развития ССО [7]. На сегодняшний день стратификация риска при

применении этого класса противоопухолевых лекарственных препаратов осуществляется, исходя из наличия в анамнезе клинически значимой сердечно-сосудистой патологии, потребности в проведении двойной терапии ИКТ или комбинации ингибиторов ИКТ с другой кардиотоксичной терапией, а также на основе наличия ИКТ-ассоциированных сосудистых событий некардиального генеза, предшествующих кардиотоксическим эффектам. Данные факторы риска (ФР) выделены путем анализа результатов ретроспективных и обсервационных исследований, которые были сфокусированы в основном на поиске ФР развития ИКТ-ассоциированных миокардитов. Как показали результаты дальнейших исследований, ССО ИКТ-терапии встречаются намного чаще и в более широком спектре, включая субклинические формы [8, 9].

Хотя в последние годы появились небольшие краткосрочные проспективные наблюдательные исследования с ограниченным объемом лабораторных и инструментальных методов оценки ИКТ-ассоциированной кардиотоксичности [10, 11], истинная распространенность ССО в реальной клинической

практике, а также механизмы ее возникновения по-прежнему остаются малоизученными.

В связи с этим актуальным представляется проведение проспективного исследования, цель которого — выявление основных предикторов ИКТ-ассоциированных ССО.

## Материал и методы

В проспективное наблюдательное двухцентровое исследование включены 82 пациента, получавших терапию ИКТ с 2021 по 2023гг в ГБУЗ "Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н. П. Напалкова", ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, ФГБУЗ Санкт-Петербургская больница РАН. Критериями включения в исследование были возраст >18 лет, наличие показаний для назначения монотерапии или комбинации нескольких ИКТ. Критерии не включения: терапия ИКТ в комбинации с химио- или таргетной терапией. В качестве первичной конечной точки исследования выступала частота новых сердечно-сосудистых событий, в качестве вторичной конечной точки — смерть по любой причине.

Пациенты, включенные в проспективное исследование, обследованы на базе ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" до старта противоопухолевой терапии (точка 1), через 3 (точка 2) и 9 (точка 3) мес. после ее начала. В точке 12 мес. выполнялся обзвон пациентов и их родственников с целью оценки выживаемости, фиксировался факт смерти и уточнялась причина. Дополнительно были проанализированы данные медицинской информационной системы ГБУЗ "Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н. П. Напалкова" с целью подтверждения/исключения факта смерти и уточнения ее причины. Обязательный объем обследования регламентирован дизайном данного исследования и включал в себя: оценку лабораторных показателей: С-реактивный белок (СРБ), тропонин I, определенный высокочувствительным методом (hsTnI), N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), клинический анализ крови, креатинин, аланинаминотрансфераза, аспартатамино-трансфераза, липидограмма и тиреотропный гормон крови, эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с оценкой параметров продольной деформации миокарда желудочков сердца, ультразвуковое исследование сонных артерий. При появлении клиники сердечной недостаточности в сочетании с ЭхоКГ-критериями кардиотоксичности и подъемом уровня кардиомаркеров (TnI, NT-proBNP) и/или появлении клинически значимых нарушений ритма сердца пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография сердца для верификации диагноза миокардит. Определение уровня СРБ осуществлялось на автоматическом биохимическом анализаторе "CobasIntegra 400+" турбидиметрическим методом (C-Reactive Proteine Latex, Roche). Оценка сывороточной концентрации NT-proBNP выполнялось электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Elecsys (Roche Diagnostic). Оценка уровня hsTnI выполнялась при помощи тест-систем Abbott ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I на автоматическом анализаторе Abbott Architect i2000.

Серии ЭхоКГ-исследований выполнялись одним врачом-исследователем на аппарате Vivid 7 (General Electric, США) по стандартному ЭхоКГ-протоколу согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации с включением оценки глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS), специфичной для оценки сократительной способности левого желудочка у онкологических пациентов согласно совместным рекомендациям Британского эхокардиографического общества и Британского общества кардиоонкологии [12, 13]. Для оценки индекса производительности (индекс Tei) миокарда левого (ЛЖ) и правого желудочков (ПЖ) выполнялось измерение времени изоволюмического сокращения, изоволюмического расслабления и интервалов времени выброса по одному и тому же сердечному циклу с применением импульсно-волнового спектрального доплера. Индекс Tei для ПЖ рассчитывался как отношение суммы времени изоволюмического сокращения и расслабления к времени изгнания, равному интервалу от начала до окончания сигнала кровотока через клапан легочной артерии. Индекс Tei для ЛЖ рассчитывался по аналогичной формуле с использованием времени закрытия митрального клапана.

Критериями кардиотоксичности, согласно рекомендациям по кардиоонкологии Европейского общества кардиологов от 2022г, считали снижение в динамике фракции выброса (ФВ) ЛЖ <40%; снижение ФВ ЛЖ до 40-49% в сочетании со снижением ФВ ЛЖ более чем на 10 процентных пунктов или со снижением GLS >15% от исходного или с подъемом уровня кардиомаркеров повреждения миокарда [7].

Ультразвуковое исследование сонных артерий проводилось на аппарате высокого разрешения Vivid 7 (General Electric, США) с использованием линейного датчика (7 МГц). Измерение комплекса интима-медиа выполнялось на расстоянии 1 см от бифуркации общей сонной артерии в бассейне правой и левой общей сонной артерии. Толщину комплекса интима-медиа определяли как расстояние между первой и второй эхогенными линиями артерии. При наличии атеросклеротического поражения учитывался участок максимального стенозирования в бассейне правой и левой сонных артерий, доступный для визуализации. Процент стенозирования рассчитывался относительно просвета сонной артерии дистальнее места стеноза по методу NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial).

12-канальное суточное мониторирование электрокардиограммы (СМЭКГ) выполнялось на системе "Кардиотехника" (ИНКАРТ, Санкт-Петербург).

Для оценки общего состояния пациентов использовалась шкала ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), для оценки ответа на проведенное онкологическое лечение использовались критерии RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (выписка № 12-20 от 21 декабря 2020г). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России (протокол № 12032020 от 16 марта 2020г). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программного обеспечения StatPlus 8.0.3. Количественные показатели при объеме выборки <50 оценивались на нормальность распределения при помощи критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении количественных показателей описание выполнялось с помощью средних арифметических значений (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае распределения количественных показателей, отличного от нормального, описание выполнялось с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25-Q75). Для сравнения количественных переменных, имеющих нормальное распределение, при условии равенства дисперсий применялся t-критерий Стьюдента. Сравнение количественных переменных с распределением, отличным от нормального, выполнялось с применением U-критерия Манна-Уитни. При сравнении нормально распределенных количественных переменных, для двух попарно связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента. Для сравнения количественных переменных с распределением, отличным от нормального, для двух попарно связанных выборок, был использован критерий Уилкоксона. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и их процентных долей в общей выборке. Сравнение бинарных переменных для двух связанных совокупностей проводилось при помощи теста МакНемара. Функция выживаемости пациентов оценивалась с использованием метода Каплана-Майера. Для прогнозной модели, характеризующей зависимость количественных переменных от различных факторов, был использован метод регрессии Кокса. Статистически значимыми результаты анализа считались при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Исходная клиническая характеристика группы

Средний возраст пациентов на момент включения составил  $66,1 \pm 10,7$  лет. Клинические, лабораторные и ЭхоКГ-параметры пациентов до старта противоопухолевой терапии представлены в таблице 1. Большинство пациентов (57%,  $n=47$ ) до старта противоопухолевой терапии имели сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), среди которых наиболее часто встречались: артериальная гипертензия (68%), дислипидемии (51%), атеросклероз сонных артерий (45%), хроническая сердечная недостаточность (26%), ишемическая болезнь сердца (20%). Большая часть пациентов (55%) на момент включения в исследование имели длительный стаж курения, у 25% отмечалось ожирение, 7% пациентов имели подтвержденный диагноз сахарного диабета 2 типа или нарушения толерантности к глюкозе.

В связи с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) 57% пациентов получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, 49% —  $\beta$ -адреноблокаторы, 31% — статины, 29% — диуретическую терапию, 15% — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, 28% — антитромботическую терапию.

В исследование включены пациенты, имеющие следующие локализации первичного опухолевого очага: легкие — 31%, кожа — 25%, мочевыделительная система — 19%, желудочно-кишечный тракт — 9%, женская репродуктивная система — 5,5%, голова и шея — 5,5%, иные локализации, включая метастатические опухоли без выявленного первичного очага, — 5%. Большая часть больных на момент включения в исследование имели IV стадию онкологического заболевания — 43%, III стадию — 33%, II стадию — 17%, I стадию — 7%. При этом исходно общий статус по шкале ECOG пациентов составлял 0-1 балла — у 84% пациентов, 2 балла — у 10% и 3 балла — у 6% пациентов. Следует отметить, что почти в половине случаев ИКТ терапия была терапией второй линии (43%,  $n=35$ ). Среди химиотерапевтических препаратов, применяемых в качестве первой линии терапии, следует выделить антрациклиновые антибиотики (6%), препараты платины (43%), анти-VEGF-терапия (20%), фторпиримидины (26%), таксаны (14%), ингибиторы тирозинкиназы (6%), ингибиторы ароматаз (3%), которые также обладают доказанным кардиотоксическим действием. Среди включенных в исследование пациентов в 61% случаев проводилась терапия анти-PD-1 препаратами, терапию анти-PD-L1 получало 19% пациентов, комбинированную терапию анти-PD-1 и анти-CTLA4 — 19% больных и 1% пациентов получал монотерапию анти-CTLA4 ингибитором. Комбинированную с химиотерапевтическими препаратами терапию получали 14 (17%) пациентов: препараты платины (72%), таксаны (50%) и анти-VEGF препараты (36%). Лучевая терапия на область средостения в анамнезе была только у одного больного. Полный ответ на онкологическое лечение был достигнут у 2 пациентов (3,2%), частичный ответ — у 6 (10%), стабилизация заболевания — у 18 (29%), прогрессирование заболевания — у 37 (59%), у 19 (23%) пациентов по разным причинам не был выполнен контроль лекарственной терапии онкологического заболевания.

### Анализ динамики клинико-инструментальных данных, частоты развития ССО и годичной выживаемости

По результатам первичного кардиологического обследования двум пациентам не начата ИКТ-терапия с последующим пересмотром схемы противоопухолевого лечения в связи с выявленной тяжелой клапанной патологией. За год наблюдения из исследования выбыло 59 пациентов. Медиана времени выбытия пациентов из исследования составила 5,0 [3,0; 12,0] мес. К моменту второй точки наблюдения (3 мес.) из исследования выбыло 34 пациента по следующим причинам: смерть ( $n=19$ ) по причине прогрессирования основного заболевания ( $n=16$ ), острой сердечной недостаточности ( $n=1$ ), тромбоэмболии легочной артерии ( $n=1$ ),

Таблица 1

## Клиническая характеристика пациентов на момент включения в исследование в зависимости от наличия исходных ССЗ и ФР

Показатель	Общая группа (n=82)	Пациенты с ССЗ (n=50)	Пациенты без ССЗ (n=32)	p*
Возраст, лет, М±SD	66,1±10,7	69,8±10,6	60,1±7,9	<0,001*
Мужской пол, n (%)	32 (53,3)	16 (47,1)	16 (61,5)	0,265
Курение, n (%)	43 (55)	25 (50)	18 (56,3)	0,109
Ожирение, n (%)	20 (25)	13 (26)	7 (21,9)	0,074
Лабораторные данные, Ме [Q25; Q75]				
Креатинин, мкмоль/л	96,3 [79,3; 113,3]	96,3 [79,3; 113,3]	82,8 [76,2; 89,4]	0,093
АЛТ, Ед/л	17,5 [14,0; 29,5]	30,4 [9,1; 51,7]	22,1 [15,4; 28,9]	0,449
АСТ, Ед/л	22,0 [16,5; 28,0]	28,7 [14,9; 42,5]	26,4 [17,3; 35,5]	0,777
СРБ, мг/л	31,9 [21,9; 55,9]	38,9 [21,9; 55,9]	21,4 [7,2; 35,6]	0,145
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [5,1; 6,2]	5,6 [5,1; 6,2]	5,5 [4,9; 6,0]	0,686
ХС, ммоль/л	4,2 [4,4; 5,5]	4,9 [4,4; 5,5]	5,2 [4,7; 5,7]	0,587
ХС ЛНП, ммоль/л	2,6 [2,5; 3,4]	2,9 [2,5; 3,4]	3,1 [2,7; 3,5]	0,712
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,4]	1,2 [1,1; 1,4]	1,3 [1,1; 1,4]	0,719
ТГ, ммоль/л	1,3 [1,2; 1,7]	1,5 [1,2; 1,7]	1,7 [1,1; 2,3]	0,427
hsTnI, пг/мл	0,007 [0,003; 0,018]	0,010 [0,003; 0,018]	0,005 [0,002; 0,007]	0,098
NT-proBNP, пг/мл	521 [401; 1138]	770 [401; 1138]	288 [75; 501]	0,025*
ТТГ, мкМЕ/мл	1,1 [0,6; 4,3]	2,4 [0,6; 4,3]	2,2 [1,1; 3,3]	0,817
ЭхоКГ данные, Ме [Q25; Q75]				
Аорта синусы, мм	35,0 [33,0; 37,0]	34,4 [33,2; 35,6]	34,9 [33,5; 36,3]	0,562
Восходящая аорта, мм	33,0 [31,0; 37,0]	34,3 [32,9; 35,8]	32,8 [31,4; 34,2]	0,130
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	33,0 [27,3; 42,3]	40,6 [35,0; 46,1]	29,7 [25,6; 33,8]	0,002*
Ve/Va	0,8 [0,7; 1,3]	0,9 [0,8; 1,0]	1,0 [0,9; 1,1]	0,411
Tdec, msec	204,5 [148,2; 246,0]	213,7 [186,9; 240,4]	194,2 [174,9; 213,4]	0,231
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	90,0 [79,1; 107,3]	98,5 [91,3; 105,7]	89,3 [82,1; 96,6]	0,073
КДР, мм	48,0 [45,0; 51,0]	48,4 [46,6; 50,2]	48,1 [46,3; 50,0]	0,856
КДО, мл	105,0 [89,0; 119,2]	103,4 [96,3; 110,5]	110,6 [101,7; 119,5]	0,201
КСО, мл	40,0 [31,0; 47,0]	39,7 [35,6; 43,9]	43,8 [39,4; 48,3]	0,180
ФВ ЛЖ, %	63,0 [58,0; 66,0]	61,4 [59,4; 63,4]	62,2 [60,3; 64,0]	0,588
GLS ЛЖ, %	-18,5 [-20,1; -15,0]	-17,4 [-18,6; -16,2]	-18,5 [-19,7; -17,3]	0,194
Индекс Tei ЛЖ	0,5 [0,4; 0,6]	0,5 [0,46; 0,55]	0,5 [0,44; 0,59]	0,716
АК V макс, м/с	1,3 [1,2; 1,5]	1,5 [1,3; 1,6]	1,3 [1,2; 1,4]	0,011*
Диаметр ЛА, мм	21,0 [20,0; 23,0]	22,7 [21,6; 23,8]	20,9 [20,3; 21,6]	0,009*
pCДЛА, мм рт.ст.	30,0 [25,0; 32,8]	33,7 [29,6; 37,9]	27,9 [25,9; 29,9]	0,013*
TAVs, мм/сек	13,0 [11,8; 14,0]	12,5 [11,8; 13,2]	12,9 [12,3; 3,6]	0,385
ФАС, %	43,0 [39,5; 49,5]	42,3 [38,0; 46,5]	45,8 [42,1; 49,5]	0,194
GLS ПЖ, %	-21,0 [-25,0; -19,0]	-20,3 [-22,3; -18,3]	-23,3 [-25,9; -20,8]	0,061
Индекс Tei ПЖ	0,5 [0,4; 0,6]	0,5 [0,46; 0,61]	0,5 [0,45; 0,57]	0,643

Примечание: \* — значения p представлены для сравнения групп в зависимости от наличия исходных сердечно-сосудистых заболеваний, АК V макс — максимальная скорость потока на аортальном клапане, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЗС — задняя стенка, ИММ — индекс массы миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, ЛА — легочная артерия, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛП — левое предсердие, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], МЖП — межжелудочковая перегородка, ММ — масса миокарда, ОТС — относительная толщина стенок, ПЖ — правый желудочек, pCДЛА — расчетное систолическое давление легочной артерии, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ТТГ — тиреотропный гормон, ФВ — фракция выброса, ХС — холестерин, ЭхоКГ — эхокардиография, ФАС — фракционное изменение площади, GLS — глобальная продольная деформация, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана, TAVs — скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, Tdec — время замедления раннего трансмитрального потока, Tei — индекс производительности, hsTnI — тропонин I, определенный высокочувствительным методом, Ve/Va — отношение пиков диастолических скоростей митрального клапана.

аутоиммунного колита (n=1). По немедицинским причинам (большая часть региональных больных без возможности полноценного обследования на местах) из исследования выбыли 15 пациентов. С 3-го по 12-й мес. наблюдения из исследования выбыли 25 пациентов, из них по причине смерти —

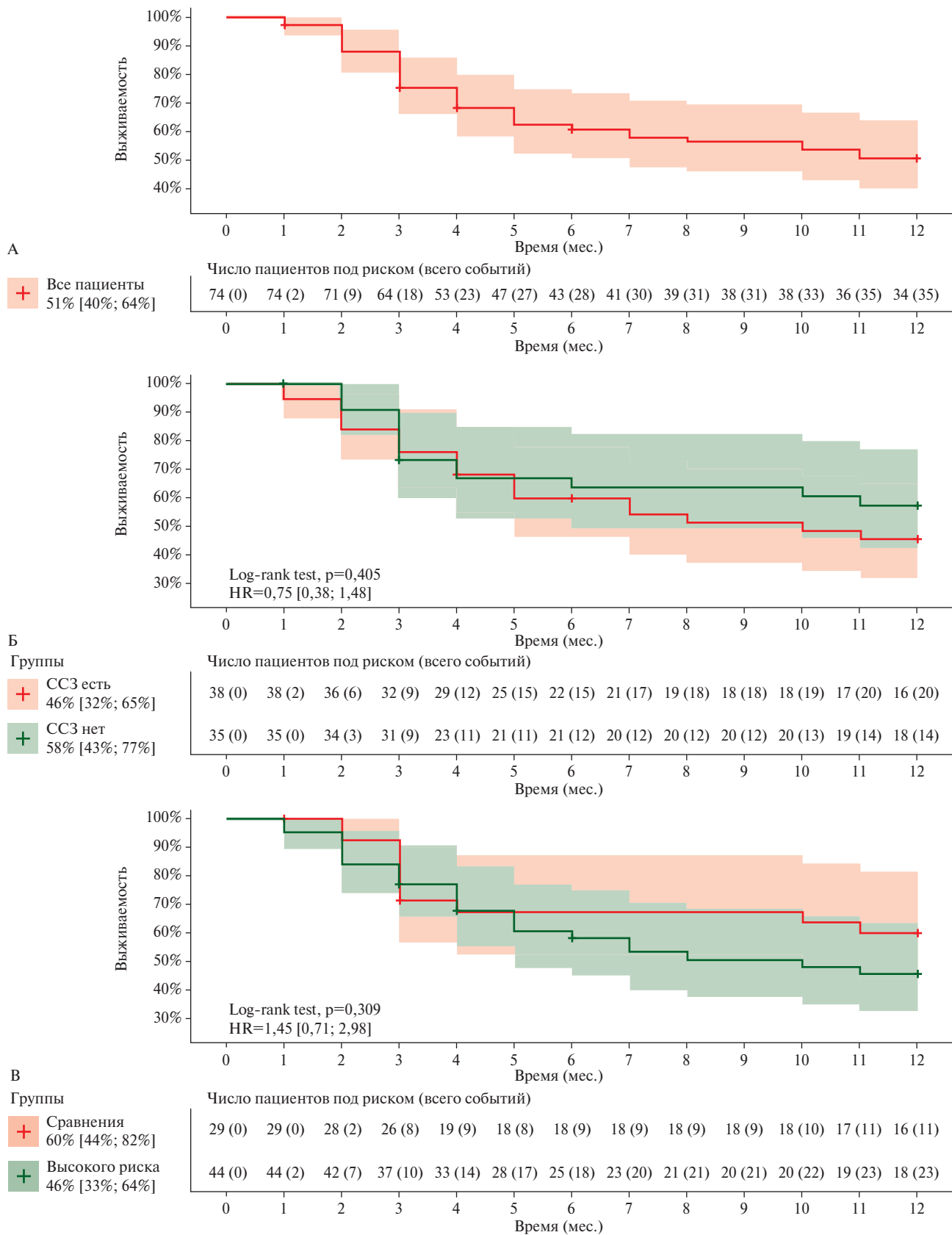


Рис. 1 12-месячная выживаемость пациентов проспективной группы исследования: А — общая выживаемость; Б — выживаемость в группах в зависимости от наличия сердечно-сосудистой патологии исходно; В — выживаемость в группах в зависимости от категории риска исходно, согласно совместным кардиоонкологическим рекомендациям Европейского общества кардиологов 2022г [7].

Примечание: CC3 — сердечно-сосудистые заболевания, HR — hazards ratio (отношение рисков).

Таблица 2

Динамика лабораторных данных пациентов проспективной группы исследования

Показатель, Ме [Q25; Q75]	Исходно (n=82)	Точка 2 (месяц 3) (n=46)	Точка 2 (месяц 9) (n=21)	p*
Креатинин, мкмоль/л	80 [68,95; 94,6]	74,4 [70,6; 100,9]	—	0,353
Креатинин, мкмоль/л	78,4 [67,15; 93,1]	—	86,2 [73,5; 114,3]	0,015*
СРБ, мг/л	4,65 [1,98; 11,53]	4,55 [2,1; 10,56]	—	0,545
СРБ, мг/л	8,8 [2,67; 56,55]	—	8,68 [2,98; 18,82]	0,090
Глюкоза, ммоль/л	5,45 [4,84; 5,94]	5,455 [5,3; 5,84]	—	0,594
Глюкоза, ммоль/л	5,23 [4,3; 5,4]	—	5,5 [5,4; 5,5]	0,312
Общий ХС, ммоль/л	4,67 [4,2; 5,23]	4,905 [4,37; 5,47]	—	0,648
Общий ХС, ммоль/л	4,1 [3,8; 4,33]	—	3,785 [3,54; 4,11]	0,250
ХС ЛНП, ммоль/л	2,77 [2,58; 3,04]	2,95 [2,39; 3,58]	—	0,127
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5 [2,26; 2,65]	—	2,145 [2,03; 2,29]	0,125
ХС ЛВП, ммоль/л	1,32 [0,96; 1,42]	1,26 [0,99; 1,46]	—	0,828
ХС ЛВП, ммоль/л	0,96 [0,88; 1,16]	—	1 [0,81; 1,35]	0,375
ТГ, ммоль/л	1,12 [0,85; 1,6]	1,2 [0,79; 1,4]	—	0,316
ТГ, ммоль/л	1,35 [1,11; 1,7]	—	1 [0,89; 1,24]	0,625
hsTnI, пг/мл	0,0030 [0; 0,01]	0,0035 [0; 0,01]	—	0,650
hsTnI, пг/мл	0,0030 [0; 0]	—	0,0035 [0; 0,01]	0,220
NTproBNP, пг/мл	348,9 [65,8; 632,1]	235,4 [136,6; 334,3]	—	0,402
NTproBNP, пг/мл	184,9 [73,88; 300,85]	—	253,8 [126,7; 280,9]	0,426
ТТГ, мкМЕ/мл	2,025 [0,94; 2,55]	1,585 [0,51; 2,96]	—	0,796
ТТГ, мкМЕ/мл	2,2 [0,88; 9]	—	3,1 [1,03; 4,06]	0,812

Примечание: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ТТГ — тиреотропный гормон, ХС — холестерин, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

19 пациентов (прогрессирование основного заболевания — 16 пациентов, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST — 1 пациент, пневмония — 1 пациент, прогрессирование хронической сердечной недостаточности — 1 пациент); по немедицинским причинам — 6 больных. Таким образом, во второй точке (3 мес.) обследовано 46 пациентов, в третьей точке (9 мес.) — 21 пациент. Общая 12-мес. выживаемость пациентов составила 51% [40; 64] (рисунок 1 А). Не выявлено значимых различий выживаемости между пациентами с исходными ССЗ и без таковых: 46 vs 58% ( $p=0,405$ ) (рисунок 1 Б). При разделении пациентов на группы высокого и низкого риска развития ССО, согласно совместным кардиоонкологическим рекомендациям Европейского общества кардиологов и Международного общества кардионкологов, значимых различий в отношении выживаемости также получено не было (рисунок 1 В).

Динамика лабораторных и ЭхоКГ-показателей пациентов отражена в таблицах 2 и 3. Значимых изменений уровня кардиомаркеров отмечено не было. Среди пациентов, умерших от любых причин, в т.ч. больших сердечно-сосудистых событий, исходный уровень СРБ был значимо выше, чем в группе пациентов, оставшихся под наблюдением: 42,08 [6,31; 65,03] vs 5,16 [2,05; 19,55] г/л ( $p=0,030$ ).

К 9 мес. наблюдения по данным ЭхоКГ выявлено увеличение диаметра восходящей аорты

( $p=0,040$ ), размеров ( $p=0,16$ ) и объема ( $p=0,036$ ) левого предсердия, конечного систолического объема ( $p=0,038$ ) и снижение ФВ ЛЖ ( $p=0,022$ ). Также к 3 мес. отмечена тенденция к увеличению индекса Tei ЛЖ ( $p=0,067$ ).

В ходе настоящего исследования проведено СМЭКГ в точке 1 ( $n=62$ ) и в динамике через 3 мес. ( $n=34$ ). Исходно у 94% пациентов ( $n=58$ ) был зарегистрирован синусовый ритм со среднесуточной частотой сердечных сокращений  $74,8 \pm 8,9$  уд./мин. В 2 (6%) случаях зарегистрирована постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП). У 6 (9,7%) пациентов исходно зафиксирована неустойчивая желудочковая тахикардия со средней частотой желудочковых сокращений в пароксизме  $129$  уд./мин, в трех случаях пароксизмы носили полиморфный характер. У 4 пациентов имели место гемодинамически незначимые паузы продолжительностью от 2 до 3 сек. При динамическом контроле не зафиксировано значимого изменения эктопической активности, увеличения количества или продолжительности пауз, не выявлено новых случаев ФП. Однако у пациентов, доживших до точки 3-мес. контроля, отмечена тенденция к уменьшению максимальной длительности интервала QT:  $483 \pm 18$  vs  $472 \pm 16$  мсек,  $p=0,045$  и общего времени регистрации удлинненного QT:  $490 [275; 705]$  vs  $272 [94; 450]$  мин.

В ходе мониторинга состояния сосудистой стенки брахиоцефальных артерий за 9 мес. наблю-

Таблица 3

Динамика данных ЭхоКГ у пациентов проспективной группы исследования

Показатель, Ме [Q25; Q75]	Исходно (n=82)	Точка 2 (месяц 3) (n=46)	Точка 2 (месяц 9) (n=21)	p*
Аорта синусы, мм	34 [31,25; 37]	35 [32; 38]	—	0,290
Аорта синусы, мм	34,5 [31; 37]	—	34,5 [32; 37,25]	0,048*
Восходящая аорта, мм	32 [30; 36,75]	33 [31; 37]	—	0,219
Восходящая аорта, мм	32 [29; 34,5]	—	34 [31; 36]	0,040*
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	34,6 [26,0; 40,9]	35 [30,4; 40,3]	—	0,205
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	32,8 [22,7; 38,7]	—	37,1 [33,7; 40,1]	0,025*
Ve/Va	0,883 [0,73; 1,27]	0,849 [0,67; 1,17]	—	0,131
Ve/Va	0,87 [0,72; 1,27]	—	0,79 [0,68; 1,1]	0,570
Tдес, мсек	205,5 [165,1; 241,8]	223,2 [159,3; 257,3]	—	0,854
Tдес, мсек	229 [208; 258]	—	220 [153; 244]	0,057
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	89,56 [80,91; 107,5]	91,56 [84; 109]	—	0,159
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	85,4 [77,1; 93,2]	—	95,9 [85,1; 102,7]	0,041*
КДО, мл	104 [85; 120]	110 [93; 122]	—	0,310
КДО, мл	100 [81; 116,5]	—	97 [86; 115,5]	0,507
КСО, мл	38 [30; 47]	41 [34; 49]	—	0,092
КСО, мл	37 [29,5; 42,5]	—	39 [31,5; 48,5]	0,038*
ФВ ЛЖ, %	63 [60; 66]	61 [58; 65]	—	0,083
ФВ ЛЖ, %	64 [62,5; 66]	—	59 [57,5; 65]	0,022*
GLS ЛЖ, %	-19 [-20,6; -16,4]	-16,5 [-19,75; -14,25]	—	0,289
GLS ЛЖ, %	-18,8 [-19; -17,5]	—	-17,1 [-19,3; -16,1]	0,570
Индекс Tei ЛЖ	0,465 [0,43; 0,51]	0,525 [0,48; 0,6]	—	0,067
Индекс Tei ЛЖ	0,52 [0,47; 0,54]	—	0,53 [0,41; 0,57]	0,889
АК V макс, м/с	1,29 [1,16; 1,46]	1,25 [1,1; 1,48]	—	0,340
АК V макс, м/с	1,28 [1,16; 1,41]	—	1,225 [1,14; 1,31]	0,142
Диаметр ЛА, мм	22 [20; 24]	22 [21; 24]	—	0,982
Диаметр ЛА, мм	20 [20; 23]	—	22 [21; 23]	0,165
СДЛА, мм рт.ст.	28,5 [23,25; 32]	28 [25; 36,5]	—	0,324
СДЛА, мм рт.ст.	27 [24,5; 32,5]	—	30 [23; 33]	>0,999
TAPSE, см	2,3 [2,1; 2,7]	2,4 [2,08; 2,52]	—	0,202
TAPSE, см	2,2 [2,1; 2,5]	—	2,4 [2,2; 2,5]	0,195
TAVs, мм/сек	12 [11; 14]	12 [11; 13,5]	—	0,854
TAVs, мм/сек	12 [11; 14]	—	13 [12; 14]	0,196
GLS ПЖ, %	-23,5 [-25,88; -20]	-22,8 [-25,6; -18,7]	—	0,305
GLS ПЖ, %	-23 [-25,5; -20]	—	-23,2 [-24; -19]	0,343
Индекс Tei ПЖ	0,45 [0,39; 0,6]	0,48 [0,42; 0,63]	—	0,808
Индекс Tei ПЖ	0,51 [0,46; 0,63]	—	0,51 [0,43; 0,54]	0,496

Примечание: АК — аортальный клапан, ИММ — индекс массы миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], ПЖ — правый желудочек, рСДЛА — расчетное систолическое давление легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, GLS — глобальная продольная деформация, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана, TAVs — скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, Tдес — время замедления раннего трансмитрального потока, Tei — индекс производительности, Ve/Va — отношение пиков диастолических скоростей митрального клапана.

дения не выявлено значимого утолщения комплекса интима-медиа. Однако отмечена тенденция к увеличению доли пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий к 3 мес. наблюдения: 14 (37%) vs 19 (50%), p=0,074.

При анализе маркеров прогрессирования атеросклероза установлены более высокие значения уровня белка теплового шока (HSP60) в сыворотке крови пациентов с онкологическим заболеванием

при сравнении с группой контроля:  $4,7 \pm 0,4$  vs  $3,1 \pm 0,2$  нг/мл (p<0,001). Установлена прямая корреляционная связь между исходным уровнем HSP60 и СРБ (r=0,39, p=0,009). По содержанию рецептора 1 окисленных липопротеинов низкой плотности (LOX1) в плазме группы онкологических пациентов и контроля не различались. Также не выявлено корреляционных связей между уровнем HSP60, LOX1 и уровнем общего холестерина, холестерина

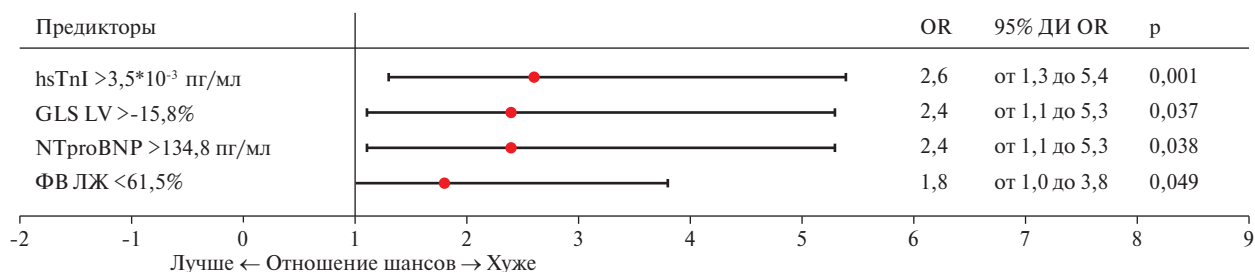


Рис. 2 Предикторы летального исхода в проспективной группе наблюдения.

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ФВ(С) — фракция выброса по Симпсону, GLS LV — глобальная продольная деформация левого желудочка, hsTnI — тропонин I, определенный высокочувствительным методом, HR — hazards ratio (отношение рисков), NTproBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, OR — odds ratio (отношение шансов).

липопротеинов низкой плотности, наличием прироста или появлением новых атеросклеротических бляшек в сонных артериях в ходе динамического наблюдения в группе онкологических пациентов.

### Выявление предикторов смерти и ССО ИКТ-терапии

В ходе наблюдения у 15 (18,3%) пациентов имело место развитие новых сердечно-сосудистых событий, включая асимптомное снижение ФВ ЛЖ, тромбоэмболию легочной артерии (n=2), острое нарушение мозгового кровообращения (n=4), ФП (n=1), снижение ФВ ЛЖ <50% или снижение GLS ЛЖ более чем на 15% (n=7), инфаркт миокарда с подъемом ST (n=1). При этом у 3 (3,7%) пациентов сердечно-сосудистые события носили летальный характер.

С помощью многофакторной регрессионной модели Кокса следующие независимые переменные были определены в качестве мультипликативных предикторов новых нетромбоэмболических сердечно-сосудистых событий: индекс массы тела (ИМТ) <20 кг/м<sup>2</sup> (отношение рисков — hazard ratio, HR: 4,2 [1,1; 17,2], p=0,041), индекс Tei ЛЖ >0,5 (HR: 10,7 [1,3; 86,5], p=0,026).

В качестве независимых предикторов летальных исходов онкологических пациентов с помощью однофакторной регрессионной модели определены следующие параметры, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы: GLS ЛЖ >-15,85% (odds ratio — отношение шансов (OR): 2,4, 95% ДИ: 1,1-5,3, p=0,037), hsTnI >3,5\*10<sup>-3</sup> пг/мл (OR: 2,6, 95% ДИ: 1,3-5,4 p=0,001), исходное содержание в крови NT-proBNP >134,8 пг/мл (OR: 2,4, 95% ДИ: 1,1-5,3, p=0,038), ФВ ЛЖ <61,5% (OR: 1,8, 95% ДИ: 1,0-3,8, p=0,049 (рисунок 2).

### Обсуждение

Разнообразие механизмов действия ИКТ предопределяет гетерогенность иммуно-опосредованных нежелательных явлений, сроки их дебюта и выраженность клинических проявлений. Избирательность поражения органов и систем во многом

зависит от пациент-ассоциированных ФР. Наиболее часто на фоне ИКТ-терапии поражаются кожа, толстый кишечник, легкие, печень и эндокринная система [14]. Несмотря на то, что сердечно-сосудистая система поражается реже, кардиологические осложнения относятся к разряду наиболее тяжелых [5]. В связи с неуклонным ростом назначений ИКТ реальная клиническая практика диктует необходимость всестороннего изучения механизмов развития иммуно-опосредованных осложнений с целью разработки прогностических, профилактических и терапевтических стратегий для их коррекции. Ретроспективный анализ больших баз данных клинических и регистровых исследований, в которых применялись ИКТ [5], демонстрирует неоднородность клинических данных, что затрудняет оценку распространенности ИКТ-ассоциированных кардиотоксических эффектов и создает трудности при создании шкалы стратификации риска развития.

Результаты настоящего проспективного исследования, в котором большая часть пациентов (87%) получала монотерапию ИКТ иммунного ответа, подтверждают представление о том, что иммуно-опосредованные ССО встречаются значительно чаще (18,3%), чем ранее было представлено в мета-анализе >50 клинических исследований: 3,1% на фоне монотерапии и 5,8% на фоне двойной терапии ИКТ [15]. Аналогичные нашим данным результаты были получены в краткосрочном проспективном исследовании J Liu, et al., где частота развития дисфункции ЛЖ (снижение ФВ ЛЖ на 10% до уровня <55%) на фоне ИКТ-терапии достигала 19,4% в течение 3 мес. наблюдения [10]. В другом исследовании, определяющем ИКТ-ассоциированную кардиотоксичность как снижение ФВ ЛЖ на 10% до уровня <53%, частота событий составляла 18,2% [11]. Таким образом, результаты имеющихся на сегодняшний день проспективных исследований согласуются с нашими данными, однако по частоте развития субклинической кардиотоксичности на фоне анти-PD-1 и анти-PD-L1 ингибиторов эти данные не могут быть в полной мере сопоставимы

из-за различия критериев, определяющих дисфункцию ЛЖ.

На протяжении всего периода наблюдения нами не выявлено достоверных изменений маркеров повреждения миокарда и сердечной недостаточности. Эти данные согласуются с результатами других проспективных исследований, в которых также не отмечали существенных изменений в биомаркерах повреждения миокарда, включая повышение уровня креатинфосфокиназы МВ фракции и hsTnI [10, 11]. Однако в нашем исследовании подтверждена предиктивная способность hsTnI в отношении общей летальности, что согласуется с результатами ретроспективного исследования 135 пациентов, получавших монотерапию пембролизумабом, в котором исходно повышенный уровень hsTnI был ассоциирован с развитием серьезных ССО, таких как миокардит, острый коронарный синдром, сердечная недостаточность, венозная тромбоэмболия, госпитализация и сердечно-сосудистая смерть [16].

По результатам анализа частоты развития сердечно-сосудистых событий не установлено статистически значимой связи между развитием новых событий на фоне ИКТ-терапии и наличием исходной сердечно-сосудистой патологии до старта лечения. Также не выявлено различий в возникновении кардиотоксических эффектов среди пациентов, имеющих критерии высокого риска согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2022г), и без таковых. Этот факт, вероятно, объясняется малой долей больных на комбинированной ИКТ-терапии и незначительным числом больных, дополнительно получающих потенциально кардиотоксические препараты. Кроме этого, 57% исходно имели сердечно-сосудистую патологию на старте ИКТ-терапии и получали ту или иную кардиотропную терапию.

Важной находкой в настоящем исследовании была связь снижения ИМТ пациента с развитием ССО: ИМТ <20,5 кг/м<sup>2</sup> выступил как независимый ФР развития ССО в многофакторной регрессионной модели. Известно, что жировая ткань за счет продукции провоспалительных цитокинов может быть связана с прогрессированием рака. Так Murphy KA, et al. (2018) определили лептин, продуцируемый жировой тканью, как потенциальную терапевтическую мишень, подавление которой будет способствовать повышению эффективности иммунотерапии у пациентов с ожирением и раком [17]. Данные последних исследований показывают, что избыточная масса тела и легкое ожирение могут быть ассоциированы с лучшими результатами лечения онкологических пациентов [18]. Этот феномен принято называть парадоксом ожирения. Вместе с тем, пороговое значение ИМТ <20,5 кг/м<sup>2</sup>, полученное в нашей работе в качестве ФР ИКТ-ассоциированных осложнений, приближается к ниж-

нему порогу нормы за счет вероятного наличия в анализируемой выборке пациентов с кахексией с учетом преобладания больных с продвинутыми стадиями онкологических заболеваний. В недавно опубликованной работе, посвященной сравнению частоты развития кардиотоксических эффектов ИКТ-терапии и химиотерапии, традиционно ассоциированной с ССО, продемонстрировано, что кахексия и прекахексия вносят дополнительный вклад как в ухудшение течения основного онкологического заболевания, так и в развитие ССО у онкологических больных за счет системного воспаления [19]. В систематическом обзоре по данным анализа 800 тыс. историй болезней онкологических больных показано, что одно из проявлений кахексии, а именно саркопения, ассоциировано с 20%-ной летальностью онкологических больных [20]. В работе Cortellini A, et al. (2019), выполненной на группе пациентов, аналогичной нашей (возраст, спектр онкологических заболеваний, преобладание метастатических форм рака с применением ИКТ-терапии в качестве второй линии), продемонстрирована лучшая общая и безрецидивная выживаемость у пациентов с ИМТ >25 кг/м<sup>2</sup>, при этом пациентов с ожирением в данном исследовании было только 11% [21].

В процессе динамического наблюдения в настоящем исследовании выявлено увеличение диаметра восходящей аорты, объемов левого предсердия и ЛЖ, повышение индекса Tei и некоторое снижение ФВ ЛЖ в динамике. Среди механизмов структурных изменений сердечно-сосудистой системы на фоне ИКТ-терапии следует отметить наличие перекрестной реактивности клеток миокарда и опухоли, снижение аутоотолерантности, более выраженную активацию Т-клеточного иммунитета в тканях сердца и сосудов при повышенной экспрессии PD-L1 (изначально играющей защитную роль при ишемии, дилатации ЛЖ или сердечной недостаточности) [22], образование аутоантител и гиперпродукцию провоспалительных цитокинов [9]. Таким образом, даже у пациентов без морфологически документированного миокардита возможны различные варианты повреждения кардиомиоцитов со снижением систолической функции.

Мы не выявили достоверных изменений глобальной продольной деформации ЛЖ при анализе данных ЭхоКГ в динамике. При этом исходно низкое значение продольной деформации ЛЖ было независимым предиктором летальных исходов. Аналогичные данные на основании анализа магнитно-резонансной томографии сердца получены в проспективном исследовании Liu J, et al. (2022) у онкологических пациентов, получающих ИКТ-терапию. Наиболее ранним маркером были изменения циркулярной деформации ЛЖ после 3 мес. терапии [10]. Другое проспективное исследе-

дование китайской группы авторов показало выраженное снижение продольной и циркулярной деформации ЛЖ. Расхождение между этими результатами и нашими выводами может быть объяснено значительными различиями в группах пациентов и объеме исходной кардиотропной терапии. Так, в исследовании Xu A, et al. (2022) критериями исключения были сердечная недостаточность и перенесенный инфаркт миокарда, а доля включенных пациентов с артериальной гипертензией составила всего 31%, что вдвое меньше, чем в нашем исследовании. Кроме того, только 9 и 3,6% пациентов получали терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и  $\beta$ -адреноблокаторами, соответственно, что значимо ниже, чем в нашей группе пациентов [11]. Таким образом, менее выраженная динамика показателей систолической функции ЛЖ в настоящем исследовании может быть объяснена применением кардиопротекторных препаратов для лечения предсуществующей сердечно-сосудистой патологии и малым числом больных, оцененных в динамике.

Индекс Tei, который в наблюдении продемонстрировал значимое увеличение после 3 мес. иммунотерапии и проявил себя как независимый ФР кардиотоксичности, ранее оценивался в контексте развития антрациклин-индуцированной кардиомиопатии. В работе Zhang CJ, et al. (2017), выполненной на 82 пациентах с лимфомой, получавших препараты антрациклинового ряда, было подтверждено, что индекс производительности миокарда ЛЖ, характеризующий его систолодиастолическую функцию, превосходит по чувствительности ФВ ЛЖ в выявлении ранней субклинической кардиотоксичности. Аналогично нашим результатам, статистически значимое повышение индекса Tei наблюдалось в процессе динамического наблюдения и было ассоциировано с развитием субклинической дисфункции ЛЖ [23, 24].

Следует отметить, что особенностью данного исследования является расширенный объем динамического кардиомониторинга онкологических пациентов. Так, помимо стандартной ЭхоКГ и маркеров повреждения миокарда и сердечной недостаточности нами выполнено мониторирование показателей липидного спектра, доплерографического

исследования сонных артерий с оценкой темпов прироста атеросклеротических бляшек, а также анализ данных СМЭКГ. Ранее уже отмечалось негативное влияние ИКТ на темпы прогрессирования атеросклероза. Так, по результатам анализа объема атеросклеротических бляшек методом компьютерной томографии у пациентов с меланомами показано, что темпы прироста атеросклеротических бляшек до начала терапии ИКТ иммунного ответа были в три раза ниже, чем после ее инициации: 2,1 vs 6,7%/год, соответственно [25], что согласуется с нашими данными: увеличение доли пациентов с атеросклеротическим поражением в бассейне общих сонных артерий с обеих сторон на этапе 3-мес. контроля. В настоящем исследовании наблюдали увеличение процента пациентов с атеросклеротическими поражениями общей сонной артерии через 3 мес. В то же время при межгрупповом анализе новые атеросклеротические бляшки появились только в группе пациентов без предсуществующей сердечно-сосудистой патологии. Возможно, это связано с тем, что пациентам без сопутствующих ССЗ статины назначались значительно реже (10,5% по сравнению с 89,5% в группе с ССЗ;  $p < 0,001$ ).

**Ограничения исследования:** небольшой объем выборки исследования с высоким процентом ухода пациентов от наблюдения по немедицинским причинам, что ограничивает число предикторов в оптимальной модели риска развития ССО ИКТ-терапии и требует дальнейшего проспективного исследования с включением большего числа больных.

## Заключение

Таким образом, в рамках настоящего исследования продемонстрирована высокая частота ССО на фоне ИКТ-терапии, что подчеркивает важность кардиомониторинга в данной группе больных, ведущая роль в котором отводится ЭхоКГ-исследованию. Получены данные в пользу целесообразности использования индекса Tei ЛЖ и значений ИМТ пациента в базовой стратификации риска развития ССО, что требует дальнейшей валидации.

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

## Литература/References

- Smith SM, Wachter K, Burris HA, et al. Clinical Cancer Advances 2021: ASCO's Report on Progress Against Cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(10):1165-84. doi:10.1200/JCO.20.03420.
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *NEJM.* 2016; 375(18):1749-55. doi:10.1056/NEJMoa1609214.
- Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet.* 2018;391(10124):933. doi:10.1016/S0140-6736(18)30533-6.
- Ballyuzek MF, Kuzin SO, Khaimanova DG, et al. The characteristics of cardiovascular adverse events in therapy with immune checkpoint inhibitors: the result of work of the multidisciplinary team. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024;70(3): 541-9. (In Russ.) Баллюзек М. Ф., Кузин С. О., Хайманова Д. Г. и др. Характеристика сердечно-сосудистых нежелательных явлений на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. Результат работы междисциплинарной команды. *Вопросы онкологии.* 2024;70(3):541-9. doi:10.37469/0507-3758-2024-70-3-541-549.

5. Jing Y, Yang J, Johnson DB, et al. Harnessing big data to characterize immune-related adverse events. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(4):269-80. doi:10.1038/s41571-021-00597-8.
6. Poels K, van Leent MMT, Boutros C, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Aggravates T Cell-Driven Plaque Inflammation in Atherosclerosis. *JACC CardioOncol*. 2020;2(4):599-610. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.007.
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). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
8. Waliyan S, Neal JW, Reddy S, et al. Myocarditis Surveillance with High-Sensitivity Troponin I During Cancer Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors. *JACC CardioOncol*. 2021;3(1):137-9. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.004.
9. Thuny F, Naidoo J, Neilan TG. Cardiovascular complications of immune checkpoint inhibitors for cancer. *Eur Heart J*. 2022;43(42):4458-68. doi:10.1093/eurheartj/ehac456.
10. Liu J, Cao Y, Zhu K, et al. Early evaluation of subclinical cardiotoxicity in patients with lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors by cardiovascular magnetic resonance: a prospective observational study. *Quant Imaging Med Surg*. 2022;12(10):4771-85. doi:10.21037/qims-22-41.
11. Xu A, Yuan M, Zhan X, et al. Early detection of immune checkpoint inhibitor-related subclinical cardiotoxicity: A pilot study by using speckle tracking imaging and three-dimensional echocardiography. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1087287. doi:10.3389/fcvm.2022.1087287.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
13. Dobson R, Ghosh AK, Ky B, et al. British Society of Echocardiography (BSE) and the British Society of Cardio-Oncology (BCOS). BSE and BCOS Guideline for Transthoracic Echocardiographic Assessment of Adult Cancer Patients Receiving Anthracyclines and/or Trastuzumab. *JACC CardioOncol*. 2021;3(1):1-16. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.011.
14. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):e002435. doi:10.1136/jitc-2021-002435.
15. Rubio-Infante N, Ramirez-Flores YA, Castillo EC, et al. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(10):1739-47. doi:10.1002/ejhf.2289.
16. Waissengein B, Abu Ata B, Merimsky O, et al. The predictive value of high sensitivity troponin measurements in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(3):409-18. doi:10.1007/s00392-022-02118-8.
17. Murphy KA, James BR, Sjaastad FV, et al. Cutting edge: elevated leptin during diet-induced obesity reduces the efficacy of tumor immunotherapy. *J Immunol*. 2018;201:1837-41. doi:10.4049/jimmunol.1701738.
18. Assumpção JAF, Pasquarelli-do-Nascimento G, Duarte MSV, et al. The ambiguous role of obesity in oncology by promoting cancer but boosting antitumor immunotherapy. *J Biomed Sci*. 2022;29(1):12. doi:10.1186/s12929-022-00796-0.
19. Ballyuzek MF, Mashkova MV, Arutjunyan AV, et al. Melatonin as a marker of the grade of cardiac disorders during cachexia development in oncological patients of different ages. *Adv Gerontol*. 2017;30(1):70-7. (In Russ). Баллюзек М. Ф., Машкова М. В., Арутюнян А. В. и др. Мелатонин как маркер тяжести кардиологических нарушений на этапах развития синдрома кахексии у онкологических больных разного возраста. *Успехи геронтологии*. 2017;30(1):70-7.
20. Anker MS, Holcomb R, Muscaritoli M, et al. Orphan disease status of cancer cachexia in the USA and in the European Union: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10:22-34. doi:10.1002/jcsm.12402.
21. Cortellini A, Bersanelli M, Buti S, et al. A multicenter study of body mass index in cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: when overweight becomes favorable. *J Immunother Cancer*. 2019;7:57. doi:10.1186/s40425-019-0527-y.
22. Kushnareva E, Kushnarev V, Artemyeva A, et al. Myocardial PD-L1 Expression in Patients With Ischemic and Non-ischemic Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:759972. doi:10.3389/fcvm.2021.759972.
23. Bennett S, Cubukcu A, Wong CW, et al. The role of the Tei index in assessing for cardiotoxicity from anthracycline chemotherapy: a systematic review. *Echo Res Pract*. 2021;8(1):R1-R11. doi:10.1530/ERP-20-0013.
24. Zhang CJ, Pei XL, Song FY, et al. Early anthracycline-induced cardiotoxicity monitored by echocardiographic Doppler parameters combined with serum hs-cTnT. *Echocardiography*. 2017;34(11):1593-600. doi:10.1111/echo.13704.
25. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, et al. Association Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation*. 2020;142(24):2299-311. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049981.