

Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибиторами контрольных точек: систематический анализ клинических случаев

Кушнарева Е. А., Моисеева О. М.

Миокардиты относятся к жизнеугрожающим осложнениям противоопухолевой терапии моноклональными антителами, ингибирующими контрольные точки иммунитета. За последние 10 лет препараты данной группы стали использоваться в лечении широкого спектра гематологических заболеваний и солидных опухолей. На фоне неуклонно растущей продолжительности жизни онкологических больных на передний план все чаще выходят проблемы, связанные с развитием осложнений терапии злокачественных новообразований. С 2016 г в научной литературе появляются публикации, посвященные случаям развития аутоиммунных миокардитов на фоне терапии ингибиторами контрольных точек (ИКТ), среди которых достаточно много одноцентровых ретроспективных и наблюдательных исследований. Вместе с тем, проблема диагностики и лечения аутоиммунных миокардитов, ассоциированных с применением ИКТ, по-прежнему остается нерешенной. В данной работе представлен обзор литературы по проблеме ИКТ-ассоциированных миокардитов, а также результаты систематического анализа публикаций из поисковой базы данных PubMed.

Ключевые слова: ингибиторы контрольных точек, миокардиты, кардиотоксичность.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Кушнарева Е. А.* — врач-кардиолог, аспирант, ORCID: 0000-0002-8723-2765, Моисеева О. М. — д.м.н., г.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, директор Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Kushnareva.cardio@gmail.com

ИКТ — ингибиторы контрольных точек, КФК — креатинфосфокиназа, МРТ — магнитно-резонансная томография, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ЭКГ — электрокардиография, CTLA-4 — цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4, NT-proBNP — мозговой натрийуретический пептид, PD-1 — белок, программирующий клеточную смерть, PD-L1 — лиганд к белку, программирующему клеточную смерть.

Рукопись получена 14.05.2020

Рецензия получена 06.06.2020

Принята к публикации 15.06.2020



Для цитирования: 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

Immune checkpoint inhibitor myocarditis: a systematic case study

Kushnareva E. A., Moiseeva O. M.

Myocarditis is a life-threatening complication of immune checkpoint inhibitor therapy. Over the past ten years, drugs in this group have been used in the treatment of a wide range of hematological diseases and solid tumors. With steadily growing life expectancy of cancer patients, problems associated with treatment complications are increasingly coming to the fore. Since 2016, publications have appeared on cases of autoimmune myocarditis during checkpoint inhibitor therapy (CIT), among which there are quite a few single-center retrospective and observational studies. At the same time, the problem of diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor myocarditis remains unresolved.

This paper presents a review on the problem of immune checkpoint inhibitor myocarditis, as well as the results of a systematic analysis of PubMed database publications.

Key words: checkpoint inhibitors, myocarditis, cardiotoxicity.

Relationships and Activities: none.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Kushnareva E. A.* ORCID: 0000-0002-8723-2765, Moiseeva O. M. ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Corresponding author: Kushnareva.cardio@gmail.com

Received: 14.05.2020 **Revision Received:** 06.06.2020 **Accepted:** 15.06.2020

For citation: Kushnareva E. A., Moiseeva O. M. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: a systematic case study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3910. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3910

Последнее десятилетие ознаменовалось существенным прогрессом в лечении онкологических заболеваний. Революционный прорыв в борьбе со злокачественными новообразованиями различной локализации во многом связан с открытием контрольных точек иммунного ответа и появлением иммунной противоопухолевой терапии, реализующей свой эффект посредством их ингибирования. Моноклональ-

ные антитела, ингибирующие контрольные точки иммунного ответа (Checkpoint-ингибиторы или ингибиторы контрольных точек — ИКТ), способны восстанавливать противоопухолевый иммунный ответ, провоцируя тем самым гибель опухолевых клеток посредством действия на уровне различных сигнальных молекул, таких как цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4), белок, про-

граммирующий клеточную смерть (PD-1), и его лиганд (PD-L1).

В настоящее время ИКТ стали мощным инструментом в лечении злокачественных новообразований различных локализаций на поздних стадиях, увеличив безрецидивную и общую выживаемость больных [1]. Несмотря на доказанную в ряде исследований высокую эффективность лекарственных средств этого класса, использование ИКТ ассоциировано с развитием системных аутоиммунных осложнений. В частности, при назначении ингибиторов CTLA-4 иммунные нежелательные явления регистрируются в 72% случаев и носят дозозависимый характер [2]. С каждым годом на фоне иммунной противоопухолевой терапии растет и число документированных случаев развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), которые становятся серьезной проблемой и ассоциированы с высоким процентом летальности [3-5]. Тем не менее, истинная распространенность ССО в реальной клинической практике в настоящий момент остается неизвестной [6].

В представленном обзоре отражены наиболее актуальные данные, касающиеся эпидемиологии ССО на фоне терапии моноклональными антителами, и приведены результаты систематического анализа публикаций клинических случаев развития ИКТ-ассоциированных миокардитов, найденных в поисковой базе данных PubMed.

Механизмы действия ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Согласно гипотезе иммунологического надзора, иммунная система способна не только активно распознавать и устранять развивающиеся опухоли, но и одновременно стимулировать рост опухолевых клеток. Подобная концепция легла в основу теории “иммуноредактирования рака”, предложенной Schreiber RD, et al. 2011г. В настоящее время известно, что иммунная система выполняет как минимум три разные функции в предотвращении

рака: во-первых, защищает хозяина от вирусной инфекции и, следовательно, подавляет образование опухолей, вызываемых вирусами; во-вторых, предотвращает развитие воспалительного процесса, который способствует онкогенезу за счет устранения чужеродных антигенов и быстрого разрешения воспаления; и в-третьих, устраняет опухолевые клетки, которые распознаются рецепторами на Т-лимфоцитах. Если элиминации опухоли не происходит, то Т-лимфоциты осуществляют редактирование опухолевой иммуногенности и сдерживают рост раковых клеток в дальнейшем. Однако под влиянием иммунологического отбора могут появиться генетически нестабильные опухолевые клетки, которые больше не распознаются адаптивным иммунитетом из-за потери антигенных свойств, развития иммунотолерантности эффекторных механизмов или вследствие подавления иммунной системы микроокружением опухоли.

Для того, чтобы противоопухолевый иммунный ответ приводил к эффективному уничтожению раковых клеток, должен быть запущен цикл “иммунитета против рака”, который включает в себя захват неоантигенов дендритными клетками, представление их на молекулах главного комплекса гистосовместимости I и II класса Т-клеткам, что приводит к их активации и распознаванию раковых клеток посредством взаимодействия ко-стимулирующих и ко-ингибирующих молекул, ведущих к активации или подавлению функции Т-клеток (рис. 1) [7]. Поэтому основная цель иммунотерапии онкологических заболеваний состоит в том, чтобы инициировать или восстановить цикл противоракового иммунитета.

Ингибиторы CTLA-4. CTLA-4 и CD28 — члены семейства иммуноглобулиновых рецепторов, которые экспрессируются как на CD4+, так и CD8+ Т-клетках и подавляют активацию Т-лимфоцитов [8]. Оба рецептора взаимодействуют со специфическими лигандами (CD80 и CD86), но CD28 опосредует костимуляцию

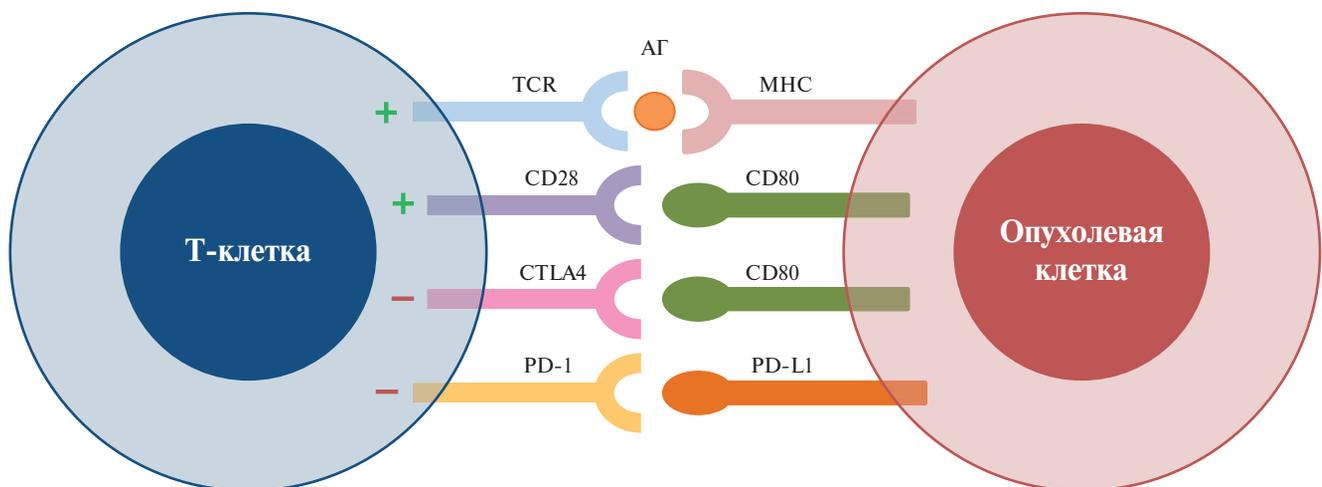


Рис. 1. Контрольные точки иммунного ответа.

Сокращения: АГ — антиген, МНС — главный комплекс гистосовместимости, ТСR — Т-клеточный рецептор.

муляцию Т-клеток, тогда как CTLA-4, выявляемый в основном во внутриклеточных везикулах Т-регуляторных клеток, приводит к подавлению Т-клеточных ответов. Существует мнение, что система CD28/CTLA-4 функционирует как “реостат”, который позволяет ре-гулировать функцию Т-клеток: активировать или подавлять.

Истощение CTLA-4 в Т-клетках ведет к развитию лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний. Кроме того, CTLA-4 является одним из звеньев подавления иммунитета, спровоцированного опухолевыми клетками, что позволило рассматривать данную молекулу в качестве мишени иммунной противоопухолевой терапии.

В конце XXв Leach DR, et al. (1996) впервые обнаружили, что блокада CTLA-4 у мышей с подсаженными клетками карциномы толстой кишки вызывает значимое торможение их роста в сравнении с контрольной группой. Позднее продемонстрирована эффективность блокады CTLA-4 на модели рака простаты и меланомы у мышей. Полученные данные послужили основой проведения рандомизированных клинических исследований (РКИ) двух ингибиторов CTLA-4: тремелиумаба и ипилимумаба. Однако в третьей фазе РКИ препарат тремелиумаб не подтвердил своих преимуществ в лечении III и IV стадий неоперабельной меланомы по сравнению со стандартной химиотерапией [9]. Что касается ипилимумаба, то в двух РКИ третьей фазы продемонстрировано увеличение общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования основного заболевания и длительности клинического ответа у пациентов с неоперабельной меланомой [10, 11]. Поэтому в 2011г FDA впервые одобрило применение ипилимумаба для лечения поздних стадий меланомы.

Ингибиторы PD-1/PD-L1 сигналинга. В 1992г Ishida Y, et al. в поисках генов, активирующихся во время запрограммированной гибели клеток, открыли новую молекулу PD-1, связанную с рецепторами иммунного распознавания и относящуюся к семейству иммуноглобулинов, основной функцией которой было подавление активации Т-клеток и ингибирование Т-опосредованного иммунного ответа. В отличие от CTLA-4 PD-1 помимо Т-клеток экспрессируется также на поверхности В-клеток, моноцитов, естественных киллеров и дендритных клеток. В 2001г Nishimura H, et al. показали, что у PD-1-дефицитных мышей возникала предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний, таких как артриты, гломерулонефриты, аутоиммунные миокардиты.

В настоящее время описаны два лиганда к рецепторам PD-1: PD-L1, известный как CD-274, и PD-L2, известный как CD-273. PD-L1 экспрессируется на поверхности многих иммунных клеток, таких как Т- и В-лимфоциты, моноциты/макрофаги, дендритные клетки, в то время как PD-L2 в основном экспрессиру-

ется на дендритных клетках. Также установлено, что PD-L1 может экспрессироваться на поверхности различных опухолевых клеток, активируя PD-1 сигналинг и подавляя тем самым противоопухолевый иммунный ответ [12]. Поэтому PD-1 и PD-L1 наравне с CTLA-4 стали рассматриваться в качестве потенциальных мишеней для иммунной противоопухолевой терапии.

В настоящее время FDA одобрено 3 моноклональных антитела, блокирующих PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб) и 3 моноклональных антитела, блокирующих PD-L1 (атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб), которые применяются для лечения широкого спектра солидных и гематологических опухолей.

Эпидемиология сердечно-сосудистых осложнений терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Усиление иммунного ответа при использовании ИКТ вызывает системную активацию Т-клеточных ответов, опосредуя целый ряд аутоиммунных токсических эффектов, особенно при назначении комбинации различных ИКТ или в случае сочетания ИКТ с другими кардиотоксичными препаратами для лечения онкологического заболевания. Более 90% пациентов, получавших комбинированную иммунотерапию ипилимумабом и ниволумабом для лечения метастатической меланомы, имели по крайней мере одно неблагоприятное событие, обусловленное иммунными нарушениями, причем у 50% пациентов они рассматривались как серьезное нежелательное явление [13]. К наиболее распространенным нежелательным явлениям относятся случаи развития иммунных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, эндокринной, респираторной, нервной и сердечно-сосудистой систем [14].

ССО встречаются достаточно редко и в настоящий момент в основном представлены отдельными клиническими случаями, опубликованными центрами, участвующими во 2 и 3 фазах клинических исследований ИКТ [15-17]. Среди ИКТ-ассоциированных ССО наиболее часто встречаются миокардиты, нарушения сердечного ритма (фибрилляция предсердий, желудочковые тахикардии, нарушения проводимости), перикардиты и васкулиты. Также описаны случаи развития синдрома Такоубо на фоне иммунной противоопухолевой терапии [18, 19]. По данным крупного метаанализа, включившего 22 исследования анти-PD-1 и анти-PD-L1 моноклональных антител, серьезные ССО, включающие внезапную сердечную смерть, острую сердечную недостаточность, инфаркты миокарда и инсульты, встречались в 6% случаев [20]. По данным одноцентрового исследования II фазы, включавшего 33 пациента с карциномой тимуса или тимомой, получавших терапию анти-PD-1 моноклональным антителом (пембролизумаб) в дозе 200 мг, на долю аутоиммунных миокардитов приходилось 9,1% случаев [21].

Миокардиты относятся к наиболее часто встречающимся ССО и ассоциированы с высоким процен-

Таблица 1

Клинические случаи, включенные в систематический анализ

Автор	Название журнала	Пол	Возраст, лет
Johnson DB, et al., 2016	N Engl J Med.	Женский	65
Johnson DB, et al., 2016	N Engl J Med.	Мужской	63
Norwood TG, et al., 2017	J Immunother Cancer.	Женский	49
Salem JE, et al., 2019	N Engl J Med.	Женский	66
Varun J, et al., 2018	J Immunother.	Мужской	67
Yamaguchi S, et al., 2018	Can J Cardiol.	Мужской	60
Frigeri M, et al., 2018	Can J Cardiol.	Женский	76
Monge C, et al., 2018	J Immunother Cancer.	Мужской	79
Arangalage D, et al., 2017	Ann Intern Med.	Женский	35
Matson DR, et al., 2017	J Forensic Sci.	Мужской	55
Inayat F, et al., 2018	Br Med J.	Мужской	74
Gallegos C, et al., 2019	Eur Heart J Case Rep.	Женский	47
McDowall LM, et al., 2019	HeartRhythm.	Женский	65
Ganatra S, et al., 2018	Oncologist.	Женский	41
Tadokoro T, et al., 2016	Circ Heart Fail.	Женский	69
Tajmir-Riahi A, et al., 2018	J Immunother.	-	72
Katsume Y, et al., 2018	Intern Med.	Мужской	73
Tay RY, et al., 2017	Br J Cancer Suppl.	Женский	64
Gibson R, et al., 2016	Br Med J.	Женский	68
Behling J, et al., 2017	Melanoma Res.	Мужской	63
Esfahani K, et al., 2019	N Engl J Med.	Женский	71
Berg DD, et al., 2017	Eur J Heart Fail.	Мужской	66
Mehta A, et al., 2016	Melanoma Res.	Женский	68
Agrawal N, et al., 2019	Case Rep Oncol.	Мужской	73
Agrawal N, et al., 2019	Case Rep Oncol.	Мужской	64
Agrawal N, et al., 2019	Case Rep Oncol.	Мужской	89
Agrawal N, et al., 2019	Case Rep Oncol.	Женский	65
Agrawal N, et al., 2019	Case Rep Oncol.	Мужской	67
Wang Q, et al., 2019	Ann Transl Med.	Мужской	45
Saibil SD, et al., 2019	Curr Oncol.	Мужской	67
Matsuo K, et al., 2019	Intern Med.	Мужской	62
Fukasawa Y, et al., 2017	Case Rep Oncol.	Женский	69
Tan JL, et al., 2019	Br Med J.	Мужской	74
Chang A, et al., 2018	J Oncol Pract.	Женский	47
Valenti-Azcarate R, et al., 2019	J Neuromuscul Dis.	Мужской	66
Semper H, et al., 2016	Lung cancer	-	75
Fazel M, et al., 2019	Case Reports Immunol.	Женский	78
Hardy T, et al., 2020	Cardiovasc Pathol.	Мужской	81
Martinez-Calle N, et al., 2018	Haematologica	Женский	67
Nasr F, et al., 2017	Eur J Cancer.	Мужской	79
Hellman JB, et al., 2018	Orbit	Мужской	84
Mahmood SS, et al., 2018	Gynecol Oncol.	Женский	75
Berner AM, et al., 2018	Eur J Cancer.	Мужской	69
Samara Y, et al., 2018	J Oncol Pharm Pract.	Мужской	77

том летальности (>50%). В 2016г Johnson DB, et al. описали 2 клинических случая развития ИКТ-ассоциированного миокардита с летальным исходом у пациентов с метастатической меланомой, получавших комбинированную иммунную противоопухолевую терапию блокаторами CTLA-4 (ипилиумаб) и PD-1 (ниволумаб) [22]. По данным анализа 101 клинического случая ИКТ-ассоциированного миокардита время клинической манифестации данного

осложнения колеблется от 2 до 454 дней после начала иммунной противоопухолевой терапии, а медиана времени развития симптомов составляет 65 дней. Однако большинство (76%) аутоиммунных миокардитов развилось в первые 6 нед. после начала терапии [23]. Стоит отметить, что на фоне комбинированной иммунной терапии развиваются миокардиты с более тяжелым течением по сравнению с монотерапией. Проявления ИКТ-ассоциированных миокардитов

также значимо варьируют от бессимптомного течения до тяжелых форм, сопровождающихся одышкой, гипотензией, выраженным снижением фракции выброса левого желудочка, вплоть до развития кардиогенного шока [24, 25].

Материал и методы

Нами проведен систематический анализ клинических случаев подтвержденных аутоиммунных миокардитов на фоне монотерапии или комбинированной терапии ИКТ. Поиск клинических случаев осуществлялся по ключевым словам “Checkpoint myocarditis”, “Ipilimumab myocarditis”, “Nivolumab myocarditis”, “Pembrolizumab myocarditis”, “Cemiplimab myocarditis”, “Atezolizumab myocarditis”, “Avelumab myocarditis”, “Durvalumab myocarditis” в электронно-поисковой системе медицинских и биологических публикаций PubMed с применением фильтра “Case Reports”. В исследование включались только полные варианты статей, опубликованные на английском языке в рецензируемых журналах. По итогам отбора в исследование включено 44 клинических случая, опубликованных с 2016 по 2020гг. Включенные в анализ статьи с описанием основных характеристик пациентов представлены в таблице 1.

Статистический анализ данных проведен с использованием статистической программы Statistica for Windows ver 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Результаты представлены в виде медианы и процентилей. При сравнении подгрупп критерий значимости установлен на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Медиана возраста пациентов по данным проведенного анализа составила 67 лет [63;5;74]. При этом возраст на момент развития ИКТ-ассоциированного миокардита у женщин был значимо ниже, чем у мужчин и составил 66 [49;69] лет vs 67 [63;77] лет, соответственно ($p=0,045$) (рис. 2).

В анализируемой группе 45% пациентов получали терапию моноклональными антителами по поводу меланомы, у 20% имели место злокачественные новообразования легких, в равном проценте (5%) терапия назначалась пациентам с почечноклеточной карциномой и миеломой, а в 25% встречались иные виды злокачественных новообразований, требующих терапии ИКТ, такие как карцинома пищевода, желудка, рак гортани, назофаренгиальная карцинома, рак эндометрия и другие.

Что касается характера проводимой терапии, то 59% ИКТ-ассоциированных миокардитов возникали на фоне монотерапии препаратами из группы анти-PD-1, в 32% случаев использовалась комбинированная терапия анти-CTLA4 и анти-PD-1, значительно реже описаны случаи миокардитов на фоне монотерапии анти-CTLA-4 (5%), анти-PD-L1 (2%) и комбинированной

анти-CTLA4/анти-PD-L1 терапии (2%). Исходя из полученных данных, можно предположить, что наибольшей кардиотоксичностью среди ИКТ обладают препараты из группы анти-PD-1, в т.ч. в комбинации с препаратами из группы анти-CTLA4. Назначение препаратов этой группы может быть одним из факторов риска развития аутоиммунных миокардитов, однако данное предположение требует более детального изучения в рамках проспективных исследований.

Медиана времени от начала терапии ИКТ до развития первых симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы составила 26,5 [16;49] дней. Манифестация ИКТ-ассоциированных миокардитов характеризуется выраженной гетерогенностью симптомов. Лишь в половине представленных клинических случаев пациентов беспокоили одышка и общая слабость в 50% и 47,7% случаев, соответственно. С меньшей частотой описывалось возникновение болей за грудиной (15,9%), периферических отеков (9,1%), учащенного сердцебиения (6,8%), тошноты (6,8%) и выраженной гипотензии (4,5%), которые в 9,1% случаев сопровождались лихорадкой. Миалгии встречались в 20,5% случаев, при этом в одном случае данная жалоба была единственной.

Нами проведен анализ электрокардиографических (ЭКГ) изменений на момент развития первых симптомов аутоиммунного миокардита, которые представлены только в 36 статьях, включенных в систематический анализ (табл. 2). Патологических изменений ЭКГ не зафиксировано у 22,2% пациентов ($n=8$). Наиболее частыми ЭКГ изменениями были нарушения реполяризации, что в большом проценте случаев требовало проведения дифференциального диагноза с острым коронарным синдромом. Стоит отметить, что в 11,1% случаев изменения ЭКГ дебютировали с развития атриовентрикулярной блокады высокой степени. С такой же частотой встречалась неустойчивая желудочковая тахикардия. Среди внутрижелудочковых блокад значительно чаще встречались случаи развития блокады правой ножки пучка Гиса (16,7%), что, возможно, связано с его перегрузкой на фоне развития иммунных пневмонитов, которые встречаются в 2-19% случаев, или тромбоэмболических осложнений [26].

Несмотря на тяжелое течение аутоиммунных миокардитов, среди представленных клинических случаев лишь у 19 больных (43,2%) имело место клинически значимое нарушение сократительной способности миокарда левого желудочка со снижением фракции выброса $< 50\%$, тогда как медиана фракции выброса для всех случаев ИКТ-ассоциированных миокардитов составила 50 [30;60]%.

Оценка маркеров повреждения миокарда (тропонина, креатинфосфокиназы-МВ, КФК-МВ) и маркера развития сердечной недостаточности (мозгового натрийуретического пептида, NT-proBNP) представлена не во всех статьях, включенных в систематиче-

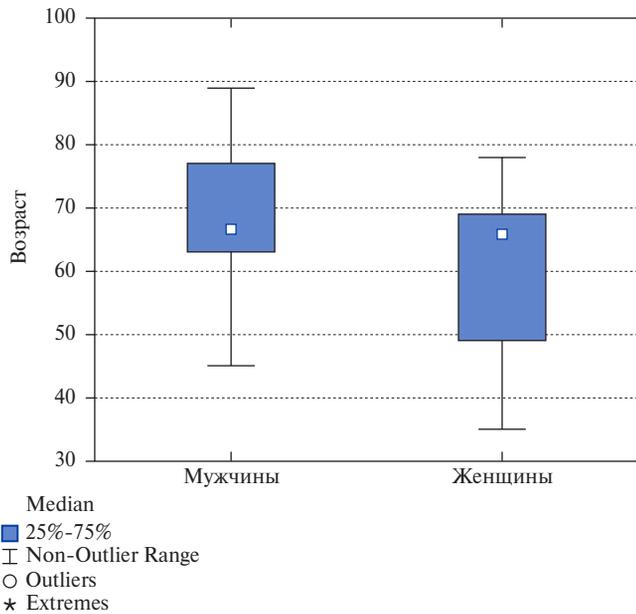


Рис. 2. Возраст на момент развития ИКТ-ассоциированного миокардита.

ский анализ. Уровень тропонина представлен в 42 клинических случаях, КФК-МВ — в 25 и NT-proBNP лишь в 14. Среди них повышенный уровень тропонина выявлен в 97,6% случаев (n=41), тогда как повышение КФК-МВ отмечено у 84% больных (n=21). Лишь у одного больного, у которого аутоиммунный миокардит развивался по типу тяжелой застойной сердечной недостаточности со снижением фракции выброса до 16%, не отмечено повышения уровня тропонина, и лабораторно имело место лишь значительное повышение уровня NT-proBNP. Повышенный уровень NT-proBNP выявлялся у 12 пациентов из 14, которым это исследование выполнялось (85,7%).

Данные о проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца представлены лишь в 16 клинических случаях. В двух из них не было выявлено МРТ данных за текущий воспалительный процесс в миокарде, однако в дальнейшем диагноз миокардита был подтвержден в ходе морфологического исследования. У 12 пациентов по данным визуализирующего исследования были выявлены МР-критерии миокардита (Lake Louise критерии). В двух статьях отсутствует подробное описание МРТ сердца, что не позволяет судить о качестве и результатах проведенного исследования.

Морфологическое исследование миокарда выполнено у 19 больных, из них у 11 прижизненно в ходе анализа эндомикардиальной биопсии, а в 8 случаях воспалительный процесс в миокарде подтвержден по результатам аутопсийного исследования. Во все случаях диагноз миокардита подтверждался на основании выявления $>7 CD3+$ клеток на 1 мм^2 .

У 13 больных диагноз аутоиммунного миокардита выставлен на основании клинический, лаборатор-

Таблица 2

Электрокардиографические изменения на момент развития первых симптомов

Электрокардиографические изменения	Частота встречаемости, %
Изменение сегмента ST:	
— Депрессия	13,9
— Элевация	16,7
Внутрижелудочковые блокады:	
— БПНПГ	16,7
— БЛПНГ	2,8
— БПНПГ/БЛПНГ	5,6
Атриовентрикулярные блокады:	
— I степени	8,3
— II степени	0,0
— III степени	11,1
Наджелудочковые тахикардии:	
— Предсердные тахикардии	2,8
— Фибрилляция предсердий	5,6
Неустойчивая желудочковая тахикардия	11,1

Сокращения: БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, БЛПНГ — блокада левой ножки пучка Гиса.

ных, эхокардиографических и анамнестических данных (текущая терапия ИКТ).

В настоящее время, учитывая небольшой опыт ведения больных с ИКТ-ассоциированными миокардитами, не существует единой стратегии их лечения. Первая линия терапии включает глюкокортикостероиды, которые широко применяются для лечения аутоиммунных заболеваний, “цитокинового шторма” и могут быть эффективными для купирования осложнений, вызванных ингибиторами контрольных точек. Но в то же время глюкокортикостероиды могут свести на нет все те механизмы Т-клеточного ответа, с которыми связана эффективность иммунной противоопухолевой терапии [27]. В представленных клинических случаях все пациенты получали терапию преднизолоном или метилпреднизолоном. В качестве второй линии терапии 31,8% больных получали инфузии антитимоцитарного иммуноглобулина. Терапия инфликсимабом проводилась у 15,9% больным. Значительно реже в качестве второй линии терапии назначались такие иммуносупрессивные препараты, как микофенолата мофетил (9,1%), метотрексат (2,3%), такролимус (2,3%), адетакцепт (2,3%), ритуксимаб (2,3%), алемтузумаб (2,3%).

Несмотря на проводимую терапию среди включенных в систематический анализ клинических случаев, летальность от ИКТ-ассоциированных миокардитов составила 40%.

Обсуждение

На сегодняшний день ИКТ являются передовым методом лечения злокачественных новообразований на поздних стадиях. Но с увеличением продолжительности жизни онкологических больных на передний

план выходят проблемы, связанные с осложнениями противоопухолевой терапии.

ИКТ-ассоциированные миокардиты относятся к жизнеугрожающим осложнениям с высоким процентом летальности. Несмотря на увеличивающееся число публикаций, истинная распространенность аутоиммунных миокардитов на фоне терапии моноклональными антителами, ингибирующими контрольные точки иммунного ответа, до конца не ясна.

На текущий момент мы не имеем достоверной информации о факторах риска и предикторах развития данного состояния. Из полученных нами данных следует, что подавляющее большинство пациентов были старше 45 лет. Можно предположить, что возраст является не только потенциальным фактором риска, увеличивающим вероятность развития ИКТ-ассоциированных миокардитов, но и фактором риска нарушений иммунного ответа, с которым связывают развитие злокачественных новообразований и большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Однако данное предположение требует дальнейшего изучения в рамках клинических и экспериментальных исследований.

Литература/References

- Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol*. 2018;62:29-39. doi:10.1016/j.intimp.2018.06.001.
- Bertrand A, Kostine M, Barnette T, et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13:211. doi:10.1186/s12916-015-0455-8.
- Ganatra S, Neilan TG. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *The Oncologist*. 2018;23:879-86. doi:10.1634/theoncologist.2018-0130.
- Gallegos C, Rottmann D, Nguyen VQ, et al. Myocarditis with checkpoint inhibitor immunotherapy: case report of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance with pathology correlate. *Eur Heart J Case Rep*. 2019;3(1):yty149. doi:10.1093/ehjcr/yty149.
- McDowall LM, Fernando SL, Ange N, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Mediated myocarditis and ventricular tachycardia storm. *HeartRhythm Case Rep*. 2019;5(10):497-500. doi:10.1016/j.hrcr.2019.06.006.
- Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol*. 2018;19:447-58. doi:10.1016/S1470-2045(18)30457-1.
- Chen D.S., Mellman I. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39:1-10. doi:10.1016/j.immuni.2013.07.012.
- Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood*. 2018;131(1):58-67. doi:10.1182/blood-2017-06-741033.
- Ribas A, Kefford R, Marshall MA, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:616-22. doi:10.1200/JCO.2012.44.6112.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711-23. doi:10.1056/NEJMoa1003466.
- Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2015;33:1191-6. doi:10.1200/JCO.2014.56.6018.
- Chinai JM, Janakiram M, Chen F, et al. New immunotherapies targeting the PD-1 pathway. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36:587-95. doi:10.1016/j.tips.2015.06.005.
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2017;377(14):1345-56. doi:10.1056/NEJMoa1709684.
- Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *European Journal of Cancer*. 2016;54:139-48. doi:10.1016/j.ejca.2015.11.016.
- Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, et al. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One*. 2013;8:e53745. doi:10.1371/journal.pone.0053745.
- Yun S, Vincelette ND, Mansour I, et al. Late onset ipilimumab-induced pericarditis and pericardial effusion: a rare but life threatening complication. *Case Rep Oncol Med*. 2015;2015:1-5. doi:10.1155/2015/794842.
- Frigeri M, Meyer P, Banfi C, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis: A New Challenge for Cardiologists. *Case Rep Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34:92.e1-92.e3. doi:10.1016/j.cjca.2017.09.025.
- Geisler BP, Raad RA, Esaian D, et al. Apical ballooning and cardiomyopathy in a melanoma patient treated with ipilimumab: a case of takotsubo-like syndrome. *J Immunother Cancer*. 2015;3:4. doi:10.1186/s40425-015-0048-2.
- Ederhy S, Cautela J, Ancey Y, et al. Takotsubo-like syndrome in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11(8):1187-90. doi:10.1016/j.jcmg.2017.11.036.
- Hu YB, Zhang Q, Li HJ, et al. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. 2017;6:8-20. doi:10.21037/tlcr.2017.12.10.
- Cho J, Kim HS, Ku BM, et al. Pembrolizumab for Patients With Refractory or Relapsed Thymic Epithelial Tumor: An Open-Label Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(24):2162-70. doi:10.1200/JCO.2017.77.3184.
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2016;375:1749-55. doi:10.1056/NEJMoa1609214.
- Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet*. 2018;391:933. doi:10.1016/S0140-6736(18)30533-6.
- Liu E, Guha A, Jia K, et al. Cardiogenic shock in a patient being treated with atezolizumab for metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2017;114:106-107. doi:10.1016/j.lungcan.2017.07.028.
- Läubli H, Balmelli C, Bossard M, et al. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2015;3:11. doi:10.1186/s40425-015-0057-1.
- Fessas P, Possamai LA, Clark J, et al. Immunotoxicity from checkpoint inhibitor therapy: clinical features and underlying mechanisms. *Immunology*. 2020;159(2):167-77. doi:10.1111/imm.13141.
- Hegde PS, Chen DS. Top 10 Challenges in Cancer Immunotherapy. *Immunity*. 2020;52(1):17-35. doi:10.1016/j.immuni.2019.