

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 616.127-002:616.12-07:615.37

МИОКАРДИТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИММУННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ CHECKPOINT-ИНГИБИТОРАМИ

Кушнарева Е. А.¹, Гаврилюк Н. Д.¹, Шугинова Т. Н.^{1, 2},
Моисеева О. М.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», пос. Песочный, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кушнарева Екатерина Алексеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: Kushnareva.cardio@gmail.com

Статья поступила в редакцию 03.06.2022
и принята к печати 27.06.2022.

РЕЗЮМЕ

Прогресс в консервативном лечении злокачественных новообразований сопряжен с появлением проблемы отдаленных последствий лекарственной терапии у пациентов с успешно пролеченной онкологией. Checkpoint-ингибиторы — группа противоопухолевых препаратов, относящаяся к иммунотерапии. Среди сердечно-сосудистых наиболее жизнеугрожающим осложнением являются Checkpoint-ассоциированные миокардиты.

Данный обзор рассматривает вопросы механизмов развития осложнений иммунной терапии, эпидемиологии и особенностей течения Checkpoint-ассоциированных миокардитов.

Ключевые слова: иммунотерапия, кардиоонкология, кардиотоксичность, миокардит, Checkpoint-ингибиторы.

Для цитирования: Кушнарева Е.А., Гаврилюк Н.Д., Шугинова Т.Н., Моисеева О.М. Миокардиты, ассоциированные с иммунной противоопухолевой терапией Checkpoint-ингибиторами. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(4):35-43. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-35-43

IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR-INDUCED MYOCARDITIS

**Kushnareva E. A.¹, Gavriluk N. D.¹, Shuginova T. N.^{1, 2},
Moiseeva O. M.¹**

¹ Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Clinical Research and Practical Center for Specialized Oncological Care, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kushnareva Ekaterina A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: Kushnareva.cardio@gmail.com

Received 03 June 2022; accepted 27 June 2022.

ABSTRACT

Progress in conservative anticancer treatment is associated with an increase in long-term side effects of drugs in patients with successfully treated oncology. Immune checkpoint-inhibitors (ICI) belongs to group of anticancer immunotherapy. The most life threatening cardiovascular adverse event are Checkpoint-associated myocarditis.

This review provides information about potential mechanisms of immune related adverse events of ICI, epidemiology and clinical features of Checkpoint-associated myocarditis

Key words: cardio-oncology, cardiotoxicity, Immune Checkpoint inhibitors, immunotherapy, myocarditis.

For citation: Kushnareva EA, Gavriluk ND, Shuginova TN, Moiseeva OM. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(4):35-43. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-35-43

Список сокращений: ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ЗНО — злокачественное новообразование, ИОПЭ — иммуноопосредованные побочные эффекты, МКРЛ — мелкоклеточный рак легкого, НМКРК — немелкоклеточный рак легкого, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ПКК — почечно-клеточная карцинома, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СКК — сквамозно-клеточная карцинома, ЭКГ — электрокардиография, CTLA-4 — цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4, PD-1 — белок, программирующий клеточную смерть, PD-L1 — лиганд белка, программирующего клеточную смерть.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних двух десятилетий методы противоопухолевой терапии активно совершенствуются. Развитие науки о молекулярных особенностях злокачественных новообразований (ЗНО), позволило открыть большое число таргетных молекул на поверхности опухолей и в их микроокружении, которые становятся мишенями для новых высокоэффективных противоопухолевых препаратов. Значительный вклад в улучшение качества терапии онкологических заболеваний внесло открытие и внедрение в клиническую практику Checkpoint-ингибиторов [1]. Данная терапия относится к иммунным методам лечения ЗНО. Checkpoint-ингибиторы являются моноклональными антителами, подавляющими отрицательные ко-стимулирующие молекулы на поверхности опухолевых и иммунных клеток: цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4), белок, программирующий клеточную смерть (PD-1), и его лиганд (PD-L1). Находясь на поверхности клеток, данные белки блокируют активность и пролиферацию иммунных клеток, тем самым подавляя иммунный противоопухолевый ответ и создавая условия для роста опухолей. Блокируя их, Checkpoint-ингибиторы восстанавливают иммунный ответ и таким образом провоцируют гибель опухолевых клеток. Препараты из группы Checkpoint-ингибиторов, применяющиеся в клинической практике, представлены в таблице 1.

Checkpoint-ингибиторы демонстрируют высокую эффективность по сравнению со стандартной химиотерапией в лечении широкого спектра солидных и гематологических опухолей [2–5]. Однако несмотря на то, что изначально у Checkpoint-ингибиторов предполагалось наличие лучшего профиля безопасности, данная противоопухолевая терапия приводит к широкому

спектру осложнений, затрагивающих практически все органы и ткани (рис. 1).

Среди сердечно-сосудистых осложнений наибольший интерес представляют Checkpoint-ассоциированные миокардиты. На протяжении нескольких лет летальность от данного осложнения сохраняется на уровне 50 % [7]. Истинная распространенность миокардитов, развивающихся на фоне иммунной противоопухолевой терапии, точно не известна. Согласно ряду исследований, их встречаемость значительно колеблется от 0,05 до 9,1 % [8–10]. Однако, с учетом неспецифического течения заболевания, трудностей прижизненной диагностики число реальных случаев Checkpoint-ассоциированных миокардитов может быть недооценено и трактовано как иные сердечно-сосудистые события.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЧЕКПОИНТ-ИНГИБИТОРОВ

В 2011 году наиболее полно была сформулирована теория иммуноредактирования опухоли, которая заключается в том, что иммунная система на разных этапах не только защищает организм хозяина от развития опухолей, но и формирует иммуногенность, в том числе и отрицательную, самой опухоли. Таким образом иммунитет может оказывать двойное действие на процесс онкогенеза: защищать хозяина и стимулировать развитие опухоли [11].

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

Отрицательные ко-стимулирующие молекулы CTLA-4, PD-1, PD-L1 являются одним из инструментов фазы ускользания, которая характеризуется появлением у опухолевых клеток способности обходить иммунное распознавание и разрушение, что проявляется в виде прогрессивно растущих видимых опухолей (рис. 2 а) [11, 12].

Анти-CTLA-4 Checkpoint-ингибиторы

CTLA-4 и CD28 — гомологичные представители семейства иммуноглобулиновых рецепторов, экспрессирующихся на CD4+ и CD8+ Т-клетках и оказывающих разнонаправленное влияние на активацию Т-лимфоцитов. Оба рецептора с разной степенью аффинности взаимодействуют со специфическими лигандами (CD80 и CD86). CD28, взаимодействуя с относительно высокой аффинностью с CD80 и с более слабой аффинностью с CD86, опосредует ко-стимуляцию Т-клеток. В то же время рецептор CTLA-4, который выявляется в основном во внутриклеточных везикулах FoxP3+ Т-регулятор-

Таблица 1. Препараты из группы Checkpoint-ингибиторов, применяющиеся в клинической практике

Группа	Препарат	Регистрация	Основные показания
Анти-CTLA-4	Ипилиумаб	FDA, МЗ РФ	Меланома, ПКК, колоректальный рак
Анти-PD-1	Пембролизумаб	FDA, МЗ РФ	Меланома, НМКРЛ, МКРЛ, лимфома Ходжкина, СКК головы и шеи, уротелиальная карцинома, рак желудка или ГЭС, солидные опухоли с высокой МСН или ДКНО, первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, ГЦК, карцинома Маркеля, цервикальный рак, ПКК
	Ниволумаб	FDA, МЗ РФ	Меланома, НМКРЛ, ПКК, ГЦК, Ходжкинская лимфома, СКК головы и шеи, уротелиальная карцинома, колоректальный рак
	Цемиплимаб	FDA	СКК кожи
	Пролголимаб	МЗ РФ	Меланома
Анти-PD-L1	Атезолизумаб	FDA, МЗ РФ	НМКРЛ, МКРЛ, уротелиальная карцинома, тройной негативный рак молочной железы
	Дурвалумаб	FDA, МЗ РФ	НМКРЛ, уротелиальная карцинома
	Авелумаб	FDA, МЗ РФ	Карцинома Меркеля, уротелиальная карцинома, ПКК

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

ных клеток или обычных Т-клеток, приводит к подавлению Т-клеточного ответа. При этом степень связывания с обоими лигандами у CTLA-4 значительно выше, чем у CD28 [13].

В 1996 году было впервые обнаружено, что блокада CTLA-4 у мышей с подсаженными клетками карциномы толстой кишки вызывает значительное торможение роста опухолевых клеток [14]. Значительно позднее были проведены рандомизированные клинические исследования (РКИ) применения двух ингибиторов CTLA-4: тремелиумаба и ипилиумаба у пациентов с поздними стадиями меланомы. Однако тремелиумаб в третьей фазе РКИ не показал преимуществ по сравнению со стандартной химиотерапией [15]. В свою очередь ипилиумаб продемонстрировал увеличение длительности клинического ответа, общей и безрецидивной выживаемости [16, 17]. На основании

проведенных РКИ в 2011 году FDA впервые зарегистрировало показание к применению ипилиумаба для лечения поздних стадий меланомы.

Анти-PD-1/анти-PD-L1 Checkpoint-ингибиторы

В конце 20-го столетия была открыта молекула PD-1, относящаяся к семейству иммуноглобулинов. Основные ее функции — подавление активации Т-клеток и ослабление Т-опосредованного иммунного ответа [18]. Позднее была продемонстрирована роль белка PD-1 в защите от развития аутоиммунных заболеваний. Показано, что у мышей дефицитных по гену, отвечающему за экспрессию PD-1, развиваются пролиферативные артриты, гломерулонефриты и аутоиммунная дилатационная кардиомиопатия с клиникой застойной сердечной недостаточности и внезапной сердечной смертью. Во всех случаях аутоиммунных заболеваний отме-

чались высокие титры циркулирующих IgG и высокая экспрессия IgG в тканях [19–21].

Белок PD-1 взаимодействует с двумя лигандами: PD-L1 (CD-274) и PD-L2 (CD-273). В отличие от CD-273, который экспрессируется в основном на дендритных клетках, PD-L1 определяется на поверхности широкого спектра иммунных клеток (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, моноциты/макрофаги, дендритные клетки), также он может экспрессироваться на поверхности опухолевых клеток [22]. Наравне с CTLA-4, одной из основных функций сигнального пути PD-1/PD-L1 является подавление противоопухолевого иммунного ответа. Поэтому он также стал рассматриваться в качестве потенциальной мишени иммунной противоопухолевой терапии (рис. 26). Для применения в клинической

практике FDA одобрено 3 препарата из группы анти-PD-1 Checkpoint-ингибиторы и 3 препарата из группы анти-PD-L1. На сегодняшний день в Российской Федерации разработан и зарегистрирован один отечественный анти-PD-1 Checkpoint-ингибитор — пролголимаб (табл. 1).

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ИММУНООПОСРЕДОВАННЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ЧЕКПОИНТ-ИНГИБИТОРОВ

Активация иммунитета, лежащая в основе большинства иммуноопосредованных побочных эффектов (ИОПЭ), вероятно, сопряжена с реализацией противоопухолевого эффекта Checkpoint-ингибиторов [23]. Данная гипотеза находит подтвержде-

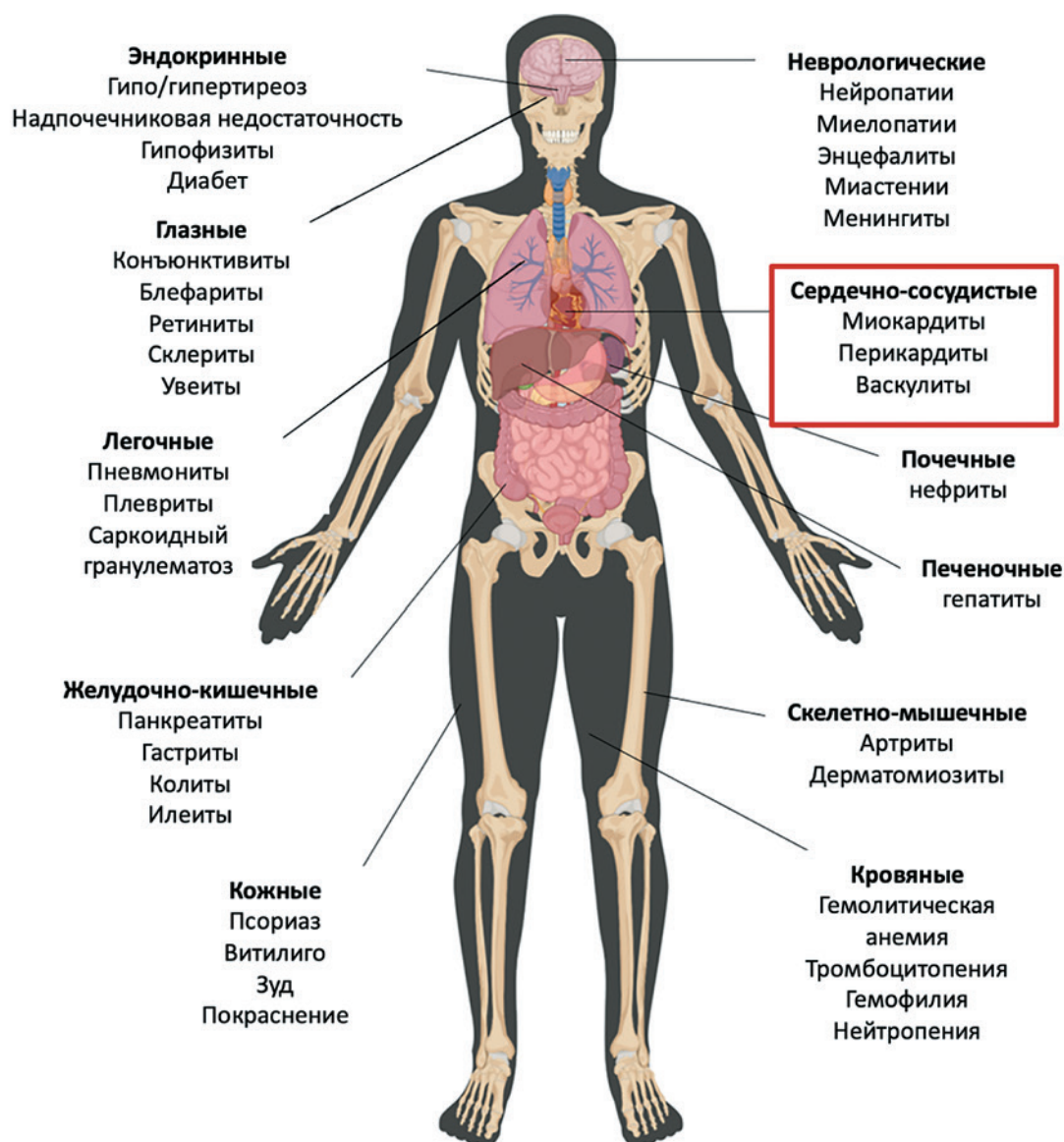


Рис. 1. Спектр осложнений иммунной противоопухолевой терапии Checkpoint-ингибиторами (адаптировано из Mangan BL, et al. Br J Clin Pharmacol. 2020 [6])

ния в результатах ряда исследований, демонстрирующих воспроизводимую зависимость между опухолевым ответом и развитием ИОПЭ [24–26]. Дополнительное косвенное подтверждение этой взаимосвязи заключается в наличии сходных участков Т-клеточных рецепторов и/или функциональных транскриптов в опухолях и незлокачественных тканях, пораженных токсичностью [27]. Следовательно, если механизмы противоопухолевого ответа и развития токсических реакций действительно патогенетически взаимосвязаны, то у лиц со стойким ответом на терапию может быть более высокий риск хронической токсичности, чем у тех, кто не дает ответа на иммунную терапию [23].

Также существуют и свидетельства того, что иммуноопосредованная токсичность развивается вследствие механизмов, не задействованных в реализации противоопухолевого ответа, а связанных с микробиомом, вирусными и тканеспецифическими факторами [28–30].

В отношении механизма развития кардиотоксичности сформулирована гипотеза, что кардиомиоци-

ты, поврежденные в ходе различных сердечно-сосудистых заболеваний, но еще способные выполнять свои основные функции, начинают экспрессировать белок PD-L1, чтобы тем самым защитить себя от элиминации иммунными клетками. Таким образом, на поверхности кардиомиоцитов формируются дополнительные внеопухолевые мишени для реализации эффектов Checkpoint-ингибиторов, при контакте с которыми формируется локальное воспаление.

Существуют косвенные подтверждения данной гипотезы. В работе, проведенной на культуре кардиомиоцитов, было продемонстрировано значительное повышение экспрессии PD-1 и PD-L1 на поверхности криповрежденных клеток в сравнении с интактными [31]. В 2022 году впервые были показаны паттерны экспрессии PD-L1 в миокарде человека при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Так, у пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза были выявлены мембранные, цитоплазматические и эндотелиальные паттерны экспрессии. А у пациентов с сердечной недостаточностью, развившейся вследствие

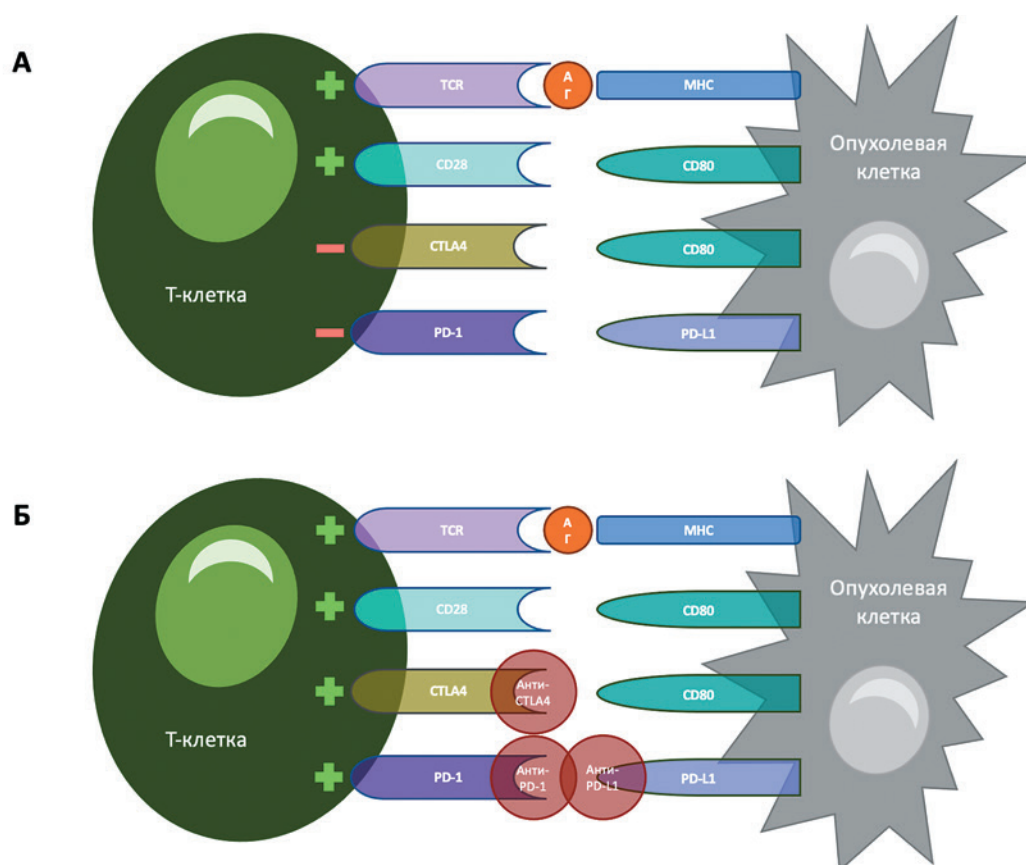


Рис. 2. Свойства контрольных точек иммунного ответа и механизм действия Checkpoint-ингибиторов

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

дилатационной кардиомиопатии, определялась экспрессия PD-L1 во вставочных дисках кардиомиоцитов. При этом в миокарде пациентов без сердечно-сосудистой патологии экспрессии изучаемого белка выявлено не было [32].

Таким образом, в ответ на механическое или иное повреждение кардиомиоциты способны экспрессировать PD-L1, становясь тем самым мишенью для Checkpoint-ингибиторов.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ CHECKPOINT-АССОЦИИРОВАННЫХ МИОКАРДИТОВ

В 2016 году впервые были опубликованы случаи летальных миокардитов у пациентов, получавших комбинированную терапию Checkpoint-ингибиторами. В обоих случаях имели место неспецифические симптомы: слабость, одышка и кардиалгии — в одном, слабость и миалгия — в другом. Также неспецифичными были и электрокардиографические изменения, зарегистрированные при поступлении пациентов в стационар [8].

Медиана времени манифестации Checkpoint-ассоциированных миокардитов, по данным различных исследователей, колеблется от 26,5 до 31 дней после первого введения противоопухолевого препарата [33–35].

Результаты проведенного в 2020 году систематического анализа наглядно продемонстрировали неоднородность клинических проявлений, развивающихся на фоне иммунной терапии миокардитов [34]. Гетерогенность и неспецифичность развивающихся симптомов были характерны для дебюта миокардита. Только у половины пациентов имели место одышка и общая слабость. Значительно реже пациентов беспокоили боли за грудиной (15,9 %), периферические отеки (9,1 %), учащенное сердцебиение (6,8 %), тошнота (6,8 %) и выраженная гипотензия (4,5 %). В 9,1 % случаев вышеописанные жалобы сопровождались лихорадкой. Достаточно часто имели место миалгии (20,5 %), в том числе как единственная жалоба пациентов.

Схожие данные были получены и в другом ретроспективном исследовании особенностей течения Checkpoint-ассоциированных миокардитов. Наиболее частыми симптомами были одышка (45,5 %), боли за грудиной (27,3 %) и с одинаковой частотой (18,2 %) встречались миалгии и периферические отеки [35].

Электрокардиографические (ЭКГ) изменения также не носили специфичного характера. При регистрации ЭКГ после предъявления первых жалоб с одинаковой частотой (16,7 %) регистрировались

элевация сегмента ST и впервые возникшая полная блокада правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ). Реже имели место депрессия сегмента ST (13,9 %), атриовентрикулярная (АВ) блокада 3 степени (11,1 %), неустойчивая желудочковая тахикардия (11,1 %), фибрилляция предсердий (5,6 %) [34].

В ретроспективном исследовании были представлены сопоставимые данные: с одинаковой частотой (26,7 %) регистрировались неспецифические изменения сегмента ST и зубца Т и АВ блокада 3 степени, с частотой 20 % отмечалась впервые возникшая ПБПНПГ [35].

По результатам другого крупного ретроспективного исследования, в котором изучались все впервые возникшие сердечно-сосудистые события на фоне терапии Checkpoint-ингибиторами, воспалительные заболевания сердца занимали лишь малую долю и отмечались с частотой 0,05 %. Значительно чаще регистрировались случаи развития сердечной недостаточности (3,5 %), фибрилляции предсердий (2,1 %), нарушений проводимости (1,5 %) [10].

Прижизненная диагностика миокардитов затруднительна и требует использования высокотехнологичных диагностических методов, таких как МРТ сердца с контрастным усилением, эндомикардиальная биопсия с последующим иммуногистохимическим исследованием. С учетом этого и беря во внимание выраженную гетерогенность клинических проявлений миокардитов, имеются основания предполагать, что истинная распространенность Checkpoint-ассоциированных миокардитов недооценена. И за случаями сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, нарушений проводимости скрываются недиагностированные воспалительные заболевания сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Checkpoint-ассоциированные миокардиты представляют важную проблему современной кардионкологии. Отсутствие крупных проспективных исследований, нацеленных на кардиомониторинг пациентов, получающих иммунную противоопухолевую терапию Checkpoint-ингибиторами, не дает оснований делать окончательные выводы о распространенности данной проблемы. А сохраняющаяся высокая летальность, тяжесть течения и потребность в отмене высокоэффективного противоопухолевого лечения делают поиск потенциальных факторов риска развития данного осложнения актуальным для своевременного выявления пациентов из группы высокого риска до начала терапии, а также для разработки оптимального алгоритма динамического наблюдения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Грант Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение No 075-15-2020-901). / Grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2020-901).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2018;62(April):29–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.06.001>
- Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019;20(9):1239–51. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30388-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30388-2)
- Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819–30.
- Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, de Castro Carpeno J, et al. Five-year outcomes from the randomized, phase iii trials checkmate 017 and 057: nivolumab versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(7):723–33.
- Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V, Protsenko S, Semiglazova T, Odintsova S, et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer* [Internet]. 2021;149:222–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.02.030>
- Mangan BL, McAlister RK, Balko JM, Johnson DB, Moslehi JJ, Gibson A, et al. Evolving insights into the mechanisms of toxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(9):1778–89.
- Raschi E, Diemberger I, Poluzzi E, De Ponti F. Reporting of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* [Internet]. 2018;392(10145):383. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31549-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31549-6)
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1749–55.
- Cho J, Kim HS, Ku BM, Choi Y La, Cristescu R, Han J, et al. Pembrolizumab for patients with refractory or relapsed thymic epithelial tumor: An open-label phase II trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(24):2162–70.
- Jain P, Gutierrez Bugarin J, Guha A, Jain C, Patil N, Shen T, et al. Cardiovascular adverse events are associated with usage of immune checkpoint inhibitors in real-world clinical data across the United States. *ESMO Open* [Internet]. 2021;6(5):100252. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100252>
- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* (80-). 2011;331(6024):1565–70.
- Radoja S, Rao TD, Hillman D, Frey AB. Mice Bearing Late-Stage Tumors Have Normal Functional Systemic T Cell Responses In Vitro and In Vivo. *J Immunol*. 2000;164(5):2619–28.
- Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: A moving target in immunotherapy. *Blood*. 2018;131(1):58–67.
- Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* (80-). 1996;271(5256):1734–6.
- Ribas A, Kefford R, Marshall MA, Punt CJA, Haanen JB, Marmol M, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(5):616–22.
- Maio M, Grob JJ, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, 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(10):1191–6.
- Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Ph D, Schadendorf D, et al. *New england journal*. 2010;711–23.
- Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992;11(11):3887–95.
- Nishimura H, Minato N, Nakano T, Honjo T. Immunological studies on PD-1-deficient mice: Implication of PD-1 as a negative regulator for B cell responses. *Int Immunol*. 1998;10(10):1563–72.
- Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*. 1999;11(2):141–51.

21. Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, Nakatani K, Hara M, Matsumori A, et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science* (80-). 2001;291(5502):319–22.
22. Chinai JM, Janakiram M, Chen F, Chen W, Kaplan M, Zang X. New immunotherapies targeting the PD-1 pathway. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2015;36(9):587–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2015.06.005>
23. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(4):254–67.
24. Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):1–11.
25. Quach HT, Dewan AK, Davis EJ, Ancell KK, Fan R, Ye F, et al. Association of Anti-Programmed Cell Death 1 Cutaneous Toxic Effects with Outcomes in Patients with Advanced Melanoma. *JAMA Oncol*. 2019;5(6):906–8.
26. Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, et al. Association between Immune-Related Adverse Events and Recurrence-Free Survival among Patients with Stage III Melanoma Randomized to Receive Pembrolizumab or Placebo: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(4):519–27.
27. Flatz L, Berner F, Bomze D, Diem S, Ali OH, Fässler M, et al. Association of Checkpoint Inhibitor-Induced Toxic Effects with Shared Cancer and Tissue Antigens in Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1043–7.
28. Dubin K, Callahan MK, Ren B, Khanin R, Viale A, Ling L, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun* [Internet]. 2016;7:1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms10391>
29. Andrews MC, Duong CPM, Gopalakrishnan V, Iebba V, Chen WS, Derosa L, et al. Gut microbiota signatures are associated with toxicity to combined CTLA-4 and PD-1 blockade. *Nat Med*. 2021;27(8):1432–41.
30. Wei SC, Meijers WC, Axelrod ML, Anang NAS, Screever M, Wescott EC, et al. HHS Public Access. 2021;11(3):614–25.
31. Baban B, Liu JY, Qin X, Weintraub NL, Mozaffari MS. Upregulation of Programmed death-1 and its ligand in cardiac injury models: Interaction with GADD153. *PLoS One*. 2015;10(4):1–17.
32. Kushnareva E, Kushnarev V, Artemyeva A, Mitrofanova L, Moiseeva O. Myocardial PD-L1 Expression in Patients With Ischemic and Non-ischemic Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8(January):1–8.
33. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1579–89.
34. Kushnareva EA, Moiseeva OM. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: a systematic case study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3910. In Russian [Кушнарева Е.А., Моисеева О.М. Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибиторами контрольных точек: систематический анализ клинических случаев. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):3910.]
35. Puzanov I, Subramanian P, Yatsynovich YV, Jacobs DM, Chilbert MR, Sharma UC, et al. Clinical characteristics, time course, treatment and outcomes of patients with immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):1–11.

Информация об авторах:

Кушнарева Екатерина Алексеевна, младший научный сотрудник НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гаврилюк Наталья Дмитриевна, к.м.н., научный сотрудник НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шугинова Татьяна Николаевна, научный сотрудник НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий отделением функциональной диагностики и общей терапии Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологический);

Моисеева Ольга Михайловна, д.м.н., директор Института сердца и сосудов, руководитель и главный научный сотрудник отдела некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Kushnareva Ekaterina A., junior researcher, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Gavrilyuk Natalia D., PhD, researcher, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Shuginova Tatyana N., researcher, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, Clinical Research and Practical Center for Specialized Oncological Care;

Moiseeva Olga M., MD, Director of Heart and Vessels Institute, Chief Researcher of the noncoronary heart disease department, Almazov National Medical Research Centre.