

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-76-84>

# Кардиоваскулярная токсичность антиGD2-специфичных моноклональных антител у пациента с остеосаркомой

## Описание клинического случая

А.А. Кулева<sup>1</sup>, С.А. Кулева<sup>1,2</sup>, Р.И. Хабарова<sup>1,2</sup>, Е.М. Сенчуров<sup>1,2</sup>, Е.А. Михайлова<sup>1</sup>, К.М. Борокшинова<sup>1</sup>, В.С. Игнатова<sup>1</sup>, Е.А. Просекина<sup>1</sup>, Т.Л. Вершинина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им.В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

**Контакты:** Алика Альбертовна Кулева [kuleva.alika@mail.ru](mailto:kuleva.alika@mail.ru)

Иммунотерапия – один из наиболее эффективных методов лечения онкологических заболеваний. Существует 5 основных классов иммунотерапии, в том числе лечение Т-клетками с химерным антигенным рецептором, ингибиторами контрольных точек, противораковыми вакцинами, таргетная терапия на основе антител и онколитические вирусы. На примере взрослой когорты доказано, что иммунотерапия повышает выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями. В то же время у некоторых больных она может вызвать иммуноопосредованную воспалительную реакцию и способствовать неблагоприятной иммунной модуляции сердца и возникновению сердечной недостаточности. Иммунотерапия может воздействовать на многие компоненты сердечно-сосудистой системы, включая миокард, кровеносные сосуды, электрическую проводящую систему и перикард. Активированные Т-лимфоциты (CD4+ и CD8+-Т-клетки) после применения иммунных препаратов проникают в сердечную ткань и скелетные мышцы, что приводит к локальному воспалению и повреждению. Дополнительные теоретические механизмы развития побочных эффектов включают распознавание аутоантителами собственных антигенов и опосредованное Т-клетками повреждение кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток, находящихся в состоянии стресса. После лечения с привлечением Т-клеток может повышаться уровень провоспалительных цитокинов, что нередко является причиной развития синдрома высвобождения цитокинов, возникновение которого считается «целевым, неопухолевым» эффектом. Провоспалительные цитокины могут оказывать негативное цитотоксическое воздействие на кардиомиоциты, что приводит к снижению сократительной способности миокарда, кардиомиопатии и гипотензии. В этом обзоре представлен клинический случай развития кардиотоксичности, обусловленной использованием антиGD2-моноклональных антител, у ребенка с рефрактерной формой остеосаркомы.

**Ключевые слова:** дети, остеогенная саркома, иммунотерапия, кардиоваскулярная токсичность, антиGD2-моноклональные антитела

**Для цитирования:** Кулева А.А., Кулева С.А., Хабарова Р.И. и др. Кардиоваскулярная токсичность антиGD2-специфичных моноклональных антител у пациента с остеосаркомой. Описание клинического случая. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(3):76–84.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-76-84>

## Cardiovascular toxicity of antiGD2-specific monoclonal antibodies in a patient with osteosarcoma. A clinical case report

*Alika A. Kulyova<sup>1</sup>, Svetlana A. Kulyova<sup>1,2</sup>, Rina I. Khabarova<sup>1,2</sup>, Evgeniy M. Senchurov<sup>1,2</sup>, Elena A. Mikhailova<sup>1</sup>, Ksenia M. Borokshinova<sup>1</sup>, Valeria S. Ignatova<sup>1</sup>, Elizaveta A. Prosekina<sup>1</sup>, Tatiana L. Vershinina<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg 197758, Russia;

<sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

<sup>3</sup>Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

**Contacts:** Alika Albertovna Kulyova [kuleva.alika@mail.ru](mailto:kuleva.alika@mail.ru)

Immunotherapy is one of the most effective methods of cancer therapy. There are five main groups of immunotherapy, including treatment with chimeric antigen receptor T cells, checkpoint inhibitors, anticancer vaccines, antibody-based targeted therapies, and oncolytic viruses. On the adult cohort of patients, immunotherapy has been proven to increase the survival rate of patients with cancer. At the same time, in some patients, it can cause an immune-mediated damage and contribute to unfavorable heart immune modulation and heart failure. Immunotherapy can target many components of the cardiovascular system, including the myocardium, blood vessels, electrical wiring, and the pericardium. Activated T lymphocytes (CD4 + and CD8 + T cells) penetrate the heart tissue and skeletal targets, which leads to local inflammation and damage. Additional theoretical mechanisms for side effects include autoantibody recognition of self-antigens and T cell-mediated damage to cardiomyocytes and stressed endothelial cells. After treatment with T cells, the level of proinflammatory cytokines may increase, which is often the cause of cytokine release syndrome, the occurrence of which is considered a "targeted, non-neoplastic" effect. Proinflammatory cytokines can have negative cytotoxic effects on cardiomyocytes, resulting in reduced myocardial contractility, cardiomyopathy, and hypotension. This review presents a clinical case of cardiotoxicity due to the use of antiGD2 monoclonal antibodies in a child with a refractory form of osteosarcoma.

**Keywords:** children, osteosarcoma, immunotherapy, cardiovascular toxicity, antiGD2 monoclonal antibodies

**For citation:** Kulyova A.A., Kulyova S.A., Khabarova R.I. et al. Cardiovascular toxicity of antiGD2-specific monoclonal antibodies in a patient with osteosarcoma. A clinical case report. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(3):76–84. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-76-84>

### Введение

Противоопухолевая иммунотерапия — новая лечебная опция в детской онкологии. В то время как у взрослых она прочно вошла в арсенал средств первой линии противоопухолевого лечения злокачественных опухолей, в детской практике иммунотерапия пока являет собой смелый опыт в комплексных программах лечения рефрактерных и рецидивирующих форм новообразований. Каждый противоопухолевый иммунный препарат — это уникальный ключ, открывающий новые возможности активации иммунной системы, чтобы направить ее мощь против злокачественного процесса.

Стимулируя клеточное звено иммунитета, эти препараты способны вызывать как мощный противоопухолевый ответ, так и провоцировать каскад воспалительных иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ). Возникая, они создают угрозу для стабильности практически всех органов и систем. К счастью, иоНЯ в большинстве случаев обратимы и эффективно купируются кортикостероидной терапией. Однако в редких случаях (0,3–1,3 %) такие побочные эффекты, как иммуноопосредованные гепатит, энце-

фалит, пневмонит и миокардит, могут привести к летальному исходу.

Хотя миокардит встречается лишь в 1 % случаев (по данным литературы, частота заболеваемости составляет 0,27–1,14 %), он имеет самый высокий уровень смертности (39,7 %) по сравнению с другими осложнениями [1]. В большинстве случаев кардиотоксичность, опосредованная активаторами иммунного ответа, возникает в течение первых 3 мес терапии, а средний срок от момента начала противоопухолевого лечения до манифестации осложнения составляет 17–34 дня. Однако описаны и более поздние сроки его появления. Иммуноопосредованный миокардит чаще возникает у пациентов, получающих комбинированную терапию, и с большей вероятностью протекает тяжелее, чем миокардит при монотерапии, что, возможно, связано с избыточной, аддитивной ролью комбинаций в иммунной регуляции.

У пациентов может наблюдаться широкий спектр симптомов: от стенокардии и одышки до молниеносного миокардита и внезапной остановки сердечной деятельности. С клинической точки зрения миокардит

является аритмогенным и связан с миозитом и синдромом, похожим на миастению, возникающими из-за «нацеливания» Т-клеток на общий антиген скелетных и сердечных мышц. Анализ публикаций, посвященных осложнениям у онкологических больных, в лечебной программе которых используются иммуноонкологические препараты, выявил, что риск сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда, ишемии) у них в 3 раза выше, чем в популяции, не получающей данные препараты [1].

Выраженность любых нежелательных явлений требует тщательной оценки по 5-балльной шкале (от 1-й до 5-й степени тяжести) в соответствии с критериями NCI–CTC–AE (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events) версии 4.0 и под-

робной регистрации. Нежелательные явления, не нашедшие отражения в номенклатуре CTC–AE, подлежат классификации согласно представленной в табл. 1.

Легкие и умеренные нежелательные явления проходят или самостоятельно, или корректируются симптоматической терапией. Однако тяжелые случаи требуют медикаментозного вмешательства, вплоть до искусственной вентиляции легких и вазопрессорной поддержки, а также применения иммуномодулирующих препаратов для подавления воспалительной реакции.

Комбинированная терапия с использованием антиGD2-специфических моноклональных антител (MA) в настоящее время является стандартом лечения детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования [2, 3]. Однако на сегодняшний

**Таблица 1.** Определение степени тяжести нежелательных явлений (НЯ), не перечисленных в номенклатуре NCI–CTC–AE

Table 1. Determination of adverse events (AE) severity not listed in the NCI–CTC–AE nomenclature

Степень тяжести по критериям NCI–CTC–AE The NCI–CTC–AE severity criteria	Эквивалентное значение Equivalent value	Определение Definition
1-я степень 1 <sup>st</sup> degree	Легкое НЯ Mild AE	Бессимптомное течение или легкие симптомы, клинические или только диагностические наблюдения, вмешательство не показано Asymptomatic or mild symptoms, clinical or diagnostic observations only, intervention not indicated
2-я степень 2 <sup>nd</sup> degree	НЯ средней степени тяжести Moderate AEs	Показано минимальное местное или неинвазивное вмешательство. Ограничена соответствующая возрасту повседневная активность, в том числе приготовление пищи, покупка продуктов питания или одежды, пользование телефоном и т. д. Minimal local or non-invasive intervention is indicated. Age-appropriate daily activities are restricted, including cooking, buying food or clothing, using the phone, etc.
3-я степень 3 <sup>rd</sup> degree	Тяжелое НЯ Severe AE	Тяжелые или значимые с медицинской точки зрения явления, однако непосредственно не угрожающие жизни и не требующие госпитализации или продления текущей госпитализации. Ограничение возможностей повседневного самообслуживания, неспособность самостоятельно принимать ванну, одеваться и раздеваться, самостоятельно питаться, пользоваться туалетом, принимать лекарственные препараты; при этом, однако, пациент не прикован к постели Severe or medically significant events, that however are not directly life-threatening and are not requiring hospitalization or prolongation of current hospitalization. Limiting the possibilities of everyday self-care, the inability to independently take a bath, dress and undress, eat on their own, use the toilet, take medications; however, the patient is not bedridden
4-я степень 4 <sup>th</sup> degree	НЯ угрожает жизни или приводит к инвалидизации AEs are life threatening or disabling	Состояние непосредственно угрожает жизни либо вызывает такие стойкие психические и физические состояния, которые ведут к нетрудоспособности или невозможности выполнять повседневную деятельность The condition directly threatens the life or causes such persistent mental and physical conditions that lead to disability or inability to perform daily activities
5-я степень 5 <sup>th</sup> degree	Смерть Death	НЯ, приводящее к смерти AEs leading to death

день доказано, что нейробластома — не единственная опухоль, на клетках которой гиперэкспрессированы GD2-молекулы. Этот дисиагоглиозид встречается в клетках меланомы, ретинобластомы, мягкотканых сарком, саркомы Юинга и остеосаркомы (ОС).

Саркомы костей и мягких тканей — это обширная группа злокачественных мезенхимально-клеточных опухолей, составляющая около 6 % всех детских новообразований. За последние несколько десятилетий достигнут значительный прогресс в исследовании молекулярных особенностей данных злокачественных неоплазий. Поскольку на своей поверхности эти опухоли экспрессируют ганглиозид GD2, инкорпорация в схему лечения антиGD2-направленной терапии у детей с рецидивными и рефрактерными формами солидных злокачественных опухолей потенциально может увеличить показатели выживаемости [4, 5]. Однако использование иммунотерапии у ранее глубоко предлеченных детей, особенно в сочетании с химиотерапией, увеличивает риск возникновения иоНЯ. Механизм развития кардиотоксичности при использовании МА до конца не ясен и остается предметом интенсивных исследований. Известно, что эти препараты могут вызывать обратимую дисфункцию кардиомиоцитов, часто связанную с митохондриальными и белковыми повреждениями. Однако, в отличие от других кардиотоксичных препаратов, воздействие на миокард носит преходящий характер, не зависит от кумулятивной дозы препаратов и не приводит к необратимым структурным изменениям. Именно этим в большинстве случаев и объясняется способность сердечной мышцы к восстановлению после отмены препарата, причем происходит это достаточно быстро — в течение нескольких недель или месяцев [6].

В данной статье описан клинический случай возникновения кардиотоксичности после использования антиGD2-МА у пациента с GD2-положительной ОС.

**Цель исследования** — описание клинического наблюдения кардиоваскулярной токсичности, развившейся на фоне комбинированного использования антиGD2-МА и химиотерапии у пациента с рецидивирующей GD2-положительной ОС.

### Клиническое наблюдение

С 2018 по 2022 г. пациенту П., 16 лет, проводилась противоопухолевая терапия по поводу первично-рефрактерной распространенной формы ОС дистального метадиафиза левой бедренной кости с метастатическим поражением легких, IVA стадии, pT2N0M1a. В 2018 г. он получил комплексное лечение согласно протоколу Euratos-2007 с применением цитостатических препаратов в режиме MAP (цисплатин, доксорубин и высокодозный метотрексат). В 2019 г. был зафиксирован первый рецидив с поражением мягких тканей левой подколенной области. Проведено 3 курса полихимиотерапии по схеме

ССЕ (циклофосфамид, карбоплатин, этопозид), 4 курса по схеме ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид), оперативный этап в объеме широкого иссечения рецидивной опухоли мягких тканей левой подколенной области. Далее проведен еще один курс ССЕ и 8 курсов MAP с последующим переходом на метрономную терапию циклофосфамидом и метотрексатом. В 2021 г. диагностирован 2-й рецидив с поражением правого легкого, правой плевральной полости. Пациент получил полихимиотерапию препаратами винкристин, циклофосфамид, цисплатин с последующим оперативным этапом в объеме метастазэктомии из правого легкого и плевры, резекции IV ребра, пластики правого купола диафрагмы местными тканями. Далее продолжена химиотерапия с использованием циклофосфамида, оксалиплатина, топотекана. Суммарно ребенку проведено 25 курсов полихимиотерапии с включением цитостатических лекарственных средств с различными механизмами действия, в том числе препаратов антрациклинового ряда, с достижением кумулятивной дозы доксорубина 300 мг/м<sup>2</sup>.

На момент обращения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в марте 2022 г. у пациента выявлен 3-й рецидив заболевания с поражением правого легкого и плевры. На следующем этапе реиндукционной терапии выполнено оперативное вмешательство в объеме реторакотомии справа, удаления метастазов из правой плевральной полости, комбинированной резекции диафрагмы с пластикой, анатомической резекции S6 правого легкого, краевой резекции нижней и средней долей правого легкого, гипертермической химиоперфузии правой плевральной полости цисплатином. Методом проточной цитофлуориметрии выявлена экспрессия GD2 в легочных метастазах, которая составила 9,2 %, что с учетом прогрессирующего течения ОС определило показание к началу химиоиммунотерапии и включение пациента в протокол «Открытое неконтролируемое нерандомизированное многоцентровое исследование III фазы по использованию динутуксимабета без/с химиотерапией по выбору исследователя у пациентов до 18 лет с костными и мягкоткаными саркомами с высоким уровнем экспрессии GD2 и прогрессирующим заболеванием на фоне 1-й линии полихимиотерапии» (руководитель С.А. Кулева) [7, 8]. Протокол одобрен локальным комитетом по этике № 8 от 21.05.2021 г. В рамках протокола пациенту был инициирован курс иммунохимиотерапии, который состоял из 2 этапов: цитостатическая терапия гемцитабином и доцетакселом и последующее введение антиGD2-МА. Первый курс больной перенес удовлетворительно, иоНЯ не было отмечено. После 2-го курса у ребенка, согласно общей терминологии критериев побочных эффектов, были диагностированы осложнения в виде кардиотоксичности 3-й степени. При развитии первых клинических симптомов (одышка, периферические отеки, тахикардия, артериальная гипотензия) пациенту была выполнена эхокардиография: фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) составила

26 %, что на 48 % ниже нормы. Также отмечались признаки перегрузки правых камер сердца, расширение нижней полой вены, резкая диффузная гипокинезия стенок левого желудочка. Результаты электрокардиографии (ЭКГ) были непостоянными и включали подъемы сегмента ST; нарушений ритма и проводимости не было; отмечались нарушения процессов реполяризации нижней (изоэлектрические зубцы T в отведениях II, III, aVF), передней, верхушечной, боковой (изоэлектрические зубцы T в отведениях I, aVL; отрицательные зубцы T в отведениях V3–V6, максимально в отведении V4 до 1/4 глубины зубца S) стенок левого желудочка. Биомаркеры кардиотоксичности (уровни тропонина и креатининкиназы) были повышены на протяжении 2 нед (базовые значения 9,01 нг/мл и 694 Ед/л соответственно).

Инициация комплексной кардиопротективной, симптоматической, патогенетической терапии позволила добиться улучшения соматического статуса пациента и роста сердечного выброса. Схема терапии была представлена следующим образом: верошпирон 2,5 мг/кг/сут в 2 приема (диуретик); карведилол 5,25 мг 2 раза в сутки под контролем артериального давления (альфа- и бета-адреноблокатор); фуросемид 10 мг/кг в течение 24-часовой непрерывной инфузии (диуретик). Спустя 2 мес терапии отмечена уверенная тенденция к восстановлению сердечной функции, вплоть до полной нормализации значений (ФВЛЖ 60 %), что позволило пациенту продолжить получение иммунохимиотерапии в рамках протокола.

### Обсуждение

Изучение взаимодействия между МА и сердечно-сосудистой системой на молекулярном уровне может способствовать раннему выявлению и профилактике кардиоваскулярных осложнений. Современная и эффективная коррекция этих осложнений в процессе и после иммунотерапии в значительной степени зависит от внимательного анализа стандартных клинических и лабораторных данных. Такие ведущие профессиональные сообщества, как Американское общество клинической онкологии [9], Ассоциация сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов [10], Европейское общество медицинской онкологии [11], Американское общество эхокардиографии и Европейская ассоциация кардиоваскулярной визуализации [12], разработали комплексные рекомендации по диагностике, объединяющие ЭКГ, эхокардиографию и оценку биомаркеров. Этот интегрированный подход призван обеспечить раннее выявление и прогнозирование сердечной недостаточности, ассоциированной с иммунотерапией онкологических заболеваний [13, 14].

С патологической точки зрения на фоне применения иммуноонкологических препаратов происходит инфильтрация Т-клетками CD4+ и CD8+ и макрофагами CD68+ миокарда и проводящей системы, что при-

водит к гибели миоцитов и является признаком лимфоцитарного миокардита. Других иммунных клеток, например В-клеток, в зонах «пропитывания» мало. Возникает закономерный вопрос: каким образом нарушается клеточная толерантность и что вызывает инфильтрацию миокарда Т-клетками? У одного и того же пациента в сердце, скелетных мышцах и в опухоли могут быть обнаружены идентичные клоны Т-лимфоцитов, и вероятным объяснением этого феномена является перекрестная реактивность опухолевых антигенов с антигенами скелетных и сердечных мышц. Такая иммунная реакция приводит к тому, что активированные Т-клетки, макрофаги и моноциты атакуют не только опухоль, но и здоровые ткани. Точные механизмы, с помощью которых Т-клетки повреждают миокард, до конца не изучены. Сердце может «пострадать» от прямого цитотоксического уничтожения Т-клетками миоцитов, фибробластов, эндотелиальных и мезотелиальных клеток, связанного с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, вырабатываемых активированными иммунными клетками. Действительно, пролиферация активированных Т-клеток прямо и положительно коррелирует с уровнем провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины (interleukin, IL): IL-1a, IL-2, IL-17, а также интерферон  $\alpha 2$ .

Теоретически могут существовать дополнительные механизмы развития иммуноопосредованных сердечно-сосудистых побочных эффектов. Например, усиление экспрессии уже существующих аутоантител с последующим распознаванием аутоантигенов и иммуноопосредованной атакой на нормальные ткани; повышение системной активации Т-клеток против антигенов, присутствующих как в нормальной сердечной ткани, так и в злокачественных клетках, что приводит к специфическим иммунным реакциям против аутоантигенов; наличие до начала иммунотерапии субклинического или «тлеющего» воспаления, вызванного микроорганизмами, которое может усилиться на ее фоне, что приводит к инфильтрации тканей Т-клетками.

Сердечно-сосудистые осложнения часто встречаются у пациентов со сверхфизиологической иммунной активацией, известной как синдром высвобождения цитокинов, который наблюдается у 59 % пациентов как минимум в легкой степени ( $\leq 2$ -й степени). В таких ситуациях повышение уровня тропонина диагностируется в 54 % случаев, а снижение ФВЛЖ – в 28 % [15].

Пример кардиотоксичности, наблюдаемой при использовании Т-клеток, нацеленных на антиген MAGE-A3, служит убедительным свидетельством существования более глубоких, не до конца изученных механизмов сердечно-сосудистой токсичности, сопутствующих этой терапии. Предполагается, что в основе данных механизмов может лежать неправильное спаривание введенных и эндогенных  $\alpha/\beta$ -цепей Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR), что приводит к появ-

лению новых специфичностей. Терапия Т-клетками является аллореактивной по отношению к кардиомиоцитам хозяина, при которой возникает первичный Т-клеточный ответ на аллельные варианты молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС), с которыми наивные клетки не встречались в период созревания в тимусе, что проявляется в виде реакции «трансплантат против хозяина». Эти методы лечения также связаны с проникновением Т-клеток в миокард посредством неясных механизмов [16].

Ранний клинический опыт применения CAR-T-клеточной терапии (chimeric antigen receptors T-cell therapy) выявил ИЛ-6 как ключевой медиатор синдрома высвобождения цитокинов. Этот провоспалительный цитокин, высвобождаемый из активированных лимфоцитов, дендритных клеток, макрофагов и эндотелиальных клеток во время острой фазы иммунного ответа, в нормальных условиях присутствует в организме в следовых количествах (порядка пг/мл), участвуя в снижении рекрутирования нейтрофилов, ангиогенезе, выработке аутоантител и дифференцировке В-клеток [17]. Он является основным индуктором реакции острой фазы в печени, вызывая повышение ферритина, С-реактивного белка, гепсидина и фибриногена. После лечения, опосредованного Т-клетками, уровень ИЛ-6 в крови заметно повышается, отражая гиперовоспалительные состояния.

Передача сигналов ИЛ-6 происходит через мембраносвязанный или растворимый рецептор ИЛ-6 (sIL-6R), также известный как классический или транс-ИЛ-6-рецептор. В классическом сигнальном пути ИЛ-6 связывается с рецептором ИЛ-6 (ИЛ-6R) на поверхности клетки. Затем этот комплекс взаимодействует с мембраносвязанной субъединицей рецептора гликопротеина 130 (gp130). Хотя gp130 экспрессируется повсеместно, экспрессия мембраносвязанного рецептора ИЛ-6 ограничена несколькими типами клеток (например, лейкоцитами, мегакариоцитами, гепатоцитами, клетками барьерного эпителия), что ограничивает классическую передачу сигналов ИЛ-6 этими конкретными типами клеток. Напротив, при передаче сигналов транс-ИЛ-6 циркулирующий sIL-6R и ИЛ-6 связываются, образуя комплекс, который затем соединяется с мембраносвязанным gp130 [18], что вызывает активацию сигнального пути транс-ИЛ-6 во всех клетках. Как классическая, так и транс-ИЛ-6-сигнализация приводит к последующей передаче сигналов с помощью gp130, активируя внутриклеточную сигнализацию через JAK/STAT3, PI3K/Akt и Ras/митогенактивируемые сигнальные пути. Эти пути усиливают высвобождение цитокинов и активируют провоспалительные транскрипционные мишени [18].

Разнообразные цитокины воздействуют через мембраносвязанные рецепторы, которые могут быть пода-

влены таргетными иммуномодулирующими моноклональными антителами. Глюкокортикоиды связываются с внутриклеточным рецептором глюкокортикоидов. Образовавшийся комплекс перемещается в ядро, где в виде гомодимера прикрепляется к глюкокортикоид-чувствительному элементу, регулируя транскрипцию противовоспалительных генов.

Цитокины в высоких дозах обладают противоопухолевыми и проапоптотическими свойствами, они были первыми одобренными «иммунотерапевтическими» препаратами для лечения рака. С ними также связаны побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы. Однократное введение высоких доз ИЛ-2 может вызвать стойкий ответ у некоторых пациентов с меланомой или раком почки, хотя частота ответа, как правило, низкая, а применение часто ограничивается побочными эффектами. Среди них наиболее распространены гемодинамические нарушения, которые, вероятно, являются следствием развившегося синдрома капиллярной утечки, приводящего к системной гипотензии, перегрузке объемом и гипоксической дыхательной недостаточности [19, 20]. Довольно часто встречается отек легких (53 %) [21]. Лечение ИЛ-2 также может вызывать временное острое снижение систолической функции обоих желудочков [22] и повысить риск развития инфаркта миокарда и наджелудочковых аритмий [23, 24]. Редко (в 1,5 %) терапия высокими дозами ИЛ-2 может привести к летальному исходу, обусловленному тяжелой сердечно-легочной недостаточностью, острым инфарктом миокарда с трансмуральным некрозом и миокардитом. В серии случаев, выявленных при вскрытии, у 6 из 8 пациентов был обнаружен диффузный, очаговый миокардит с преимущественно лимфоцитарным воспалительным инфильтратом и некрозом кардиомиоцитов [25]. Для лечения ряда злокачественных опухолей и гепатита С одобрены высокие дозы интерферона  $\alpha$ , хотя эта терапия имеет низкую частоту ответа на лечение и относительно неблагоприятный профиль токсичности [26]. Сердечно-сосудистые побочные реакции на интерферон  $\alpha$  встречаются редко, обычно зависят от дозы и проявляются в виде системной гипотонии, дилатационной кардиомиопатии, застойной сердечной недостаточности, аритмий (фибрилляции предсердий, неустойчивой желудочковой тахикардии, атриовентрикулярной блокады) и инфаркта миокарда [27]. У пациентов с гепатитом С, получавших интерферон  $\alpha$ , сердечно-сосудистые осложнения возникали в 3,2 % случаев, включая аритмии (фибрилляцию предсердий, атриовентрикулярную блокаду), спазм коронарных артерий и преходящую дисфункцию левого желудочка [26]. В целом эти побочные эффекты не представляют угрозы для жизни и проходят после завершения терапии.

Хотя некоторые иммунопрепараты и получили одобрение для применения в педиатрической практике,

опыт анализа побочных эффектов в этой возрастной группе очень скромнен. Одобрение Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) иммунотерапии для лечения детей с меланомой во многом опирается на подходы, используемые у взрослых. Например, в исследовании III фазы KEYNOTE-716, оценивающем применение адьювантной терапии пембролизумабом при меланоме с высоким риском развития рецидива и отсутствием метастазов в лимфатических узлах, приняли участие всего 2 ребенка (в возрасте 12 и 17 лет) [28]. С учетом результатов исследования ML39345 (NCT03141684), где были представлены данные о 3 пациентах детского возраста, атезолизумаб недавно получил одобрение для лечения саркомы мягких тканей у пациентов от 2 лет и старше [29]. Аналогично на основе клинических исследований адьювантного режима ниволумаба у взрослых с меланомой он был одобрен для лечения меланомы у детей [30].

Большая часть имеющихся данных о кардиотоксичности у детей получена в ходе 4 недавних исследований I/II фазы с применением ниволумаба (ADVL1412; NCT0230445848), пембролизумаба (KEYNOTE-051; NCT0233266849), атезолизумаба (iMATRIX; NCT0254160450) и авелумаба (NCT0345182551). Во всех этих исследованиях изучалась иммунотерапия рецидивирующих и рефрактерных опухолей у детей. Описание токсических эффектов осуществлялось в рамках терминологии NCI CTCAE, однако единой педиатрической системы для оценки и характеристики иммуноопосредованных побочных эффектов не существовало. Важно подчеркнуть, что многие физиологические параметры (например, артериальное давление) имеют возрастную специфику, что диктует необходимость использования адаптированной шкалы оценки, отличной от применяемой у взрослых пациентов.

В исследовании ADVL1412 (NCT0230445848) ниволумаб в сочетании с ипилимумабом изучался у детей и молодых взрослых с рецидивирующими/рефрактерными солидными опухолями ( $n = 53$ ). В качестве единственного осложнения были зарегистрированы 2 случая перикардиального выпота (2/53) [30]. В текущем исследовании KEYNOTE-051 изучается пембролизумаб (МК-3475), назначаемый детям с солидными опухолями. Опубликованы предварительные результаты I фазы, в которых сообщается о безопасности и противоопухолевой активности при оптимальной дозировке у детей с прогрессирующим злокачественным процессом ( $n = 154$ ) [31]. Кардиотоксичность наблюдалась редко, в том числе только в виде гипертонии (2,1 %). Описан 1 случай смерти из-за отека легких, но он не был напрямую связан с кардиотоксичностью, что подчеркивает необходимость более подробного анализа потенциальных кардиоваскулярных осложнений в клинических испытаниях иммунотерапии у детей.

Работа iMATRIX представляла собой многоцентровое открытое международное исследование атезолизумаба, используемого для лечения пациентов в возрасте до 30 лет с солидными опухолями или лимфомами [32]. Как и в исследовании KEYNOTE-051, побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдались редко, сообщалось только о гипертонии (1,1 %). Наконец, авелумаб изучался в исследовании с участием детей и подростков в возрасте до 18 лет с рецидивирующими/рефрактерными солидными опухолями [33]. В этой работе единственным зарегистрированным нежелательным явлением со стороны сердечно-сосудистой системы была аномалия артериального давления. Интересно, что в данном исследовании были зарегистрированы как гипотензия ( $n = 4$ ), так и гипертония ( $n = 2$ ) [33].

### Заключение

Иммунотерапия — многообещающий и быстро развивающийся новый метод лечения различных подтипов опухолей. Как и любое медицинское вмешательство, иммунотерапия не лишена рисков, связанных с серьезными клиническими осложнениями. Кардиоваскулярная токсичность, возникающая после применения иммунотерапии, все более часто встречающееся явление у онкологических пациентов, которое может ухудшить исходную функциональность сердца. Учитывая стремительное развитие иммунотерапии как в научных исследованиях, так и в лечении пациентов, врачам необходимо понимать потенциальные механизмы, лежащие в основе токсичности, факторы риска, связанные с неблагоприятными событиями, и стратегии предотвращения токсичности до ее возникновения. Факторы риска, которые коррелируют с повышенным числом и степенью побочных эффектов, включают фармакологический анамнез, параметры, связанные с лечением, аутоиммунные состояния, сердечно-сосудистые заболевания, детерминанты, обусловленные самой опухолью, социальные, генетические факторы и исходную информацию об иммунном статусе организма. Подавляющее большинство этих факторов риска может быть выявлено с помощью хорошо составленного анамнеза и физического осмотра опытным клиницистом.

В настоящее время наши результаты ограничены тем, что, несмотря на выявленные факторы риска развития иоНЯ, они еще не объединены в эффективный инструмент клинического скрининга. В будущем необходимо разработать национальные рекомендации или числовую шкалу/оценку, которая будет использовать эти факторы риска для анализа общей вероятности развития иоНЯ у онкологических пациентов, возникающих на фоне и после иммунотерапии. Это может служить инструментом скрининга и общей профилактической мерой для выявления пациентов с высоким риском развития иоНЯ.

Перед началом иммунотерапии необходимо тщательно оценить состояние сердечно-сосудистой системы пациента. Первоначальный этап диагностики включает запись ЭКГ и проведение эхокардиографии. Эти исследования позволяют выявить любые признаки существующих нарушений электрической активности

сердца или отклонения фракции выброса, служа надежной точкой отсчета для последующего мониторинга на протяжении всего курса лечения. Своевременное выявление любых острых симптомов позволяет эффективно контролировать прогрессирование и тяжесть возможных токсических эффектов терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Salem J.E., Manouchehri A., Moey M. et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1579–89.
- Slatnick L., Jimeno A., Gore L., Macy M. Naxitamab: A humanized anti-glycolipid disialoganglioside (anti-GD2) monoclonal antibody for treatment of neuroblastoma. *Drugs Today* 2021;57:677–88. DOI: 10.1358/dot.2021.57.11.3343691
- Nazha B., Inal C., Owonikoko T.K. Disialoganglioside GD2 expression in solid tumors and role as a target for cancer therapy. *Front Oncol* 2020;10:1000. DOI: 10.3389/fonc.2020.01000
- Chang H.R., Cordon-Cardo C., Houghton A.N. et al. Expression of disialogangliosides GD2 and GD3 on human soft tissue sarcomas. *Cancer* 1992;70:633–8. DOI: 10.1002/1097-0142(19920801)70:3<633::aid-cncr2820700315>3.0.co;2-f
- Dobrenkov K., Ostrovnya I., Gu J. et al. Oncotargets GD2 and GD3 are highly expressed in sarcomas of children, adolescents, and young adults. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(10):1780–5.
- Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Артериальная гипертония как кардиотоксическая реакция на противоопухолевую терапию: что мы знаем о новом виде ятрогенной гипертонии. *Артериальная гипертония* 2018;24(4):384–95. Kobalava J.D., Shavara E.K. Arterial hypertension as a cardiotoxic reaction to anticancer therapy: what do we know about a new type of iatrogenic hypertension. *Arterial'naya gipertenziya = Hypertension* 2018;24(4):384–95.
- Кулева С.А., Варфоломеева С.Р., Киргизов К.И. и др. Многоцентровое открытое исследование III фазы по использованию динутуксимаба бета без/с химиотерапией по выбору исследователя у пациентов до 18 лет с костными и мягкотканными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2 и прогрессированием заболевания на фоне 1-й линии химиотерапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2024;2:12–20. Kuleva S.A., Varfolomeeva S.R., Kirgizov K.I. et al. A multicenter, open-label, phase III study on the use of dinutuximab beta without/with investigator-selected chemotherapy in patients under 18 years of age with bone and soft-tissue sarcomas with positive GD2 expression and disease progression on the background of 1st-line chemotherapy. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2024;2:12–20.
- Кулева С.А., Варфоломеева С.Р., Киргизов К.И. и др. Результаты использования химиоиммунотерапии при рефрактерных/рецидивирующих формах GD2-позитивных костных и мягкотканых сарком у детей. Первый опыт двух центров. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2024;4:11–9. Kuleva S.A., Varfolomeeva S.R., Kirgizov K.I. et al. Results of the use of chemoimmunotherapy in refractory/recurrent forms of GD2-positive bone and soft tissue sarcomas in children. First experience of two centers. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2024;4:11–9.
- Brahmer J.R., Lacchetti C., Schneider B.J. et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:1714–68.
- Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J* 2016;37:2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
- Curigliano G., Cardinale D., Suter T. et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23:155–166. DOI: 10.1093/annonc/mds293
- Gilstrap L., Harrison M., Kimmick G.G., Nohria A. Management of chemotherapy-associated cardiomyopathy. In: *Cardio-oncology: the clinical overlap of cancer and heart disease*. Springer: Cham, Switzerland, 2017. Pp. 81–104.
- Curigliano G., Lenihan D., Fradley M. et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020;31:171–90. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023
- Teske A.J., Linschoten M., Kamphuis J.A.M. et al. Cardio-oncology: an overview on outpatient management and future developments. *Neth Heart J* 2018;26:521–32. DOI: 10.1007/s12471-018-1148-7
- Alvi R.M., Frigault M.J., Fradley M.J. et al. Cardiovascular events among adults treated with chimeric antigen receptor T-Cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol* 2019;74(25):3099–108. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.038
- Linette G.P., Stadtmauer E.A., Maus M.V. et al. Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity-enhanced T cells in myeloma and melanoma. *Blood* 2013;122(6):863–71. DOI: 10.1182/blood-2013-03-490565
- Rose-John S., Jenkins B.J., Garbers C. et al. Targeting IL-6 trans-signalling: past, present and future prospects. *Nat Rev Immunol* 2023;17:1–16. DOI: 10.1038/s41577-023-00856-y
- Teachey D.T., Lacey S.F., Shaw P.A. et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov* 2016;6(6):664–79. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0040
- Rosenberg S.A. IL-2: The First Effective Immunotherapy for human cancer. *Immunol* 2014;192(12):5451–8. DOI: 10.4049/jimmunol.1490019
- Schechter D., Nagler A. Recombinant interleukin-2 and recombinant interferon  $\alpha$  immunotherapy cardiovascular toxicity. *Am Heart J* 1992;123(6):1736–9. DOI: 10.1016/0002-8703(92)90856-Q
- Mann H., Ward J.H., Samlowski W.E. Vascular leak syndrome associated with interleukin-2: chest radiographic manifestations. *Radiology* 1990;176(1):191–4. DOI: 10.1148/radiology.176.1.2353090
- Fragasso G., Tresoldi M., Benti R. et al. Impaired left ventricular filling rate induced by treatment with recombinant interleukin 2 for advanced cancer. *Br Heart J* 1994;71(2):166–9. DOI: 10.1136/hrt.71.2.166
- Rokade S., Damani A.M., Oft M., Emmerich J. IL-2 based cancer immunotherapies: an evolving paradigm. *Front Immunol* 2024;15:1433989. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1433989

24. Lagan J., Naish J.H., Fortune C. et al. Acute and chronic cardiopulmonary effects of high dose interleukin-2 therapy: an observational magnetic resonance imaging study. *Diagnostics* (Basel) 2022;12(6):1352. DOI: 10.3390/diagnostics12061352
25. Kragel A.H., Travis W.D., Steis R.G. et al. Myocarditis or acute myocardial infarction associated with interleukin-2 therapy for cancer. *Cancer* 1990;66(7):1513–6. DOI: 10.1002/1097-0142(19901001)66:7<1513::aid-cnrcr2820660713>3.0.co;2-x
26. Cameron M.J., Ran L., Xu L. Interferon-mediated immunopathological events are associated with atypical innate and adaptive immune responses in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Virol* 2007;81(16):8692–706. DOI: 10.1128/JVI.00527-07
27. Sonnenblick M., Rosenmann D., Rosin A. Reversible cardiomyopathy induced by interferon. *BMJ* 1990;300(6733):1174–5. DOI: 10.1136/bmj.300.6733.1174
28. Luke J.J., Rutkowski P., Queirolo P. et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2022;399:1718–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00562-1
29. Chen A.P., Sharon E., O’Sullivan-Coyne G. et al. Atezolizumab for advanced alveolar soft part sarcoma. *N Engl J Med* 2023;389:911–21.
30. Davis K.L., Fox E., Isikwei E. et al. A Phase I/II trial of nivolumab plus ipilimumab in children and young adults with relapsed/refractory solid tumors: A Children’s Oncology Group Study ADVL1412. *Clin Cancer Res* 2022;28:5088–97.
31. Georger B., Kang H.J., Yalon-Oren M. et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): Interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:121–33.
32. Georger B., Zwaan, C.M., Marshall, L.V., Michon, J. et al. Atezolizumab for children and young adults with previously treated solid tumours, non-Hodgkin lymphoma, and Hodgkin lymphoma (iMATRIX): A multicentre phase 1–2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:134–44.
33. Teachey D.T., Lacey S.F., Shaw P.A. et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov* 2016;6(6):664–79. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0040

**Вклад авторов**

А.А. Кулева: сбор материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме;  
С.А. Кулева: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, анализ результатов, научное и литературное редактирование;  
Р.И. Хабарова: научное и литературное редактирование, написание текста рукописи;  
Е.М. Сенчуров: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы;  
Е.А. Михайлова, В.С. Игнатова: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи;  
К.М. Борокшинова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;  
Е.А. Просекина: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, анализ результатов;  
Т.Л. Вершинина: разработка дизайна исследования, анализ результатов.

**Authors’ contributions**

A.A. Kulyova: collection of material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, composing a resume;  
S.A. Kulyova: review of publications on the topic of the article, article design development, analysis of the results, scientific and literary editing;  
R.I. Khabarova: writing the text of the article, scientific and literary editing;  
E.M. Senchurov: review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references;  
E.A. Mikhailova, Valeria S. Ignatova: review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article;  
K.M. Borokshinova: review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article;  
E.A. Prosekina: review of publications on the topic of the article, article design development, analysis of the results;  
T.L. Vershinina: article design development, analysis of the results.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.А. Кулева/ A.A. Kulyova: <https://orcid.org/0000-0001-9886-1420>  
С.А. Кулева/ S.A. Kulyova: <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>  
Р.И. Хабарова/ R.I. Khabarova: <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>  
Е.М. Сенчуров/ E.M. Senchurov: <https://orcid.org/0000-0002-6742-5754>  
Е.А. Михайлова / E.A. Mikhailova: <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>  
К.М. Борокшинова / K.M. Borokshinova: <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>  
В.С. Игнатова/ V.S. Ignatova: <https://orcid.org/0009-0006-1956-4908>  
Е.А. Просекина/ E.A. Prosekina: <https://orcid.org/0000-0002-1235-3829>  
Т.Л.Вершинина/ T.L. Vershinina: <https://orcid.org/0000-0003-1311-2020>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

**Compliance with patient rights.** There is given the parental informed consent to the publication of child’s data.

**Статья поступила:** 19.08.2025. **Принята к публикации:** 29.09.2025. **Опубликована онлайн:** 25.12.2025.

**Article submitted:** 19.08.2025. **Accepted for publication:** 29.09.2025. **Published online:** 25.12.2025.