

Обзорная статья

Кардиоваскулотоксичность противоопухолевой терапии ингибиторами иммунных контрольных точек и ингибиторами рецепторов фактора роста эндотелия сосудов: современные представления

Д.З. Зайнетдинова^{1*}

¹Независимый исследователь, Тюмень, Россия

*Автор-корреспондент: dinara.zainetdinova@yandex.ru

Аннотация: Применение ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТИ) и ингибиторов рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) значительно улучшило результаты лечения широкого спектра злокачественных новообразований. Однако расширение показаний к применению данных классов лекарственных средств сопровождается формированием нового спектра нежелательных явлений. Среди них особую клиническую значимость приобретает кардиотоксичность, представляющая собой потенциальную угрозу для жизни пациента. Внедрение иммуно- и анти-VEGF терапии в онкологическую практику обуславливает потребность в получении детальных данных о частоте и спектре индуцируемых ими кардиотоксических эффектов. В статью включены опубликованные с 2021 по 2025 годы в сети интернет медицинские исследования и метаанализы, использовались базы данных PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, CENTRAL, РИНЦ, в которых просмотрено 545 источников литературы, описывающих частоту развития и гетерогенность кардиоваскулярных нежелательных явлений, ассоциированных с различными схемами применения иммуно- и анти-VEGF терапии.

Ключевые слова: кардиотоксичность, ингибиторы иммунных контрольных точек, иммунотерапия, противоопухолевая терапия, ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов, анти-VEGF, побочные эффекты, кардиоваскулярная токсичность

Comprehensive review

Cardiovascular toxicity associated with immune checkpoint inhibitors and vascular endothelial growth factor inhibitor therapy: current concepts

D.Z. Zainetdinova^{1*}

¹Independent scientist, Russia, Tyumen

*Correspondence: dinara.zainetdinova@yandex.ru

Abstract: The use of immunotherapy and vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor inhibitors has significantly improved treatment outcomes for a wide range of malignancies. However, the increasing use of these drug classes has led to the emergence of a new spectrum of immune-mediated adverse effects, among which cardiotoxicity is increasingly recognized as clinically significant and potentially life-threatening. The use of immuno- and anti-VEGF therapy in oncology practice requires more accurate information on the frequency and spectrum of their cardiotoxic effects. This article reviews medical studies and meta-analyses published online from 2021 to 2025. The PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, CENTRAL, and RSCI databases were searched, and 545 literature sources were reviewed. These sources describe the frequency and heterogeneity of cardiovascular adverse events during immuno- and anti-VEGF therapy across various treatment regimens.

Key words: cardiotoxicity, immune checkpoint inhibitor, immunotherapy, cancer treatment, anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF, side effects, cardiovascular toxicity

Несмотря на увеличение показателей выживаемости, использование современных методов противоопухолевой терапии (химио-, иммуно-, таргетной и лучевой терапии) сопряжено с риском возникновения кардиоваскулярных осложнений. Это послужило основанием для развития кардиоонкологии - междисциплинарной клинической области, направленной на минимизацию сердечно-сосудистых последствий лечения без снижения его противоопухолевой эффективности [1, 2]. В последние годы терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТИ) произвела революцию в лечении рака и значительно улучшила результаты терапии широкого спектра злокачественных новообразований (ЗНО) [3]. Однако расширение показаний к применению данных классов лекарственных средств сопровождается формированием нового спектра нежелательных явлений. Среди них особую клиническую значимость приобретает кардиотоксичность, представляющая собой потенциальную угрозу для жизни пациента [4, 5, 6, 7].

При анализе доклинических исследований, опубликованных в период с 2021 по 2024 годы, 84,6% были посвящены антрациклинам; около 1-4% - ингибиторам тирозинкиназ, ингибиторам рецептора эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2), алкилирующим агентам, антиметаболитам, ИКТИ, лучевой терапии; менее 1% - другим группам противоопухолевых препаратов. Напротив, в 165 из 312 рандомизированных клинических исследований (РКИ) 3 фазы оценивались ИКТИ [8]. Этот анализ указывает на значительное несоответствие между объектом большинства доклинических исследований в области кардиоонкологии и методами лечения рака,

которые в настоящее время оцениваются в рамках современных РКИ. Данное несоответствие усугубляется тем, что в отчётах РКИ часто отсутствуют данные о комбинированной терапии ЗНО и их влиянии на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Преодоление этого разрыва имеет решающее значение для повышения практической значимости фундаментальных исследований в области кардиоонкологии.

Поскольку ИКТИ сегодня все чаще применяются в составе комбинированной лекарственной терапии с ингибиторами рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), применение которых также сопряжено с риском развития кардиоваскулярных нежелательных явлений (КВНЯ), целью данного обзора стал анализ современных данных о частоте развития и спектре проявлений кардиоваскулотоксичности при применении иммуно- и анти-VEGF терапии.

Иммунные контрольные точки (ИКТ) - система рецепторов на поверхности клеток, регулирующих активацию иммунного ответа. Их основная функция заключается в поддержании иммунной толерантности, в том числе фето-материнской толерантности во время беременности, предотвращении развития аутоиммунных реакций. По функциональному признаку их подразделяют на активаторы (ко-стимуляторные молекулы) и супрессоры (ко-ингибиторные молекулы) иммунного ответа. Экспрессия данных молекул не ограничивается Т-клетками, их носителями также выступают регуляторные В-клетки, супрессорные клетки миелоидного происхождения, макрофаги фенотипа М2, дендритные клетки и естественные киллеры. Взаимодействуя со своими лигандами, ИКТ регулируют ключевые этапы Т-клеточного ответа – активацию, пролиферацию и дифференцировку клеток [9, 10].

К настоящему времени идентифицирован широкий спектр молекул ИКТ. К наиболее изученным относятся рецептор программируемой клеточной смерти 1 (PD-1) и его лиганд PD-L1, цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4), ген активации лимфоцитов 3 (LAG-3), Т-клеточный иммуноглобулин и муциновый домен 3 (TIM-3) и Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT) [11]. Эти молекулы приобрели ключевую роль в диагностике, прогнозировании и лечении онкологических заболеваний. Несмотря на инфильтрацию опухолевого микроокружения популяциями клеток врожденного и адаптивного иммунитета, злокачественные клетки часто ускользают от иммунного надзора, подавляя противоопухолевый ответ. Важнейшим механизмом такой иммуносупрессии является гиперэкспрессия ингибирующих рецепторов (CTLA-4, PD-1, LAG-3, TIM-3, TIGIT) и их лигандов (PD-L1/2) как опухолевыми клетками, так и микроокружением опухоли, что приводит к иммунной дисфункции и способствует прогрессированию онкологических заболеваний [12].

ИКТИ, представляя собой антитела, связывающиеся с ИКТ и их лигандами, играют ключевую роль в восстановлении противоопухолевого иммунного ответа, блокируя ингибирующие сигналы, которые позволяют опухолевым клеткам избегать иммунного надзора [13, 14]. С момента первого одобрения ИКТИ Food and Drug Administration (FDA) в 2011 году для терапии неоперабельной или метастатической меланомы данная группа препаратов нашла широкое применение в лечении различных онкологических заболеваний, включая рак легких, гепатоцеллюлярную карциному, рак яичников и шейки матки, почечно-клеточный рак, опухоли головы и шеи, лимфому Ходжкина, а также другие ЗНО. В настоящее время иммуноонкологические препараты одобрены для лечения 20 различных видов онкологических заболеваний [15, 16].

В клинической практике применяются ингибиторы, нацеленные на следующие ключевые иммунологические мишени:

- CTLA-4: ипилимумаб;
- PD-1: ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб;
- PD-L1: атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб;
- LAG-3: релатлимаб [16, 17].

Несмотря на клиническую эффективность, терапия ИКТИ ассоциирована с риском развития иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ), включая поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) [18]. Частота случаев возникновения сердечно-сосудистых осложнений при применении ИКТИ по данным различных авторов варьирует в пределах от 1,14 до 5%. При этом данные реальной клинической практики позволяют предположить, что стандартный учёт может недооценивать истинную распространённость иНЯ: есть исследования, где частота событий в течение 12 месяцев после начала терапии достигает 12,5% [19, 20]. Как правило, ИКТИ, нацеленные на PD-1, и комбинированное ингибирование PD-1 и CTLA-4, демонстрируют более высокую частоту возникновения кардиотоксических эффектов, что намного превышает встречаемость последних при проведении терапии в монорежиме другими представителями группы иммунопрепаратов [13].

Несмотря на относительно редко возникающие кардиальные иНЯ, они представляют собой одни из самых тяжелых и потенциально смертельных осложнений противоопухолевой лекарственной терапии [21]. Манифестация кардиотоксичности, индуцированной ИКТИ, характеризуется значительной вариабельностью сроков ее возникновения. Хотя пик встречаемости побочных эффектов приходится в среднем на 34-й день после начала терапии, описанные случаи развивались в широком временном диапазоне – от 2 до 54 недель с начала противоопухолевого лечения [22]. В зависимости

от времени манифестации иНЯ делятся на ранние и отсроченные. Ранние включают в себя сердечную недостаточность (СН) невоспалительного генеза (частота встречаемости от 1,5 до 19%); перикардит (3,4%); аритмии (8%), в том числе фибрилляцию предсердий, наджелудочковые тахикардии и нарушения проводимости; острый коронарный синдром (1%). Крупный метаанализ 48 РКИ и национальное датское исследование подтвердили, что терапия ИКТИ ассоциирована с повышенным риском развития СН. Ретроспективные данные демонстрируют клиническую значимость этой связи: за медианный период наблюдения, составивший 13 месяцев, серьезные кардиоваскулярные события были зафиксированы у 10,3% пациентов, и большинство из них (69,6%) пришлось на СН. При детальной оценке в структуре развившихся осложнений преобладала СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) – её диагностировали у 43,8% пациентов. Реже встречались бессимптомная дисфункция левого желудочка (ЛЖ) (31,3%), СН со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) (18,8%) и синдром такоцубо (6,3%) [23].

Среди иНЯ особого внимания заслуживает миокардит, клинические проявления которого могут варьировать от субклинических до фульминантных форм с развитием левожелудочковой недостаточности и желудочковых аритмий [13, 24, 25, 26]. Миокардит, индуцированный ИКТИ, впервые был описан в 2016 году (Johnson et al.) как редкое (частота ~0,09%), но крайне неблагоприятное осложнение с летальностью около 50%. Повышение клинической настороженности, совершенствование методов ранней диагностики и оптимизация терапевтических подходов привели к существенному улучшению прогноза: по данным современных исследований, смертность при данном состоянии не превышает 7% [27]. Аналогично миокардиту, спектр проявлений невоспалительного поражения сердечной мышцы может варьировать от минимальных изменений сократительной способности ЛЖ до декомпенсированной СН [3].

Отсроченные кардиоваскулярные осложнения иммунотерапии хотя и редко носят острый характер, представляют значительную клиническую проблему. Согласно последним данным, их распространенность существенно недооценивалась. К отдаленным последствиям лечения относится поздняя кардиальная дисфункция, протекающая бессимптомно либо с клиническими проявлениями как СНсФВ, так и СНнФВ, а также ускоренное развитие атеросклеротического поражения сосудов, повышающее риск сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде. В ряде исследований общий объем и доля некальцинированных бляшек демонстрируют значительное увеличение скорости прогрессирования – с 2,1% в год до начала лечения до 6,7% в год после его старта. Данные морфологические изменения коррелируют с увеличением частоты острых сердечно-сосудистых событий, что подтверждается результатами исследований

различного масштаба. Мета-анализы и крупные ретроспективные исследования фиксируют общий рост атеросклеротических осложнений у пациентов, получающих терапию ИКТИ [28]. Объединенный анализ 59 исследований (n=21664) показал увеличение частоты развития коронарной недостаточности у таких больных на 35% в течение 6 месяцев наблюдения по сравнению с пациентами, получавшими лекарственную терапию цитостатиками [29]. Данные одноцентровых исследований также свидетельствуют о значимом риске развития сердечно-сосудистых катастроф (ССК) при применении ИКТИ: среди 3326 пациентов инфаркт миокарда и инсульт зафиксированы у 7% и 7% онкологических больных соответственно [30]. В другом ретроспективном исследовании (n=2842) вероятность достижения комбинированной конечной точки, включающей развитие инфаркта миокарда и инсульта, а также необходимость проведения реваскуляризации коронарного русла у пациентов, получавших терапию ИКТИ, была в 4 раза выше по сравнению с пациентами, получающими другие классы противоопухолевых лекарственных средств [31].

Помимо перечисленных иНЯ терапия ИКТИ может провоцировать развитие васкулита с преимущественным вовлечением в патологический процесс крупных сосудов. Ретроспективный анализ глобальной базы данных Всемирной организации здравоохранения по безопасности лекарственных средств выявил рост зарегистрированных случаев гигантоклеточного артериита, что наиболее характерно для препаратов, нацеленных на CTLA-4 [23].

Точные причины развития иммуноопосредованной кардиотоксичности остаются не до конца изученными, однако среди основных гипотез выделяют дисфункцию иммунного гомеостаза в сердечной ткани из-за гиперактивации аутореактивных Т-клеток, молекулярную мимикрию между опухолевыми и кардиальными антигенами, ведущую к перекрёстному ответу, и генерализованную цитокиновую реакцию, провоцирующую системное воспаление и локальное повреждение миокарда [13]. Для прогнозирования риска кардиотоксичности при применении ИКТИ до начала лечения необходимо учитывать комплекс факторов, связанных как с самим пациентом, так и с проводимой терапией. К основным пациент-специфическим факторам риска относится наличие в анамнезе ССЗ, таких как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) или СН; факторов риска их развития – курения, ожирения, сахарного диабета, малоподвижного образа жизни; генетических факторов, включающих полиморфизмы генов CTLA-4, PD-1 или PD-L1 [25, 32, 33]. В международном исследовании III фазы JAVELIN Renal 101 исходно повышенный уровень тропонина был ассоциирован с более высоким риском развития ССК. При этом роль возраста, пола и индекса массы тела

остаётся не до конца ясной из-за противоречивых научных данных. Затрагивая аспект проводимой лекарственной терапии, главным фактором риска является применение комбинированных схем лечения с включением двух представителей ИКТИ, а также предшествующее или одновременное использование потенциально кардиотоксичных методов лечения [34]. Jain et al. установили, что тип используемого иммуноонкологического препарата, виды онкологических заболеваний и наличие аутоиммунной патологии, например, тиреоидита, ревматоидного артрита или системной красной волчанки, коррелируют с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [35, 36, 37]. Brumberger et al. применили многофакторную логистическую регрессию для выявления факторов риска и установили, что женский пол и афроамериканское происхождение чаще ассоциированы с развитием иммуноопосредованной кардиотоксичности [38, 39]. В целом, факторы риска иНЯ при терапии ИКТИ остаются недостаточно изученной областью, требующей дальнейших исследований, разработки новых методов стратификации риска и биомаркеров для раннего выявления сердечно-сосудистых осложнений.

Сегодня все чаще применяются комбинированные виды лекарственной терапии – в частности, ИКТИ и анти-VEGF препараты демонстрируют растущую значимость в лечении различных солидных опухолей, включая меланому, саркомы мягких тканей, рак легкого, печени, почек и других видов ЗНО. Однако применение ингибиторов VEGF также сопряжено с риском развития КВНЯ [40, 41].

В физиологических условиях VEGF выступает в качестве центрального регулятора ангиогенеза и поддержания структурно-функциональной целостности сосудистой системы. Его плейотропные эффекты опосредованы комплексным воздействием на эндотелий, включающим стимуляцию пролиферации и направленной миграции эндотелиальных клеток, процесс формирования первичных сосудистых структур, локальную протеолитическую деградацию компонентов внеклеточного матрикса и повышение сосудистой проницаемости. В контексте кардиальной патологии VEGF продуцируется миофибробластами, инфильтрирующими зону постинфарктного рубца. Его экспрессия в этой области играет критическую роль в координации процессов тканевой репарации, фиброза и адаптивного ремоделирования миокарда. Патогенетическая роль VEGF также выявлена в развитии атеросклероза. В очагах атерогенеза окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) индуцируют синтез VEGF моноцитами и макрофагами. В свою очередь, VEGF потенцирует проницаемость эндотелиального барьера, облегчая трансэндотелиальную транспортировку ЛПНП и усугубляя формирование липидных пятен и полосок. Кроме того, продукция VEGF не

ограничена эндотелием. Его синтезируют тромбоциты, остеобласты, гладкомышечные клетки сосудов и кератиноциты. Эта широкая тканевая экспрессия подчеркивает мультифункциональность VEGF в таких фундаментальных биологических процессах, как гемопоэз, формирование костной ткани и участие в репаративных процессах [42, 43, 44]. В условиях опухолевого микроокружения VEGF выступает в роли ключевого драйвера патологического ангиогенеза. Его гиперэкспрессия, индуцированная преимущественно гипоксией и онкогенными мутациями, приводит к формированию незрелой и дисфункциональной сосудистой сети, которая служит не только источником питания, но и путем для диссеминации злокачественных клеток. Помимо проангиогенной функции, VEGF выполняет критическую роль в обеспечении выживаемости опухолевых клеток. Он активирует внутриклеточные сигнальные пути, такие как PI3K/AKT/mTOR, которые подавляют апоптоз, способствуя тем самым устойчивости к программируемой клеточной гибели. Более того, VEGF опосредует развитие резистентности к химиотерапевтическим агентам и лучевой терапии. Механизмы этой резистентности включают усиление репарации ДНК, активацию стволовых клеточных популяций внутри опухоли и увеличение экспрессии белков множественной лекарственной устойчивости. Парадоксально, но действие цитотоксических агентов само по себе может индуцировать дополнительную выработку VEGF опухолевыми и стромальными клетками через активацию ответа на клеточный стресс и гипоксию. Это создает порочный круг, ограничивающий эффективность стандартных методов противоопухолевого лечения. Указанные патофизиологические механизмы формируют веское обоснование для терапевтической стратегии, направленной на ингибирование сигнальных путей VEGF. Блокировка либо самого лиганда (VEGF) с помощью моноклональных антител, либо его тирозинкиназных рецепторов (VEGFR) малыми молекулами способствует повышению чувствительности опухоли к сопутствующей цитотоксической терапии. Таким образом, лечение антиангиогенными препаратами рассматривается не только как самостоятельное направление, но и как мощный сенсibiliзирующий компонент комбинированного лечения [45, 46, 47].

К наиболее часто встречающимся КВНЯ при монотерапии ингибиторами VEGF в настоящее время относится АГ, регистрируемая у 80-90% пациентов. Крупный метаанализ 77 клинических исследований, посвященных изучению кардиоваскулярной токсичности, выявил следующий профиль возможных осложнений: тяжелая АГ – 20%, СН – 10%, артериальный тромбоз – 3,2%, венозные тромбоземболические осложнения (ВТЭО) – 20%, ишемия миокарда – от 1 до 3,8%, нарушения ритма и проводимости – от 16 до 36%. Кроме того, в ряде исследований сообщалось о развитии бессимптомной систолической

дисфункции ЛЖ, встречающейся в 10-20% случаев при терапии ингибиторами VEGF [4, 48, 49, 50, 51].

В современной онкологической практике антиангиогенная терапия, нацеленная на подавление пути VEGF, реализуется через несколько фармакологических классов препаратов с различными механизмами действия:

- моноклональные антитела к лиганду VEGF: бевацизумаб - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, селективно связывающее и нейтрализующее циркулирующий VEGF-A, препятствуя его взаимодействию с рецепторами;
- моноклональные антитела к рецептору VEGFR-2: рамуцирумаб - полностью человеческое моноклональное антитело, блокирующее внеклеточный домен рецептора VEGFR-2, что предотвращает его активацию;
- растворимые рекомбинантные рецепторы-ловушки: афлиберцепт представляет собой химерный белок, состоящий из внеклеточных доменов VEGFR-1 и VEGFR-2, слитых с Fc-фрагментом иммуноглобулина G1 – он действует как высокоаффинный растворимый рецептор, связывающий и инактивирующий VEGF-A, VEGF-B и плацентарный фактор роста (PlGF);
- малые молекулы - ингибиторы тирозинкиназ рецепторов VEGF (TKI): к этому классу относятся такие препараты, как сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, вандетаниб, акситиниб, регорафениб, кабозантиниб и ленватиниб. Будучи низкомолекулярными соединениями, они проникают внутрь клетки и конкурентно ингибируют АТФ-связывающий домен тирозинкиназного рецептора не только VEGFR (чаще VEGFR-2), но и, как правило, ряда других рецепторов (PDGFR, KIT, RET и др.), что определяет их мультикиназный профиль активности [42, 46, 52, 53].

Подавление активности VEGF играет центральную роль в патогенезе сосудистых нарушений. VEGF, взаимодействуя с рецептором VEGFR-2 на эндотелиальных клетках, активирует синтез оксида азота (NO) - ключевого регулятора тонуса коронарных сосудов. Блокада этого сигнального пути ингибиторами VEGF снижает уровень биологически активного NO, что вызывает вазоконстрикцию и служит основным патогенетическим звеном развития лекарственно-индуцированной гипертензии. Снижение выработки NO и простаглицлина, обладающих антиагрегантными свойствами, потенцирует процессы тромбообразования, повышая риск артериального тромбоза и венозной тромбоэмболии. Возникающий на фоне структурных изменений сосудистой стенки спазм коронарных артерий может привести к критическому нарушению перфузии миокарда, ишемическим повреждениям и развитию СН. Потенциальным механизмом анти-VEGF-индуцированных

нарушений ритма, в частности фибрилляции предсердий, является ингибирование пути PI3K/AKT в кардиомиоцитах, залегающих в предсердиях, приводя к пролиферации и дифференцировке фибробластов в миофибробласты с последующим увеличением синтеза коллагеновых волокон и образованием фиброзной ткани, что подтверждено на биологических моделях [50, 54].

Комбинация ИКТИ и ингибиторов VEGF потенциально увеличивает кардиотоксический риск. Совместное применение этих классов препаратов может не просто суммировать, а синергично усиливать кардиотоксичность, усугубляя прогрессирование атеросклероза и повышая частоту развития ССК. Этот риск обусловлен конвергенцией механизмов повреждения: эндотелиальной дисфункции, индуцированной антиангиогенными препаратами, и системного иммуноопосредованного воспаления, вызванного ИКТИ [44, 55]. Тем не менее, степень влияния преморбидного сердечно-сосудистого фона (наличие ССЗ и факторов риска их развития) на возникновение КВНЯ при комбинированной терапии изучена недостаточно [56, 57, 58]. Большинство доступных данных получены в результате анализа отдельных случаев, ретроспективных обзоров или метаанализов. Отсутствуют данные крупных проспективных исследований, непосредственно оценивающих влияние данных комбинаций на частоту развития сердечно-сосудистых событий [37, 59].

Данные 17 РКИ, опубликованных в период с 2018 по 2022 годы (n=10313), посвященных изучению комбинированных схем с использованием ИКТИ и ингибиторов VEGF, не позволяют сделать однозначных выводов о их безопасности у пациентов с установленной сердечно-сосудистой патологией. О нежелательных явлениях со стороны ССС (1-4 степени) сообщалось, если частота их встречаемости составляла от 5 до 25%. Во всех исследованиях регистрировалась частота АГ, но о других нежелательных явлениях сообщалось не всегда. Кроме того, ограничением являлось отсутствие стандартизации критериев включения и невключения пациентов с ССЗ в исследования и исходных характеристик сердечно-сосудистого статуса на старте и в процессе проводимого лечения, а также единообразных подходов к мониторингу и отчетности о сердечно-сосудистых событиях в раннем и отдаленном периоде после инициации противоопухолевой лекарственной терапии. Этот дефицит стандартизированных данных существенно затрудняет точную оценку профиля безопасности комбинированной терапии. Как следствие, принятие клинических решений о продолжении или прекращении специализированного лечения у таких пациентов становится сложной междисциплинарной задачей, требующей тщательной и взвешенной оценки

потенциальной пользы и кардиоваскулярных рисков при проведении противоопухолевой лекарственной терапии ЗНО [41].

В актуальном руководстве по кардиоонкологии от 2022 года, подготовленном европейским обществом кардиологов, на сегодняшний день сформированы стратификационные шкалы лишь для 7 групп лекарственных препаратов, применяемых для лечения онкологических заболеваний, в частности для анти-VEGF препаратов. Данные стратификационные шкалы разработаны преимущественно на основе экспертного консенсуса, и внешняя проверка их прогностической значимости крайне важна, особенно для оценки возможности выявления пациентов с низким риском развития кардиоваскулярной токсичности, т. к. необходимость применения представленных видов обследования и их место в мониторинге при проведении лекарственной терапии окончательно не определены. Подобной стратификационной шкалы для иммунотерапии на сегодняшний день еще не существует. Но несмотря на это, европейским обществом кардиологов предложен алгоритм наблюдения за пациентами, получающими данный вид терапии.

В соответствии с клиническими рекомендациями, для определения тактики лечения необходима стратификация пациентов по риску развития нежелательных явлений на группы низкого и высокого риска. В группу высокого риска входят пациенты, получающие комбинированную терапию с включением двух препаратов, относящихся к ИКТИ, а также получающих комбинированную терапию с включением ИКТИ и препаратов из других групп, обладающих потенциальной кардиотоксичностью; кроме того в данную группу входят пациенты, у которых в процессе проведения иммунотерапии развились иНЯ со стороны различных органов и систем, отличных от ССС, а также больные с предшествующими ССЗ и пациенты, у которых в ходе проведения других видов лечения, предшествующих иммунотерапии, развилась кардиоваскулярная токсичность [60].

Ключевой стратегией в предотвращении необратимых кардиальных повреждений является ранняя доклиническая диагностика, что обусловлено частым отсутствием симптоматики на ранних этапах, предшествующих развитию явной дисфункции миокарда. Для идентификации пациентов из групп риска необходим системный скрининг с применением визуализирующих методов обследования и клинического мониторинга. Внедрение превентивных мер и своевременное начало кардиопротективной терапии позволяет существенно улучшить долгосрочный прогноз у онкологических больных. Однако потенциал обратимости нарушений может быть ограничен наличием сопутствующих заболеваний, таких как АГ, сахарный диабет и возраст-ассоциированных

изменений, что диктует необходимость комплексного и персонализированного подхода к ведению данной категории пациентов [61].

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) сохраняет свою роль в качестве основного метода оценки функции миокарда. Частота обследований определяется индивидуальным профилем кардиоваскулярного риска пациента, включающим возраст, коморбидную патологию, наличие лучевой терапии в анамнезе, а также видов применяемой противоопухолевой лекарственной терапии. Современная онкология трактует кардиотоксичность как гетерогенную группу состояний, не ограничивающуюся систолической дисфункцией ЛЖ. Тем не менее, снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ на $\geq 10\%$ до величины $< 50\%$ сохраняет статус общепринятого диагностического критерия в исследованиях, применяющих визуализирующие методы исследования [62, 63]. Современные подходы к визуализации, такие как оценка глобальной продольной деформации миокарда (global longitudinal strain, GLS) и выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, обладают большей чувствительностью при выявлении доклинической дисфункции миокарда, зачастую предшествующей снижению ФВ ЛЖ [64]. Комбинация этих методов с определением уровня кардиальных биомаркеров (высокочувствительного тропонина, мозгового натрийуретического пептида, галектина-3), отражающих процессы миокардиального стресса, фиброза и ремоделирования сердечной мышцы, повышает точность раннего выявления кардиотоксических эффектов проводимой противоопухолевой терапии [65]. Однако внедрению этих методов в рутинную практику препятствует отсутствие унифицированных стандартов, что приводит к значительной вариабельности протоколов кардиомониторинга между медицинскими центрами. В связи с этим современные исследования сосредоточены на разработке и валидации риск-стратифицированных алгоритмов наблюдения, позволяющих балансировать между максимальной клинической пользой для пациента и экономической целесообразностью использования современных медицинских ресурсов [66]. Несмотря на то, что МРТ сердца обеспечивает наиболее точную диагностику структурно-функциональных изменений миокарда, ее рутинному использованию в практической деятельности препятствуют не только высокая стоимость и ограниченная доступность, но и ряд клинических противопоказаний к ее проведению [67].

На сегодняшний день оценка GLS является стандартом в ранней диагностике развития субклинической кардиотоксичности при применении противоопухолевой терапии. GLS оценивается с помощью спекл-трекинг ЭхоКГ (2D-STE) - метода, анализирующего смещение акустических меток (спеклов) серошкального изображения миокарда. Благодаря высокой воспроизводимости и способности выявлять нарушения на

ранних стадиях, оценка GLS рекомендована для мониторинга кардиальной дисфункции, индуцированной противоопухолевым лечением [60]. Снижение GLS ЛЖ на $\geq 15\%$ от исходного уровня предложено в качестве порогового критерия для диагностики дисфункции миокарда. Однако данный порог может обладать недостаточной чувствительностью для раннего выявления кардиотоксичности [68, 69]. По результатам ряда опубликованных исследований европейским обществом кардиоонкологов было рекомендовано: проводить измерение GLS у всех пациентов с онкологическим заболеванием, если это возможно; использовать GLS для определения легкой и бессимптомной дисфункции сердца, связанной с проведением противоопухолевого лечения; назначать кардиопротективную терапию при снижении GLS у пациентов, получающих антибиотики антрациклинового ряда и ингибиторы HER2. Хотя действующие клинические рекомендации фокусируются на применении данной методики в диагностике кардиотоксических эффектов преимущественно в контексте терапии антрациклинами и анти-HER2 препаратами, появляется все больше данных, обосновывающих целесообразность ее использования при применении других групп противоопухолевых лекарственных средств [70].

Недавние исследования показали, что определение GLS полезно для выявления миокардиальной дисфункции у пациентов, получающих терапию ИКТИ; например, в исследовании, посвященном изучению кардиотоксических эффектов иммунотерапии у пациентов с диагностированной меланомой, снижение GLS было связано не только с развитием иммуноопосредованного миокардита, но и с выявлением бессимптомной дисфункции ЛЖ [70, 71, 72, 73].

В противовес диагностической ценности GLS в ранней диагностике дисфункции миокарда, в исследованиях, проводимых Coskun et al., Delombaerde et al., снижение значений данного показателя не продемонстрировало значимой роли в раннем прогнозировании ИКТИ-ассоциированного миокардита или дисфункции миокарда [68, 74], что требует проведения дальнейших исследований. Несмотря на то, что выполнение базовой ЭхоКГ с определением GLS является неотъемлемым компонентом предтерапевтического обследования перед назначением анти-VEGF терапии, вопрос о целесообразности, клинической значимости и оптимальной периодичности последующего планового эхокардиографического мониторинга у данной группы пациентов остаётся открытым. Разработка и валидация соответствующих протоколов мониторинга, как и в случае терапии ИКТИ, требуют проведения проспективных контролируемых исследований [75].

На сегодняшний день очевиден факт, что в отличие от ФВ ЛЖ деформация миокарда в систолу в большей степени подвержена влиянию показателей пред- и постнагрузки на ЛЖ, а различия в артериальном давлении являются ограничением для серийных сравнений, что может искажать показатели деформации при неизменной функции миокарда.

Показатели миокардильной работы (myocardial work, MW) ЛЖ являются новыми эхокардиографическими параметрами, рассчитываемыми на основе площади петли «давление-деформация» ЛЖ, которая является суррогатным аналогом петли «давление-объем». В отличие от GLS, показатели MW учитывают цифры артериального давления, что устраняет одно из ключевых ограничений метода GLS. Количественная оценка MW может повысить точность оценки систолической функции ЛЖ и применяться в целях прогнозирования неблагоприятных исходов при различных кардиальных патологиях [76, 77]. Ряд исследований продемонстрировал, что оценка параметров MW превосходит GLS в прогнозировании и выявлении ИБС, а также субклинической дисфункции ЛЖ [78]. В общей сложности в 13 нерандомизированных экспериментальных исследованиях (n=1373) оценивали изменения параметров MW у онкологических больных, получавших преимущественно антибиотики антрациклинового ряда и ингибиторы HER2 (трастузумаб/пертузумаб), в меньшей степени – ИКТИ. После проведения противоопухолевой лекарственной терапии наблюдалось снижение ФВ ЛЖ, GLS, индекса глобальной работы миокарда (GWI), глобальной конструктивной работы (GCW) и глобальной эффективной работы (GWE), а глобальная потерянная работа (GWW) продемонстрировала тенденцию к увеличению [69, 79, 80]. Однако диагностическая и прогностическая ценность показателей MW в выявлении кардиотоксичности, ассоциированной с лечением онкологических заболеваний, в сравнении с GLS остается не установленной.

Электрокардиография (ЭКГ) является важным инструментом скрининга, особенно при появлении симптомов, подозрительных в отношении развития кардиальной патологии. Отклонения на ЭКГ наблюдаются у 40–89% пациентов с развившимися КВНЯ на фоне проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Наиболее частыми изменениями по данным ряда исследователей являются неспецифические изменения зубца Т, интервала PR, депрессия или элевация сегмента ST, атриовентрикулярная блокада, желудочковые аритмии, формирование патологического зубца Q [34]. Среди перспективных ЭКГ-маркеров выделяют дисперсию зубца Р (Pd), дисперсию интервала QT (QTd), интервал от пика до конца зубца Т (Tr-e), а также соотношения Tr-e/QT и Tr-e/QTc, которые могут служить индикаторами риска предсердных и желудочковых аритмий, а также внезапной сердечной смерти. QTd является простым, недорогим и практичным

параметром, который, как считается, связан с гетерогенностью реполяризации и аритмогенным потенциалом некоторых лекарственных препаратов. Идентификация точной роли QTd в аритмогенезе остается сложной задачей, но многие исследования показали, что его удлинение связано с генезом злокачественных аритмий у пациентов с инфарктом миокарда или СН. Было также продемонстрировано, что удлинение QTd способно предсказать развитие острой СН у пациентов, получающих терапию высокими дозами алкилирующих агентов, в частности циклофосфамидом. Тем не менее, наиболее предпочтительный методологический подход к измерению и оценке QTd на сегодняшний день не определен, но можно предположить, что использование большего количества проекций Т-петли в разных отведениях приводит к более чувствительным измерениям. В ретроспективном исследовании Pohl et al. был проведен анализ ЭКГ-параметров пациентов с диагностированной меланомой, получающих терапию ИКТИ до и через 4-12 недель после ее начала, по результатам которого QTd был удлинен у пациентов, получающих комбинированные схемы лечения с включением двух ИКТИ, в то время как проведение иммунотерапии в монорежиме не привело к достоверным изменениям ЭКГ-параметров [81].

В обсервационном когортном исследовании Oksen et al. оценивали взаимосвязь эхокардиографических показателей, в частности GLS, с ЭКГ-параметрами реполяризации с целью выявления ранней бессимптомной кардиотоксичности у пациентов с диагностированным онкологическим заболеванием без подтвержденной сердечно-сосудистой патологии, получающих терапию ИКТИ, до и через 6 месяцев после начала лекарственного лечения. По результатам работы через 6 месяцев у всей группы пациентов наблюдалось снижение GLS, а также увеличение QTd, скорректированного интервала QT (QTc), Tr-e и частоты сердечных сокращений; при этом GLS отрицательно коррелировала с QTd и Tr-e [82]. В ретроспективном исследовании Coksun et al. по оценке ЭКГ-параметров у пациентов, получающих терапию ИКТИ, до начала лечения и далее каждые 3 месяца в течение первого года терапии статистически значимых различий ни по одному из параметров ЭКГ (Pd, QTd, Tr-e, Tr-e/QT, Tr-e/QTc) между исходным уровнем и последующими измерениями не наблюдалось [83]. Противоречивые результаты демонстрируют необходимость проведения дальнейших проспективных исследований с включением комплексного кардиологического мониторинга у пациентов, получающих терапию ИКТИ в монорежиме, а также в комбинациях с другими противоопухолевыми лекарственными агентами, для подтверждения либо исключения их влияния на вероятность развития сердечно-сосудистых событий.

ЗНО являются установленным протромботическим состоянием, увеличивающим риск ВТЭО, к которым относятся как тромбоз глубоких вен, так и тромбоэмболия легочной артерии, в 4–7 раз. На онкологических пациентов приходится 20–30% всех первичных случаев ВТЭО, которые являются второй по значимости причиной смертности при ЗНО [84, 85, 86, 87].

Точные механизмы развития иммунотромбоза остаются не до конца изученными. Считается, что в его основе лежат изменения в системе гемостаза, затрагивающие все составляющие триады Вирхова: стаз крови, повреждение эндотелия и состояние гиперкоагуляции. Эта протромботическая трансформация опосредована совокупным влиянием прямого воздействия опухолевых клеток, сложного взаимодействия опухоли с организмом хозяина и системного воспалительного ответа, что создает условия для тромбообразования [87]. В ряде исследований предпринимались попытки идентификации факторов риска тромбоэмболических осложнений на фоне терапии ИКТИ. Ретроспективное одноцентровое когортное исследование, проведенное Moik et al., среди взрослых пациентов с гистологически верифицированным онкологическим заболеванием, получивших ≥ 1 дозы ИКТИ, продемонстрировало повышенный риск венозного тромбоза у пациентов с опухолями женской репродуктивной системы [88]. Одним из потенциальных объяснений может служить более выраженное ограничение подвижности в данной популяции вследствие обширных хирургических вмешательств или длительного периода проведения лучевой терапии. Другие исследования указывают на иные возможные прогностические факторы: так, было установлено, что риск венозного тромбоза повышают достоверно подтвержденные случаи тромбоза в анамнезе, наличие отдаленных метастазов, низкий статус по шкале оценки тяжести состояния пациента (ECOG 3-4), а также локализация первичной опухоли (рак лёгкого, меланома) [89]. Другие когортные исследования выявили связь с активным курением и возрастом младше 65 лет, а также с АГ, в то время как наличие меланомы в анамнезе было ассоциировано со снижением риска ВТЭО у пациентов, получающих терапию ИКТИ [90, 91].

Ингибиторы VEGF являются противоопухолевыми лекарственными препаратами с установленным протромботическим потенциалом, реализация которого происходит преимущественно за счет индукции эндотелиальной дисфункции, заключающейся в угнетении регенерации эндотелиальных клеток и снижении синтеза NO и простациклина. Согласно данным, применение анти-VEGF терапии ассоциировано с шестикратным увеличением риска первичного венозного тромбоза и двукратным повышением вероятности его рецидива [46, 92]. Niimura et al. выявили тенденцию к увеличению

смертности от ВТЭО при комбинированном применении ИКТИ и ингибиторов VEGF в сравнении с монотерапией данными группами препаратов [93].

Существующие модели стратификации риска ВТЭО (Khorana, CATSCORE, COMPASS-CAT и др.) не включают иммунотерапию в качестве прогностического фактора. Мета-анализ с применением байесовских сетей продемонстрировал значительную вариабельность частоты возникновения тромбозов при применении разных видов ИКТИ, причем применение ипилимумаба было ассоциировано с наибольшим риском развития ВТЭО. Кроме того, используемые в настоящее время стратификационные модели оценки риска не прошли валидацию в когорте пациентов, получающих комбинированные виды лекарственного лечения [87], что делает актуальными исследования в данной области.

Стандартная диагностика ВТЭО основана на использовании в клинической практике визуализирующих методов, которые зачастую сопряжены с временными затратами, дискомфортом для пациента и определёнными рисками, например, связанными с введением йодсодержащих контрастных средств или лучевой нагрузкой. В связи с этим существует потребность в использовании надёжных лабораторных тестов для скрининга ВТЭО у онкологических пациентов. В качестве такого инструмента хорошо зарекомендовал себя анализ на D-димер. Продемонстрировано, что данный маркер обладает высокой чувствительностью и умеренной специфичностью в диагностике ВТЭО, особенно у пациентов с низкой или промежуточной клинической вероятностью тромбоза, что подтверждает его диагностическую ценность в медицинской практике [94, 95].

Для интегральной оценки гемостаза сегодня используются тромбоэластография (ТЭГ), тест генерации тромбина (ТГТ) и тромбодинамика (ТД). Несмотря на своё длительное присутствие в клинической практике и уникальную возможность работы с цельной кровью, ТЭГ обладает существенными недостатками: низкой воспроизводимостью, вариабельностью результатов и недостаточной чувствительностью методики исследования. ТГТ, в свою очередь, пока не вышел за рамки исследовательской практики из-за отсутствия единых стандартов протокола исследования и реагентов, а также сложного преаналитического этапа [96]. Метод ТД обеспечивает анализ параметров тромбообразования *in vitro* в режиме реального времени, моделируя условия, близкие к физиологическому функционированию системы свертывания крови, оценивая пространственно-временные параметры образования сгустка в реальном времени на всех этапах – от имитации повреждения сосудистой стенки до окончательного формирования фибринового сгустка. Дифференциация состояний гипер-, нормо- и гипокоагуляции осуществляется на основе количественных параметров ТД: скорости роста фибринового

сгустка (время задержки роста, его начальная и стационарная скорость роста) и его физических характеристик (размер, плотность). Метод показал способность к регистрации всех типов гиперкоагуляции, включая ускорение роста первичного сгустка, образование спонтанных сгустков и их различные комбинации [97].

Влияние комбинированной терапии на тромботический риск остается недостаточно изученным. Это обуславливает актуальность разработки персонализированных подходов к тромбопрофилактике с учетом применяемых современных комбинированных схем лекарственной терапии онкологических заболеваний [98].

Список литературы

1. Vasyuk Yu.A., Roitberg G.E., Belenkov Yu.N., Oynotkinova O.Sh., Gendlin G.E., Matskeplishvili S.T. et al. Interdisciplinary consensus of the expert council. Cardiovascular toxicity in cancer patients due to chemotherapy and radiation therapy in modern clinical practice (part 1). Professors' Journal. Series: Medical Sciences. 2024;1-2:59-82. [Russian: Васюк Ю.А., Ройтберг Г.Е., Беленков Ю.Н., Ойноткинова О.Ш., Гендлин Г.Е., Мацкеплишвили С.Т. и др. Междисциплинарный Консенсус Совета экспертов. Сердечно-сосудистая токсичность у онкологических больных вследствие химио- и лучевой терапии в современной клинической практике (Часть 1). Профессорский журнал. Серия: медицинские науки. 2024;1-2:59-82.]. DOI: 10.18572/2658-7130-2024-1-2-59-82
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J. 2016;37(36):2768–2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
3. Keramida K, Kyriakou TC, Antoniadou A, Tocchetti CG. Immunotherapy-associated Cardiotoxicity: a Comprehensive Review of Checkpoint inhibitors, monoclonal, cellular, and cytokine-based Treatments. Curr Treat Options Oncol. 2025;26(12):1047-1060. DOI: 10.1007/s11864-025-01363-z
4. Kirichenko Yu.Yu., Kulagina T.Yu., Zhigulina O.A., Ilgisonis I.S., Belenkov Yu.N. Cardiac dysfunction and arterial hypertension as manifestations of cardiovascular toxicity of IVEGF-containing chemotherapy. Clinical case. Kardiologiya. 2024;64(5):33-38. [Russian: Кириченко Ю.Ю., Кулагина Т.Ю., Жигулина О.А., Ильгисонис И.С., Беленков Ю.Н. Дисфункция миокарда и артериальная гипертензия как проявления

- кардиоваскулотоксичности химиотерапии с включением IVEGF: клиническое наблюдение. Кардиология. 2024;64(5):33-38]. DOI: 10.18087/cardio.2024.5.n2661
5. Khidirova L.D., Latsvieva A.E., Vederin A.V. Cardiotoxicity mechanisms of antitumor therapy with immune checkpoint inhibitors: new achievements. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2024;20(2):265-274. [Russian: Хидирова Л.Д., Лацвиева А.Е., Ведерин А.А. Механизмы кардиотоксичности противоопухолевой терапии ингибиторами иммунных контрольных точек: современные достижения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2024;20(2):265-274]. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3022
 6. Buziashvili Yu.I., Matskeplishvili S.T., Asymbekova E.U., Akhmedov D.R., Akildzhonov F.R. Current understanding of the mechanisms of cardiotoxicity associated with immunotherapy. Creative Cardiology. 2024;18(4): 81–391. [Russian: Бузиашвили Ю.И., Мацкеплишвили С.Т., Асымбекова Э.У., Ахмедов Д.Р., Акилджонов Ф.Р. Современные представления о механизмах кардиотоксичности, ассоциированной с иммунотерапией. Креативная кардиология. 2024;18(4):381-391]. DOI: 10.24022/1997-3187-2024-18-4-381-391
 7. Buziashvili J.I., Asymbekova E.U., Tugeeva E.F., Artamonova E.V., Akildzhonov F.R. Cardiotoxicity of checkpoint inhibitors: focus on immune side effects. Medical alphabet. 2024;(7):26-33. [Russian: Бузиашвили Ю.И., Асымбекова Э.У., Тугеева Э.Ф., Артамонова Е.В., Акилджонов Ф.Р. Кардиотоксичность ингибиторов контрольных точек: фокус на иммунных побочных эффектах. Медицинский алфавит. 2024;(7):26-33]. DOI: 10.33667/2078-5631-2024-7-26-33
 8. Cagnazzo R, Stabile M, Zoppoli G, De Boer RA, Meijers WC, van Der Meer P et al. Mismatch Between Preclinical Cardio-Oncology and Clinical Oncology Research. JACC CardioOncol. 2025;7(6):770-773. DOI: 10.1016/j.jacc.2025.05.012
 9. ElTanbouly MA, Noelle RJ. Rethinking peripheral T cell tolerance: checkpoints across a T cell's journey. Nat Rev Immunol. 2021;21(4):257-267. DOI: 10.1038/s41577-020-00454-2
 10. Alemohammad H, Najafzadeh B, Asadzadeh Z, Baghbanzadeh A, Ghorbaninezhad F, Najafzadeh A et al. The importance of immune checkpoints in immune monitoring: A future paradigm shift in the treatment of cancer. Biomed Pharmacother. 2022;146:112516. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112516
 11. Kalaora S., Nagler A., Wargo J.A., Samuels Y. Mechanisms of immune activation and regulation: lessons from melanoma. Nat Rev Cancer. 2022;22:195–207. DOI: 10.1038/s41568-022-00442-9

12. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252-264. DOI: 10.1038/nrc3239
13. Pătru IR, Anghel AV, Galeschi ER, Bătăuș LC, Ionescu AI, Negru AG et al. The Impact of Immune-Related Adverse Events on the Survival of Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: The Distinct Role of Cardiac Toxicities. *J Clin Med*. 2025;14(21):7794. DOI: 10.3390/jcm14217794
14. Sayour NV, Kucsera D, Alhaddad AR, Tóth VÉ, Gergely TG, Kovács T et al. Effects of sex and obesity on immune checkpoint inhibition-related cardiac systolic dysfunction in aged mice. *Basic Res Cardiol*. 2025;120(1):207-223. DOI: 10.1007/s00395-024-01088-4
15. Alturki NA. Review of the Immune Checkpoint Inhibitors in the Context of Cancer Treatment. *J Clin Med*. 2023;12(13):4301. DOI: 10.3390/jcm12134301
16. Becker RC. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity: immunology, pathophysiology, diagnosis, and management. *J Thromb Thrombolysis*. 2025;58(8):1021-1044. DOI: 10.1007/s11239-025-03146-7
17. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378(2):158-168. DOI: 10.1056/NEJMra1703481
18. Stefanou E, Tsitsinakis G, Karageorgou D, Kole C. Immunotherapy-Associated Cardiotoxicity: Current Insights and Future Directions for Precision Cardio-Oncology. *Cancers (Basel)*. 2025;17(17):2838. DOI: 10.3390/cancers17172838
19. Kushnareva E.A., Gavriluk N.D., Shuginova T.N., Urumova E.L., Karelkina E.V., Simakova M.A., et al. Immune checkpoint inhibitors related cardiovascular toxicity: 3-month follow-up. *Kardiologiya*. 2023;63(7):23–31. [Russian: Кушнарева Е.А., Гаврилюк Н.Д., Шугинова Т.Н., Урумова Е.Л., Карелкина Е.В., Симакова М.А., и др. Сердечно-сосудистые осложнения при иммунной противоопухолевой терапии ингибиторами контрольных точек: результаты 3-месячного наблюдения. *Кардиология*. 2023;63(7):23-31]. DOI: 10.18087/cardio.2023.7.n2394
20. Li C., Bhatti S.A., Ying J. Immune Checkpoint Inhibitors-Associated Cardiotoxicity. *Cancers*. 2022;14:1145. DOI: 10.3390/cancers14051145
21. Kong Y, Wang X, Qie R. Immunotherapy-associated cardiovascular toxicities: Insights from preclinical and clinical studies. *Front. Oncol*. 2024;14:1347140. DOI: 10.3389/fonc.2024.1347140
22. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research

- directions: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2013;128(17):1927-95. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182a88099
23. Gergely TG, Drobni ZD, Sayour NV, Ferdinandy P, Varga ZV. Molecular fingerprints of cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Basic Res Cardiol*. 2025;120(1):187-205. DOI: 10.1007/s00395-024-01068-8
24. Balluzek M.F., Protsenko S.A., Potievskaya V.I. Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitor therapies: diagnostic and treatment strategies. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):219-226. [Russian: Баллюзек М.Ф., Проценко С.А., Потиевская В.И. Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибиторами иммунных контрольных точек: стратегии диагностики и лечения. *Вопросы онкологии*. 2023;69(2):219-226]. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-219-226
25. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM et al. Myocarditis in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018;71:1755–1764. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.037
26. Papanikolopoulou A, Michalopoulou H, Kyriakoulis KG, Alexiou P, Syrigos N, Vathiotis J et al. Cardiovascular Toxicity Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: Interpreting the Discrepancy Between Clinical Trials and Real-World Data. *Cureus*. 2025;17(6):e87049. DOI: 10.7759/cureus.87049
27. Andres MS, Llamedo MC, Ramalingam S, Lyon AR. Immunotherapy and the heart: understanding the cardiovascular risks of immune checkpoint inhibitors. *Presse Med*. 2025;104327. DOI: 10.1016/j.lpm.2025.104327
28. Suero-Abreu GA, Zanni MV, Neilan TG. Atherosclerosis with immune checkpoint inhibitor therapy: evidence, diagnosis, and management: JACC: cardiooncology state-of-the-art review. *JACC CardioOncol*. 2022;4(5):598–615. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.11.011
29. Amiri-Kordestani L, Moslehi J, Cheng J, Tang S, Schroeder R, Sridhara R et al. Cardiovascular adverse events in immune checkpoint inhibitor clinical trials: a U.S. Food and drug administration pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2018;36(15_suppl):3009. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3009
30. Oren O, Yang EH, Molina JR, Bailey KR, Blumenthal RS, Kopecky SL. Cardiovascular health and outcomes in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Am J Cardiol*. 2020;125(12):1920–1926. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.02.016
31. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, Zafar A, Murphy SP, Rambarat PK et al. Association between immune checkpoint inhibitors with cardiovascular events and atherosclerotic

- plaque. *Circulation*. 2020;142(24):2299-2311. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049981
32. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML., Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol*. 2018;19:e447–e458. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30457-1
33. He Y, Yu H, Dai S, He M, Ma L, Xu Z et al. Immune checkpoint inhibitors break whose heart? Perspectives from cardio-immuno-oncology. *Genes Dis*. 2023;11(2):807-818. DOI: 10.1016/j.gendis.2023.01.024
34. Gamero MT, Patel A, Storozytsky E. The Good (Tumor Killing) and the Bad (Cardiovascular Complications) of Immunologic Checkpoint Inhibitors. *Curr Cardiol Rep*. 2024;26(12):1487-1498. DOI: 10.1007/s11886-024-02147-x
35. Zhang X, Gan Y, Zhu H, Liu Z, Yao X, Cheng C et al. Role of mitochondrial metabolism in immune checkpoint inhibitors-related myocarditis. *Front. Cardiovasc. Med*. 2023;10:1112222. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1112222
36. Luo L, Liu Y, Lu J, Zhang Y, Fan G, Tang X et al. Risk factors for cardiovascular adverse events from immune checkpoint inhibitors. *Front. Oncol*. 2023;13:1104888. DOI: 10.3389/fonc.2023.1104888
37. Yousif LI, Screever EM, Versluis D, Aboumsallem JP, Nierkens S, Manintveld OC et al. Risk factors for immune checkpoint inhibitor-mediated cardiovascular toxicities. *Curr. Oncol. Rep*. 2023;25:753-763. DOI: 10.1007/s11912-023-01414-4
38. Hasan S, Dinh K, Lombardo F, Kark J. Doxorubicin cardiotoxicity in African Americans. *J. Natl. Med. Assoc*. 2004;96:196–199. PMID: 14977278. PMCID: PMC2594938
39. Salem J-E, 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;19:1579-1589. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9
40. Vasyuk Yu.A., Roitberg G.E., Belenkov Yu.N., Oynotkinova O.Sh., Gendlin G.E., Matskeplishvili S.T. et al. Interdisciplinary Consensus of the Expert Council. Cardiovascular toxicity in cancer patients due to chemotherapy and radiation therapy in modern clinical practice (part 2). *Professors' Journal. Series: Medical Sciences*. 2024;3-4:25-51. [Russian: Васюк Ю.А., Ройтберг Г.Е., Беленков Ю.Н., Ойноткинова О.Ш., Гендлин Г.Е., Мацкеплишвили С.Т. и др. Междисциплинарный консенсус совета экспертов. Сердечно-сосудистая токсичность у онкологических больных вследствие химио- и лучевой терапии в современной клинической практике (часть

- 2). Профессорский журнал. Серия: Медицинские науки. 2024;3-4:25-51]. DOI: 10.18572/2658-7130-2024-3-4-25-51
41. Rankin S, Elyan B, Jones R, Venugopal B, Mark PB, Lees JS et al. Cardiovascular Eligibility Criteria and Adverse Event Reporting in Combined Immune Checkpoint and VEGF Inhibitor Trials. *JACC CardioOncol.* 2024;6(2):267-279. DOI: 10.1016/j.jaccao.2023.12.010
42. Touyz RM, Lang NN, Herrmann J, van den Meiracker AH, Danser AHJ. Recent advances in hypertension and cardiovascular toxicities with vascular endothelial growth factor inhibition. *Hypertension.* 2017;70:220-226. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08856
43. Dobbin SJH, Cameron AC, Petrie MC, Jones RJ, Touyz RM, Lang NN. Toxicity of cancer therapy: What the cardiologist needs to know about angiogenesis inhibitors. *Heart.* 2018;104:1995–2002. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313726
44. Efentakis P, Andreadou I, Iliodromitis KE, Triposkiadis F, Ferdinandy P, Schulz R et al. Myocardial Protection and Current Cancer Therapy: Two Opposite Targets with Inevitable Cost. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):14121. DOI: 10.3390/ijms232214121
45. Vallerio P, Orenti A, Tosi F, Maistrello M, Palazzini M, Cingarlini S et al. Major adverse cardiovascular events associated with VEGF-targeted anticancer tyrosine kinase inhibitors: a real-life study and proposed algorithm for proactive management. *ESMO Open.* 2022;7(1):100338. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100338
46. Mihalcea D, Memis H, Mihaila S, Vinereanu D. Cardiovascular Toxicity Induced by Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors. *Life (Basel).* 2023;13(2):366. DOI: 10.3390/life13020366
47. Travers RJ, Stepanian A, Jaffe IZ. Endothelium as a Source of Cardiovascular Toxicity From Antitumor Kinase Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44(10):2143-2153. DOI: 10.1161/ATVBAHA.124.319864
48. Stachyra-Strawa P, Szatkowska-Sieczek L, Cisek P, Gołębowski P, Grzybowska-Szatkowska L. Cardiac and nephrological complications related to the use of antiangiogenic and anti-programmed cell death protein 1 receptor/programmed cell death protein 1 ligand therapy. *Genes (Basel).* 2024;15(2):177. DOI: 10.3390/genes15020177
49. Ciccarese C, Anghelone A, Stefani A, Cigliola A, Strusi A, D'Agostino F et al. The incidence and relative risk of major adverse cardiovascular events and hypertension in patients treated with immune checkpoint inhibitors plus tyrosine-kinase inhibitors for solid tumors: a systemic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2024;24(7):623-633. DOI: 10.1080/14737140.2024.2357814

50. Chen YC, Huang CY, Lien LM, Chen JH, Hsieh FI. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors among patients with cancer in Taiwan: a nested case-control study. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(1):e030263. DOI: 10.1161/JAHA.123.030263
51. Sultan S, Acharya Y, Donnellan P, Hynes N, Kerin M, Soliman O. Acute aortic catastrophe caused by cardiovascular oncological manipulation by tyrosine kinase inhibitors with immune checkpoint blockades: a case report and literature review. *Eur Heart J Case Rep.* 2024;8(4):ytae169. DOI: 10.1093/ehjcr/ytae169
52. Franczyk B, Rysz J, Ławiński J, Ciałkowska-Rysz A, Gluba-Brzózka A. Cardiotoxicity of selected vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with renal cell carcinoma. *Biomedicines.* 2023;11(1):181. DOI: 10.3390/biomedicines11010181
53. Kuang H, Yan Q, Li Z, Lin A, Li K, Zhang J et al. Comprehensive analysis of VEGF/VEGFR inhibitor-induced immune-mediated hypertension: integrating pharmacovigilance, clinical data, and preclinical models. *Front Immunol.* 2024;15:1488853. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1488853
54. Izquierdo-Condoy JS, Arias-Intriago M, Becerra Cardona DA, García-Cañarte S, Vinueza-Moreano P. Anticancer chemotherapy-induced atherosclerotic cardiovascular disease: a comprehensive review. *Life (Basel).* 2025;15(2):245. DOI: 10.3390/life15020245
55. Lessomo FYN, Mandizadza OO, Mukuka C, Wang ZQ. A comprehensive review on immune checkpoint inhibitors induced cardiotoxicity characteristics and associated factors. *Eur J Med Res.* 2023;28(1):495. DOI: 10.1186/s40001-023-01464-1
56. Wang Y., Cui C., Deng L., Wang L., Ren X. Cardiovascular toxicity profiles of immune checkpoint inhibitors with or without angiogenesis inhibitors: a real-world pharmacovigilance analysis based on the FAERS database from 2014 to 2022. *Front Immunol.* 2023;14:1127128. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1127128
57. Crocetto F, Ferro M, Buonerba C. et al. Comparing cardiovascular adverse events in cancer patients: a meta-analysis of combination therapy with angiogenesis inhibitors and immune checkpoint inhibitors versus angiogenesis inhibitors alone. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2023;188:104059. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2023.10405
58. Ishikawa Y, Suzuki M, Konda E, Hashimura H, Ikeda Y, Osue T et al. Left ventricular dysfunction caused by combined pembrolizumab and lenvatinib following doxorubicin: which agent is the culprit? *JACC Case Rep.* 2025;30(26):104907. DOI: 10.1016/j.jaccas.2025.104907

59. Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ, Beckie TM, Campia U, Di Palo KE et al. Cardio-oncology drug interactions: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2022;145(15):e811–e838. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001056
60. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(10):e333-e465. DOI: 10.1093/ehjci/jeac106
61. Aura C, Salcedo L, Loayza Pintado J, Matos C, Mogollon I, Arias F et al. Silent damage, early signals: A narrative review of the evolving role of cardiac biomarkers in oncology-driven cardiotoxicity. *J Investig Med*. 2025;14:10815589251382263. DOI: 10.1177/10815589251382263
62. Belenkov Yu.N., Ilgisonis I.S., Khabarova N.V., Kirichenko Yu.Yu. Modern Instrumental Methods of Diagnostics and Risk Assessment of Developing Antitumor Therapy Cardiovasculotoxicity. *Kardiologiia*. 2024;64(8):3-12. [Russian: Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С., Хабарова Н.В., Кириченко Ю.Ю. Современные инструментальные методы диагностики и оценки риска развития кардиоваскулотоксичности противоопухолевой терапии. *Кардиология*. 2024;64(8):3-12]. DOI: 10.18087/cardio.2024.8.n2753
63. Stone JR, Kanneganti R, Abbasi M, Akhtari M. Monitoring for chemotherapy-related cardiotoxicity in the form of left ventricular systolic dysfunction: a review of current recommendations. *JCO Oncol Pract*. 2021;17(5):228-236. DOI: 10.1200/OP.20.00924
64. Xiao H, Wang X, Li S, Liu Y, Cui Y, Deng X. Advances in biomarkers for detecting early cancer treatment-related cardiac dysfunction. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:753313. DOI: 10.3389/fcvm.2021.753313
65. Ananthan K, Lyon AR. The role of biomarkers in cardio-oncology. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13(3):431-450. DOI: 10.1007/s12265-020-10042-3
66. Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, Marwick ThH. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(6):1080-91. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000899
67. Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, Dabelea D, Denberg ThD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed

- with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2011;13(3):R64. DOI: 10.1186/bcr2901
68. Celebi Coskun E, Coskun A, Sahin AB, Levent F, Coban E, Koca F et al. Left ventricular global longitudinal strain in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Front Oncol.* 2024;14:1453721. DOI: 10.3389/fonc.2024.1453721
69. Trimarchi G, Carerj S, Di Bella G, Manganaro R, Pizzino F, Restelli D, et al. Clinical Applications of Myocardial Work in Echocardiography: A Comprehensive Review. *J Cardiovasc Echogr.* 2024;34(3):99-113. DOI: 10.4103/jcecho.jcecho_37_24
70. Tamura Y, Tamura Y. Usefulness of Longitudinal Strain to Assess Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(9):1297. DOI: 10.3390/ph16091297
71. Xu A, Yuan M, Zhan X, Zhao G, Mu G, Wang T et al. Early detection of immune checkpoint inhibitor-related subclinical cardiotoxicity: A pilot study by using speckle tracking imaging and three-dimensional echocardiography. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1087287. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1087287
72. Egberts BK, Ananthakrishna R, Perry R, Woodman RJ, Sutton A, Pasupathy S et al. Myocardial Injury Following Immune Checkpoint Inhibitors: An Australian Experience. *Heart Lung Circ.* 2025;34(6):596-605. DOI: 10.1016/j.hlc.2024.11.018
73. Sonaglioni A, Bruno A, Nicolosi GL, Fossile E, Rubuano C, Ricotta R et al. Effect of immune checkpoint inhibitor therapy on biventricular mechanics in cancer patients over a short-term follow-up: a systematic review. *Front Immunol.* 2025;16:1576175. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1576175
74. Delombaerde D, Vulsteke C, Van de Veire N, Vervloet D, Moerman V, Van Calster L et al. Close cardiovascular monitoring during the early stages of treatment for patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024;17(7):965. DOI: 10.3390/ph17070965
75. Leong DP, Waliany S, Abdel-Qadir H, Atkins KM, Neilan TG, Lang NN et al. Cardiovascular considerations during cancer therapy: gaps in evidence and JACC: cardiooncology expert panel recommendations. *JACC CardioOncol.* 2024;6(6):815-834. DOI: 10.1016/j.jaccao.2024.06.005
76. Argulian E, Narula J. Myocardial work in cardio-oncology: how well does it work? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15(8):1377-1379. DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.03.021
77. Vaz Ferreira V, Mano TB, Cardoso I, Coutinho Cruz M, Moura Branco L, Almeida-Morais L et al. Myocardial work brings new insights into left ventricular remodelling in

- cardio-oncology patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5):2826. DOI: 10.3390/ijerph19052826
78. Li X, Wang C, Kang R, Zhao Y, Chen L, Liu F et al. Evaluating the effect of PD-1 inhibitors on left ventricular function in lung cancer with noninvasive myocardial work. *Quant Imaging Med Surg*. 2023;13(5):3241-3254. DOI: 10.21037/qims-22-817
79. Guan J, Bao W, Xu Y, Yang W, Li M, Xu M, et al. Assessment of myocardial work in cancer therapy-related cardiac dysfunction and analysis of CTRCD prediction by echocardiography. *Front Pharmacol*. 2021;12:770580. DOI: 10.3389/fphar.2021.770580
80. Liu G, Liu Z, Lang M. Echocardiography myocardial work assessment of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason*. 2025;27(4):483-493. DOI: 10.11152/mu-4502
81. Pohl J, Mincu RI, Mrotzek SM, Hinrichs L, Michel L, Livingstone E et al. ECG changes in melanoma patients undergoing cancer therapy-data from the ECoR registry. *J Clin Med*. 2020;9(7):2060. DOI: 10.3390/jcm9072060
82. Oksen D, Gecit MH, Arslan S, Aslan M, Yavuz YE, Secmeler S et al. Detecting subclinical cardiotoxicity during immune checkpoint inhibitor therapy: a combined GLS and ECG repolarization analysis. *Front Oncol*. 2025;15:1615209. DOI: 10.3389/fonc.2025.1615209
83. Coskun A, Celebi Coskun E, Bilgehan Sahin A, Levent F, Coban E, Koca F et al. Prediction of cardiac arrhythmias in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors using electrocardiogram. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(10):1235. DOI: 10.3390/diagnostics15101235
84. Shakaryants G.A., Budanova D.A., Lobastov K.V., Khabarova N.V., Kirichenko Yu.Yu., Belenkov Yu.N. Treatment and secondary prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *Kardiologiya*. 2020;60(3):71-79. [Russian: Шакарьянц Г.А., Буданова Д.А., Лобастов К.В., Хабарова Н.В., Кириченко Ю.Ю., Беленков Ю.Н. Лечение и вторичная профилактика венозных тромбоемболических осложнений у онкологических больных. *Кардиология*. 2020;60(3):71-79]. DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n904
85. Boire A, Burke K, Cox TR, Guise T, Jamal-Hanjani M, Janowitz T et al. Why do patients with cancer die? *Nat. Rev. Cancer*. 2024;24:578–589. DOI: 10.1038/s41568-024-00708-4
86. Liu G, Chen T, Zhang X, Hu B, Shi H. Immune checkpoint inhibitor-associated cardiovascular toxicities: A review. *Heliyon*. 2024;10(5):e25747. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e25747

87. Fowler C, Pastores SM. Venous thromboembolic events in cancer immunotherapy: a narrative review. *J Clin Med.* 2025;14(14):4926. DOI: 10.3390/jcm14144926
88. Moik F, Chan WSE, Wiedemann S, Hoeller C, Tuchmann F, Aretin MB et al. Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy. *Blood.* 2021;137(12):1669–78. DOI: 10.1182/blood.2020007878
89. Wang TF, Khorana AA, Carrier M. Thrombotic complications associated with immune checkpoint inhibitors. *Cancers (Basel).* 2021;13(18):4606. DOI: 10.3390/cancers13184606
90. Alghamdi EA, Aljohani H, Alghamdi W, Alharbi F. Immune checkpoint inhibitors and potential risk of thromboembolic events: Analysis of the WHO global database of individual case safety reports. *Saudi Pharm J.* 2022 Aug;30(8):1193-1199. DOI: 10.1016/j.jsps.2022.06.010
91. Van Lent A, Puscasu R, Kaasjager KAH, Haitjema S, Suelmann BBM, Verhaar MC et al. Venous and arterial thrombosis in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *PLoS One.* 2025;20(4):e0321112. DOI: 10.1371/journal.pone.0321112
92. Goel A, Khorana A, Kartika T, Gowda S, Tao DL, Thawani R et al. Assessing the risk of thromboembolism in cancer patients receiving immunotherapy. *Eur J Haematol.* 2022;108(4):271-277. DOI: 10.1111/ejh.13734
93. Niimura T, Goda M, Miyata K, Matsumoto J, Yoshioka T, Hamano H, et al. Evaluation of cardiovascular toxicity of the atezolizumab and bevacizumab combination. *Front Drug Saf Regul.* 2023;3:1213771. DOI: 10.3389/fdsfr.2023.1213771
94. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, F Guy, M Mitchell, L Gray et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350(9094):1795–1798. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)08140-3
95. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295(2):172–179. DOI: 10.1001/jama.295.2.172
96. Shlyk I.F. Informativeness of the thrombodynamic method in assessing the state of hemostasis in patients with coronary heart disease. *Medical Herald of the South of Russia.* 2019;10(2):48-54. [Russian: Шлык И.Ф. Информативность метода тромбодинамики в оценке состояния гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Медицинский вестник Юга России.* 2019;10(2):48-54]. DOI: 10.21886/2219-8075-2019-10-2-48-54

97. Vasilenko I, Vlasova E, Metelin V, Balkanov A, Bichenkov O. PO-22 - Thrombodynamics test for analysis of hemostasis in patients with malignant tumors and predicting thrombotic complications. *Thromb Res.* 2016;140(1):S184. DOI: 10.1016/S0049-3848(16)30155-4
98. Fawaz H, Numan H, El Charif MH, Charbel N, El Khoury S, Rizkallah J et al. Exploring the emerging association between immune checkpoint inhibitors and thrombosis. *J Clin Med.* 2025;14(10):3451. DOI: 10.3390/jcm14103451

Примечание:

Первоначальный вариант рукописи был подготовлен и ранее направлен для публикации в качестве обзорной статьи в журнал «Кардиология». 13.02.2026 в публикации было отказано. Причина отклонения – узкая тематика для представленного материала в формате обзора.

В дальнейшем авторский коллектив был пересмотрен с учётом реального вклада каждого участника в подготовку данной работы. В результате пересмотра Е.И. Ярославская исключена из состава авторов, поскольку её участие не включало существенного вклада в разработку концепции, сбор и анализ материала, написание непосредственно самого обзора, что не соответствует критериям авторства. Решение принято в соответствии с рекомендациями Комитета по этике публикаций (COPE) и критериями авторства Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE). Автор выражает Е.И. Ярославской признательность за помощь в работе над текстом (см. раздел «Благодарности»).

Благодарности:

Автор признателен Е.И. Ярославской за техническую помощь при подготовке текста: стилистическую и орфографическую вычитку обзорной статьи и оформление списка литературы в соответствии с требованиями.

