

## ОБЗОРЫ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-4-404-414>

### Кардиоваскулярная токсичность CAR T-клеточной терапии (обзор литературы)

*Ш.М. Муртузалиев*<sup>1</sup>, *Е.Ю. Салахеева*<sup>2</sup>,  
*С.А. Кардовская*<sup>2</sup>, *Ю.Ю. Кириченко*<sup>1</sup>,  
*Е.А. Сидерко*<sup>1</sup>, *Ю.Н. Беленков*<sup>1</sup>, *И.С. Ильгисонис*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, Москва, Российская Федерация, 119435

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182

## РЕФЕРАТ

Благодаря совершенствованию скрининга, диагностики и методов лечения в современной онкологии значительно улучшились показатели выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями. Среди наиболее перспективных направлений в лечении выделяется новый метод иммунотерапии Т-клетками, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы (Chimeric Antigen Receptor T-cell, CAR T). Наиболее активно CAR T-клеточная терапия используется в онкогематологии. Однако, несмотря на эффективность новых методов лечения, в т. ч. CAR T-клеточной терапии, все больше накапливается данных о побочных эффектах. Одним из наиболее частых осложнений (около 1/3 всех больных) является кардиоваскулярная токсичность (КВТ), которая характеризуется высокими показателями летальности. Этим объясняется активное развитие нового междисциплинарного направления — кардиоонкологии, в рамках которой изучаются сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой терапии, методы их мониторинга и профилактики. В данном обзоре представлены известные к настоящему времени патофизиологические механизмы развития КВТ на фоне CAR T-клеточной терапии. Кроме того, обсуждаются клинические проявления, превентивная тактика и программы мониторинга кардиоваскулярных нежелательных явлений, встречающихся в практике гематолога.

## REVIEWS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-4-404-414>

### Cardiovascular Toxicity of CAR-T Cell Therapy: A Literature Review

*Sh.M. Murtuzaliev*<sup>1</sup>, *E.Yu. Salakheeva*<sup>2</sup>,  
*S.A. Kardovskaya*<sup>2</sup>, *Yu.Yu. Kirichenko*<sup>1</sup>,  
*E.A. Siderko*<sup>1</sup>, *Yu.N. Belenkov*<sup>1</sup>, *I.S. Ilgisonis*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> IM Sechenov First Moscow State Medical University, 2 korp. 4 Bolshaya Pirogovskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119435

<sup>2</sup> Moscow City Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123182

## ABSTRACT

As a result of advances in screening, diagnosis and treatment methods in modern oncology, survival rates of patients with malignant neoplasms have considerably improved. Among the most promising therapeutic trends, emphasis is on the new immunotherapy method with T-cells expressing chimeric antigen receptors (CAR-T). CAR-T cell therapy is most commonly used in oncohematology. However, despite the efficacy of new therapeutic methods, also CAR-T cell therapy, more and more evidence on side effects becomes available. One of the most common complications (in about 1/3 of all cases) is cardiovascular toxicity (CVT) with high mortality. This accounts for an actively developing new interdisciplinary field of research called cardio-oncology that studies cardiovascular complications of chemotherapy and the methods of their monitoring and prevention. This review covers currently known pathophysiologic mechanisms of CVT on CAR-T cell therapy. Additionally, it discusses clinical manifestations, prevention strategy, and programs for monitoring cardiovascular adverse events reported by hematologists.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гематологические злокачественные опухоли, CAR T-клеточная терапия, кардиоонкология, кардиоваскулярная токсичность, синдром выброса цитокинов, диагностика, лечение, мониторинг.

**Получено:** 16 апреля 2024 г.

**Принято в печать:** 9 сентября 2024 г.

*Для переписки:* Шахабуди́н Муртузалиевич Муртузалиев, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, Москва, Российская Федерация, 119435; тел.: +7(988)786-92-95; e-mail: murtuzalievq@gmail.com

*Для цитирования:* Муртузалиев Ш.М., Салахеева Е.Ю., Кардовская С.А. и др. Кардиоваскулярная токсичность CAR T-клеточной терапии (обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2024;17(4):404–14. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-4-404-414.

**KEYWORDS:** hematologic malignancies, CAR-T cell therapy, cardio-oncology, cardiovascular toxicity, cytokine release syndrome, diagnosis, therapy, monitoring.

**Received:** April 16, 2024

**Accepted:** September 9, 2024

*For correspondence:* Shakhabutdin Murtuzalievich Murtuzaliev, 2 korp. 4 Bolshaya Pirogovskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119435; Tel.: +7(988)786-92-95; e-mail: murtuzalievq@gmail.com

*For citation:* Murtuzaliev Sh.M., Salakheeva E.Yu., Kardovskaya S.A., et al. Cardiovascular Toxicity of CAR-T Cell Therapy: A Literature Review. Clinical oncohematology. 2024;17(4):404–14. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-4-404-414. (In Russ).

## ВВЕДЕНИЕ

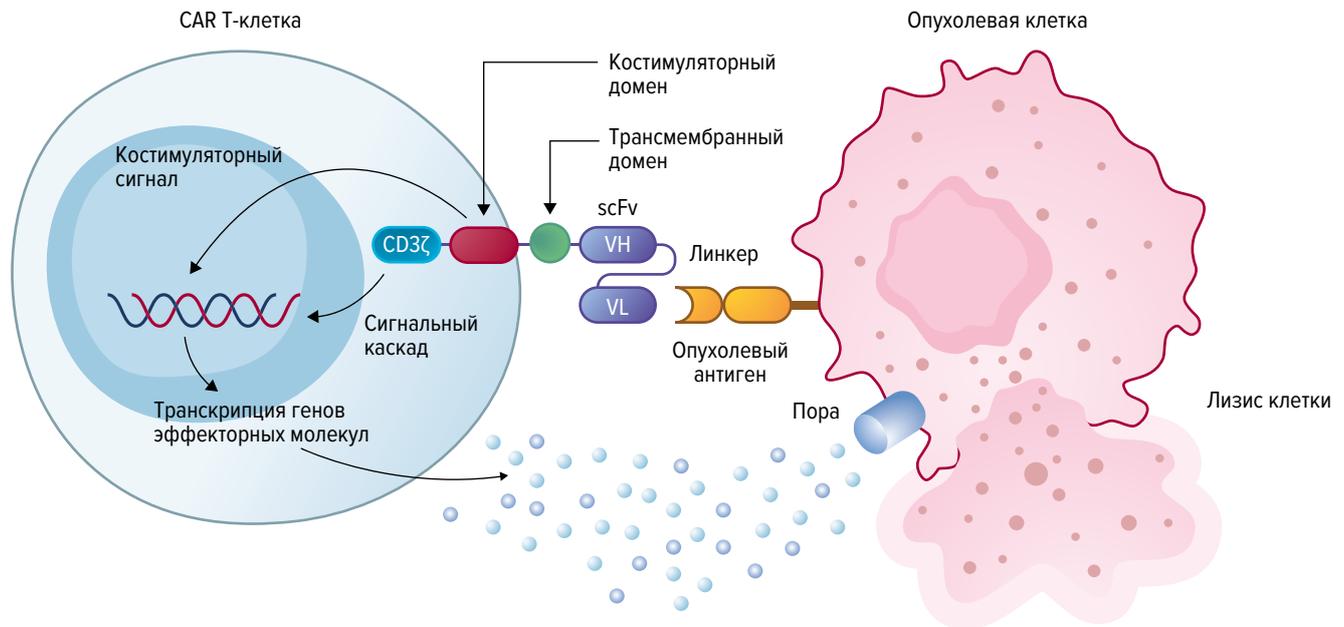
Опухолевые заболевания остаются одной из лидирующих причин высокой смертности в развитых странах [1]. Тем не менее благодаря развивающимся методам скрининга, ранней диагностики и лечения в онкологии увеличивается количество пациентов со стойкой ремиссией [2]. В последние годы ключевую роль в клинических исследованиях, посвященных лечению злокачественных новообразований, занимает иммунотерапия. Это перспективное направление предполагает активацию различных звеньев иммунной системы для интенсификации противоопухолевого ответа [3]. К настоящему времени одним из наиболее перспективных направлений иммунотерапии признается лечение T-клетками с химерным антигенным рецептором (Chimeric Antigen Receptor T-cell; CAR T), которое демонстрирует высокую эффективность в онкогематологии. Например, частота ответа на CAR T-клеточную терапию при B-клеточном остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) составляет 83–93 % у взрослых [4–6] и 68–90 % у педиатрических пациентов [7–10]; при хроническом лимфоцитарном лейкозе — 57–71 % [11, 12]. Высокая эффективность отмечается также при лечении диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) — 64–86 % [13–16], фолликулярной лимфомы — 71 % [15] и рефрактерной множественной миеломы (ММ) — 25–100 % [17–19].

Концепция химерного антигенного рецептора T-клеток впервые была представлена Y. Kuwana и соавт. в 1987 г. Суть работы заключалась в том, что авторы осуществили трансдукцию в T-клетки специально сконструированных химерных генов, кодирующих переменные области (V) иммуноглобулина (Ig) и константных областей (C) T-клеточного рецептора (TCR) [20]. Такой подход позволил создать генетически модифицированные T-клетки, экспрессирующие химерный антигенный рецептор. В результате было выдвинуто предположение, что химерный рецептор может активировать T-клетки в ответ на антигенное воздействие. 2 года спустя, в 1989 г., команда исследователей во главе с Z. Eshhar описала аналогичный подход в модификации

эффекта T-клеток. Эффективность химерного рецептора оценивалась посредством увеличения продукции интерлейкина 2 (ИЛ-2) T-клетками при связывании CAR и антигена 2,4,6-тринитрофенила, аффинность к которому проявлял модифицированный рецептор [21]. В результате дальнейших модификаций, например объединения двух гетеродимерных цепей в одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv), был сформирован CAR первого поколения. Антигенсвязывающий домен scFv был получен из моноклонального антитела с сохранением антигенсвязывающей аффинности и специфичности исходного антитела [22–24].

Терапия CAR T-клетками — это метод лечения, основанный на применении генетически модифицированных T-лимфоцитов (аутологических или аллогенных), которые экспрессируют на своей поверхности химерный антигенный рецептор, способный распознавать специфический опухолевый антиген [25]. Структура CAR T-клеток претерпевала изменения. У генетически модифицированных T-лимфоцитов первого поколения было 3 ключевых фрагмента: вариабельный антигенраспознающий домен, трансмембранный домен и ζ-сигнальный домен CD3 [26]. CAR первого поколения проявляли активность в доклинических исследованиях, однако в клинических исследованиях I фазы показана их минимальная активность из-за недостаточной активации T-клеток [27, 28]. Впоследствии были созданы CAR T-клетки новых поколений, структура которых дополнялась костимуляторными молекулами. Например, были добавлены структурные домены, дополнительно усиливающие выработку ИЛ-2. Благодаря этому в результате взаимодействия CAR четвертого и последующих поколений со специфическим опухолевым антигеном происходит активация всех сигнальных путей, необходимых для клеточно-опосредованного лизиса опухолевых клеток: распознавание антигена, стабилизация связи с помощью костимулирующих рецепторов, продукция цитокинов [29, 30] (рис. 1).

Впервые препараты CAR T-клеточной терапии были одобрены Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) в 2017 г.



**Рис. 1.** Механизм действия CAR T-клеток (цит. по [30]). Т-клетка с химерным антигенным рецептором (CAR) вступает в реакцию с опухолевой клеткой, экспрессирующей таргетный антиген. Антигенсвязывающий домен CAR распознает специфический опухолевый антиген. В результате происходит активация костимуляторных доменов CAR. Последующие сигнальные каскады от этих доменов приводят к транскрипции генов эффекторных молекул. Секретируются перфорины и гранзимы, способствующие Т-клеточно-опосредованному лизису опухолевой клетки

CD3 $\zeta$  —  $\zeta$ -сигнальный домен CD3; scFv — одноцепочечный переменный фрагмент; VH — переменная область тяжелых цепей; VL — переменная область легких цепей.

**Fig. 1.** Action mechanism of CAR-T cells (quoted from [30]). The chimeric antigen receptor (CAR) T-cells react with targeted antigen-expressing tumor cells. Antigen-binding domains of CAR recognize specific tumor antigens. This results in the activation of the CAR co-stimulatory domains. Subsequent signaling cascades from these domains result in the transcription of effector molecule genes. Perforins and granzymes are secreted that promote T-cell-mediated lysis of tumor cells

CD3 $\zeta$  —  $\zeta$ -signaling domain of CD3; scFv — single-chain variable fragment; VH — heavy-chain variable region; VL — light-chain variable region.

Препарат аксикабтаген силолейсел в рамках II фазы многоцентрового исследования ZUMA-1 ( $n = 101$ ) продемонстрировал высокую эффективность при лечении рецидивов/рефрактерной (р/р) ДВКЛ, экспрессирующей мембранный антиген CD19, у взрослых пациентов. Полный или частичный ответ достигнут у 82 % больных, частота полных ремиссий составила 54 % [13]. Впоследствии FDA были одобрены препараты CAR T-клеточной терапии иной таргетной направленности. Так, первым одобренным продуктом клеточной терапии, не связанным с CD19, был идекабтаген виклейсел, направленный против антигена созревания В-клеток (BCMA). В рамках II фазы клинического исследования у пациентов с р/р ММ общий ответ (полная + частичная ремиссия) составил 73 % (94/128). Отрицательный статус по минимальной остаточной болезни (МОБ) подтвержден у 26 %

(33/128) пациентов [31]. Препарат тисагенлеклейсел в настоящее время доступен для лечения В-клеточного ОЛЛ у детей и взрослых, частота достижения ремиссии составляет 81 % [7]. Лизокабтаген маралейсел одобрен для лечения ДВКЛ [32]. Эффективность брексукабтагена аутолейсела была доказана при лимфоме из клеток мантии и при р/р В-клеточном ОЛЛ [33]. В табл. 1 представлены одобренные FDA к настоящему времени CAR T-клеточные препараты.

Несмотря на высокую эффективность современной противоопухолевой терапии, в т. ч. CAR T-клетками, состояние онкогематологических больных зачастую осложняется развитием побочных эффектов. Наиболее характерным для CAR T-клеточной терапии осложнением является синдром выброса цитокинов (СВЦ) — потенциально угрожающий жизни системный воспалительный ответ [34]. Распознавая антигены

**Таблица 1.** CAR T-клеточные препараты, одобренные FDA

Препарат	Таргетный антиген	Заболевание	Категория пациентов
Тисагенлеклейсел	CD19	В-клеточный ОЛЛ, ДВКЛ, ФЛ	Педиатрические, молодые, взрослые
Аксикабтаген силолейсел	CD19	ДВКЛ, ФЛ	Взрослые
Брексукабтаген аутолейсел	CD19	МКЛ, В-клеточный ОЛЛ	Взрослые
Лизокабтаген маралейсел	CD19	ДВКЛ, ПМВКЛ, ФЛ	Взрослые
Идекабтаген виклейсел	BCMA	ММ	Взрослые
Цилтакабтаген аутолейсел	BCMA	ММ	Взрослые

BCMA — антиген созревания В-клеток; FDA — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; МКЛ — мантийноклеточная лимфома; ММ — множественная миелома; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ПМВКЛ — первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома; ФЛ — фолликулярная лимфома.

Таблица 2. Классификация степени тяжести синдрома выброса цитокинов

Параметр СВЦ	СВЦ			
	I степень	II степень	III степень	IV степень
Температура тела	≥ 38 °C	≥ 38 °C	≥ 38 °C	≥ 38 °C
<b>и</b>				
Системная гипотензия	Нет	Не требующая вазопрессорной поддержки	Требующая вазопрессорной поддержки (с вазопрессорином или без него)	Требующая вазопрессорной поддержки несколькими препаратами (кроме вазопрессина)
<b>и/или</b>				
Дыхательная недостаточность	Нет	Требующая малопоточную оксигенотерапию	Требующая высокопоточную оксигенотерапию	Требующая НИВЛ (CPAP, BiPAP) или ИВЛ

BiPAP — двухфазное положительное давление в дыхательных путях; CPAP — постоянное положительное давление в дыхательных путях; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких; СВЦ — синдром выброса цитокинов.

на мембране опухолевых клеток, CAR T-клетки секретируют перфорины, гранзимы и воспалительные цитокины (интерферон- $\gamma$ , фактор некроза опухолей  $\alpha$ ), чтобы индуцировать пироптоз. В результате этого происходит массивная продукция цитокинов (ИЛ-6 и др.) активированными макрофагами, что приводит к развитию системного воспаления различной интенсивности [35, 36]. Американское общество трансплантации и клеточной терапии (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) определяет СВЦ как специфический ответ на любую иммунную терапию, что характеризуется активацией и вовлечением эндогенных и инфузионных T-клеток и/или других иммунных эффекторных клеток. Клинически СВЦ может проявляться лихорадкой, артериальной гипотензией, гипоксией, синдромом системной повышенной проницаемости капилляров и другими формами дисфункции внутренних органов [37]. Согласно классификации ASTCT, выделяют 4 степени СВЦ в зависимости от выраженности указанных симптомов (табл. 2).

Тяжесть системного воспаления и, следовательно, СВЦ обычно коррелирует с некоторыми факторами. Установлено, что распространенность опухоли, тяжелые сопутствующие заболевания, раннее начало СВЦ ( $\leq 3$  дней после инфузии CAR T-клеток), доза введенных CAR T-клеток, а также лечение флударабином в режиме префазы статистически значимо увеличивают риск развития тяжелого СВЦ [38]. В исследовании Z. Yan и соавт. [39] выявлена статистически значимая корреляция между тяжестью СВЦ при лечении ОЛЛ CAR T-клетками и дополнительными факторами риска, такими как пиковые концентрации ИЛ-6 ( $p = 0,001$ ) и С-реактивного белка ( $p = 0,008$ ), минимальное соотношение CD4/CD8 ( $p = 0,028$ ), количество бластных клеток ( $p = 0,003$ ) до лечения флударабином и циклофосфамидом в качестве префазы. Результаты логистического регрессионного анализа показали, что количество бластных клеток в костном мозге (отношение рисков [OR] 1,034; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,011–1,058) было независимым фактором риска развития СВЦ. В той же работе указаны факторы риска развития или прогрессирования СВЦ при CAR T-клеточной терапии лимфом: мужской пол ( $p = 0,016$ ) и пиковая концентрация ИЛ-6 ( $p = 0,016$ ). При ММ фактором риска СВЦ, согласно представленным в настоящий момент данным, служит только количество плазматических клеток в костном мозге (OR 1,072; 95% ДИ 1,008–1,140) [39].

## КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ CAR T-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

Ключевая проблема при оценке причины развития кардиоваскулярной токсичности (КВТ) заключается в том, что большинству пациентов до CAR T-клеточной терапии проводится противоопухолевое лечение, включающее препараты разных классов. В связи с этим дифференциальная оценка побочных эффектов у этой категории пациентов представляется затруднительной.

«Кардиоваскулярная токсичность» — это термин, используемый для обозначения структурных и/или функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы, возникающих вследствие воздействия различных агентов (лекарственных средств, лучевой терапии, инфекционных возбудителей и др.). Согласно первым Европейским клиническим рекомендациям по кардиоонкологии 2022 г. [40], спектр КВТ противоопухолевой терапии включает пять основных категорий с указанием их критериев:

- дисфункция сердца, связанная с противоопухолевым лечением (ДС-СПОЛ);
- миокардиты, связанные с применением ингибиторов иммунных контрольных точек;
- васкулотоксичность;
- артериальная гипертензия;
- нарушения ритма и проводимости.

Указанные выше рекомендации включают также раздел по оценке исходного состояния сердечно-сосудистой системы перед применением CAR T-клеточной терапии [40]. В Российской Федерации в 2021 г. было опубликовано «Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии» [41], не включавшее стратегию кардиоонкологической поддержки при CAR T-клеточной терапии. К настоящему времени сердечно-сосудистые осложнения (ССО) CAR T-клеточной терапии описаны в малом количестве исследований.

В Европейских клинических рекомендациях по кардиоонкологии 2022 г. представлены критерии для каждой категории КВТ. ДС-СПОЛ, наиболее частая категория КВТ, подразделяется на симптоматическую и асимптомную формы. Тяжесть симптоматической формы определяется необходимостью госпитализации, применения инотропных средств, диуретиков

и других классов препаратов. Асимптомная форма классифицируется на основании изменения данных эхокардиографии (ЭхоКГ), таких как фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), глобальная продольная деформация (ГПД) левого желудочка (ЛЖ) и биомаркеры повреждения/дисфункции миокарда (сердечный тропонин; N-концевой пропептид мозгового натрийуретического гормона [NT-proBNP]) [40].

Сообщается о различных сердечно-сосудистых нарушениях, развившихся на фоне CAR T-клеточной терапии. Это системная гипотензия, аритмии, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, вторичные кардиомиопатии, внезапная сердечная смерть и др. [7–9, 13, 31–33, 42–54]. Важно отметить, что прогнозируется рост наблюдений с КВТ, поскольку имеющиеся клинические исследования не включали пациентов с исходными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Развитие КВТ и ее частота описаны в публикациях, отражающих эффективность и безопасность CAR T-клеточных препаратов. Доступные на эту тему данные из литературы представлены в табл. 3.

Согласно аналитическому исследованию A. Guha и соавт. протоколов отчетности FDA по нежелательным

явлениям (FAERS, США), уровень летальности после CAR T-клеточной терапии с использованием препаратов тисагенлеклейсел и аксикабтаген силолейсел составил 21,1 %. Однако этот показатель у пациентов с ССО был 30,1 % [49].

#### Патофизиологические механизмы и клинические проявления КВТ

Сообщается, что КВТ у пациентов после инфузии CAR T-клеток чаще развивается на фоне СВЦ III–IV степени тяжести, что подчеркивает тесную взаимосвязь между системным воспалением и повреждением кардиомиоцитов [13, 33]. Кроме того, отмечается, что вторичные кардиомиопатии, возникающие на фоне сепсиса, и кардиотоксичность при использовании CAR T-клеток имеют сходные механизмы развития [55]. При развитии кардиомиопатии на фоне сепсиса наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов и дисфункция микроциркуляторного русла с увеличением проницаемости капилляров, митохондриальной дисфункцией и изменением внутриклеточного метаболизма кальция. Предполагается, что указанные процессы приводят к развитию

**Таблица 3.** Частота сердечно-сосудистых осложнений и синдрома выброса цитокинов при CAR T-клеточной терапии

Источник	Заболевание	CAR T-клеточный препарат	Кардиоваскулярная токсичность и ее частота
S.L. Maude et al. (2014) [8]	В-клеточный ОЛЛ	Тисагенлеклейсел	Гипотензия, требующая вазопрессорной поддержки: 27 % (8/30) Тяжелые коагулопатии (повышение ПТВ и АЧТВ, тяжелая гипофибриногенемия, кровотечения): 10 % (3/30)
D.W. Lee et al. (2015) [9]	В-клеточный ОЛЛ	Анти-CD19 CAR T-клетки	Гипотензия: 19 % (4/21) Сниженная ФВЛЖ: 5 % (1/21) Нефатальный ИМ: 5 % (1/21) Удлинение интервала QT: 5 % (1/21) Артериальная гипертензия: 5 % (1/21) СВЦ ≥ III степени: 29 % (6/21)
S.S. Neelapu et al. (ZUMA-1; 2017) [13]	ДВКЛ	Аксикабтаген силолейсел	Гипотензия, требующая вазопрессорной поддержки: 13,9 % (14/101) Тахикардии: 39,4 % (39/101) Фатальный ИМ: < 1 % (1/101) Смерть от ССЗ: < 1 % (1/101) СВЦ ≥ III степени: 12,9 % (13/101)
J.C. Fitzgerald et al. (2017) [42]	В-клеточный ОЛЛ	Анти-CD19 CAR T-клетки	Гипотензия, требующая вазопрессорной поддержки: 33 % (13/39) Сниженная ФВЛЖ: 2 % (1/39) СВЦ ≥ III степени: 46 % (18/39)
S.L. Maude et al. (ELIANA; 2018) [7]	В-клеточный ОЛЛ	Тисагенлеклейсел	Гипотензия, требующая вазопрессорной поддержки: 17 % (13/75) Сниженная ФВЛЖ: 4 % (3/75) Тахикардия: 4 % (3/75) ИМ: 4 % (3/75) СН: 2,7 % (2/75) СВЦ ≥ III степени: 46 % (35/75)
D.S. Burstein et al. (2018) [43]	В-, Т-клеточный ОЛЛ, ОПЛ, НХЛ	Анти-CD19 CAR T-клетки (тисагенлеклейсел, CTL119)	Гипотензия, требующая вазопрессорной поддержки: 24 % (24/98) Сниженная ФВЛЖ: 10 % (10/98) Динамика сегмента ST: 6 % (6/98) Увеличение уровня NT-proBNP: 98 % (12/13) СВЦ ≥ III степени: 24 % (24/98)
S.J. Schuster et al. (JULIET; 2019) [44]	ДВКЛ	Тисагенлеклейсел	Гипотензия, требующая вазопрессорной поддержки: 9 % (10/111) Тахикардия: 10,8 % (12/111) СВЦ ≥ III степени: 21,6 % (24/111)
R.M. Alvi et al. (2019) [45]	НХЛ, ММ (данные регистра)	Тисагенлеклейсел Аксикабтаген силолейсел Некоммерческие продукты	Повышенный тропонин: 55 % (29/53) Сниженная ФВЛЖ: 28 % (8/29) СН: 4 % (6/137) Аритмии: 4 % (5/137) Смерть от ССЗ: 4 % (6/137) СВЦ I степени: 19 % (26/137) СВЦ ≥ II степени: 40 % (55/137)

Источник	Заболевание	CAR T-клеточный препарат	Кардиоваскулярная токсичность и ее частота
M. Wang et al. (ZUMA-2; 2020) [33]	МКЛ	Брексукабтаген ауто-лейсел	Гипотензия, требующая вазопрессорной поддержки: 22,1 % (15/68) Тахикардия: 30,9 % (21/68) СВЦ ≥ III степени: 14,7 % (10/68)
S. Ganatra et al. (2020) [46]	НХЛ (ДВКЛ — 73 %)	Аксикабтаген силолейсел	Гипотензия, требующая вазопрессорной поддержки: 7,5 % (14/187) Сниженная ФВЛЖ: 10 % (2/116) Смерть от ССЗ: 1,6 % (3/187) СВЦ I–II степени: 78 % (145/187) СВЦ III степени: 3 % (6/187) СВЦ IV степени: 2 % (4/187)
H. Shalabi et al. (2020) [47]	В-клеточный ОЛЛ, НХЛ, ПМВКЛ	Анти-CD19 CAR T-клетки	Гипотензия, требующая вазопрессорной поддержки: 24,3 % (9/37) Сниженная ФВЛЖ: 11,5 % (6/52) Тахикардия: 69,2 % (36/52) Нефатальный ИМ: 2,7 % (1/36) СВЦ ≥ III степени: 17 % (9/52)
B. Lefebvre et al. (2020) [48]	НХЛ, В-клеточный ОЛЛ, ХЛЛ	Анти-CD19 CAR T-клетки	Гипотензия, требующая вазопрессорной поддержки: 22,7 % (33/145) ОКС: 1,3 % (2/145) ИМ: 0,7 % (1/145) Аритмии: 8,9 % (13/145) СН: 14,5 % (21/145) Смерть от ССЗ: 1,4 % (2/145)
J.S. Abramson et al. (TRANSCEND; 2020) [32]	ДВКЛ	Лизокабтаген маралейсел	Гипотензия: 22 % (59/269) Потребность в вазопрессорной поддержке: 3 % (8/269) Гипертензия: 14 % (38/269) Смерть от ССЗ: 0,3 % (1/269)
A. Guha et al. (2020) [49]	ОЛЛ, НХЛ	Аксикабтаген силолейсел Тисагенлеклейсел	КВТ: 19,7 % (196/996) Аритмии: 77,6 % (152/196) СН: 14,3 % (28/196) ИМ: 0,5 % (1/196) Смертность при КВТ: 30,1 %
A. Goldman et al. (2021) [50]	Данные FDA	Аксикабтаген силолейсел Тисагенлеклейсел	КВТ + ПТ: 20,5 % (546/2657) Тахикардии: 2,8 % (74/2657), среди которых ФП — 74 % КМП: 2,6 % (69/2657) Заболевания перикарда: 0,4 % (11/2657) Кардиогенный шок: 1,8 % (49/2657) ТГВ: 1,6 % (28/2657) Смертность при КВТ + ПТ: 30,9 %
N.C. Munshi et al. (2021) [31]	ММ	Идекабтаген виклейсел	Гипотензия, требующая вазопрессорной поддержки: < 1 % (1/128) СВЦ ≥ III степени: 5,5 % (7/128)
K. Qi et al. (2021) [51]	ММ, НХЛ, ОЛЛ	Анти-CD19, анти-CD20, анти-BCMA CAR T-клетки	СН: 11,9 % (15/126) ИМ: 7,1 % (9/126) Аритмии: 5,6 % (7/126) Смерть от ССЗ: 1,6 % (2/126)
J.E. Brammer et al. (2021) [52]	ДВКЛ, ФЛ, МКЛ	Анти-CD19 CAR T-клетки	СН: 1,1 % (1/90) Аритмии: 12,2 % (11/90) Гипотензия: 87,8 % (79/90) Миокардиты: 2,2 % (2/90)
R.E. Steiner et al. (2022) [53]	ДВКЛ	Аксикабтаген силолейсел Тисагенлеклейсел	КВТ: 33 случая (27/165 пациентов; 16 %) Тахикардии: 21 случай (20/165 пациентов; 12,1 %) ИМ: 3 случая (3/165 пациентов; 1,8 %) ОНМК: 3 случая (3/165 пациентов; 1,8 %) СН/КМП: 4 случая (4/165 пациентов; 2,4 %) Смерть от ССЗ: 1 (0,6 %)
О.А. Гаврилина и др. (2022) [54]	В-клеточный ОЛЛ, ДВКЛ, МКЛ	Анти-CD19 CAR T-клетки	Дисфункция сердца, сопровождавшаяся гиперволеимией, дилатацией камер сердца, увеличением уровня NT-proBNP (медиана 799 нг/л; диапазон 361–15 600 нг/л); 50 % (5/10 инфузий) Гипотензия, требующая вазопрессорной поддержки: 10 % (1/10 инфузий) СВЦ ≥ III степени: 10 % (1/10 инфузий)

FDA — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США; NT-proBNP — N-концевой пропептид мозгового натрийуретического гормона; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ИМ — инфаркт миокарда; КВТ — кардиоваскулярная токсичность; КМП — кардиомиопатия; МКЛ — мантийноклеточная лимфома; ММ — множественная миелома; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ОКС — острый коронарный синдром; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОПЛ — острый промиелоцитарный лейкоз; ПМВКЛ — первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома; ПТ — легочная токсичность; ПТВ — протромбиновое время; СВЦ — синдром выброса цитокинов; СН — сердечная недостаточность; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ТГВ — тромбоз глубоких вен (нижней конечности); ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ФЛ — фолликулярная лимфома; ФП — фибрилляция предсердий; ХЛЛ — хронический лимфоцитарный лейкоз.

воспаления в миокарде и нарушению его перфузии [56]. Тесная связь СВЦ и КВТ на фоне CAR T-клеточной терапии дополнительно подтверждает значительную роль системной воспалительной реакции в повреждении кардиомиоцитов.

**ИЛ-6 и КВТ.** К настоящему времени описаны возможные ИЛ-6-ассоциированные механизмы развития КВТ. Повышенный уровень данного цитокина приводит к активации сигнального пути  $gp130/STAT3$ , что, в свою очередь, провоцирует развитие окислительного стресса и, как следствие, митохондриальной дисфункции и апоптоза. На фоне повышения активности ИЛ-6 также происходит модификация внутриклеточного метаболизма кальция. Указанные механизмы потенциально способствуют развитию гипертрофии кардиомиоцитов и диастолической дисфункции ЛЖ. Более того, гиперактивация ИЛ-6 и последующий каскад иммунных реакций индуцируют дисфункцию микрососудистого русла, что также вносит значимый вклад в развитие ССО. Таким образом, повышенный уровень ИЛ-6 связан с кардио- и васкулотоксичностью при CAR T-клеточной терапии [56, 57].

**Прямое повреждение миокарда.** Описаны случаи прямого повреждения миокарда T-клетками, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы. Кардиотоксичность развилась у 2/2 пациентов после введения аутологичных CAR T-клеток с аффинностью к MAGE-3A (melanoma-associated antigen 3). Генетически модифицированные T-клетки проявили дополнительную аффинность к белку титину, который экспрессируется кардиомиоцитами. Соответственно, необходимо учитывать возможность развития кросс-реакций при дальнейших разработках опухолеспецифических химерных антигенных рецепторов [58].

**Васкулотоксичность.** В настоящее время количество сообщений о васкулотоксичности CAR T-клеточной терапии остается крайне ограниченным. Главным образом, сосудистые осложнения наиболее подробно описаны в рамках механизма нейротоксического синдрома, связанного с иммунными клетками (immune cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS). ICANS представляет собой поражение нервной системы у пациентов, получающих CD19-специфическую CAR T-клеточную терапию. В рамках этого механизма в качестве инициирующего фактора васкулотоксичности рассматривается эндотелиальная дисфункция в ответ на персистенцию циркулирующих цитокинов (интерферона- $\alpha$ , ИЛ-6, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора некроза опухолей). Это приводит к массивному высвобождению из эндотелиоцитов телец Вайбеля—Паладе и их содержимого, в результате чего активируются тромбоциты, происходит образование комплексов фактора фон Виллебранда (vWF)-тромбоциты. Возможный дефицит металлопротеиназы ADAMTS13 снижает скорость расщепления vWF, что увеличивает выраженность микрососудистого тромбообразования и приводит к развитию коагулопатии потребления. Эндотелиальная дисфункция также вызывает повышенный синтез ангиотензина II, что, в свою очередь,

через сигнальную систему Ang-Tie2 дополнительно провоцирует активацию эндотелия [36].

### Вариабельность частоты развития КВТ

Сообщается о высокой корреляционной связи между СВЦ и риском развития КВТ. R.M. Alvi и соавт. сообщают, что все 17 эпизодов ССО на фоне лечения CAR T-клетками (внезапная сердечная смерть — 6, наджелудочковые тахикардии — 5, сердечная недостаточность — 6) возникли у пациентов с СВЦ  $\geq$  II степени тяжести [45]. Анализ базы данных FAERS (США) демонстрирует, что СВЦ наблюдался у 100 % пациентов с удлинением интервала QTc, у 79 % — с тахикардиями, у 75 % — с ишемической болезнью сердца, у 67 % — с артериальной гипертензией. При этом отмечается сомнительная связь СВЦ со вторичными кардиомиопатиями: они развивались у 50,7 % пациентов с СВЦ [50].

Вероятность развития КВТ также зависит от используемого препарата. В аналитической работе A. Goldman и соавт. отмечается, что СВЦ развивается чаще при применении аксикабтагена силорейсела в отличие от тисагенлеклейсела (абсолютная разница — 12 %). Более того, количество аритмий и тромбоэмболических осложнений было ниже при применении тисагенлеклейсела. При этом терапия тисагенлеклейселем была связана с более высоким риском развития системной гипотензии и заболеваний перикарда [50]. В исследовании R.M. Alvi и соавт. показано, что 69 % всех случаев КВТ возникали при применении аксикабтагена силорейсела, а 31 % — других CAR T-клеточных препаратов [45]. Согласно аналитическому исследованию A. Guha и соавт. (по системе FAERS, США), 39,1 % (389/996) всех нежелательных явлений (включая КВТ) были зарегистрированы при использовании тисагенлеклейсела и 60 % (598/996) — аксикабтагена силорейсела [49].

В исследовании, проведенном B. Lefebvre и соавт. [48], оценивалась корреляция между серьезными сердечно-сосудистыми событиями (major adverse cardiac events, MACE) на фоне CAR T-клеточной терапии и исходными характеристиками пациентов. С более высоким риском развития MACE были связаны: СВЦ IV степени (ОР 9,79; 95% ДИ 3,96–24,21;  $p < 0,001$ ), СВЦ III степени (ОР 3,31; 95% ДИ 1,55–7,09;  $p = 0,002$ ), общая оценка СВЦ (ОР 2,10; 95% ДИ 1,47–2,98;  $p < 0,001$ ), исходное использование инсулина (ОР 5,70; 95% ДИ 1,70–19,08;  $p = 0,005$ ), прием аспирина (ОР 3,13; 95% ДИ 1,09–8,99;  $p = 0,034$ ), прием статинов (ОР 2,29; 95% ДИ 1,11–4,73;  $p = 0,025$ ), уровень исходного креатинина (ОР 4,30 на каждое увеличение на 1 мг/дл; 95% ДИ 1,19–15,59;  $p = 0,026$ ), предшествующая фибрилляция предсердий (ОР 2,83; 95% ДИ 1,08–7,43;  $p = 0,035$ ). Вероятно, полученные результаты отражают состояние пациентов с высоким профилем общего сердечно-сосудистого риска и сопутствующими заболеваниями до начала лечения, что, возможно, сопряжено с более высоким риском развития КВТ на фоне CAR T-клеточной терапии [48]. Авторы исследования также указывают, что наблюдалась тенденция к связи между MACE и высокими значениями диастолической функции сердца (E/e'), однако доверительный интервал полученных результатов включает значение единицы, что не позволяет исключить нулевую гипотезу ( $H_0$ ).

Следует отметить, что в большинстве клинических исследований по оценке частоты развития КВТ при CAR T-клеточной терапии были исключены пациенты с исходно значимыми ССЗ (например, сердечной недостаточностью). Соответственно, нет достоверных сообщений о корреляции между этими данными.

## СТРАТИФИКАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ НА ГРУППЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КВТ, МОНИТОРИНГ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

Перед началом потенциально кардиоваскулотоксичной противоопухолевой терапии рекомендуется стратификация пациентов на группы риска для более детального прогнозирования вероятности развития ССО (класс IB). В Европейских клинических рекомендациях по кардиоонкологии 2022 г. представлена соответствующая шкала HFA-ICOS (Heart Failure Association – International Cardio-Oncology Society). Она включает в себя ряд критериев и позволяет распределить пациентов в группы риска развития КВТ: низкий, промежуточный, высокий и очень высокий. Среди критериев оценки: возраст, факторы риска ССЗ, исходные ССЗ, данные визуализирующих и лабораторных методов исследования, предшествующая противоопухолевая терапия [40]. Авторы рекомендаций указывают, что первичная стратификация пациентов на группы риска развития КВТ до начала любого противоопухолевого лечения является задачей лечащего врача-онколога/химиотерапевта/гематолога. Однако в РФ на текущий момент оценка исходного риска КВТ считается прерогативой кардиологов, поскольку нет четких регламентирующих данный процесс нормативных документов, т. к. кардиоонкология не является самостоятельной специальностью в отличие от других стран [59].

Всем пациентам со злокачественными опухолями рекомендована коррекция модифицируемых факторов риска ССЗ, а также поддержание адекватного уровня физической активности при толерантности больного к нагрузкам (класс IC). Особенно важно применение первичной или вторичной профилактики ССО при использовании потенциально кардиоваскулотоксичной противоопухолевой терапии. В рамках первичной профилактики всем пациентам из групп высокого и очень высокого риска рекомендовано рассмотреть применение следующих классов препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина,  $\beta$ -адреноблокаторы (классы IIaB, IIaC) и статины (класс IIaB) [40]. Однако к настоящему времени эффективность указанных методов оценивалась в исследованиях с применением таких противоопухолевых препаратов, как антрациклиновые антибиотики, ингибиторы HER2-рецепторов, ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и др. Имеется лишь незначительное число публикаций, посвященных изучению эффективности различных методов первичной профилактики КВТ при CAR T-клеточной терапии. Профилактика ССО противоопухолевого лечения предполагает мониторинг различных параметров

до, во время и после противоопухолевой терапии, согласно актуальным рекомендациям Европейского кардиологического сообщества (European society of cardiology, ESC) (класс IC) [40].

Одним из ключевых этапов кардиомониторинга является оценка специфичных маркеров кардиотоксичности (NT-proBNP, сердечные тропонины I/T, cTn I/T, их высокочувствительные фракции). Исходное определение их уровня рекомендуется всем пациентам с предстоящей CAR T-клеточной терапией (класс IC) [40]. В ретроспективном исследовании R.M. Alvi и соавт. у 53/137 пациентов проводились измерения уровня тропонина до и после введения CAR T-клеток. Частота сердечно-сосудистых событий у больных с повышенным уровнем тропонина составила 55 % по сравнению с 4 % у пациентов без такового [45].

Стандартная 12-канальная ЭКГ рекомендована исходно всем пациентам, у которых планируется проведение CAR T-клеточной терапии. Отмечается, что в некоторых случаях для дообследования может потребоваться суточное ЭКГ-мониторирование с целью оценить наличие возможных бессимптомных нарушений ритма/проводимости сердца (класс IC) [40].

Пациентам, у которых планируется CAR T-клеточная терапия, рекомендуется проведение ЭхоКГ (класс IIa) при наличии исходных ССЗ (класс IC) [40]. Текущие определения КВТ, в частности ДС-СПОЛ, основаны на снижении ФВЛЖ и/или относительных изменениях ГПД ЛЖ. Нормальные значения ФВЛЖ не исключают возможности ДС-СПОЛ. Для наиболее раннего определения деформации миокарда необходимо оценивать функцию субэндокардиальных продольно ориентированных волокон, которые наиболее подвержены ишемическому повреждению и деформации; этот показатель и отражается в значении ГПД ЛЖ. Диагностическая точность 2D-ЭхоКГ ограничена вследствие субоптимальной воспроизводимости, что было продемонстрировано в исследовании P. Thavendiranathan и соавт., в котором оценивалась вариабельность показателей ЭхоКГ во времени в зависимости от метода. Согласно исследованию, как в общей популяции, так и у онкологических больных неконтрастная 3D-ЭхоКГ была наиболее воспроизводимым методом измерения ФВЛЖ с вариабельностью показателей не более 6 % ( $\leq 10$  % при 2D-ЭхоКГ) [60].

Другие методы визуализации миокарда, например МРТ сердца, могут рассматриваться в отдельных случаях у пациентов с подозрением на развитие кардиотоксичности при низкой информативности указанных выше методов. Пациентам из групп высокого и очень высокого риска рекомендуется повторное обследование в течение 3 мес. для оценки отсроченных ССО [40, 61].

На фоне противоопухолевой терапии, в т. ч. CAR T-клетками, мониторинг и лечение пациентов с ССО осуществляется на основании соответствующих актуальных клинических рекомендаций [40].

Учитывая высокий риск развития КВТ при СВЦ средней и тяжелой степени, целесообразен более тщательный мониторинг ССО у пациентов с СВЦ  $\geq$  II степени [45, 46, 48]. Среди факторов риска развития СВЦ на фоне CAR T-клеточной терапии указываются

опухолевая нагрузка, доза CAR T-клеток, возраст и сопутствующие заболевания у пациента, режим противоопухолевой терапии, время возникновения симптомов, вид используемого клеточного продукта [62]. При развернутых клинических проявлениях СВЦ помимо инфузионной, вазопрессорной, симптоматической терапии рекомендуется рассмотреть использование ингибиторов ИЛ-6 (тоцилизумаб). Рефрактерные к терапии формы СВЦ могут потребовать применения глюкокортикостероидов [40, 46].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение CAR T-клеточной терапии, несмотря на высокую ее эффективность, связано с развитием КВТ. ССО могут служить эпифеноменом СВЦ, развиваясь на фоне высокого уровня циркулирующего ИЛ-6 и наличия выраженной эндотелиальной дисфункции. В научной литературе подчеркивается необходимость тщательного мониторинга осложнений CAR T-клеточной терапии, в т. ч. ССО. Первые клинические рекомендации ESC по кардиоонкологии 2022 г. — это новый инструмент, позволяющий обеспечить высокий уровень кардиологического сопровождения пациентам, которым предстоит потенциально кардиоваскулотоксичная противоопухолевая терапия, включая CAR T-клеточную. К настоящему времени FDA одобрены препараты CAR T-клеточной терапии исключительно для лечения пациентов с гематологическими злокачественными опухолями (НХЛ, ОЛЛ, ММ). Ведение пациентов при развитии ССО на фоне противоопухолевой терапии осуществляется согласно актуальным клиническим рекомендациям для каждой нозологии. Кардиоонкологический мониторинг строится с учетом результатов исходной стратификации больных на группы риска развития КВТ. Кардиопротективная поддержка осуществляется до, во время и после противоопухолевого лечения. Указанные подходы полностью применимы по отношению к терапии CAR T-клетками, несмотря на ограниченное количество сообщений по данному методу противоопухолевого лечения. Совершенно очевидна необходимость продолжения исследований с высоким уровнем доказательности для более детального изучения механизмов кардио- и васкулотоксичности, методов их ранней диагностики, а также выбора наиболее оптимального режима их коррекции на фоне CAR T-клеточной терапии.

## УВЕДОМЛЕНИЯ/ACKNOWLEDGMENT

### ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**DISCLOSURE.** The authors declare no conflicts of interest.

**ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**FUNDING.** This study received no external financial support.

**ВКЛАД АВТОРОВ.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

**Концепция и дизайн:** Ш.М. Муртузалиев, Е.Ю. Салахеева, И.С. Ильгисонис.

**Сбор и обработка данных:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** Ш.М. Муртузалиев, Е.Ю. Салахеева, И.С. Ильгисонис, С.А. Кардовская, Ю.Ю. Кириченко, Е.А. Сидерко.

**Подготовка рукописи:** Ш.М. Муртузалиев, Е.Ю. Салахеева, И.С. Ильгисонис.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

**AUTHOR CONTRIBUTION.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

**Conception and design:** Sh.M. Murtuzaliev, E.Yu. Salakheeva, I.S. Ilgisonis.

**Data collection and processing:** all authors.

**Data analysis and interpretation:** Sh.M. Murtuzaliev, E.Yu. Salakheeva, I.S. Ilgisonis, S.A. Kardovskaya, Yu.Yu. Kirichenko, E.A. Siderko.

**Manuscript writing:** Sh.M. Murtuzaliev, E.Yu. Salakheeva, I.S. Ilgisonis.

**Final approval of manuscript:** all authors.

**СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ.** Не требуется.

**CONSENT FOR PUBLICATION.** Not required.

**ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ.** Не требуется.

**ETHICS APPROVAL.** Not required.

## ORCID

Ш.М. Муртузалиев — <https://orcid.org/0009-0001-8107-7557>

Е.Ю. Салахеева — <https://orcid.org/0000-0003-4323-9671>

С.А. Кардовская — <https://orcid.org/0000-0002-4220-7582>

Ю.Ю. Кириченко — <https://orcid.org/0000-0002-8271-7704>

Е.А. Сидерко — <https://orcid.org/0009-0000-4576-9743>

Ю.Н. Беленков — <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>

И.С. Ильгисонис — <https://orcid.org/0000-0001-6817-6270>

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ritchie H, Spooner F, Roser M, et al. Causes of death. Our World in Data; 2018. Available from: <https://ourworldindata.org/causes-of-death> (accessed 24.05.2024).
- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023–75. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
- Nelson MH, Paulos CM. Novel immunotherapies for hematologic malignancies. *Immunol Rev*. 2015;263(1):90–105. doi: 10.1111/imr.12245.
- Park JH, Riviere I, Wang X, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):449–59. doi: 10.1056/NEJMoa1709919.
- Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*. 2014;6(224):224ra25. doi: 10.1126/scitranslmed.3008226.
- Turtle CJ, Hanafi L-A, Berger C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest*. 2016;126(6):2123–38. doi: 10.1172/JCI85309.

7. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(5):439–48. doi: 10.1056/NEJMoa1709866.
8. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1507–17. doi: 10.1056/NEJMoa1407222.
9. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet.* 2015;385(9967):517–28. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61403-3.
10. Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat Med.* 2018;24(1):20–8. doi: 10.1038/nm.4441.
11. Turtle CJ, Hay KA, Hanafi LA, et al. Durable molecular remissions in chronic lymphocytic leukemia treated with CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells after failure of ibrutinib. *J Clin Oncol.* 2017;35(26):3010–20. doi: 10.1200/JCO.2017.72.8519.
12. Porter DL, Hwang WT, Frey NV, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med.* 2015;7(303):303ra139. doi: 10.1126/scitranslmed.aac5415.
13. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2531–44. doi: 10.1056/NEJMoa1707447.
14. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Sci Transl Med.* 2016;8(355):355ra116. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf8621.
15. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2545–54. doi: 10.1056/NEJMoa1708566.
16. Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):540–9. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2025.
17. Ali SA, Shi V, Maric I, et al. T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(13):1688–700. doi: 10.1182/blood-2016-04-711903.
18. Berdeja JG, Lin Y, Raje NS, et al. First-in-human multicenter study of bb2121 anti-BCMA CAR T-cell therapy for relapsed/refractory multiple myeloma: updated results. *J Clin Oncol.* 2017;35(18):1726–37. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.3010.
19. Fan F, Zhao WH, Liu J, et al. Durable remissions with BCMA-specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in patients with refractory/relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2017;35(18\_suppl):LBA3001. doi: 10.1200/JCO.2017.35.18\_suppl.LBA3001.
20. Kuwana Y, Asakura Y, Utsunomiya N, et al. Expression of chimeric receptor composed of immunoglobulin-derived V regions and T-cell receptor-derived c regions. *Biochem Biophys Res Commun.* 1987;149(3):960–8. doi: 10.1016/0006-291X(87)90502-X.
21. Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-t-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86(24):10024–8. doi: 10.1073/pnas.86.24.10024.
22. Eshhar Z, Waks T, Gross G, et al. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90(2):720–4. doi: 10.1073/pnas.90.2.720.
23. Bird RE, Hardman KD, Jacobson JW, et al. Single-chain antigen-binding proteins. *Science.* 1988;242(4877):423–6. doi: 10.1126/science.3140379.
24. Huston JS, Levinson D, Mudgett-Hunter M, et al. Protein engineering of antibody binding sites: recovery of specific activity in an anti-digoxin single-chain Fv analogue produced in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988;85(16):5879–83. doi: 10.1073/pnas.85.16.5879.
25. Mchayleh W, Bedi P, Sehgal R, Solh M. Chimeric Antigen Receptor T-Cells: The Future Is Now. *J Clin Med.* 2019;8(2):207. doi: 10.3390/jcm8020207.
26. Sadelain M, Brentjens R, Riviere I. The promise and potential pitfalls of chimeric antigen receptors. *Curr Opin Immunol.* 2009;21(2):215–23. doi: 10.1016/j.coi.2009.02.009.
27. Gong MC, Latouche JB, Krause A, et al. Cancer patient T cells genetically targeted to prostate-specific membrane antigen specifically lyse prostate cancer cells and release cytokines in response to prostate-specific membrane antigen. *Neoplasia.* 1999;1(2):123–7. doi: 10.1038/sj.neo.7900018.
28. Brocker T, Karjalainen K. Signals through T cell receptor-zeta chain alone are insufficient to prime resting T lymphocytes. *J Exp Med.* 1995;181(5):1653–9. doi: 10.1084/jem.181.5.1653.
29. Maher J, Brentjens RJ, Gunset G, et al. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCRzeta/CD28 receptor. *Nat Biotechnol.* 2002;20(1):70–5. doi: 10.1038/nbt0102-70.
30. Larson RC, Maus MV. Recent advances and discoveries in the mechanisms and functions of CAR T cells. *Nat Rev Cancer.* 2021;21(3):145–61. doi: 10.1038/s41568-020-00323-z.
31. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2021;384(8):705–16. doi: 10.1056/NEJMoa2024850.
32. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet.* 2020;396(10254):839–52. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0.
33. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2020;382(14):1331–42. doi: 10.1056/NEJMoa1914347.
34. Frey N, Porter D. Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4):e123–e127. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.756.
35. Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, et al. CAR T cell–induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat Med.* 2018;24(6):731–8. doi: 10.1038/s41591-018-0041-7.
36. Xiao X, Huang S, Chen S, et al. Mechanisms of cytokine release syndrome and neurotoxicity of CAR T-cell therapy and associated prevention and management strategies. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021;40(1):367. doi: 10.1186/s13046-021-02148-6.
37. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4):625–38. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
38. Hay KA, Hanafi L-A, Li D, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. *Blood.* 2017;130(21):2295–306. doi: 10.1182/blood-2017-06-793141.
39. Yan Z, Zhang H, Cao J, et al. Characteristics and Risk Factors of Cytokine Release Syndrome in Chimeric Antigen Receptor T Cell Treatment. *Front Immunol.* 2021;12:611366. doi: 10.3389/fimmu.2021.611366.
40. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229–361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
41. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9):152–233. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703. [Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian journal of cardiology.* 2021;26(9):152–233. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703. (In Russ)]
42. Fitzgerald JC, Weiss SL, Maude SL, et al. Cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Crit Care Med.* 2017;45(2):e124–5. doi: 10.1097/CCM.0000000000002053.
43. Burstein DS, Maude S, Grupp S, et al. Cardiac profile of chimeric antigen receptor T cell therapy in children: a single-institution experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(8):1590–5. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.05.014.
44. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2019;380(1):45–56. doi: 10.1056/NEJMoa1804980.
45. Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, 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.
46. Ganatra S, Redd R, Hayek SS, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-associated cardiomyopathy in patients with refractory or relapsed non-Hodgkin lymphoma. *Circulation.* 2020;142(17):1687–90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048100.
47. Shalabi H, Sachdev V, Kulshreshtha A, et al. Impact of cytokine release syndrome on cardiac function following CD19 CAR-T cell therapy in children and young adults with hematological malignancies. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2):e001159. doi: 10.1136/jitc-2020-001159.
48. Lefebvre B, Kang Y, Smith AM, et al. Cardiovascular effects of CAR T cell therapy: a retrospective study. *JACC Cardio Oncol.* 2020;2(2):193–203. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.012.
49. Guha A, Addison D, Jain P, et al. Cardiovascular Events Associated with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: Cross-Sectional FDA Adverse Events Reporting System Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(12):2211–6. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.08.036.
50. Goldman A, Maor E, Bomze D, et al. Adverse cardiovascular and pulmonary events associated with chimeric antigen receptor T-cell therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(18):1800–13. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.044.
51. Qi K, Yan Z, Cheng H, et al. An analysis of cardiac disorders associated with chimeric antigen receptor T cell therapy in 126 patients: a single-centre retrospective study. *Front Oncol.* 2021;11:691064. doi: 10.3389/fonc.2021.691064.
52. Brammer JE, Braunstein Z, Katapadi A, et al. Early toxicity and clinical outcomes after chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy for lymphoma. *J Immunother Cancer.* 2021;9(8):e002303. doi: 10.1136/jitc-2020-002303.
53. Steiner RE, Banchs J, Koutroumpakis E, et al. Cardiovascular events in patients treated with chimeric antigen receptor t-cell therapy for aggressive B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2021;107(7):1555–66. doi: 10.3324/haematol.2021.280009.
54. Гаврилина О.А., Галстян Г.М., Щекина А.Е. и др. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором взрослых больных В-клеточными лимфолифопролиферативными заболеваниями. *Гематология и трансфузиология.*

2022;67(1):8–28. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-8-28. [Gavrulina O.A., Galstyan G.M., Shchekina A.E., et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in adult patients with B-cell lymphoproliferative diseases. Russian journal of hematology and transfusiology. 2022;67(1):8–28. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-8-28. (In Russ)]

**55.** Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, et al. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet*. 2004;363(9404):203–9. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15326-3.

**56.** Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(6):424–34. doi: 10.1038/s41569-020-00492-2.

**57.** Ali A, Boutjdir M, Aromolaran AS. Cardiotoxicity, inflammation, and arrhythmias: role for interleukin-6 molecular mechanisms. *Front Physiol*. 2019;9:1866. doi: 10.3389/fphys.2018.01866.

**58.** Linette GP, Stadtmauer EA, Maus MV, 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.

**59.** Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С., Кириченко Ю.Ю., Муртузалиев Ш.М. Кардиоонкология сегодня: анализ первых европейских клинических рекомендаций 2022 г. *Кардиология*. 2023;63(7):1–13. doi: 10.18087/cardio.2023.7.n2445. [Belenkov Yu.N., Ilgisonis I.S., Kirichenko Yu.Yu., Murtuzaliev Sh.M. Cardio-oncology today: digest of the first European clinical guidelines (2022). *Kardiologiya*. 2023;63(7):1–13. doi: 10.18087/cardio.2023.7.n2445. (In Russ)]

**60.** Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, et al. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):77–84. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.035.

**61.** Ghosh AK, Chen DH, Guha A, et al. CAR T Cell Therapy-Related Cardiovascular Outcomes and Management: Systemic Disease or Direct Cardiotoxicity? *JACC CardioOncol*. 2020;2(1):97–109. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.011.

**62.** Gutierrez C, McEvoy C, Mead E, et al. Management of the Critically Ill Adult Chimeric Antigen Receptor-T Cell Therapy Patient: A Critical Care Perspective. *Crit Care Med*. 2018;46(9):1402–10. doi: 10.1097/CCM.0000000000003258.

