

DOI: <https://doi.org/10.17816/C1643409>

EDN: UCWKRG



Уровень цитокинов плазмы крови у пациентки со множественными иммуноопосредованными нежелательными явлениями на фоне терапии метастатической меланомы кожи ниволумабом

В.В. Хижа¹, Д.И. Козлова^{1,2}, Г.В. Шолохов², С.О. Кузин², Д.Г. Хайманова²¹ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, Санкт-Петербург, Россия;² Санкт-Петербургская клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Ниволумаб, как и другие ингибиторы иммунных контрольных точек, эффективен в терапии злокачественных новообразований. Однако всё чаще регистрируются случаи возникновения иммуноопосредованных нежелательных явлений, связанных с развитием дисбаланса цитокинов, среди них миокардиты, перикардиты, пульмониты, миозиты, поражения суставов, кишечника и тиреоидиты, характеризующиеся спонтанностью и реактивным течением. Существует гипотеза, что подобные явления связаны с растормаживанием иммунной системы и реализацией воспаления по аутоиммунному типу с вовлечением в данный процесс собственных здоровых тканей и органов пациента из-за явления перекрёстной чувствительности в условиях цитокинового дисбаланса.

Мы наблюдали 65-летнюю женщину в течение 4 лет, начиная с 2019 года, когда она впервые обратилась с жалобами на кровотокащее пигментное образования в области правой голени, позже классифицированное как пигментная меланома кожи (узловая форма, с изъязвлением и митотической активностью). В течение двух лет она находилась под наблюдением, а в 2021 году после прогрессирования заболевания прошла семь циклов терапии ниволумабом. Вскоре пациентка отметила ухудшение состояния. С августа 2021 и до начала 2022 года у неё развились острые миокардит и перикардит, пульмонит, миозит, гематологический синдром, уплотнение кожи конечностей и полинейропатия. Пациентка была госпитализирована в ревматологическое отделение.

Сотрудниками научного отдела проведено исследование плазмы крови с целью определения уровней ряда цитокинов, содержание которых, согласно предыдущим исследованиям, было повышено у пациентов с аутоиммунными патологиями. Исследование плазмы крови выявило повышение уровней интерлейкина-1 β , MIG, PDGF-AB/BB, RANTES и TGF α . Эти показатели указывали на промежуточный тип воспалительного ответа: менее контролируемый, чем у пациентов без побочных эффектов, но не достигающий уровня аутоиммунного воспаления, как при ревматоидном артрите.

Выдвинуто предположение о развитии гибридного воспалительного процесса, сочетающего системный компонент онкологического заболевания и гиперактивацию Th17-ответа с преобладанием провоспалительных медиаторов, типичных для аутоиммунных патологий. Ниволумаб отменили, назначив комплексную терапию для коррекции кардиологических, неврологических и ревматических осложнений. По основному заболеванию (меланома) достигнута ремиссия.

Ключевые слова: клинический случай; онкология; меланома; ингибиторы контрольных точек иммунного ответа; ниволумаб; PD-1; кардиомиопатия.

Как цитировать:

Хижа В.В., Козлова Д.И., Шолохов Г.В., Кузин С.О., Хайманова Д.Г. Уровень цитокинов плазмы крови у пациентки со множественными иммуноопосредованными нежелательными явлениями на фоне терапии метастатической меланомы кожи ниволумабом // Цитокины и воспаление. 2024. Т. 21, № 3. С. 169–177. DOI: 10.17816/C1643409 EDN: UCWKRG

DOI: <https://doi.org/10.17816/Ci643409>

EDN: UCWKRG

Plasma Cytokine Levels in Patient With Multiple Immune-Related Adverse Events During Nivolumab Therapy for Metastatic Cutaneous Melanoma

Vitaly V. Khizha¹, Daria I. Kozlova^{1,2}, Georgy V. Sholokhov², Sergey O. Kuzin², Dzerasa G. Khaimanova²

¹ Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Saint Petersburg, Russia;

² St. Petersburg Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Nivolumab, like other immune checkpoint inhibitors, is effective in the treatment of malignant neoplasms. However, there is a growing number of reports describing the development of immune-related adverse events associated with cytokine imbalance, including myocarditis, pericarditis, pneumonitis, myositis, joint involvement, intestinal lesions, and thyroiditis, characterized by spontaneity and a reactive course. It has been hypothesized that such events are related to the disinhibition of the immune system and the development of inflammation via an autoimmune mechanism, involving the patient's own healthy tissues and organs due to cross-reactivity in the setting of cytokine imbalance.

We observed a 65-year-old woman over a 4-year period, beginning in 2019, when she first presented with complaints of a bleeding pigmented lesion on the right lower leg, later classified as cutaneous pigmented melanoma (nodular type, with ulceration and mitotic activity). She remained under observation for 2 years, and in 2021, following disease progression, she underwent 7 cycles of nivolumab therapy. Shortly thereafter, the patient reported a deterioration in her condition. From August 2021 to early 2022, she developed acute myocarditis and pericarditis, pneumonitis, myositis, a hematologic syndrome, skin induration of the extremities, and polyneuropathy. The patient was hospitalized in the rheumatology department.

Researchers from the scientific department conducted a plasma cytokine study to determine the levels of several cytokines previously found to be elevated in patients with autoimmune diseases. Plasma analysis revealed increased levels of interleukin-1 β , MIG, PDGF-AB/BB, RANTES, and TGF- α . These findings indicated an intermediate type of inflammatory response: less controlled than in patients without adverse effects but not reaching the level of autoimmune inflammation observed in rheumatoid arthritis.

A hypothesis was proposed regarding the development of a hybrid inflammatory process, combining a systemic component of the oncologic disease and hyperactivation of the Th17 response, with a predominance of proinflammatory mediators' characteristic of autoimmune pathologies. Nivolumab was discontinued, and comprehensive therapy was initiated to manage the cardiologic, neurologic, and rheumatic complications. Remission of the primary disease (melanoma) was achieved.

Keywords: clinical case; oncology; melanoma; immune checkpoint inhibitors; nivolumab; PD-1; cardiomyopathy.

To cite this article:

Khizha VV, Kozlova DI, Sholokhov GV, Kuzin SO, Khaimanova DG. Plasma Cytokine Levels in Patient With Multiple Immune-Related Adverse Events During Nivolumab Therapy for Metastatic Cutaneous Melanoma. *Cytokines and Inflammation*. 2024;21(3):169–177. DOI: 10.17816/Ci643409 EDN: UCWKRG

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние годы широкое распространение в терапии злокачественных новообразований различных локализаций получили ингибиторы иммунных контрольных точек. Данный класс веществ представляет собой моноклональные антитела к CTLA-4 (ипилимумаб), PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб) и к PD-1L (авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб). Получив широкое распространение на территории РФ в 2016 году [1], данные вещества показали высокую эффективность в лечении метастатических злокачественных новообразований, в т. ч. лимфом и меланом. Однако, несмотря на их высокую эффективность, на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) диагностируются иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ) [2]. Подавляющее их число относится к сердечно-сосудистой системе (кардиомиопатия, миокардит, перикардит) [3], но также встречаются миозиты [4] и пульмониты [5], что может требовать своевременной корректировки лечения, вплоть до отмены терапии. Очень часто иоНЯ диагностируются не сразу, а по прошествии нескольких недель или даже месяцев после их манифестации, что ухудшает качество жизни пациентов и ведёт к необратимым последствиям. Понимание принципов развития иоНЯ и молекулярных механизмов их патогенеза может внести весомый вклад в развитие терапии ИКТИО и увеличить эффективность данного метода. В описываемом клиническом случае продемонстрирована этапность развития ряда иоНЯ с подробным описанием сопутствующих симптомов, хода лечения, а также изменений в общепринятых клинико-лабораторных показателях, а также приведены данные об уровнях ряда наиболее информативных маркеров из числа циркулирующих цитокинов крови, отражающих наличие смещения баланса иммунной системы в сторону аутовоспаления. Приведённые сведения могут быть полезны для разработки дополнительных рекомендаций по ведению пациентов с развитием иоНЯ на фоне ИКТИО.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка 65 лет обратилась в 2019 году с жалобами на кровотокащее пигментное образование правой голени. По результатам гистологического исследования иссечённой ткани был поставлен диагноз узловой формы пигментной меланомы кожи с изъязвлением и митотической активностью. Важно отметить, что по результатам скринингового обследования на момент первичного обращения у данной пациентки отсутствовали сердечно-сосудистые заболевания, миозиты или аутоиммунные патологии.

Далее в течение двух лет проводили динамическое наблюдение до регистрации прогрессирования меланомы в январе 2021 г. Выявленное метастатическое поражение подколенного лимфатического узла справа в феврале было удалено методом лимфодиссекции, после чего пациентке в марте 2021 г. инициирована терапия

ниволумабом, состоявшая из семи циклов на протяжении 5 мес. По завершении данного этапа лечения она отметила резкое ухудшение самочувствия, выражавшееся в виде слабости, одышки при небольшой физической нагрузке, дискомфорте в грудной клетке и в верхних отделах живота. Обследование методами эхокардиографии (ЭхоКГ) и холтеровского мониторинга электрокардиограммы, проведённое при госпитализации в кардиологический стационар, показало нарушение процессов реполяризации в области нижней и боковой стенок левого желудочка. Также установлен диагноз кардиомиопатии смешанного генеза (дисметаболическая, токсическая) с сопутствующим паранеопластическим синдромом. Кроме того, в ходе полного обследования впервые в историю болезни занесены сведения о таких развившихся на фоне иммунотерапии осложнениях, как хроническая сердечная недостаточность (2-й функциональный класс по NYHA), пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, гидроперикард. Предложенная симптоматическая терапия мочегонными препаратами и бета-адреноблокаторами не оказала значимого эффекта. В сентябре 2021 г. в связи с усилением жалоб на слабость, одышку при минимальной физической нагрузке и дискомфорт в грудной клетке лечащими врачами-онкологами пациентка была направлена в многопрофильный стационар с подозрением на иммуноопосредованный миокардит. Мультиспиральная компьютерная томография показала наличие признаков пульмонита, что при проведении онкологического консилиума позволило исключить диагноз острого иммуноопосредованного миокардита. Однако крайне важно отметить, что базовые лабораторно-инструментальные обследования для диагностики иммуноопосредованного миокардита не выполнялись. В течение двух недель лечения в стационаре пациентке проводили терапию глюкокортикоидом — дексаметазоном, который оказал выраженный положительный эффект. После отмены данного препарата состояние вновь ухудшилось. Стала стремительно нарастать слабость, появились такие симптомы, как быстрая утомляемость, одышка при минимальной физической нагрузке, отёки нижних конечностей, аритмия, боли и скованности в мышцах конечностей.

В ноябре того же года пациентка вновь госпитализирована в кардиологическое отделение СПб больницы РАН уже в тяжёлом состоянии, сопровождавшемся цианозом губ, одышкой при разговоре, учащением сердечного ритма до 120 в минуту, аритмией, отёками нижних конечностей до середины голени, а также снижением артериального давления до 105/70 мм рт. ст. относительно её привычного уровня. Согласно проведённым по алгоритму диагностики иммуноопосредованного миокардита лабораторным исследованиям [концентрация тропонина, С-реактивного белка, креатинкиназы (КФК), D-димера, содержание лейкоцитов и эозинофилов], а также результатам электрокардиографии, ЭхоКГ, коронароангиографии и магнитно-резонансной томографии сердца была выявлена характерная картина

миокардита. Кроме того, обнаружен выпот в полости перикарда, правой плевральной полости и множественные инфильтрации в нижних долях лёгких.

С учётом жалоб на боли и слабость в мышцах ног, а также повышения уровня креатинкиназы в крови, было предложено выполнить биопсию кожно-мышечного лоскута левой икроножной мышцы, необходимую для выявления наличия заболевания и иммунофенотипа, соответствующего некротизирующей иммуноопосредованной миопатии.

Таким образом, за 113 дней пациентке диагностировано наличие комплекса иммуноопосредованных нежелательных явлений: острый миокардит и перикардит (3-я степень), сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий; пульмонит (2-я степень); миозит (3-я степень); гематологический синдром (эозинофилия, лейкоцитоз).

К июлю 2022 г. к существующему комплексу патологий добавилось уплотнение кожи верхних и нижних конечностей, живота, а также трудности при разговоре и поперхивание. Проведено лечение с использованием постепенно снижающихся доз преднизолона с 12 до 10 таблеток в сутки. Анализ лабораторных показателей показал незначительное повышение антител к Rib-p и значительное увеличение уровней миоглобина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и КФК. При этом скорость оседания эритроцитов была в пределах нормы, ревматоидный фактор — отрицательный, лейкоцитоз — до $12 \times 10^3/\text{мкл}$ (обусловлен приёмом преднизолона). Результаты выполненной электронейромиографии показали лёгкую сенсорную полинейропатию нижних конечностей (преимущественно миелинопатию) и лёгкое локальное поражение локтевых нервов обеих рук на уровне локтя, а игольчатая электромиография проксимальных мышц ног (квадрицепс, подвздошно-паховая мышца) — преимущественно негрубую миогенную перестройку.

Было принято решение назначить пациентке в качестве bridge-терапии микофенолата мофетил. На фоне проводимой терапии отмечена разнонаправленная динамика, проявлявшаяся уменьшением поражения кожи, но при этом нарастающей мышечной слабостью. Для дальнейшего обследования и подбора адекватной терапии пациентка госпитализирована в кардиологический стационар на ревматологическую койку.

На консилиуме врачей высказана гипотеза о наличии аутоиммунной составляющей наблюдаемых нежелательных явлений. Поскольку все общепринятые клинико-лабораторные исследования были исчерпаны, то для проверки этого предположения сотрудниками группы научно-практических исследований научного отдела больницы РАН проанализированы образцы плазмы крови пациентки на предмет выявления повышения ряда цитокинов до уровней, характерных для наиболее распространённых аутоиммунных патологий (АИП). Референтные интервалы получены в ранее проведённых исследованиях цитокиновых профилей больших выборок пациентов с диагнозами семи различных по локализации АИП. Такими цитокинами были интерлейкин-1 β (IL-1 β), антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL-1RA), монокин, индуцируемый гамма-интерфероном (MIG), тромбоцитарный фактор роста (PDGF-AB/BB), экспрессируемый и секретируемый активированными Т-клетками хемокин (RANTES), трансформирующий фактор роста альфа (TGF- α).

Проведённый анализ показал отклонение содержания цитокинов от нормальных показателей, характерных для неосложнённого течения терапии ИКТИО [ИКТИО (б/о)] и нахождения его в диапазоне, соответствующем референтным интервалам, установленным в ранее проведённых исследованиях у пациентов с иоНЯ по типу

Таблица 1. Сопоставление содержания исследуемых маркеров из числа цитокинов в плазме крови пациентки со множественными иммуноопосредованными нежелательными явлениями и референтными интервалами, полученными ранее для групп пациентов с неосложнённым ходом терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, с диагнозом ревматоидного артрита неосложнённого онкологий, а также у условно здоровых доноров

Table 1. Comparison of cytokine marker levels in the plasma of a patient with multiple immune-related adverse events with reference intervals previously obtained for groups of patients with uncomplicated immune checkpoint inhibitor therapy, patients diagnosed with rheumatoid arthritis without concurrent oncologic disease, and conditionally healthy donors

Группа/пациент	Концентрация, пг/мл	IL-1 β	IL-1RA	MIG	PDGF	TGF- α	RANTES
Контроль (УЗ)		1,5 (0,7; 2,2)	89,7 (59,5; 131,1)	4,7 (4,3; 5,1)	30,7 (23,0; 40,7)	3,6 (2,8; 4,3)	20,8 (15,5; 26,8)
РА		19,0 (14,9; 23,0)	515,8 (405,5; 612,9)	217,9 (179,5; 248,4)	23,6 (21,1; 30,7)	2,9 (2,2; 3,7)	215,9 (195,1; 233,2)
ИКТИО (б/о)		3,6 (3,5; 3,7)	88,6 (72,3; 94,1)	75,5 (73,6; 79,8)	909,1 (868,0; 966,0)	57,1 (54,5; 62,1)	17,9 (15,9; 19,9)
Пациентка, рассматриваемая в данном клиническом случае		27,4	462,3	195,3	218,6	34,1	70,3

Примечание. ИКТИО — ингибиторы контрольных точек иммунного ответа; УЗ — условно здоровые доноры; РА — ревматоидный артрит; IL — интерлейкин; MIG — монокин, индуцируемый гамма-интерфероном; PDGF — фактор роста тромбоцитов; TGF — трансформирующий фактор роста; RANTES — экспрессируемый и секретируемый активированными Т-клетками хемокин.

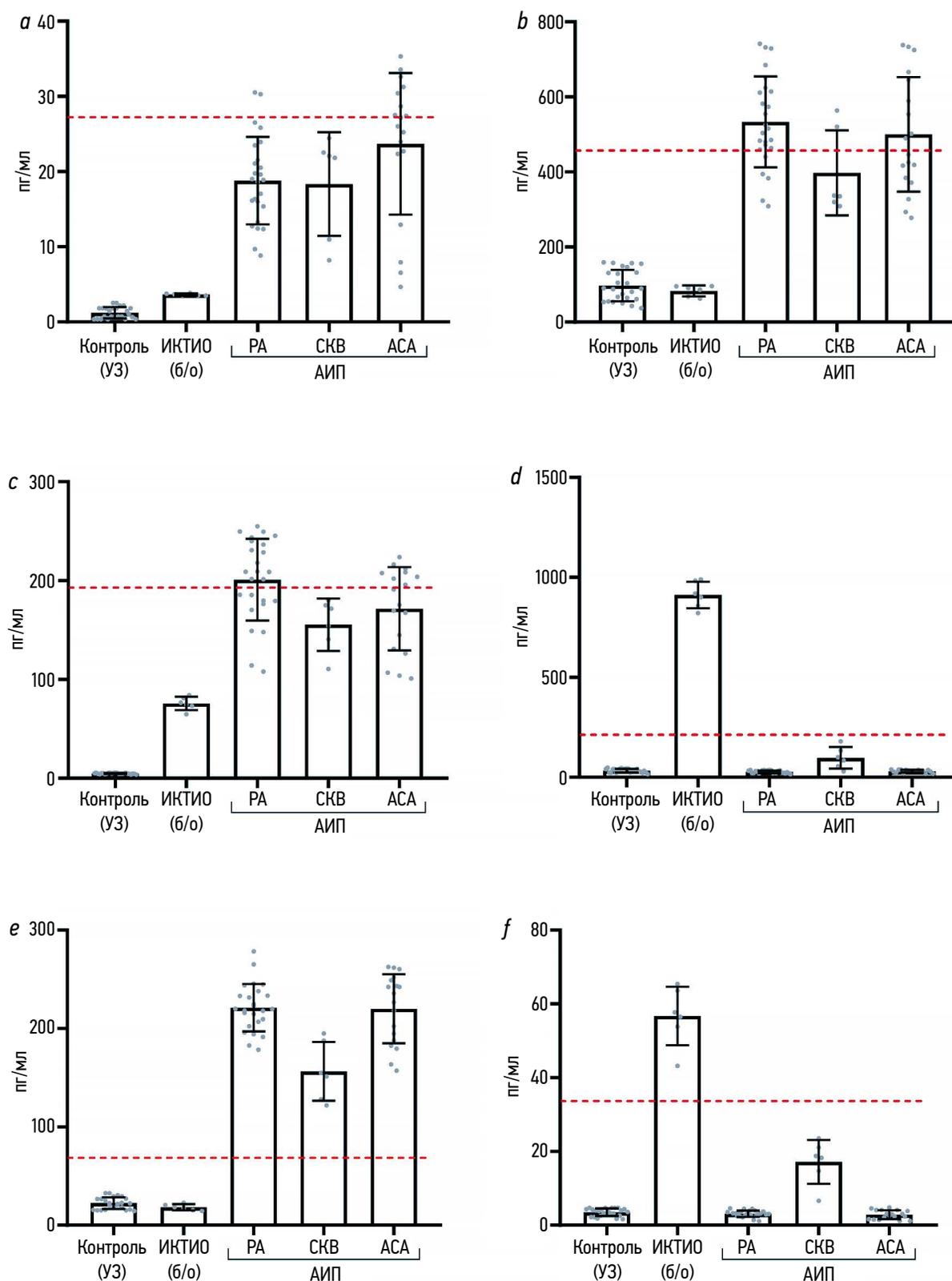


Рис. 1. Сравнение уровней IL-1 β (a), IL-1RA (b), MIG (c), PDGF (d), TGF- α (e), RANTES (f) в плазме крови в норме и при различных аутоиммунных патологиях с наложением уровня, выявленного у обследуемой пациентки с иммуноопосредованными нежелательными явлениями. АИП — аутоиммунные патологии; ИКТИО — ингибиторы контрольных точек иммунного ответа; УЗ — условно здоровые доноры; РА — ревматоидный артрит; СКВ — системная красная волчанка; АСА — анкилозирующий спондилоартрит.

Fig. 1. Comparison of plasma levels of IL-1 β (a), IL-1RA (b), MIG (c), PDGF (d), TGF- α (e), and RANTES (f) under normal conditions and in various autoimmune pathologies, with superimposed levels detected in the patient with immune-related adverse events. AIP, autoimmune pathologies; ICIs, immune checkpoint inhibitors; CHD, conditionally healthy donors; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus; AS, ankylosing spondylitis.

ревматоидного артрита. При сравнении полученных в ходе исследования данных с показателями группы пациентов с диагностированным ревматоидным артритом неосложнённым онкологией был выявлен ряд сходств, представленных в табл. 1.

Как видно из представленной таблицы, содержание IL-1 β , IL-1RA, MIG и RANTES соответствовало референтному интервалу, характерному для группы пациентов с диагнозом ревматоидного артрита (РА), тогда как PDGF было в 10 раз выше, чем в группе пациентов с РА, но в 4 раза ниже, чем у пациентов группы ИКТИО (б/о). Уровень TGF- α у обследуемой пациентки также в среднем в 15,5 раза превышал верхнюю границу референтного интервала, характерного для РА, но при этом уже не столь значительно был снижен относительно группы пациентов группы ИКТИО (б/о) (в 1,6 раза).

Таким образом, было показано, что, как и при РА, у обследуемой пациентки наблюдается смещение цитокинового равновесия с преобладанием ряда цитокинов, ответственных за активацию и повышенную активность Т-хелперов 17-го типа (Th17). Чтобы проверить наличие сходств с другими аутоиммунными заболеваниями сотрудники группы научно-практических исследований сопоставили содержание исследуемых цитокинов плазмы крови целевого пациента с данными, полученными в ранее проведённых исследованиях, для групп пациентов с такими АИП, как системная красная волчанка и анкилозирующий спондилоартрит (АС) (рис. 1). Красная пунктирная линия соответствует содержанию исследуемых цитокинов в плазме крови пациентки со множественными иоНЯ.

Как видно из представленных диаграмм, уровни IL-1 β , IL-1RA и MIG, полученные для обследуемой пациентки, пересекаются также с уровнями данных маркеров плазмы крови пациентов с АС, а RANTES ещё и с такой АИП, как системная красная волчанка. Это свидетельствует в пользу наличия общих молекулярных механизмов развития зарегистрированных иоНЯ с чистыми АИП, характеризующимися смещением не только цитокинового баланса, но и преобладанием в структуре Т-хелперов подтипов 1 и 17. Только два маркера из шести дали явное пересечение с референтными интервалами, характерными для группы ИКТИО (б/о), что, вероятно, связано с наличием у пациентов обеих групп злокачественных новообразований, вносящих вклад в изменение цитокинового профиля.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует развитие множественных иоНЯ у пациентки с метастатической меланомой кожи, получавшей терапию одним из ингибиторов иммунных контрольных точек — ниволумабом. Развитие иоНЯ, таких как миокардит, перикардит, пульмонит (пневмонит) и миозит, подтверждает данные литературы о возможных осложнениях при использовании

ИКТИО [6–11], связанных с растормаживанием иммунитета и смещением баланса цитокинов [12–14].

Полученные лабораторные показатели отражают выраженный воспалительный процесс. Повышенные уровни КФК и ЛДГ указывают на повреждение мышечной ткани [15–17], что согласуется с диагнозом миозита. Увеличение уровня миоглобина [18] и биопсия икроножной мышцы подтвердили некротизирующую миопатию, а электромиография — миогенную перестройку мышц. Одновременно с этим повышение уровня С-реактивного белка и лейкоцитоз отражают системную воспалительную активность [19], связанную с гиперактивацией врождённого и адаптивного иммунитета [20, 21]. Эозинофилия, зафиксированная на фоне иоНЯ, может указывать на участие Th2-зависимого ответа [22], что характерно для смешанного воспалительного процесса.

Особое значение в патогенезе осложнений имеет профиль цитокинов, который отражает гибридную природу воспалительного процесса. Повышение уровня IL-1 β свидетельствует об активации Th17-клеток [23], что характерно для аутоиммунных заболеваний, таких как РА [24, 25]. Содержание MIG также соответствовало интервалу значений характерных для РА, что, вероятно, связано с привлечением макрофагов и усилением воспаления в местах поражения [26, 27]. Уровень PDGF превышал значения, зарегистрированные ранее для пациентов с аутоиммунными патологиями, но был ниже, чем у пациентов без иоНЯ, что может свидетельствовать о специфическом ремоделировании сосудов и тканей на фоне менее активной деструкции клеток злокачественных новообразований при менее активной иммунной системе [28, 29]. Увеличение уровня TGF- α подтверждает вовлечённость провоспалительных медиаторов в усиление системного воспаления [30].

Комбинация клинических проявлений, лабораторных данных и цитокинового профиля указывает на гибридный характер воспалительного процесса, сочетающего признаки, характерные как для реакций аутоиммунной природы на фоне терапии ИКТИО, так и для неосложнённых онкологией аутоиммунных заболеваний. В то же время дисбаланс между провоспалительными (IL-1 β , TGF- α) и противовоспалительными (IL-1RA) медиаторами, усиление активности Th17-клеток и нарушение регуляторных механизмов иммунного ответа, предположительно, являются ключевыми звеньями патогенеза осложнений, выявленных у обследуемой пациентки.

Интересно отметить, что развитие иоНЯ может коррелировать с эффективностью иммунотерапии: более выраженные иммунные реакции, приводящие к иоНЯ, могут свидетельствовать о более эффективной противоопухолевой реакции [31–33]. Однако это также повышает риск серьёзных осложнений, требующих тщательного мониторинга и своевременной коррекции терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай подчёркивает сложность оценки и лечения развивающихся иоНЯ на фоне иммунотерапии. У пациентки были зафиксированы как классические признаки системного воспаления (повышение ЛДГ, КФК, миоглобина и С-реактивного белка), так и специфические изменения цитокинового профиля. Полученные данные демонстрируют, что цитокины IL-1 β , IL-1RA, MIG и RANTES могут быть в перспективе использованы как маркеры для оценки характера воспаления и степени риска развития осложнений по аутоиммунному типу.

Развитие воспалительного процесса гибридной природы указывает на необходимость комплексного подхода к мониторингу состояния пациентов, получающих терапию ИКТИО. Включение регулярной оценки уровней цитокинов в клиническую практику может помочь в раннем выявлении иоНЯ, а также оптимизации терапевтических стратегий, направленных на баланс между эффективностью иммунотерапии и её безопасностью. Данный случай подчёркивает значимость междисциплинарного подхода с участием онкологов, кардиологов, ревматологов и иммунологов для достижения положительных исходов лечения.

Необходимо учитывать, что развитие иоНЯ может быть связано с повышенной эффективностью иммунотерапии, что требует балансирования между достижением противоопухолевого эффекта и управлением рисками осложнений. Дальнейшие исследования, направленные на изучение профилей цитокинов и популяций Т-хелперов у пациентов, получающих ИКТИО, помогут глубже понять механизмы развития иоНЯ и разработать более эффективные и безопасные подходы к лечению онкологических заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.В. Хижа — проведение исследования, визуализация, курирование данных, формальный анализ, написание черновика рукописи; Д.И. Козлова — научное руководство, визуализация, разработка концепции исследования, разработка методологии исследования, написание рукописи (рецензирование и редактирование); С.О. Кузин — проведение исследования, предоставление ресурсов; Г.В. Шолохов — проведение исследования, предоставление ресурсов; Д.Г. Хайманова — проведение исследования, предоставление ресурсов. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Проведённое исследование одобрено локальным этическим комитетом Санкт-Петербургской клинической больницы (выписка из протокола № 340 заседания локального этического

комитета Санкт-Петербургской клинической больницы от 25 декабря 2024 г.). Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в данном исследовании и публикацию результатов в обезличенной форме.

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания № 075-03-2024-642 и № 075-00264-24-00. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Авторы не получали гонорар за статью.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: V.V. Khizha: investigation, visualization, data curation, formal analysis, writing—original draft preparation; D.I. Kozlova: supervision, visualization, conceptualization, methodology, writing review & editing; S.O. Kuzin: investigation, resources; G.V. Sholokhov: investigation, resources; D.G. Khaimanova: investigation, resources. All authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: The study was approved by the Local Ethics Committee of the Saint Petersburg Clinical Hospital (excerpt from Protocol No. 340 of the meeting of the Local Ethics Committee of the Saint Petersburg Clinical Hospital, dated December 25, 2024). All patients provided written informed consent to participate in the study and to publish the results in anonymized form.

Funding sources: The study was conducted as part of the state assignments No. 075-03-2024-642 and No. 075-00264-24-00. The authors take full responsibility for submitting the final version of the manuscript for publication. The authors did not receive any honoraria for this article.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: In creating this work, the authors did not use previously published information (text, illustrations, data).

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, and no new data was collected or created.

Generative AI: Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review: This paper was submitted to the journal on an unsolicited basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers, a member of the editorial board, and the scientific editor of the publication participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Shubnikova EV, Bukatina TM, Velts NYu, et al. Immune response checkpoint inhibitors: new risks of a new class of antitumour agents. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(1):9–22. doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22 EDN: EEVXRХ
2. Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):38. doi: 10.1038/s41572-020-0160-6 EDN: ZLUIGX

3. Liu Y, Wu W. Cardiovascular immune-related adverse events: evaluation, diagnosis and management. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2020;16(4):232–240. doi: 10.1111/ajco.13326 EDN: IJHUBQ
4. Allenbach Y, Anquetil C, Manouchehri A, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myositis, the earliest and most lethal complication among rheumatic and musculoskeletal toxicities. *Autoimmun Rev*. 2020;19(8):102586. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102586 EDN: EHAWNI
5. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016;54:139–148. doi: 10.1016/j.ejca.2015.11.016
6. Glibka AA, Mazurina NV, Sarantseva KA, et al. Serologic predictors of thyroid immune-related adverse events during immune checkpoint inhibitors therapy: a retrospective cohort study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(7). doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-036 EDN: DARGSH
7. Gul R, Shehryar M, Mahboob A, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: a literature review. *Cureus*. 2024;16(1):e52952. doi: 10.7759/cureus.52952 EDN: ZLJARL
8. Lin MX, Zang D, Liu CG, et al. Immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis: research advances in prediction and management. *Front Immunol*. 2024;15:1266850. doi: 10.3389/fimmu.2024.1266850 EDN: XLZMDU
9. Shah M, Tayar JH, Abdel-Wahab N, Suarez-Almazor ME. Myositis as an adverse event of immune checkpoint blockade for cancer therapy. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(4):736–740. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.05.006
10. Solimando AG, Crudele L, Leone P, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis: from biology to bedside. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3054. doi: 10.3390/ijms21093054 EDN: WXKCCA
11. Liu H, Li Y, Li J, et al. Musculoskeletal adverse events induced by immune checkpoint inhibitors: a large-scale pharmacovigilance study. *Front Pharm*. 2023;14:1199031. doi: 10.3389/fphar.2023.1199031 EDN: FRPVVD
12. Yin Q, Wu L, Han L, et al. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a review. *Front Immunol*. 2023;14:1167975. doi: 10.3389/fimmu.2023.1167975 EDN: BVZVFX
13. Thiruvengadam SK, Gray L, Fakhri B, et al. Immune-related adverse events associated with checkpoint inhibition in the setting of CAR T cell therapy: a case series. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(3):e118–e123. doi: 10.1016/j.clml.2019.12.014 EDN: VVDXPQ
14. Casagrande S, Sopetto GB, Bertalot G, et al. Immune-related adverse events due to cancer immunotherapy: immune mechanisms and clinical manifestations. *Cancers*. 2024;16(7):1440. doi: 10.3390/cancers16071440 EDN: PXGJZJ
15. Iaccarino L, Pegoraro E, Bello L, et al. Assessment of patients with idiopathic inflammatory myopathies and isolated creatin-kinase elevation. *Autoimmun Highlights*. 2014;5:87–94. doi: 10.1007/s13317-014-0063-1 EDN: XFGASA
16. Pizzo F, Marino A, Di Nora A, et al. Urea/creatinine ratio's correlation with creatine kinase normalization in pediatric COVID-19 patients with myositis: evaluating prognostic and predictive value. *Infect Dis Rep*. 2024;16:13–25. doi: 10.3390/idr16010002 EDN: UAALJP
17. Volochayev R, Csako G, Wesley R, et al. Laboratory test abnormalities are common in polymyositis and dermatomyositis and differ among clinical and demographic groups. *Open Rheumatol J*. 2012;6:54–63. doi: 10.2174/1874312901206010054
18. Kagen LJ. Myoglobinemia in inflammatory myopathies. *JAMA*. 1977;237(14):1448–1452. doi: 10.1001/jama.1977.03270410048019
19. Van Hemelrijck M, Holmberg L, Garmo H, et al. Association between levels of C-reactive protein and leukocytes and cancer: three repeated measurements in the Swedish AMORIS study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(3):428–437. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1190
20. Trial J, Potempa LA, Entman ML. The role of C-reactive protein in innate and acquired inflammation: new perspectives. *Inflamm Cell Signal*. 2016;3(2):e1409. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5058362/>
21. Goel R, Eapen CE. Recognizing dysfunctional innate and adaptive immune responses contributing to liver damage in patients with cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(3):993–1002. doi: 10.1016/j.jceh.2021.10.001 EDN: MQZVOF
22. Spencer LA, Weller PF. Eosinophils and Th2 immunity: contemporary insights. *Immunol Cell Biol*. 2010;88:250–256. doi: 10.1038/icb.2009.115
23. Deng J, Yu XQ, Wang PH. Inflammasome activation and Th17 responses. *Mol Immunol*. 2019;107:142–164. doi: 10.1016/j.molimm.2018.12.024
24. Volin MV, Shahrara S. Role of TH-17 cells in rheumatic and other autoimmune diseases. *Rheumatology*. 2011;1(104):2169. doi: 10.4172/2161-1149.1000104
25. Toghi M, Bitarafan S, Ghafouri-Fard S. Pathogenic Th17 cells in autoimmunity with regard to rheumatoid arthritis. *Pathol Res Pract*. 2023;250:154818. doi: 10.1016/j.prp.2023.154818 EDN: DYUYKG
26. Paparo SR. Rheumatoid arthritis and the Th1 chemokine MIG. *La Clin Ter*. 2019;170(6):e472–477. doi: 10.7417/CT.2019.2178 EDN: PHTKPB
27. Yao Z, Guo F, Tan Y, et al. Causal relationship between inflammatory cytokines and autoimmune thyroid disease: a bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis. *Front Immunol*. 2024;15:1334772. doi: 10.3389/fimmu.2024.1334772 EDN: FBYBSR
28. Heldin CH, Lennartsson J, Westermarck B. Involvement of platelet-derived growth factor ligands and receptors in tumorigenesis. *J Intern Med*. 2018;283(1):16–44. doi: 10.1111/joim.12690 EDN: YFIRHV
29. Gialeli C, Nikitovic D, Kletsas D, et al. PDGF/PDGFR signaling and targeting in cancer growth and progression: focus on tumor microenvironment and cancer-associated fibroblasts. *Curr Pharm Des*. 2014;20(17):2843–2848. doi: 10.2174/13816128113199990592
30. Aoki CA, Borchers AT, Li M, et al. Transforming growth factor β (TGF- β) and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2005;4(7):450–459. doi: 10.1016/j.autrev.2005.03.006
31. Lyadov VK, Nersesova TA, Pokataev IA, Lyadova MA. Predictors for the development of immune-mediated adverse events during treatment with immune checkpoint inhibitors. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2021;10(2):55–61. doi: 10.17116/onkolog20211002155 EDN: ROIBXW
32. Sung M, Zer A, Walia P, et al. Correlation of immune-related adverse events and response from immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2020;12(5):2706–2712. doi: 10.21037/jtd.2020.04.30 EDN: WAMXJJ
33. Fukushima T, Kobayashi S, Ueno M. The correlation between immune-related adverse events and efficacy of immune checkpoint inhibitors. *Jpn J Clin Oncol*. 2024;54(9):949–958. doi: 10.1093/jjco/hyae067 EDN: DIPUWQ

ОБ АВТОРАХ

* **Хижa Виталий Валентинович;**

адрес: Россия, 194223, Санкт-Петербург, пр-кт Тореца, д. 44;
ORCID: 0000-0003-4967-472X;
eLibrary SPIN: 7187-7610;
e-mail: khizhaspb@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **Vitaly V. Khizha;**

address: 44 Thorez ave, Saint-Petersburg, Russia, 194223;
ORCID: 0000-0003-4967-472X;
eLibrary SPIN: 7187-7610;
e-mail: khizhaspb@gmail.com

Козлова Дарья Игоревна, канд. биол. наук;

ORCID: 0000-0003-1767-2754;

eLibrary SPIN: 2041-5544;

e-mail: di.kozlova.official@yandex.ru

Шолохов Георгий Владимирович;

ORCID: 0009-0003-8453-6047;

eLibrary SPIN: 2345-7215;

e-mail: Doctor.Sholokhov@yandex.ru

Кузин Сергей Олегович;

ORCID: 0000-0002-0524-6582;

eLibrary SPIN: 2017-7960;

e-mail: dr.kuzin@bk.ru

Хайманова Дзераса Георгиевна;

ORCID: 0000-0002-0700-208X;

e-mail: dze4188@yandex.ru

Darya I. Kozlova, Cand. Sci. (Biology);

ORCID: 0000-0003-1767-2754;

eLibrary SPIN: 2041-5544;

e-mail: di.kozlova.official@yandex.ru

Georgy V. Sholokhov;

ORCID: 0009-0003-8453-6047;

eLibrary SPIN: 2345-7215;

e-mail: Doctor.Sholokhov@yandex.ru

Sergey O. Kuzin;

ORCID: 0000-0002-0524-6582;

eLibrary SPIN: 2017-7960;

e-mail: dr.kuzin@bk.ru

Dzerasa G. Khaimanova;

ORCID: 0000-0002-0700-208X;

e-mail: dze4188@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author