

М.Ф. Баллюзек^{1, 2}, С.А. Проценко³, С.О. Кузин¹, М.В. Машикова¹, Д.Г. Хайманова¹

Сочетанные иммуноопосредованные нежелательные явления при лечении ингибиторами иммунных контрольных точек

¹ ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, Санкт-Петербург

³ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Представлен клинический случай развития нескольких сочетанных иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) при лечении меланомы кожи ингибитором иммунных контрольных точек (ИКТ) — препаратом ниволумаб, а именно, кардиотоксических осложнений (острого миокардита и перикардита), пульмонита, миозита, гематологического синдрома и тиреоидита. Случай сочетания иНЯ, в том числе, считающихся редкими, таких как, миокардит и гематологический синдром на фоне симптомов онкологического заболевания, вызывает сложности диагностики, и может затруднить своевременное выявление патологии, поэтому предполагает обязательное привлечение профильных специалистов и необходимость междисциплинарных обсуждений. Случай также демонстрирует возможность дополнения алгоритма диагностики ИКТ-опосредованных миокардитов исследованием кожно-мышечного лоскута, что при подтверждении иммунного воспаления мышцы — миозита, явится дополнительным аргументом в пользу диагноза миокардита, а не других кардиотоксических или сопутствующих поражений сердца. Обсуждаются проблемы длительности терапии глюкокортикоидами и возможности продолжения иммунотерапии в случаях развития кардиотоксических иНЯ различной степени тяжести.

Ключевые слова: иммуноопосредованные нежелательные явления, кардиотоксичность, миокардит, миозит, меланома, ниволумаб

Применение ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) — Immunecheckpointinhibitors (ICI) — это новый иммунотерапевтический метод лечения многих типов онкологических заболеваний. ИКТ стимулируют противоопухолевый иммунный ответ организма путём ингибирования цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4 (CTLA-4), белка запрограммированной гибели клеток 1 и(или) его лиганда 1 (PD-1/PDL-1), что значительно повышает эффективность терапии далеко зашедших форм

злокачественных новообразований (ЗНО) и ранее трудноизлечимых опухолей, таких как меланома, немелкоклеточный рак легкого и других [1]. В связи с быстрым расширением показаний к ИКТ-терапии их назначают все большему числу пациентов, что приводит и к более чёткому пониманию профиля её безопасности. Расширение использования иммунотерапии ИКТ выявляет увеличение встречаемости побочных эффектов, так называемых, иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ). Под иНЯ понимается побочный эффект, обусловленный избыточной активацией иммунной системы с иммуноопосредованным поражением нормальных тканей различных органов и систем, не являющийся целью иммунотерапии [2]. Иммуноопосредованное нежелательное событие с разной частотой встречаемости и степенью тяжести может поражать практически любую систему органов. В связи с этим во время современной иммунотерапии для адекватного контроля и своевременной коррекции нежелательного явления онкологический пациент нуждается в постоянном и всестороннем наблюдении зачастую многих специалистов различных медицинских профилей [2, 3].

Частота развития осложнений при лечении солидных опухолей иммуноонкологическими препаратами составляет по разным данным от 60 до 85%. иНЯ встречаются почти у 90% пациентов, получающих терапию CTLA4 и у 70% пациентов, получающих терапию PD1 или PDL1 [1]. К наиболее частым иНЯ относятся кожные реакции (из них 50–60% сыпь и зуд), эндокринопатии (до 10%), пульмониты (5–10%), аутоиммунные гепатиты (до 20%), колиты (до 30%), кожная токсичность (до 50%). Во всех случаях риск токсичности возрастает при комбинации анти-CTLA-4 и анти-PD-1 препаратов, а также в сочетании с таргетной терапией препаратами фактора роста эндотелия сосудов — анти-VEGF [1, 2].

К редким побочным эффектам иммунотерапии относят гематологические и кардиоваскулярные осложнения. Сердечно-сосудистые иНЯ, а именно, острые миокардиты (М) до сих пор считаются нечастыми (около 1%), но имеющими

самые высокие показатели летальности до 50% [3]. Иммуноопосредованные М обычно возникают в ранние сроки, до 90 дней, редко развиваются после 1 года применения иммунотерапии, и, уже очевидно, могут проявляться по-разному, от клинически бессимптомных лабораторно-инструментальных отклонений до молниеносно протекающих жизнеопасных фульминантных форм [1, 3, 4].

Сейчас становится ясным, что кардиоваскулярные осложнения терапии ИКТ являются недооцененными, в том числе, и с точки зрения частоты встречаемости. Не исключено, что в онкологической практике в основном диагностируются фульминантные формы М, которые проявляются яркой, и, к сожалению, часто фатальной клиникой, тогда как существуют и другие формы воспалительных заболеваний миокарда, такие как острый, хронически активный и хронический персистирующий М. Они по мере прогрессирования воспалительной кардиомиопатии также могут привести к развитию сердечной недостаточности, злокачественных аритмий, внезапной смерти [3]. Однако симптомы собственно онкологического заболевания, а также сочетанных иНЯ (одышка, тахикардия, боли в грудной клетке и прочее) могут маскировать развитие кардиологического события и не насторожить лечащих онкологов. По результатам анализа баз данных в 2020 г. (Frenchcardio-oncologyunitdatabases и VigiBase), спектр ранних и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений иммунотерапии пополнился такими иНЯ, как артериальный тромбоз, в том числе, с развитием острого коронарного синдрома, перикардит, синдром Такоцубо, а также возможные следствия этих состояний — сердечная недостаточность, суправентрикулярные и желудочковые аритмии, синдром удлинённого QT, нарушения проводимости и другие [4].

В настоящее время идёт накопление сведений о возникающих побочных реакциях иммунотерапии, в том числе, сердечно-сосудистых, факторах риска, методах диагностики, профилактики и лечения в соответствии с тяжестью течения иНЯ. Базы данных пополняются публикациями клинических случаев, но достаточно редко в литературе встречается описание сочетанных иНЯ, включая редкие кардиотоксические осложнения, комбинация которых может затруднять и без того сложную диагностику разнообразных патологических состояний у онкологического больного.

Клинический случай. Пациентка Б., 65 лет, за медицинской помощью обратилась в мае 2019 г. по поводу кровоточащего пигментного образования в области правой голени. Выполне-

но иссечение образования. Гистологическое исследование: пигментная меланома кожи, узловая форма, с изъязвлением, митотической активностью до 9 митозов на 1 мм², уровень инвазии по Кларку — 3, по Бреслоу — 2,8 мм, минимальной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, pT3aN0M0. С июня 2019 г. по январь 2021 г. находилась под динамическим наблюдением. В январе 2021 г. — прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения подколенного лимфатического узла справа. В феврале 2021 г. выполнена подколенная лимфодиссекция справа. Гистологическое заключение: метастаз эпителиоодноклеточной злокачественной меланомы кожи в лимфоузле, 5 мм в наибольшем измерении, с субтотальным замещением лимфоидной ткани, с высокой митотической активностью (8 митозов на 1 мм² опухоли) и выходом за пределы капсулы. Молекулярно-генетическое исследование: обнаружена мутация в гене BRAF. С марта по август 2021 г. получала монотерапию ниволумабом, суммарно 7 введений.

В августе 2021 г. (164 дня от начала иммунотерапии) внезапно почувствовала резкую слабость, одышку при небольшой физической нагрузке, дискомфорт в грудной клетке и в верхних отделах живота, в связи с чем экстренно госпитализирована в многопрофильный стационар на отделение кардиологического профиля. По данным электрокардиограммы (ЭКГ) — нарушение процессов реполяризации в области нижней и боковой стенок левого желудочка. Эхокардиограмма (ЭХО-КГ): фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) — 50% по Simpson, диастолическая дисфункция левого желудочка, расхождение листков перикарда (за правым желудочком до 0,5; за левым желудочком до 0,8 мм); по данным холтеровского мониторирования ЭКГ — парные суправентрикулярные экстрасистолы, эпизод фибрилляции предсердий с частотой сокращения желудочков 125 в мин. Уровень тропонина не определялся. Выписана с диагнозом: кардиомиопатия смешанного генеза (дисметаболическая, токсическая). Паранеопластический синдром. Осложнения: хроническая сердечная недостаточность, 2 функциональный класс по NYHA. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Гидроперикард. Рекомендована симптоматическая терапия: мочегонные препараты, бета-адреноблокаторы.

Через 3 нед, в сентябре 2021 г. в связи с усилением жалоб на слабость, одышку при минимальной физической нагрузке, дискомфорт в грудной клетке лечащими врачами-онкологами после консультативного осмотра больная направлена в другой многопрофильный стационар с подозрением на иммуноопосредованный М. После выявления на мультиспиральной

компьютерной томографии (МСКТ) признаков пульмонита решением онкологического консилиума диагноз острый иммуноопосредованный М был исключён. Базовые лабораторно-инструментальные обследования из предложенного на сегодняшний день алгоритма диагностики иммуноопосредованного М, согласно рекомендациям онкологических и кардиоонкологических обществ, не выполнялись (рис. 1) [2, 5, 6]. Состояние пациентки расценено как иммуноопосредованный пульмонит 2 ст. Была рекомендована терапия глюкокортикоидами (ГКС) (дексаметазон) в течение 2-х недель с постепенной полной отменой. На фоне проводимой терапии отмечался отчётливый положительный эффект.

После отмены ГКС вновь появилось прогрессирующее ухудшение самочувствия в виде слабости, быстрой утомляемости и одышки при минимальной физической нагрузке, нарастании отёков нижних конечностей, аритмичных сердцебиений, а также жалобы на боли и скованность в мышцах конечностей.

В ноябре 2021 г. госпитализирована на кардиологическое отделение СПб больницы РАН с жалобами на резко выраженную одышку (практически не может ходить), сердцебиение, скованность мышц конечностей, отеки нижних конечностей, выраженную общую слабость. При осмотре: состояние тяжёлое, цианоз губ, одышка при разговоре, ЧСС-120 в мин, аритмия, АД 105–110/70 мм рт. ст., отеки нижних конечностей до середины голеней. Обследована согласно алгоритму, рекомендуемому к выполнению при подозрении на иммуноопосредованный М (см. рис. 1). Предполагаемые факторы риска развития иммуноопосредованного М, такие как — имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания, предшествующее лечение кардиотоксическими препаратами, генетическая предрасположенность, аутоиммунные заболевания [2, 3, 6], в анамнезе не выявлено. Отмечены следующие изменения: повышение уровня тропонина I — 57 pg/ml (норма до 17,5 pg/ml), С-реактивного белка (СРБ) — 18,3 мг/л (норма до 5 мг/л),

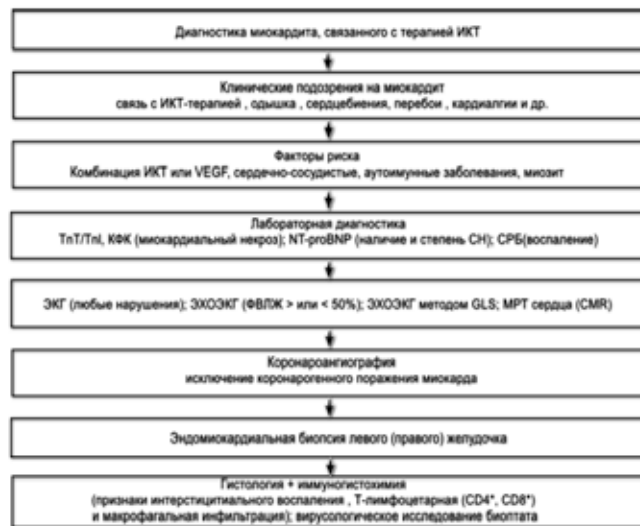


Рис. 1. Алгоритм диагностики миокардита, связанного с терапией ИКТ.

ИКТ — ингибиторы контрольных точек; TnT/TnI — тропонин T/I; NT-proBNP — инактивный N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида; CH — сердечная недостаточность; СРБ — С-реактивный белок; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЭХОКГ — эхокардиография; GLS — глобальная продольная деформация; CMR — кардиомагнитный резонанс

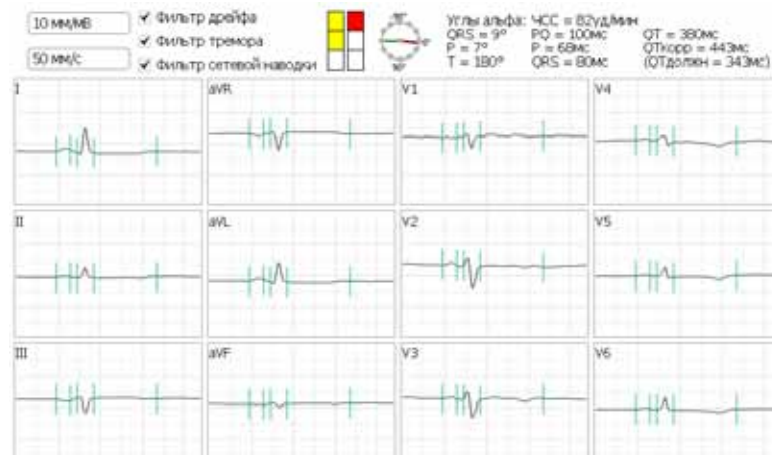


Рис. 2. ЭКГ пациентки Б.

креатинкиназа — 520 u/l (норма 0–190 u/l), Д-димер — 853 (норма — 0–198), лейкоцитоз — $20,9 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия — $40 \times 10^9/\text{л}$.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС — 82 в мин. Феномен укороченного PQ. Нарушения процессов реполяризации в передне-перегородочной, верхушечной и боковой областях в виде отрицательного зубца Т (рис. 2).

ЭХО-КГ с определением GLS (рис. 3): фракция выброса Simpson — 57%, диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка (ЛЖ) I типа. Расхождение листков перикарда за правым желудочком до 0,5 см. Снижение глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS — 15%).

Коронароангиография: коронарные артерии без значимого стенозирования. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлены пневмофиброз, субсегментарные ателектазы в S8, S9, S10 правого легкого, в S7+8, S9, S10 левого легкого, участки гиповентиляции в S9, S10 правого легкого, лимфаденопатия аксиллярных областей (рис. 4). При магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца (кардиомангнитный резонанс — *cardiacmagneticresonance* — CMR) (рис. 5) отмечены признаки гиперемии миокарда в сочетании с участками накопления контрастного вещества по неишемическому типу в апикальных отделах эндокарда левого желудочка, что соответствует картине М. Также обнаружены жидкость в полости перикарда и правой плевральной полости, множественные инфильтрации в нижних долях лёгких.

С учётом жалоб на боли и слабость в мышцах ног, а также повышения уровня креатинкиназы крови, было предложено выполнить биопсию кожно-мышечного лоскута левой икроножной мышцы, которое выявило картину и иммунофенотип, соответствующий некротизирующей миопатии, вероятно, иммуопосредованной (рис. 6).

На основании данных обследования, междисциплинарный кардиоонкологический (кардиологи, онкологи) консилиум пришёл к следующему заключению: «У пациентки пожилого возраста с диагнозом: меланома кожи правой голени (p) T3aN0M0 на фоне иммунотерапии ниволумабом (7 введений) развились несколько сочетанных иНЯ: острый М и перикардит, степень 3 в поздние сроки (≥ 90 дней, а именно — 113 дней), сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий; пульмонит, степень 2; миозит, степень 3; гематологический синдром (эозинофилия, лейкоцитоз)».

Принято решение начать терапию глюкокортикостероидами (ГКС) (преднизолон) 1 мг/кг

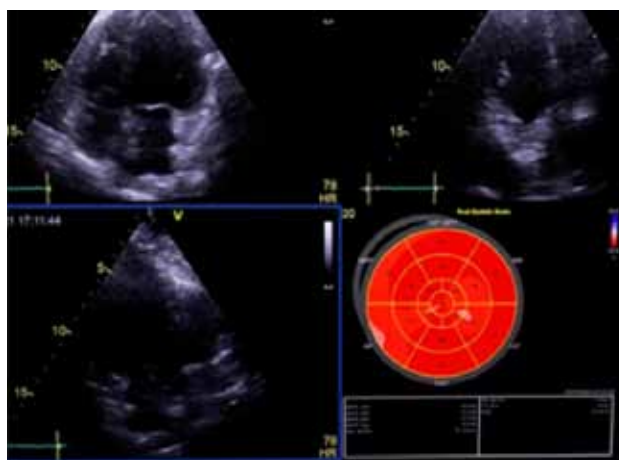


Рис. 3. ЭХО-КГ и плюс в режиме Speckletracking с определением показателя глобальной продольной деформации GlobalLongitudinalStrain (GLS) пациентки Б

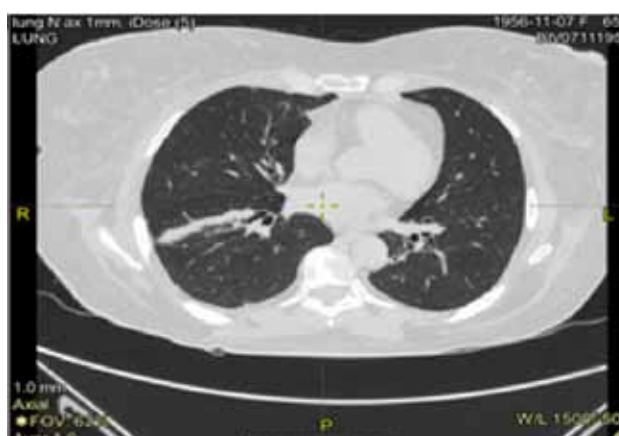


Рис. 4. МСКТ органов грудной клетки пациентки Б

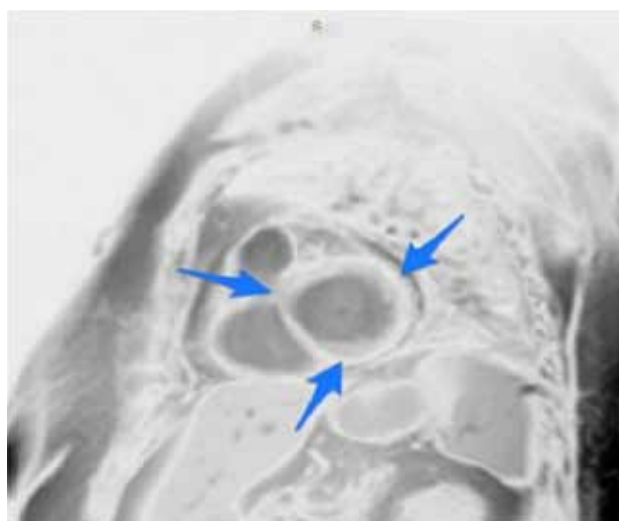


Рис. 5. МРТ сердца (кардиомангнитный резонанс) пациентки Б (пояснения в тексте)

с постепенным снижением дозы, контролем состояния и оценкой необходимости продолжения лечения. На фоне терапии отмечено быстрое улучшение самочувствия: уменьшения общей и мышечной слабости, купирование болевого синдрома и скованности в мышцах

конечностей, уменьшение одышки (сохранялась при умеренной физической нагрузке). Пациентка выписана через 10 дней в удовлетворительном состоянии. В марте 2022 г. повторно обследована лечащими онкологами. При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, в сравнении с исследованием от сентября 2021 г. — без признаков прогрессирования по онкологическому профилю. Для контрольного обследования, решения вопроса о дальнейшей тактике лечения и необходимости продолжения терапии ГКС в марте 2022 г. повторно госпитализирована в кардиологическое отделение СПб больницы РАН. По данным клинико-лабораторного и инструментального обследований отмечена положительная динамика гематологического синдрома (лейкоциты — $12,9 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы — $7 \times 10^9/\text{л}$), уменьшение признаков воспаления (СРБ — 16,5 мг/л), нормализация уровня креатинкиназы, улучшение сократительной функции миокарда — повышение ФВЛЖ до 66%, GLS — 17%, отсутствие выпота в полости перикарда. По данным МСКТ органов грудной клетки — множественные дисковидные ателектазы, как последствия пневмонита.

С учётом нескольких сочетанных иНЯ и данных о понижении уровня тироксина (Т4) — 0,60 pg/ml (норма — 1,71–3,71 pg/ml), при нормальных значениях тиреотропного гормона (ТТГ), было принято решение о дообследовании для исключения присоединившихся эндокринных нарушений. По заключению эндокринолога рекомендовано проведение дифференциальной диагностики между первичным (дебют аутоиммунного тиреоидита) и вторичным (лекарственно-индуцированный гипопизит, лекарственно-индуцированный тиреоидит) гипотиреозом, а также синдромом эутиреоидной патологии.

Рекомендован контроль тиреограммы через месяц, а также определение уровней кортизола, пролактина, адренокортикотропного, фолликуло-стимулирующего, лютеинизирующего гормонов.

В заключении междисциплинарного консилиума через 4 мес от установленного ранее диагноза с привлечением эндокринолога отмечено, что с учётом наличия воспалительных изменений крови, остаточных проявлений сердечной и дыхательной недостаточности, снижения GLS, умеренно выраженные признаки иНЯ, в том числе, кардиотоксических осложнений, сохраняются. Решено продолжить терапию ГКС (преднизолон) в дозе 5 мг в сутки до 6 мес суммарно под динамическим наблюдением лечащего онколога, кардиолога и эндокринолога. Проведение дальнейшего лечения препаратами ИКТ, с учётом развития кардиотоксического иНЯ 3 степени, не представляется возможным.

Через 2 мес наблюдения пациентка жалоб не предъявляет, признаков прогрессирования по онкологическому профилю нет, терапия преднизолоном отменена.

Обсуждение

Оценка и коррекция иНЯ на сегодняшний день в нашей стране осуществляется согласно рекомендациям RUSSCO, 2021 г., которые ежегодно обновляются, учитывая новые данные клинических исследований, рекомендации других онкологических обществ (ASCO, ESMO) и междисциплинарных сообществ (например, кардиоонкологических) [2, 5, 6], практических наблюдений, в первую очередь, опубликованных случаев из клинической практики. Интерес представляют наблюдения не только онкологов, но и специалистов смежных специальностей,

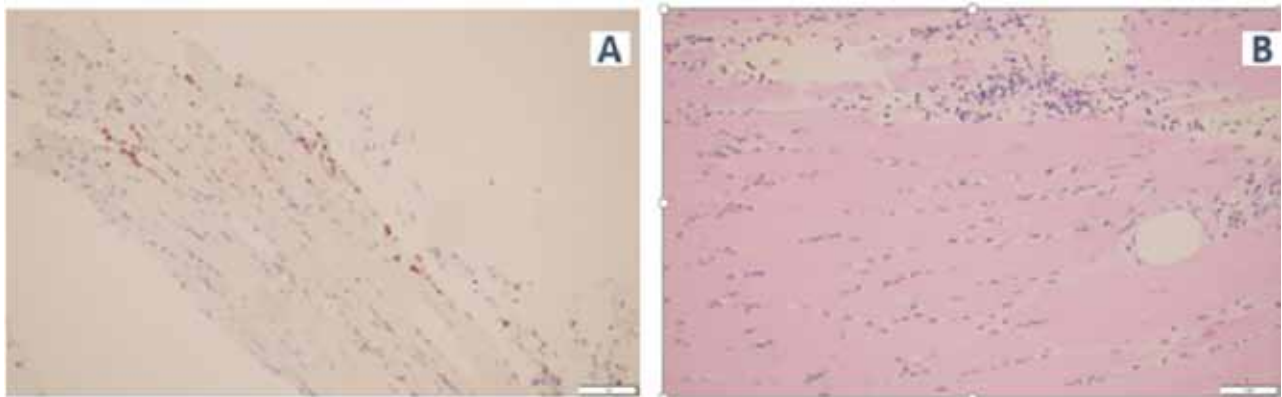


Рис. 6. Гистологическое (А) и иммуногистохимическое (В) исследование биопсийного материала кожно-мышечного лоскута икроножной мышцы.

А — фрагменты поперечнополосатой мышечной ткани с фокусами дегенерации мышечных волокон, фрагменты фиброзно-жировой ткани. Скудная инфильтрация, состоящая преимущественно из пенистых клеток с примесью лимфоидных клеток, признаки миофагоцитоза; В — инфильтрат представлен преимущественно CD3-позитивными, CD4-позитивными Т-лимфоцитами. Отмечаются CD8-позитивные Т-лифоциты, представленные в меньшем количестве, чем CD3-позитивные Т-лимфоциты. Позитивная реакция к PD1 в Т-лимфоцитах, преимущественно не связанных с мышечными волокнами. Определяются множественные CD68-позитивные макрофаги. CD20-позитивные В-лимфоциты в инфильтрате отсутствуют

которые могут столкнуться со случаем проявления заболевания, требующего большей информированности, знаний о других подходах к диагностике и лечению осложнений новой противоопухолевой терапии.

Представленный клинический случай интересен по нескольким аспектам. Во-первых, он описывает течение иммуноопосредованного кардиотоксического осложнения — острого миокардита 3 степени, возникшего на поздних сроках иммунотерапии (более 90 дней), в сочетании с несколькими иНЯ, в первую очередь, пневмонитом. Наличие хорошо известного и легко диагностируемого онкологами по данным МСКТ пневмонита, но малоизвестного онкологам, терапевтам и кардиологам иммуноопосредованного М, привело к недооценке состояния больной. Это не позволило поставить правильный диагноз и отсрочило проведение адекватной терапии на более чем три месяца от начала появления и прогрессирования жизнеопасных кардиальных симптомов — тяжёлой сердечной недостаточности, нарушений ритма — тахистолической формы фибрилляции предсердий. Данное наблюдение ещё раз наглядно подчёркивает необходимость междисциплинарных обсуждений сложных клинических ситуаций.

Также известно, что примерно у одной трети пациентов с М во время иммунотерапии появляются явления миозита, что, возможно, следует рассматривать, как сигнал к развитию кардиотоксического иНЯ [7]. Поэтому, ещё одной примечательной особенностью случая является то, что знание о частом сочетании иммуноопосредованных М с миозитами помогло нам пред-

положить сочетание этих двух процессов, затрагивающих поперечнополосатую мускулатуру, которая хоть и делится на миотомную (скелетная мускулатура) и целомическую (миокард), но все же принадлежит к одному типу мышечной ткани. В связи с этим, мы попытались сравнить гистологические и иммуногистологические данные, полученные в мышечном лоскуте пациентки с описываемыми при эндомикардиальной биопсии в случаях иммуноопосредованных М. Эндомикардиальная биопсия является золотым стандартом диагностики острых М, но, в некоторых случаях, сопряжена с высоким риском развития осложнений. Она также может показать ложноотрицательный результат или быть неинформативной при очаговых воспалительных изменениях миокарда [3]. Известно, что при ИКТ-ассоциированном М в миокарде наблюдается значительная Т-лимфоцитарная (CD4+, CD8+) и макрофагальная инфильтрация проводящей системы сердца, межжелудочковой перегородки и перикарда, тогда как В-лимфоциты и (или) плазматические клетки обычно редки или отсутствуют [3, 6]. Схожая картина отмечена и в кожно-мышечном лоскуте пациентки Б. (см. рис 6). Подтверждение иммунного воспаления в кожно-мышечном лоскуте будет дополнительным аргументом в пользу диагноза М, а не других кардиотоксических или сопутствующих поражений сердца. Поэтому можно предложить, дополнить алгоритм диагностики ИКТ-миокардитов (см. рис. 1), особенно при наличии соответствующих симптомов (боли в мышцах, мышечная слабость), исследованием кожно-мышечного лоскута, как это представлено на рис. 7

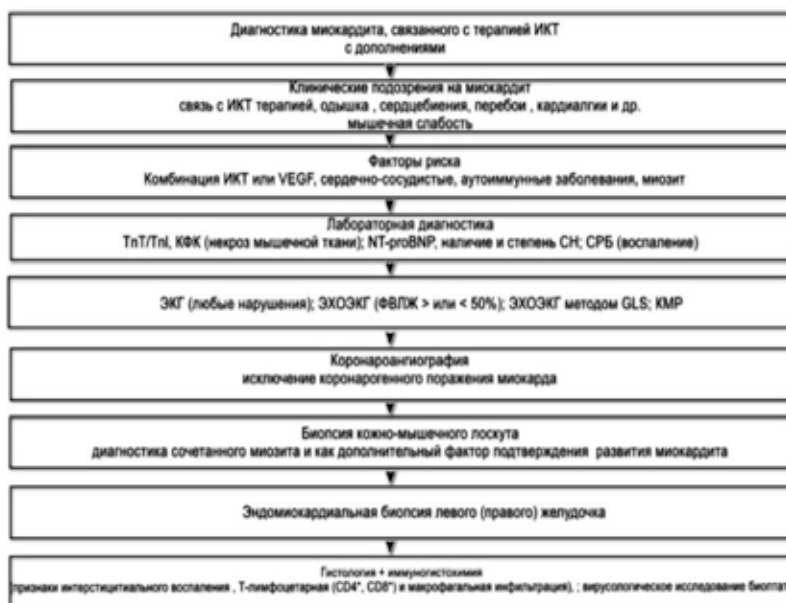


Рис. 7. Возможный алгоритм диагностики миокардита, связанного с терапией ИКТ.

ИКТ — ингибиторы контрольных точек; TnT/TnI — тропонин T/I; NT-proBNP — инактивный N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида; СН — сердечная недостаточность; СРБ — С-реактивный белок; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЭХОКГ — эхокардиография; GLS — глобальная продольная деформация; CMR — кардиомагнитный резонанс

На сегодняшний день, одним из спорных вопросов ИКТ-терапии является принятие решения о её возобновлении после завершения иНЯ, особенно после купирования редких осложнений средней и тяжёлой степени тяжести. Отмечено, что рецидив М возникает у половины пациентов после возобновления терапии ИКТ, в связи с чем возврат к лечению у больных с 3–4 степенью иНЯ противопоказан [3, 5, 6]. Проблемы продолжения иммунотерапии, возникающие при ведении пациентов с субклиническими и лёгкими формами М представляются ещё менее изученными и нерешёнными. Также обсуждается длительность терапии ГКС с соблюдением принципов постепенной отмены. Сегодняшняя позиция такова, что нет чётких сроков её проведения и, если получен ответ на терапию ГКС, её надо проводить вплоть до редукции симптомов [5, 6].

Несомненным является то, что осложнения ИКТ-терапии, часто сочетанные, продолжают активно изучаться, но пока существует большое количество нерешённых вопросов, особенно при ведении пациентов с иНЯ, определяемых, как редкие. С учётом широкого применения иммуноонкологических препаратов в реальной клинической практике, необходимо активное информирование широкого круга специалистов об особенностях осложнений ИКТ-терапии и необходимости принятия решения по ведению таких пациентов на основании междисциплинарного консилиума.

Вклад авторов:

Баллюзек М.Ф., Проценко С.А. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Кузин С.О., Машкова М.В., Хайманова Д.Г. — получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C et al. Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update // J Clin Oncol. 2021;39 (36):4073–4126. doi:10.1200/JCO.21.01440
2. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Баллюзек М.Ф. и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2021;11(3s2):187–223. doi:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-50 [Protsenko SA, Antimonic NYu, Ballyuzek MF et al. Practical recommendations for the management of immune-mediated adverse events // Malignant Tumors: RUSSCO Practical Recommendations.

2021;11(3s2):187–223 (In Russ.)). doi:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-50

3. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB et al. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment // J. Am. Heart Assoc. 2020;9(2):e013757. doi:10.1161/JAHA.119.013757.2020
4. Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, Dupas Q et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors // J. Immunother. Cancer. 2020;8(1):e000261. doi:10.1136/jitc-2019-000261
5. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations // Ann Oncol. 2020;31(2):171–190. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023
6. Lehmann LH, Cautela J, Palaskas N, Baik AH et al. Clinical Strategy for the Diagnosis and Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis: A Narrative Review // JAMA Cardiol. 2021;6(11):1329–1337. doi:10.1001/jamacardio.2021.2241
7. Allenbach Y, Anquetil C, Manouchehri A, Benveniste O 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

Поступила в редакцию 11.07.2022 г.

M.F. Balluzek^{1,2}, S.A. Protsenko³, S.O. Kuzin¹,
M.V. Mashkova¹, D.G. Khaimanova¹

Combined immune-mediated adverse events in treatment with immune checkpoint inhibitors

¹ St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg

² St. Petersburg State University, Medical Department, Saint-Petersburg

³ N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Saint-Petersburg, Russia

We present a clinical case of development of several combined immune-related adverse events (irAEs), i. e. cardiotoxicity (acute myocarditis and pericarditis), pulmonitis, myositis, hematological syndrome and thyroiditis which occurred during the treatment of cutaneous melanoma with an immune checkpoint inhibitor (ICI) — nivolumab.

A case of irAEs combinations, including those considered to be rare, such as myocarditis and hematological syndrome, developing on the background of cancerous symptoms, causes difficulties in diagnostics and can make it difficult to detect the existing pathology in time. This is why such cases require a mandatory involvement of specialized professionals, and there is a need for multidisciplinary cooperation. Moreover, the current case demonstrates the possibility of adding an examination of the musculocutaneous flap to the diagnostic algorithm of ICI-related myocarditis. This will be an additional argument in favor of a diagnosis of myocarditis rather than other cardiotoxic or concomitant heart lesions in case of a confirmed immune inflammation of the muscle — myositis. The problems of the duration of glucocorticoid therapy and the possibility of continuing immunotherapy in cases of cardiotoxic irAEs of various gradex are discussed

Key words: immuno-mediated adverse events, cardiotoxicity, myocarditis, myositis, melanoma, nivolumab

Сведения об авторах

Баллюзек Марина Феликсовна, д-р мед. наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской части, заведующая отделением кардиологии, ФБГУЗ Санкт-Петербургская клиническая больница РАН, профессор кафедры факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, ORCID /0000-0003-3223-0241, 194017, Санкт-Петербург, пр. Тореца, 72, 199034, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., 8, лит. А, marina.ballyzek@mail.ru

Проценко Светлана Анатольевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, профессор отделения аспирантуры и ординатуры отдела учебно-методической работы, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ORCID /0000-0002-4636-4200, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, s.protsenko@list.ru

Кузин Сергей Олегович, врач-онколог, ФБГУЗ Санкт-Петербургская клиническая больница РАН, ORCID /0000-0002-0524-6582, 194017, Санкт-Петербург, пр. Тореца, 72, dr.kuzin@bk.ru

Машкова Мария Владимировна, врач-кардиолог, ФБГУЗ Санкт-Петербургская клиническая больница РАН, ORCID /0000-0002-3409-3810, 194017, Санкт-Петербург, пр. Тореца, 72, dr.mariamashkova@gmail.ru

Хайманова Дзераса Георгиевна, врач-кардиолог, ФБГУЗ Санкт-Петербургская клиническая больница РАН, ORCID /0000-0002-0700-208X, 194017 Санкт-Петербург, пр. Тореца, 72, dze4188@yandex.ru

Marina Balluzek, MD, PhD, DSc., Prof., Deputy Chief Medical officer, Head of the Department of Cardiology, St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences. Professor of the Department of the Faculty Therapy, St. Petersburg State University, ORCID /0000-0003-3223-0241, 72 Toreza Ave., St. Petersburg, 194017, Russia; 8A 21st line of Vasilyevsky Island, St. Petersburg, 199034, Russia, marina.ballyzek@mail.ru

Svetlana Protsenko, MD, PhD, DSc, Leading Researcher at the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Head of the Department of Anti-Tumor Drug Therapy, Professor of the Postgraduate Program and Medical Residency Department of teaching and guiding at N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, ORCID /0000-0002-4636-4200, 68 Leningraskaya st., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, s.protsenko@list.ru

Sergey Kuzin, MD, oncologist, St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, ORCID /0000-0002-0524-6582, 72 Toreza Ave., St. Petersburg, 194017, Russia, dr.kuzin@bk.ru

Maria Mashkova, MD, cardiologist, St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, ORCID /0000-0002-3409-3810, 72 Toreza Ave., St. Petersburg, 194017, Russia. dr.mariamashkova@gmail.ru

Dzerasa Khaimanova, MD, cardiologist, St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, ORCID /0000-0002-0700-208X, 72 Toreza Ave., St. Petersburg, 194017, Russia, dze4188@yandex.ru