

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Орлова РВ, Жукова НВ, Малкова АМ, Каледина ЕА, Демченкова АС

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**ПО ПРИМЕНЕНИЮ ОПРОСНИКА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО
СИНДРОМА, ИНДУЦИРОВАННОГО АДЪЮВАНТАМИ (АСИА) У ПАЦИЕНТОВ,
ПРИНИМАЮЩИХ ИНГИБИТОРЫ ИММУННЫХ ТОЧЕК**

Учебно-методическое пособие

Санкт-Петербург

2024

УДК 616-006.6

ББК 55.6

Орлова РВ, Жукова НВ, Малкова АМ, Каледина ЕА, Демченкова АС

Методические рекомендации по применению опросника для выявления аутовоспалительного синдрома, индуцированного адьювантами (АСИА) у пациентов, принимающих ингибиторы иммунных точек. Учебно-методическое пособие

ISBN 978-5-89091-597-9

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов старших курсов медицинских вузов, ординаторов и практикующих врачей. В представленных методических рекомендациях разобраны основные аутоиммунные осложнения при терапии ингибиторами контрольных точек, а также алгоритм диагностики АСИА у онкологических пациентов. В конце содержится раздел контроля знаний в виде тестовых задач.

Авторский коллектив

Орлова Рашида Вахидовна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии медицинского факультета СПбГУ, главный специалист по клинической онкологии и реабилитации СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Жукова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры онкологии медицинского факультета СПбГУ, заведующая отделением СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Малкова Анна Михайловна, младший научный сотрудник СПбГУ, аспирант кафедры онкологии медицинского факультета СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

Каледина Екатерина Александровна, врач-онколог СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Демченкова Александра Сергеевна, врач-онколог СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», аспирант кафедры онкологии медицинского факультета СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

Рецензенты:

Новик Алексей Викторович, старший научный сотрудник научного отдела онкоиммунологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, доцент Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии, врач-онколог НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Беляк Наталья Петровна, к.м.н., ассистент кафедры онкологии медицинского факультета СПбГУ, врач-онколог СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Утверждено в качестве учебного пособия
на заседании учебно-методической комиссии ФГБУ ВО СПбГУ
№ 05/2.1/30-03-13-115 от 20.12.2021.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1.	
Иммуноопосредованные реакции токсичности.....	5
1.1 Поражение кожи	9
1.2 Поражение ЖКТ	9
1.3 Эндокринные осложнения	10
1.4 Ревматологические осложнения	11
1.5 Неврологические осложнения.....	11
1.6 Легочные осложнения.....	12
1.7 Кардиоваскулярные осложнения	13
1.8 Нефрологические осложнения	13
1.9 Офтальмологические осложнения	13
1.10 Гематологические осложнения	14
Глава 2.	
Аутовоспалительный синдром, индуцированный адьювантами (АСИА).....	20
Глава 3.	
Патогенетические признаки АСИА при ИОНЯ	24
Тестовые задания для самоконтроля	26
Ответы к тестовым заданиям	29
Список литературы.....	31
Приложение.....	35

Введение

Ингибиторы контрольных точек показали высокую эффективность для многих опухолевых заболеваний, особенно в метастатической стадии, однако их применение сопровождается развитием иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИОНЯ). Диагностика ИОНЯ основана на выявлении клинических проявлений и лабораторных показателей (уровень ферментов, гормонов, в некоторых случаях появления аутоантител). В настоящее время не существует утвержденных прогностических биомаркеров иммунных побочных эффектов, что затрудняет своевременную диагностику.

Ранние стадии ИОНЯ имеют некоторое сходство с аутовоспалительным синдромом, индуцированным адьювантами (некоторые вакцины, различные вещества, такие как силикон, кожные наполнители, лекарства) (АСИА). АСИА и ИОНЯ являются преаутоиммунными состояниями, вызванными гиперстимуляцией иммунной системы. Оба состояния развиваются у генетически предрасположенных людей, чаще всего у носителей генотипов HLA-DRB1, и характеризуются появлением неспецифических аутоантител.

Для диагностики синдрома ASIA необходимо провести анкетирование, выявляющее клинические признаки аутоиммунного воспаления, анамнез пациентов и лабораторные методы, включая определение титра различных аутоантител, генотипирование HLA-DRB1.

В представленных методических рекомендациях разобраны основные аутоиммунные осложнения при терапии ингибиторами контрольных точек, а также алгоритм диагностики АСИА у онкологических пациентов.

Несмотря на то что использование опросника АСИА без определения лабораторных показателей не позволяет выявить пациентов с высоким риском развития аутоиммунных осложнений, подобное анкетирование способствует более детальному выявлению клинических признаков, указывающих на возможное наличие аутоиммунных реакций, таких как хроническая усталость, нарушение сна, и когнитивные функции.

Глава 1. Иммуноопосредованные реакции токсичности

Ингибиторы контрольных точек являются препаратами моноклональных антител (МАБ), ингибирующих иммунные контрольные точки: рецептор, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), рецептор запрограммированной гибели клеток-1 (PD-1) и его основной лиганд PD-L1. Иммунные контрольные точки необходимы для предотвращения развития аутоиммунной агрессии и повреждения собственных тканей (Рис. 1). Однако опухолевые клетки способны гиперэкспрессировать описанные рецепторы, что позволяет им уйти от надзора иммунной системы (1). В отличие от контрольных точек CTLA-4 система PD-1/PD1-L(1/2) экспрессируется не постоянно. Во время воспаления и активированные Т-клетки начинают сверх экспрессировать PD-1 (2) и провоспалительные факторы INF- γ (3), которые в свою очередь инициируют экспрессию PD1-L1 у клеток, что позволяет протектировать ткани от аутоиммунной агрессии.

Молекулы PD-1 подавляют Т-клеточную активность несколькими путями (Рис. 1):

1. Способствуют дефосфорилизации участников сигнального пути TCR путем активации тирозин фосфатазы (3).
2. Способствуют дефосфорилизации участников сигнального пути CD28 путем активации тирозин фосфатазы (4).

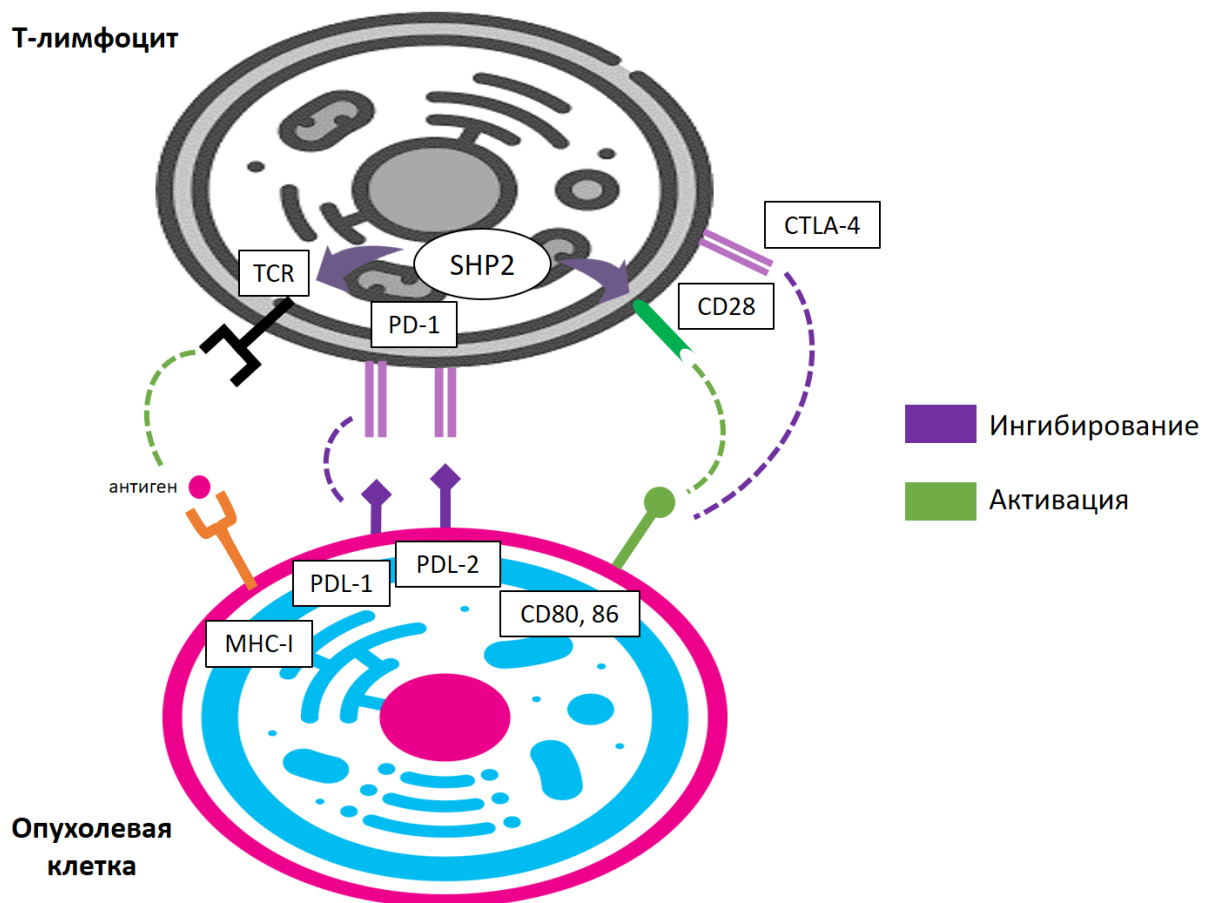


Рисунок 1. Механизм действия контрольных точек PD-1 и PD-L1

Внедрение в клиническую практику современных иммунотерапевтических препаратов на основе МАБ к CTLA-4, PD-1 и PD-L1 позволило изменить прогноз для многих больных различными злокачественными новообразованиями. Американское Общество Клинической Онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) признало иммунотерапию главным достижением в области онкологии в 2015 году. Ингибирование контрольных точек снижает иммуносупрессивные реакции, индуцируемые опухолевыми клетками, и позволяет активировать цитотоксические реакции, осуществляемые Т-лимфоцитами (5).

Блокада контрольных точек CTLA-4 и PD-1 помогает CD-8+ Т-клеткам идентифицировать опухолевый антиген в комплексе с молекулой МНС I. Описанный процесс способствует дифференцировке Т-клеток в цитотоксические клетки, экспрессирующие ко-стимуляторные молекулы CD28. Ингибирование молекул контрольных точек также приводит к активации CD4+ Т-лимфоцитов, которые распознают опухолевый антиген в сочетании с молекулой МНС II антигенпрезентирующих клеток. Т-хелперы способствуют

дифференцировке CD-8 + Т-клеток за счет продукции IL-2. Цитотоксические Т-лимфоциты начинают секретировать различные цитокины, в основном IFN- γ , TNF- α , что инициирует цитотоксические реакции Т-клеток и натуральных киллеров. Кроме того, ингибирование контрольных точек снижает активность Т-регуляторных клеток, синтезирующих противовоспалительный IL-10, что также способствует противоопухолевому иммунному ответу (Рис.2) (6).

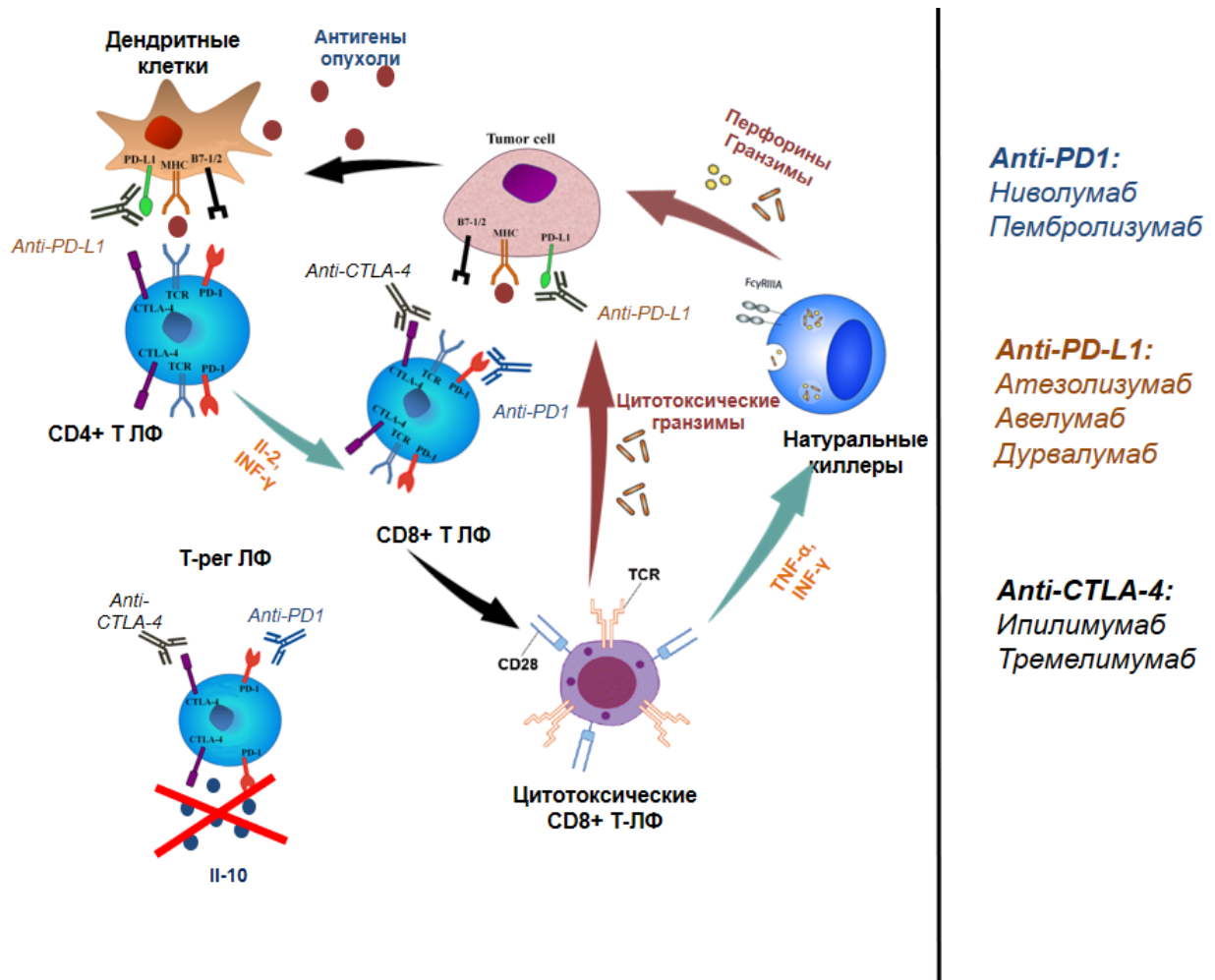


Рисунок 2. Механизм действия различных ингибиторов контрольных точек

Однако подобная активация собственного иммунитета иногда сопровождается развитием нежелательных побочных реакций, связанных с развитием аутоиммунного воспаления. Подобные осложнения регистрируются в 90% случаев, чаще всего поражается кожа, органы желудочно-кишечного тракта, легкие (7). Иммуноопосредованные реакции токсичности могут протекать в легкой форме, спонтанно исчезая, или в тяжелой форме, что в 3% случаев может привести к летальному исходу. Осложнения тяжелой степени тяжести

чаще регистрируются при использовании комбинации препаратов, блокирующих CTLA-4 с антагонистами PD-1 или PD-L1(8). Стоит отметить, что частота развития ИОНЯ обусловлена специфичностью действия ИКТ. Так, анти-CTLA4 являются наименее специфичными, что объясняет наиболее частое развитие аутоиммунных осложнений. Анти -PD1 блокируют сразу 2 сигнальных путей PD-1/PD-L1 и PD-1/PD-L2, поэтому в отличие от анти- PD-L1 препаратов их применение сопровождается более частыми осложнениями (9).

Таблица №1. Частота и время развития иммуноопосредованных реакций токсичности при терапии ингибиторами контрольных точек (ИКТ).

Система	Осложнение	Частота развития осложнений, %			Время начала через
		анти - CTLA4	анти -PD1	Комбинация	
Кожа	Pruritus, Vitiligo, Дерматит	37-70	17-42	48-71	25 дней
ЖКТ	Колит	13-54	<19	29	38 дней
	Гепатит	2-10	2-10	16-30	6-14 недель
	Панкреатит	0.9–3	0.5–1.6	1.2–2.1	4 месяца
Эндокринная	Гипотирозидизм	4	6	13	73 дня
	Гипертирозидизм	2	2-3	8	37 дней (14 дней при комбинации)
	Гипофизит	4	1	8	59 дней
	СД 1 типа	0.1	1	2.7	49 дней
Сердечная	Миокардит	3.3	0.5-2.4	1-2.4	34 дня
Нервная	Miastenia gravis	0.15	0.57	0.36	29 дней
	Менингоэнцефалит	0.43	0.64	1.26	61 день
Дыхательная	Пневмонит	<1	2.7	10	3 месяца
Выделительная	Нефрит	1-2	1-2	4.5	91 день
Опорно-двигательная	Артралгия РА	5	6-12	11	3 месяца
	Миозит	<1	<1	<1	1 месяц

1.1 Поражение кожи

Дерматологические осложнения являются наиболее распространенной формой токсичности, индуцированной приемом ИКТ, и часто появляются достаточно рано после начала терапии (около 3-6 недель). Наиболее распространенными кожными проявлениями являются сухость во рту, мукозит, сыпь, зуд и витилиго (Рис.3). Более серьезные осложнения встречаются гораздо реже, в клинической практике были менее распространены зарегистрированы случаи развития синдрома Стивенса-Джонсона, буллезного пемфигоида, лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), острого генерализованного экзантематозного пустулеза и дерматомиозита (10).

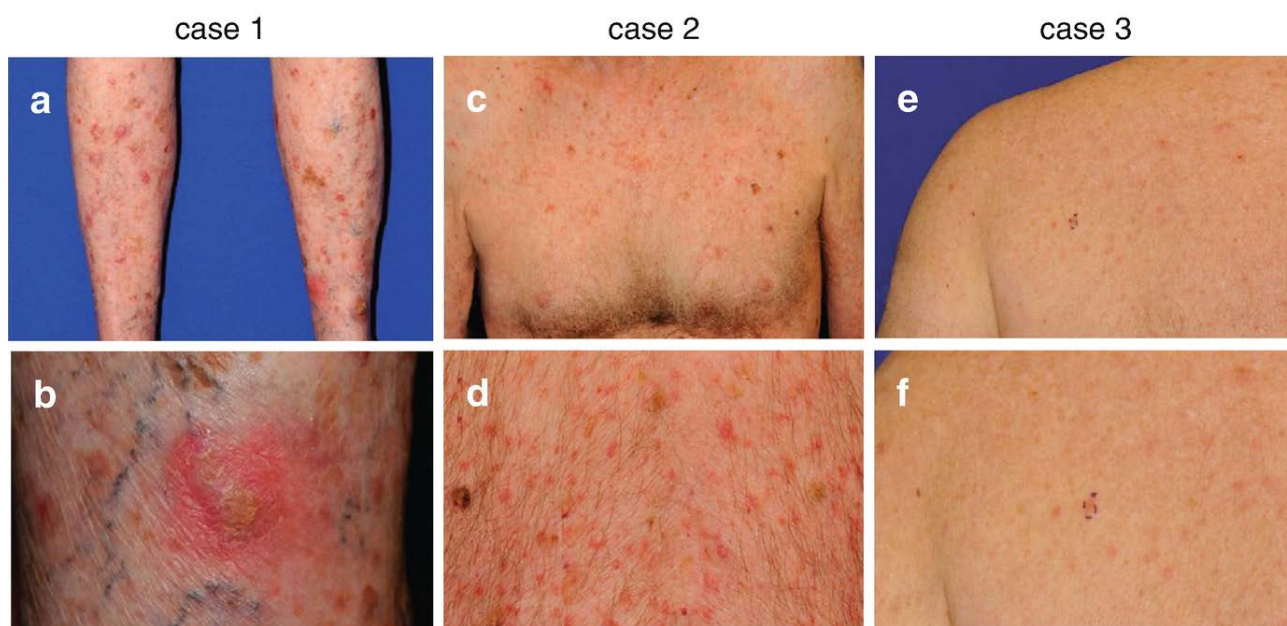


Рисунок 3. Примеры поражения кожи при терапии ИКТ. *Sammons S., McNamara M., Salama A.K.S., Crawford J. (2018) Immune Checkpoint Inhibition. In: Dicato M., Van Cutsem E. (eds) Side Effects of Medical Cancer Therapy. Springer, Cham*

1.2 Поражение ЖКТ

Желудочно-кишечные осложнения делятся на три основные категории: колит, гепатит и панкреатит. Колит обычно проявляется как диарея и может поражать до 44% пациентов, в зависимости от режима терапии. В среднем, развитие колита происходит после второй или третьей дозы ИКТ или спустя 5–10 недель после начала терапии. Однако время начала может варьироваться в широких пределах: были зарегистрированы случаи диареи и развития колита как сразу после первой дозы, так и после прекращения лечения (11).

До 30% пациентов, получающих ингибиторы контрольных точек, могут развить гепатит, который обычно представляет собой трансаминит (диагностируется по повышенным уровням аланина трансаминазы и аспартат трансаминазы в крови), с гипербилирубинемией или без нее. Трансаминит следует оценивать, чтобы исключить вирусные причины, заболевания или связанные с наркотиками печеночные дисфункции и гепатотоксические препараты. Серийные лаборатории для оценки уровня печеночных трансаминаз и билирубина в крови необходимы для мониторинга и оценки выздоровления (12).

Панкреатит сопровождается повышением уровня амилазы/липазы в дополнение к клиническим симптомам. В соответствии с рекомендациями NCCN, оценка состояния пациента должна включать компьютерную томографию брюшной полости (КТ) с контрастом и учитывать магнитно-резонансную холангиопанкреатографию, если имеется клиническое подозрение на панкреатит без каких-либо рентгенологических доказательств КТ (13).

1.3 Эндокринные осложнения

Дисфункция щитовидной железы является наиболее частой индуцированной ИКТ эндокринопатией и часто выявляется у бессимптомных пациентов при рутинном определении тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т4). Развитие гипертиреоза обычно обусловлено поражением клеток ЩЖ, а не иммуноопосредованной болезнью Грейвса, что позже переходит в гипотиреоз (14).

Развитие СД 1 типа напрямую связано с риском развития состояний, угрожающих жизни, как например, диабетический кетоацидоз. Начало СД колеблется от нескольких недель до года после начальной дозы ИКТ, у пациентов, принимающих комбинированную терапию зарегистрировано более раннее начало (15).

Воспаление передней доли гипофиза (гипофизит) является достаточно редким осложнением, однако при комбинированной терапии частота развития патологии возрастает до 7,7%. Гипофизит достаточно трудно диагностировать в связи с малой специфичностью клинических симптомов (например, усталость, слабость и тошнота). Однако в некоторых случаях увеличение гипофиза может привести к сдавлению глазного хиазма, что сопровождается головными болями, нарушениями зрения. Описанные симптомы могут служить более конкретными диагностическими признаками гипофизита, особенно при терапии с ипилимумабом (16).

1.4 Ревматологические осложнения

Скелетно-мышечная токсичность встречается в 2-12% случаев и может проявляться как воспалительный артрит, миалгия, миозит и синдромы, подобные полимиалгии (Рис. 4). Развитие симптомов воспалительного системного аутоиммунного заболевания, такого как воспалительный артрит, миозит, синдром Шегрена или васкулит, происходит примерно у 3,5-6,6% пациентов, получавших ИКТ. Пациенты с ревматоидным артритом могут иметь эрозивные изменения на рентгенограммах и могут иметь положительную серологию для RF и АСРА. «Серонегативная» группа с синовитом средних и крупных суставов. Васкулиты, такие как гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия, синдром Шегрена и системная красная волчанка, встречаются реже (<1%) (17).



Рисунок 4. Коксартрит, индуцированный приемом ИКТ.

<https://www.medscape.com/viewarticle/865522>

1.5 Неврологические осложнения

Хроническая усталость, нарушения сна, когнитивные нарушения, в том числе ухудшение памяти, головные боли встречаются в 42% случаев и могут быть связаны с

иммунной активацией в ЦНС (18). Более серьезные проявления встречаются редко и чаще обнаруживаются у пациентов, получающих терапию анти-PD-1 / PD-L1 (6%), чем при лечении анти-CTLA-4 (4%). Осложнения тяжелой степени тяжести являются очень редкими (<1%), поэтому важно исключить другие причины симптомов, такие как прогрессирование заболевания (метастазирование в мозг или лептоменингеальный), инфекция и нарушение обмена веществ (19).

Периферическая невропатия является одним из наиболее распространенных неврологических осложнений, описанных в литературе, и ее следует учитывать, если пациенты описывают сенсорные изменения или парестезию. Когда это сопровождается такими признаками, как восходящая слабость и поражение глаз (диплопия, снижение остроты зрения), следует учитывать демиелинизацию, такую как синдром Гийена-Барре и поперечный миелит. При развитии миастении помимо характерных клинических симптомов (общая слабость, нарушение зрения, дыхания) в сыворотке крови можно обнаружить антитела к рецептору ацетилхолина и антитела к мышечным киназам (20).

Из осложнений, поражающих центральную нервную систему можно выделить энцефалит, менингит, сопровождаемые спутанностью, лихорадкой, судорогами, спазмами, мозжечковыми признаками, такими как нистагм. МРТ головного мозга показывает диффузное усиление твердой мозговой оболочки с сохранением паренхимы. В спинномозговой жидкости можно обнаружить антитела к рецептору NMDA, увеличение количества белка, лейкоцитов, нормальный уровень глюкозы (21).

Паранеопластический синдром может проявляться различными центральными и периферическими неврологическими симптомами. Они возникают из-за наличия аутоантител против опухолевых антигенов (например, анти-Hu и анти-Yo), которые высвобождаются в ответ на лечение (22).

1.6 Легочные осложнения

Легочные осложнения при ТИКТ представлены развитием пневмонита, саркоидоза, плевральных выпотов и реактивных заболеваний дыхательных путей. Несмотря на то, что пневмонит, связанный с приемом ИКТ, встречается редко, он считается одним из наиболее серьезных видов токсичности. Характерными симптомами являются одышка, развитие или прогрессирование гипоксии (23).

При развитии легочного саркоидоза зарегистрированы случаи бессимптомного течения или с появлением одышки и сухого кашля. Компьютерная томография демонстрирует внутригрудную лимфаденопатию и нерегулярные плотности в соответствии с гранулематозными реакциями (24).

1.7 Кардиоваскулярные осложнения

Среди кардиоваскулярных осложнений наиболее часто встречается миокардит. Были описаны случаи ассоциированных с приемом ИКТ перикардита, инфаркта миокарда, желудочковой дисфункции, васкулитов и электрических отклонений. Пациенты могут проявлять целый ряд симптомов, от неспецифической усталости или мышечной боли до боли в груди, одышки, сердцебиения или появления отеков. Побочные эффекты обычно возникают рано, в первые несколько недель лечения. Аутоиммунный перикардит является крайне редким осложнением терапии ИПЦ. Это похоже на инфекционный перикардит, с лихорадкой и болью в груди, которые улучшаются при сидении вперед. При аускультации можно услышать трение перикарда. Аспирация перикардиальной жидкости для анализов обычно демонстрирует инфильтрацию лимфоцитов, но без признаков злокачественных клеток или инфекционных организмов (25).

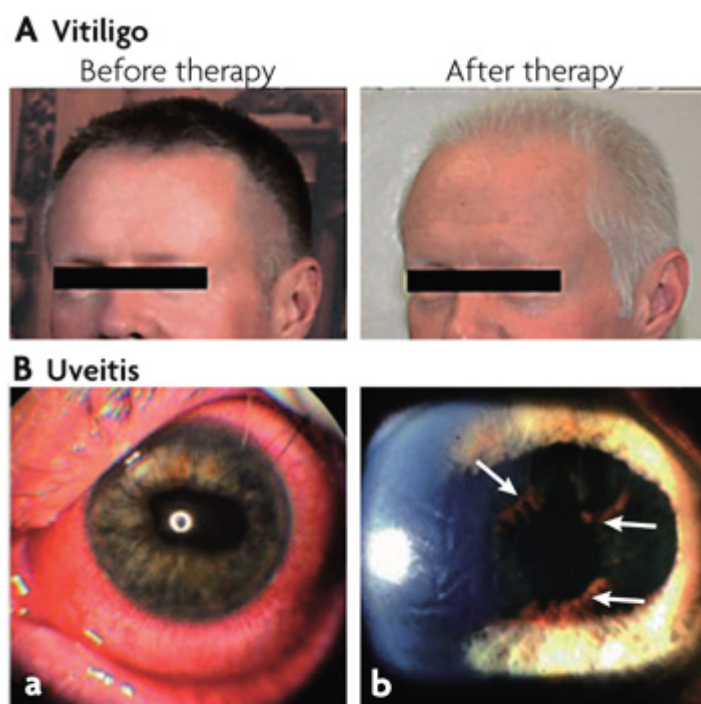
1.8 Нефрологические осложнения

Несмотря на то что согласно литературным данным почечные осложнения происходят достаточно редко, важно учитывать, что поражение почек может проходить бессимптомно и обнаруживаться только при исследовании крови или мочи, поэтому истинная частота может быть выше. У пациентов отмечают развитие олигурии, гематурии, повышение уровня креатинина, эозинофилов, появление периферических отеков, сыпи и лихорадки. Начало развития почечных осложнений варьирует в зависимости от типа терапии - через два месяца при анти-CTLA-4, через 3-10 месяцев при комбинированной терапии. Анализы крови у пациентов с острым интерстициальным нефритом обычно демонстрируют повышенный уровень креатинина, эозинофилию и гипонатриемию (26).

1.9 Офтальмологические осложнения

Офтальмологические осложнения описываются преимущественно при анти-PD-1/PD-L1 терапии. Наиболее распространенным является развитие переднего увеита, характеризуемого болезненным красным глазом (инъекция конъюнктивы), затуманенным зрением или

светобоязнию, что может проявляться через 3 и 8 недель после начала терапии (Рис. 5). Офтальмологическая оценка, включая фундоскопию, оправдана и должна включать оба глаза, поскольку описанное осложнение часто бывает асимметрично. При развитии ретинопатии и увеальных выпотов пациенты жалуются на затуманенное зрение и болезненный красный глаз (27). Описаны случаи, когда у пациентов, получавших ниволумаб, развивался синдром Фогта-Коянаги-Харада (синдром увеоменингита), проявляющийся помутнением зрения и двусторонним увеитом, а также внеглазными симптомами и менингитом. Важно отметить, что данный синдром может вызвать локализованную отслойку сетчатки (28).



Nature Reviews | Immunology

Рисунок 5. Клинический случай витилиго и увеита, индуцированных приемом ИКТ. Caspi, R. R. (2008). *Immunotherapy of autoimmunity and cancer: the penalty for success*. *Nature Reviews Immunology*, 8(12), 970–976. doi:10.1038/nri2438

1.10 Гематологические осложнения

В отличие от химиотерапии, лечение ИКТ обычно не вызывает миелосупрессию или цитопению. Имеются сообщения о случаях апластической анемии, аутоиммунной гемолитической анемии и иммунной тромбоцитопенической пурпуры при применении анти-PD-1 препаратов. Осложнения возникают в течение 12 недель после начала терапии. Тем не

менее, учитывая редкость этих случаев, пациенты с цитопенией должны обследоваться и по общим причинам, таким как прогрессирование рака, желудочно-кишечные кровотечения (29).

Таблица №2. Клинические и лабораторные характеристики иммуноопосредованных реакций токсичности при терапии ИКТ.

Система	Осложнение	Клинические проявления	Специфические лабораторные показатели
Кожа	Pruritus, Vitiligo, Дерматит	Сыпь в виде покраснения, пустулезных, буллезных элементов, гипопигментация	-
ЖКТ	Колит	Диарея	Повышение лактоферрина, кальпротектина
	Гепатит	2-10	Повышение АЛТ, АСТ, билирубина
	Панкреатит	<1	Повышение амилазы, липазы
Эндокринная	Гипотирозидизм	Запоры, повышение веса, потеря волос, непереносимость холода	Повышение ТСГ на фоне пониженного или нормального уровня тироксина
	Гипертирозидизм	Повышенная возбудимость, тахикардия, тремор, диарея	Пониженный уровень ТСГ на фоне нормального или повышенного уровня тироксина
	Гипофизит	Повышенная утомляемость, нарушение зрения, головные боли, тошнота	Понижение АКТГ, кортизола, пролактина

	СД 1 типа	Полиурия, полидипсия, полифагия, повышенная усталость	Повышение глюкозы в крови натощак, гликированного гемоглобина
Сердечно-сосудистая	Миокардит	Загрудинные боли, одышка, периферические отеки, повышенная утомляемость	Повышение уровня тропонинов, характерные изменения на ЭКГ
Нервная	Miastenia gravis	Слабость в конечностях, нарушение дыхания, птоз, дисфагия, дизартрия	Антитела к ацетилхолин эстеразе, мышечной киназе
	Менингоэнцефалит	Головные боли, фотофобия, спазм шейных мышц	Повышение уровня белка, лейкоцитов, пониженный или нормальный уровень глюкозы в спинномозговой жидкости
	Периферическая нейропатия	Нарушение чувствительности, парестезии	-
Офтальмологические	Увеит	Снижение остроты, ясности зрения, фотофобия, боль в глазах, жжение	-
Легочные	Пневмонит	Одышка, кашель, боли в груди, лихорадка, слабость	-
	Саркоидоз	Боли в груди, сухой кашель	Повышение АПФ
Почечные	Нефрит	бессимптомно	Повышение креатинина

Ревматологические	Артралгия РА	Суставные боли, покраснение, отек, нарушение подвижности суставов	Наличие РФ, anti-MCV, anti-CCP
	Миозит	Слабость в конечностях, боль в мышцах, нарушение зрения, дыхания	Повышение уровня креатинкиназы, АСТ, АЛТ, ЛДГ, альдолазы в крови

Для каждого типа токсичности существует своя градация по степени тяжести, от определения которой зависит тактика ведения пациента, а именно выбор лечения токсичности, вопрос о прекращении иммунной терапии. Согласно критериям, предложенных национальным институтом рака в 2009 существуют следующие степени тяжести осложнений: 1 = легкий, 2 = умеренный, 3 = тяжелый, 4 = опасный для жизни и 5 = смерть, связанная с токсичностью. В таблице 3 представлены критерии для каждой стадии для наиболее частых осложнений.

Таблица 3. Наиболее частые иммуноопосредованные типы токсичности и критерии диагностики степени тяжести.

Осложнение	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
------------	-----------	-----------	-----------	-----------

Поражение кожи	Сыпь (легкая, умеренная степень тяжести) Pruritus Папулы или пустулы покрывают <10-30% поверхности тела	Сыпь покрывает до 50% поверхности тела	Сыпь тяжелой степени тяжести, покрывающая более 30% поверхности тела Шелушение кожи на <10-30% поверхности тела Отслоение эпидермиса или слизистой оболочки	Синдром Стивенса-Джонса Токсический некролиз кожи Сыпь с элементами язв, булл, геморрагий
Колит	Диарея <4 раза в день	Диарея 4-6 раз в день	Диарея >7 раз в день	Гемодинамический шок
Гепатит	Асимптоматическое течение/симптомы легкой степени тяжести	АСТ или АЛТ 2.5-5.0 Ед Общий билирубин 1.5-3.0 Ед	АСТ или АЛТ >5.0 Ед Общий билирубин >3.0 Ед	Умеренная или тяжелая энцефалопатия, повышение аммиака, билирубина, ЛДГ, ЩФ
Эндокринопатии	Асимптоматическое течение	Симптомы умеренной степени тяжести	Симптомы тяжелой степени тяжести	Дегидратация, гипотензия, шок

На данный момент нет доказанных клинических и лабораторных **предиктивных маркеров** развития аутоиммунных побочных реакций, что весьма бы помогло в предотвращении развитии серьезных иммуноопосредованных осложнений (30).

Известно, что развитию осложнений более подвержены индивидуумы, имеющие родственников с аутоиммунными заболеваниями, представители HLA-DRB1/DQ1 генотипов (31). У пациентов с аутоиммунными заболеваниями при терапии ИКТ наблюдается обострение основного заболевания или появление новых симптомов (32).

К сожалению, в клинической практике не всегда удается выявить пациентов группы риска без использования лабораторных методов исследования.

Глава 2. Аутовоспалительный синдром, индуцированный адъювантами (АСИА)

В 2011 году профессором Y. Shoenfeld и соавторами был предложен термин «аутоиммунный/провоспалительный синдром, индуцированный адъювантами» (АСИА) и разработан опросник по выявлению признаков развившегося АСИА синдрома. АСИА синдром представляет собой иммунопатологические состояния, возникающие у генетически предрасположенных лиц под воздействием адъювантов (33). Под адъювантами подразумеваются любые внешние триггеры, способные вызывать, поддерживать и усиливать антиген-специфический иммунный ответ. К ним относят лекарственные препараты, различные вещества, как силикон, кожные наполнители (соединения гиалуроновой кислоты, акриламида и метакрилата), зубная амальгама, некоторые вакцины и ряд инородных материалов, встречающихся в металлических имплантатах и протезах (34, 35).

Ингибиторы контрольных точек в отличие от адъювантов не просто стимулируют иммунную систему, а ингибируют протективные механизмы, направленные против аутоагрессии, тем самым индуцируя аутоиммунные поражения тканей. На ранних стадиях аутоиммунное воспаление имеет неспецифический характер и обладает сходствами с клиническими и лабораторными признаками АСИА синдрома. Выявление симптомов АСИА у пациентов, принимающих ИКТ, позволяет выявить группу лиц повышенного риска развития токсичности тяжелой степени, оценить индуцированный иммунный ответ.

Для диагностики АСИА синдрома необходимо проведение анкетирования и лабораторных исследований, включающих в себя определение титра различных аутоантител, HLA-DRB1-генотипирование.

Диагностические критерии, применяющиеся для определения соответствия синдрому АСИА, представлены в таблице 4.

Таблица 4. Диагностические критерии АСИА-синдрома

Большие критерии
Воздействие внешних факторов (инфекции, вакцины, силикон, адъюванты) до развития клинических проявлений (давность от месяцев до лет)
Появление «типичных» клинических проявлений:
- миалгия, миозит, мышечная слабость
- артралгия и/или артрит

<ul style="list-style-type: none"> - хроническая усталость, не приносящий облегчения сон, нарушения сна - неврологические проявления (особенно ассоциированные с демиелинизацией) - когнитивные нарушения, снижение памяти - пирексия, сухость слизистых <p>Улучшение после удаления провоцирующего фактора</p> <p>Типичная биопсия вовлеченного органа</p>
Малые критерии
<p>Появление аутоантител или выявление антител к провоцирующему фактору</p> <p>Другие клинические проявления (например: синдром раздраженного кишечника)</p> <p>Специфические особенности гаплотипа HLA (например: HLA DRB1, HLA DQB1)</p> <p>Развитие аутоиммунного заболевания (например: рассеянный склероз, склеродермия и др.).</p>

Согласно последним рекомендациям для диагностики АСИА- синдрома необходимо соответствие 2 большим или 1 большому и 2 малым критериям из представленных в таблице 3.

Т.о. уже на этапе опроса пациента возможно выявить лиц, имеющих признаки АСИА синдрома и предрасположенных к развитию аутоиммунных осложнений при иммунотерапии. Также опросник является удобным методом по мониторингу клинических проявлений аутоиммунных реакций в течение терапии.

Опросник «Аутоиммунный синдром, индуцированный адьювантами (АСИА)» (приложение №1) является единственным на сегодняшний день принятым в мировой практике, позволяющий провести оценку всего спектра триггерных факторов и симптомов при аутоиммунной патологии. Структура опросника представлена в таблице 5.

Таблица 5. Структура стандартизированного опросника АСИА-синдрома

Данные, выясняемые при опросе пациента	
1) Медицинская история	Аутоиммунные системные или органоспецифические заболевания у субъекта и у его родственников первой линии. Курение.

	<p>Аллергические реакции – на металлы, медикаменты, вакцины и другие (со слов, специальное аллергологическое тестирование не проводилось).</p> <p>Синдром хронической усталости, фибромиалгия, синдром раздраженного кишечника, онкологическая патология в анамнезе.</p> <p>Количество беременностей, длительность грудного вскармливания.</p> <p>Прием биологических добавок, других лекарственных препаратов.</p>
2) Воздействие инородных материалов	<p>Пирсинг (включая сережки), татуировки, кожные наполнители (коллаген, гиалуроновая кислота, силикон и т.п.), силиконовые импланты любых локализаций, зубная амальгама, внутриматочная спираль, контактные линзы, сердечные клапаны, кардиостимуляторы, искусственные суставы, металлические конструкции, металлические имплантаты, зубные коронки, виниры - с оценкой местных осложнений после установки (нагноение, воспаление, некротические изменения, местное покраснение, зуд), а также уменьшения проявлений заболевания в случае удаления инородных материалов.</p>
3) Вакцинации за период 10 лет до начала заболевания	<p>Вакцинации (против гепатита В, А, сезонного гриппа, гриппа H1N1, вируса папилломы человека, вакцина АКДС, против пневмококковой инфекции, противостолбнячная вакцина и другие); осложнения от вакцинации (в течение 7 дней после введения вакцины).</p>
4) Клинические проявления	<p>Лихорадка, общая слабость, хроническая усталость, утомляемость, снижение или увеличение веса, миалгия, миозит, артралгия, артрит, зуд,</p>

	хроническая сыпь, периферическая лимфаденопатия, хроническая боль, нарушения сна, когнитивные нарушения, нарушения памяти, постуральные нарушения, наличие неинфекционных рецидивирующих циститов в анамнезе.
Данные, получаемые при работе с медицинскими документами	
5) Результаты биопсии вовлеченного органа	При наличии заключения
6) Проводимая терапия	Анальгетики, антигипертензивные препараты, снотворные, оральные контрацептивы, аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты, гидроксихлорохин, азатиоприн, метотрексат, внутривенные иммуноглобулины, ритуксимаб, ингибиторы фактора некроза опухоли, кортикостероиды и т.п.

При опросе пациента следует уделить большое внимание на описание симптомов возможных аутоиммунных проявлений, внимательно расспросить о наличии подобных клинических признаков у ближайших родственников.

Для оценки влияния ИТ на развитие АСИА синдрома необходимо провести опрос до лечения и уточнять наличие симптомов АСИА при каждом визите пациента.

Глава 3. Патогенетические признаки АСИА при ИОНЯ

- Появление хотя бы одного из следующих «типичных» клинических проявлений

Характерные симптомы ASIA могут возникать у пациентов с поражением опорно-двигательного аппарата, которое обнаруживается в 2–12% случаев и может проявляться воспалительным артритом, миалгией, миозитом и синдромами, сходными с полимиалгией (36). Одним из самых частых осложнений является лихорадка (37). Хроническая усталость, беспокойный сон, нарушения сна, когнитивные изменения, потеря памяти встречаются до 42% случаев и могут быть связаны с активацией иммунной системы в ЦНС (38). Не следует забывать, что описанные симптомы могут быть проявлением эндокринных нарушений (39).

- Появление аутоантител или обнаружение антител против предполагаемого адьюванта

Во время терапии аутоантитела появляются у многих пациентов, и часто не удается обнаружить ассоциацию с поражением того или иного органа. В некоторых случаях появление аутоантител связано с благоприятным прогнозом (40;41).

Из органоспецифичных аутоантител можно отметить анти-GNAL и анти-ITM2B гипофизите, anti-CD74 при пневмоните (42), антитела к тиреопероксидазе при аутоиммунном тиреоидите (43).

Несмотря на противоречивые результаты, некоторые авторы предлагают использовать ANA, ASMA для диагностики поражения печени, ANA, RF, ENA для заболеваний легких, ANA, ENA, анти-ССР для диагностики полиартрита (7).

- HLA гены (например, HLA DRB1, HLA DQB1)

Согласно исследованию Omar H et al единого локуса предрасположенности к развитию ИОНЯ обнаружено не было, однако исследователи смогли определить взаимосвязь между наличием HLA-DRB1*11:01 и кожным зудом, HLA-DQB1*03:01 и колитом у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого и метастатической меланомой (44). Также была обнаружена взаимосвязь между наличием генотипа HLA-DRB1*04 и высоким риском развития сахарного диабета (45).

В настоящее время исследователи пытаются найти корреляцию между известными генотипами, связанными с аутоиммунными заболеваниями, и возможностью развития

определенных аутоиммунных осложнений у пациентов, принимающих ингибиторы контрольных точек (30).

Тестовые задания для самоконтроля

1. Выберите иммунные контрольные точки, ингибиторы которых используются в клинической практике

- a) CD80
- b) CTLA4
- c) TCR
- d) PD-1
- e) TIM-3

2. Функция иммунных контрольных точек в норме

- a) активировать деление лимфоцитов
- b) протектировать здоровые клетки от аутоиммунного ответа
- c) активировать миграцию макрофагов в очаг воспаления

3. Распределите препараты по группам

Анти- CTLA4	Анти- PD-1	Анти- PD-L1
тремелимумаб дурвалумаб ниволумаб пидилизумаб авелумаб ипилимумаб пембролизумаб атезолизумаб		

4. Определение ИОНЯ

5. Когда развиваются ИОНЯ

- a) 20 дней – более года
- b) сразу после введения
- c) спустя 10 дней после каждого введения

6. Наиболее частое осложнение при ИОНЯ

- a) поражение сердечно-сосудистой системы
- b) поражение кожи
- c) поражение ЖКТ
- d) поражение эндокринных желез

7. Терапия ИОНЯ

- a) при возникновении любых признаков ИОНЯ назначать глюкокортикостероиды

- b) в зависимости от степени тяжести ИОНЯ назначаются глюкокортикостероиды, отменяется препарат, возможна биологическая терапия, плазмоферез, цитостатики
- с) при легкой степени тяжести – НПВС, при 3-4 степени – ингибиторы IL-6

8. Признаки АСИА при ИОНЯ

- a) Ассоциация с HLA-генотипом
- b) Появление аутоантител
- с) Прекращение симптомов после отмены терапии
- d) Все ответы верны

9. Критерии АСИА синдрома

- a) Появление «типичных» клинических проявлений
- b) Обязательное наличие силиконовых имплантатов
- с) Характерная биопсия пораженного органа
- d) Курение в течение 20 лет

10. Алгоритм диагностики АСИА синдрома

- a) наличие 1 большого и одного малого критериев
- b) наличие хотя бы одного критерия
- с) наличие 2 больших критерия или 1 большого и 2 малых критериев

11. Клинический случай

Пациентка А., 49 лет, в 2019 году был впервые установлен диагноз «Меланома кожи, 2 стадия». В 2021 году при контрольном обследовании были обнаружены множественные метастазы во внутренних органах. В связи с метастатической стадией меланомы пациентке была назначена противоопухолевая терапия двумя препаратами: ниволумаб и ипилимумаб.

При поступлении на очередное введение терапии у пациентки по результатам контрольных анализов: показатели клинического анализа крови в пределах нормального значений, биохимический анализ: АЛТ 141 Е/л (референсные значения: 2-31), АСТ 183 Е/л (референсные значения: 5-32), остальные показатели – в пределах нормальных значений, общий анализ мочи – без клинически значимых отклонений.

На момент осмотра пациентка не предъявляет жалоб. Общее состояние удовлетворительное, АД 123/80, ЧСС = 70, ЧД = 15.

- 1) какой симптомокомплекс имеет место у данной пациентки?

- 2) какая степень тяжести данного состояния?
- 3) что является возможной этиологией данного симптомокомплекса?
- 4) какой объем дообследования следует назначить?
- 5) препараты каких классов следует назначить?

12. Клинический случай

Пациент М., 54 лет. В ноябре 2020 года диагностирована меланома 3 стадии, радикально прооперированная. В адьювантном режиме этому пациенту был назначен пембролизумаб. При поступлении на 10-й цикл терапии пациент предоставил результаты очередного обследования по профилю щитовидной железы: св. Т4 – 5 (10-24) пмоль/л, ТТГ – 10,1 (0,3-4) мМЕ/л. На момент осмотра пациент предъявляет жалобы на появление запоров, слабости по утрам, выпадение волос. Общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, однако слегка заторможенное, АД 111/70, ЧСС = 59, ЧД = 14. Отмечается отечность лица.

- 1) Какое иммуноопосредованное явление имеет место у пациента?
- 2) Между какими состояниями необходимо провести дифференциальный диагноз?
- 3) Как можно сформулировать диагноз с учетом тяжести состояния?
- 4) Какой объем дообследования следует назначить?
- 5) Препараты каких классов следует назначить?

Ответы к тестовым заданиям

1. Выберите иммунные контрольные точки, ингибиторы которых используются в клинической практике

- b) CTLA4
- d) PD-1

2. Функция иммунных контрольных точек в норме

- b) протектировать здоровые клетки от аутоиммунного ответа

3. Распределите препараты по группам

Анти- CTLA4	Анти- PD-1	Анти- PD-L1
тремелимумаб ипилимумаб	ниволумаб пембролизумаб пидилизумаб	дурвалумаб авелумаб атезолизумаб

4. Определение ИОНЯ

Ответ: особый класс нежелательных явлений, возникающих при иммунотерапии злокачественных новообразований, характеризующийся развитием аутоиммунного воспаления

5. Когда развиваются ИОНЯ

- a) 20 дней – более года

6. Наиболее частое осложнение при ИОНЯ

- b) поражение кожи

7. Терапия ИОНЯ

- b) в зависимости от степени тяжести ИОНЯ назначаются глюкокортикостероиды, отменяется препарат, возможна биологическая терапия, плазмаферез, цитостатики

8. Признаки АСИА при ИОНЯ

- d) Все ответы верны

9. Критерии АСИА синдрома

- a) Появление «типичных» клинических проявлений
- c) Характерная биопсия пораженного органа

10 Алгоритм диагностики АСИА синдрома

- c) наличие 2 больших критерия или 1 большого и 2 малых критериев

11. Клинический случай №1

- 1) повышение трансаминаз, нарушение печеночной функции
- 2) 3 степень тяжести, т.к. уровень наибольшего показателя (АСТ) более чем в 5 раз выше нормы
- 3) возможные этиологические факторы: распространенное поражение печени, иммуноопосредованное нежелательное явление. Учитывая впервые возникшее повышение уровней трансаминаз, скорее всего имеет место иммуноопосредованное побочное действие
- 4) УЗИ печени, уровень альбумина, коагулограмма
- 5) глюкокортикостероиды, гепатопротекторы, инфузионная терапия, при неэффективности - цитостатики

12. Клинический случай

- 1) Аутоиммунный тиреоидит
- 2) Следует исключить аутоиммунный гипофизит
- 3) Гипотиреоз, клинически выраженный (2 степень тяжести)
- 4) УЗИ щитовидной железы, при подозрении на гипофизит – МРТ головного мозга и обследование уровней гормонов гипофиза
- 5) Левотироксин, глюкокортикостероиды

Список литературы

1. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy [published correction appears in *Front Pharmacol*. 2017 May 31;8:311]. *Front Pharmacol*. 2017;8:49. doi:10.3389/fphar.2017.00049
2. Agata Y, Kawasaki A, Nishimura H, Ishida Y, Tsubata T, Yagita H, et al. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *Int Immunol* 1996;8:765–72.
3. Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, Hashimoto-Tane A, Azuma M, Saito T. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2. *J Exp Med* 2012;209:1201–17
4. Hui E, Cheung J, Zhu J, Su X, Taylor MJ, Wallweber HA, et al. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition. *Science* 2017;355:1428–33.
5. Azoury SC, Straughan DM, Shukla V. Immune Checkpoint Inhibitors for Cancer Therapy: Clinical Efficacy and Safety. *Curr Cancer Drug Targets*. 2015;15(6):452-62.
6. Darvin P, Toor SM, Sasidharan Nair V et al. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Exp Mol Med* 2018; 50: 1–11. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0191-1>
7. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, Lambotte O. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *European Journal of Cancer*. 2016; 54: 139–148. doi:10.1016/j.ejca.2015.11.016
8. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Metaanalysis. *JAMA Oncol*. 2018.
9. Banna, Giuseppe Luigi et al. “Are anti-PD1 and anti-PD-L1 alike? The non-small-cell lung cancer paradigm.” *Oncology reviews* vol. 14,2 490. 21 Jul. 2020, doi:10.4081/oncol.2020.490
10. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy. Sibaud V *Am J Clin Dermatol*. 2018 Jun; 19(3):345-361.).
11. Immune checkpoint inhibitor-induced gastrointestinal and hepatic injury: pathologists' perspective. Karamchandani DM, Chetty R. *J Clin Pathol*. 2018 Aug; 71(8):665-671
12. Gastrointestinal and Hepatic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. Cramer P, Bresalier RS. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017 Jan; 19(1):3
13. Su, Q., Zhang, X., Zhang, C., Hou, Y., Yao, Y., & Cao, B. (2018). Risk of Immune-Related Pancreatitis in Patients with Solid Tumors Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: Systematic Assessment with Meta-Analysis. *Journal of Immunology Research*, 2018, 1–9. doi:10.1155/2018/1027323

14. Safety and Tolerability of Immune Checkpoint Inhibitors (PD-1 and PD-L1) in Cancer. Baraibar I, Melero I, Ponz-Sarvisé M, Castanon E. *Drug Saf.* 2019 Feb; 42(2):281-294.
15. Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. Hughes J, Vudattu N, Sznol M, Gettinger S, Kluger H, Lupsa B, Herold KC. *Diabetes Care.* 2015 Apr; 38(4):e55-7.
16. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Apr; 13(4):195-207.
17. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO 3rd, Shah AA. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(11):1751-1763. doi:10.1002/acr.23177
18. Ahles TA, Root JC, Ryan EL. Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change: an update on the state of the science. *J. Clin. Oncol.* 30, 3675–3686 (2012).
19. McGinnis, G. J., & Raber, J. (2017). CNS side effects of immune checkpoint inhibitors: preclinical models, genetics and multimodality therapy. *Immunotherapy*, 9(11), 929–941. doi:10.2217/imt-2017-0056
20. Nivolumab-induced acute demyelinating polyradiculoneuropathy mimicking Guillain-Barré syndrome. Nukui T, Nakayama Y, Yamamoto M, Taguchi Y, Dougu N, Konishi H, Hayashi T, Nakatsuji Y. *J Neurol Sci.* 2018 Jul 15; 390():115-116.
21. Association of Autoimmune Encephalitis With Combined Immune Checkpoint Inhibitor Treatment for Metastatic Cancer. Williams TJ, Benavides DR, Patrice KA, Dalmau JO, de Ávila AL, Le DT, Lipson EJ, Probasco JC, Mowry EM. *JAMA Neurol.* 2016 Aug 1; 73(8):928-33.
22. Pembrolizumab-Induced Encephalopathy: A Review of Neurological Toxicities with Immune Checkpoint Inhibitors. Feng S, Coward J, McCaffrey E, Coucher J, Kalokerinos P, O'Byrne K. *J Thorac Oncol.* 2017 Nov; 12(11):1626-1635.
23. Possick, J. D. (2017). Pulmonary Toxicities from Checkpoint Immunotherapy for Malignancy. *Clinics in Chest Medicine*, 38(2), 223–232. doi:10.1016/j.ccm.2016.12.012
24. Gkiozos, I., Kopitopoulou, A., Kalkanis, A., Vamvakaris, I. N., Judson, M. A., & Syrigos, K. N. (2018). Sarcoidosis-Like Reactions Induced by Checkpoint Inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology*, 13(8), 1076–1082. doi:10.1016/j.jtho.2018.04.031
25. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, Hicks M, Puzanov I, Alexander MR, Bloomer TL, Becker JR, Slosky DA, Phillips EJ, Pilkinton MA, Craig-Owens L, Kola N, Plautz G, Reshef DS, Deutsch JS, Deering RP, Olenchok BA, Lichtman AH, Roden DM, Seidman CE, Koralnik IJ, Seidman JG, Hoffman RD, Taube JM, Diaz LA Jr, Anders RA, Sosman JA, Moslehi JJ. *N Engl J*

Med. 2016 Nov 3; 375(18):1749-1755.

26. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, Launay-Vacher V, Jhaveri KD, Cancer and Kidney International Network Workgroup on Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Nephrol.* 2017; 45(2):160-169.
27. Uveitis induced by programmed cell death protein 1 inhibitor therapy with nivolumab in metastatic melanoma patient. Kanno H, Ishida K, Yamada W, Nishida T, Takahashi N, Mochizuki K, Mizuno Y, Matsuyama K, Takahashi T, Seishima M. *J Infect Chemother.* 2017 Nov; 23(11):774-777.
28. Case of acute anterior uveitis and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome-like eruptions induced by nivolumab in a melanoma patient. Arai T, Harada K, Usui Y, Irisawa R, Tsuboi R. *J Dermatol.* 2017 Aug; 44(8):975-976.
29. Immune-related bone marrow failure following anti-PD1 therapy. Michot JM, Vargaftig J, Leduc C, Quere G, Burroni B, Lazarovici J, Champiat S, Ribrag V, Lambotte O. *Eur J Cancer.* 2017 Jul; 80():1-4.
30. Hoefsmit EP, Rozeman EA, Haanen JBAG, et al. Susceptible loci associated with autoimmune disease as potential biomarkers for checkpoint inhibitor-induced immune-related adverse events. *ESMO Open* 2019;4:e000472.
31. Ali OH, Berner F, Bomze D, Faßler M, Diem S, Cozzio A, Jörger M, Früh M, Driessen C, Lenz TL, Flatz L. Human leukocyte antigen variation is associated with adverse events of checkpoint inhibitors. *European Journal of Cancer.* 2019; 107:8e14
32. Boland P, Pavlick AC, Weber J, et al. Immunotherapy to treat malignancy in patients with pre-existing autoimmunity. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* 2020;8:e000356.
33. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA'-autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* 2011;36:4–8
34. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus.* 2009;18(13):1217–1225
35. Watad A, Quaresma M, Bragazzi NL, Cervera R, Tervaert JWC, Amital H, Shoenfeld Y. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. *Clinical Rheumatology.* 2017; 37(2):483–493
36. Darnell, E. P., Mooradian, M. J., Baruch, E. N., Yilmaz, M., & Reynolds, K. L. (2020). Immune-Related Adverse Events (irAEs): Diagnosis, Management, and Clinical Pearls. *Current Oncology Reports*, 22(4). doi:10.1007/s11912-020-0897-9

37. Osamu Kanai, Kohei Fujita, Misato Okamura, Kanna Horimoto, Keiko Takeda, Masayuki Hashimoto, Koichi Nakatani, Satoru Sawai, Tadashi Mio. Impact of nivolumab-induced fever on the treatment effect: a retrospective study. *European Respiratory Journal* 2019 54: PA368; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA368
38. McGinnis GJ, Raber J. CNS side effects of immune checkpoint inhibitors: preclinical models, genetics and multimodality therapy. *Immunotherapy*. 2017;9(11):929-941. doi:10.2217/imt-2017-0056
39. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM et al. . Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;134:195–207
40. Emma C. de Moel, Elisa A. Rozeman, Ellen H. Kapiteijn, Els M.E. Verdegaal, Annette Grummels, Jaap A. Bakker, Tom W.J. Huizinga, John B. Haanen, René E.M. Toes and Diane van der Woude. Autoantibody Development under Treatment with Immune-Checkpoint Inhibitors. *Cancer Immunol Res*; 7(1) January 2019. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0245 Published January 2019
41. Giannicola, R., D'Arrigo, G., Botta, C., Agostino, R., Del Medico, P., Falzea, A.C. ... Correale, P. (2019). Early blood rise in auto-antibodies to nuclear and smooth muscle antigens is predictive of prolonged survival and autoimmunity in metastatic-non-small cell lung cancer patients treated with PD-1 immune-check point blockade by nivolumab. *Molecular and Clinical Oncology*, 11, 81-90. <https://doi.org/10.3892/mco.2019.1859>
42. Salahaldin A. Tahira,¹ Jianjun Gao,¹ Yuji Miura,¹ Jorge Blandoc, Rebecca S. S. Tidwell, Hao Zhaoc, Sumit K. Subudhia,¹Hussein Tawbie, Emily Keungf, Jennifer Wargof, James P. Allison^{c,g,2}, and Padmanee Sharma. Autoimmune antibodies correlate with immune checkpoint therapy-induced toxicities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 201908079. doi:10.1073/pnas.1908079116
43. Mitchell S. von Itzstein,^a Shaheen Khan,^{b,c} and David E. Gerbera. Investigational Biomarkers for Checkpoint Inhibitor Immune-Related Adverse Event Prediction and Diagnosis. *Clinical Chemistry* 0:0 1–15 (2020)
44. Omar Hasan Ali ^{a,b}, Fiamma Berner ^b, David Bomze ^b, Mirjam Faßsler ^b, Stefan Diem ^{c,d}, Antonio Cozzio ^e, Markus Joßrger ^c, Martin Frußh ^c, Christoph Driessen ^c, Tobias L. Lenz ^{f,1}, Lukas Flatz. Human leukocyte antigen variation is associated with adverse events of checkpoint inhibitors. *European Journal of Cancer* 107 (2019) 8e14
45. Bluestone JA, Anderson M, Herold KC, Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Collateral damage: Insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors. In: *Diabetes*. 2018. p. 67(8):1471-1480

Приложение.

Опросник «Аутоиммунный синдром, индуцированный адьювантами (АСИА)»

Данные, заполняемые при опросе пациента

1) Данные пациента:

- a) ФИО: _____
- b) Возраст: _____
- c) Дата рождения: _____
- d) Пол: _____

2) История болезни

	При наличии отметьте V или X	Дата установления диагноза	Семейная история заболевания
Аутоиммунные заболевания			
Недифференцированное заболевание соединительной ткани			
Смешанное заболевание соединительной ткани (с-м Шарпа)			
Системная Красная Волчанка			
Ревматоидный Артрит			
Синдром Шегрена			
Системная склеродермия			
Аутоиммунный Тиреоидит			
Другие			
Другие аутовоспалительные заболевания			
Фибромиалгия			
Синдром хронической усталости			
Саркоидоз			
Онкологические заболевания			

Лимфома, Тип			
Другие, Тип			
Аллергии			
	При наличии отметьте V или X	Подробное описание	
Аллергия на металлы, медикаменты или вакцины (нужное подчеркнуть)			
Другие аллергические реакции			

3) История воздействия инородных материалов перед клиническими проявлениями:
отметьте все, что относится к этому пункту

Воздействие	При наличии отметьте V или X	Количество	Дата воздействия	Дата появления и описание симптомов аутоиммунного заболевания
Курение в настоящее время или в прошлом		Количество пачек в день и стаж курения (лет)	Дата окончания курения	
Пирсинг, тип				
Татуировки, тип				
Имплантаты груди, тип				
бые напол нител	Коллаген			
	Гиалуроновая кислота			

	Минеральное масло				
	Силикон				
	Другое (Укажите тип и коммерческое название, если оно доступно)				
Зубная амальгама					
Внутриротовое устройство (ВМУ), Тип					
Контактные линзы					
Протезы клапанов	Металлические				
	Биологические				
Водитель ритма/ Дефибриллятор					
Протезы суставов, тип					
Металлические импланты, тип					
Местное инфицирование инородных материалов					
Разрыв силикона					
Были ли удалены или эксплантированы какие-либо из перечисленных выше? Если да, то пожалуйста, укажите причину:					
В случае удаления или эксплантации было ли улучшение симптомов или уменьшенная терапия? Пожалуйста, опишите					

4) Вакцинации за последние 10 лет (с датами, если таковые известны):

Вакцинация за последние 10 лет	При	Дата вакцинации	Дата появления
--------------------------------	-----	-----------------	----------------

	наличии отметьте V или X		симптомов аутоиммунного заболевания
Вирусный гепатит В			
Вирусный гепатит А			
Сезонный грипп			
Грипп H1N1			
Вирус папилломы человека - ВПЧ			
АКДС			
Пневмококк			
Столбняк			
Другие:			
Побочные эффекты в течение первых семи дней после инъекции			
Обострение синдрома хронич. усталости / Фибромиалгии, Тип вакцины			
Лихорадка, Тип вакцины			
Местный отек/инфекция, Тип вакцины			
Обострение аутоиммунного заболевания, Тип вакцины			

5) Клинические проявления

Клинические проявления	При наличии отметьте V или X	Дата появления симптомов
Лихорадка		
Общая слабость		
Потеря веса		

Прибавка в весе		
Миалгия		
Миозит		
Артралгия		
Артрит		
Зуд		
Хроническая сыпь		
Лимфаденопатия		
Хроническая усталость		
Хроническая боль		
Нарушения сна		
Когнитивные нарушения Пожалуйста уточните		
Нарушения памяти		
Синдром раздраженного кишечника (СРК)		
Постуральная гипотензия		
Постуральная тахикардия		
Рецидивирующий неинфекционный цистит		
Неврологические проявления уточните:		
Патология на КТ или МРТ Уточните		
Другое:		

Данные, заполняемые при работе с медицинской документацией

1) Данные пациента:

- a) ФИО: _____
- b) Возраст: _____
- c) Дата рождения: _____
- d) Пол: _____

		При наличии отметьте V или X
2) Генетические тесты и мутации	Метилентетрагидрофолатредуктаза – MTHFR	
	Фактор V Лейден	
	Фактор II/Протромбин G20210A	
	другие связанные с тромбофилией Уточните: _____	
	BRCA	
	Другие , связанные с онкопатологией Уточните: _____	
	Другие Уточните: _____	
3) Были ли какие- либо из следующих серологических маркеров положительными в сыворотке пациентов?	ANA	
	Anti-dsDNA	
	Ревматоидный фактор	
	Anti RNP	
	Anti SS-A / Ro	
	Anti SS-B/La	
	Anti SCL-70	
	Anti Sm	
	Антитела к центромерам	
	Антитела к тиропероксидазе	
	Антитела к тироглобулину	
	Анти-цитруллиновые антитела (anti-CCP/ACPA)	
Anti ASCA		
low C3		

	low C4	
	Волчаночный антикоагулянт	
	Антитела к кардиолипину	
	Антитела к бета2-гликопротеину 1	
	c-ANCA	
	p-ANCA	
4) Концентрация биохимических показателей	Уровень креатинфосфокиназы - КФК Максимальный титр КФК _____	
	Другие Пожалуйста, укажите – какие:	
4) Типирование по ГКГС	Генотип _____	
5) Удаление или эксплантация инородных материалов	Если инородный материал был удален (см. Пункт 3п), было ли клиническое улучшение Если да, уточните детали: _____	
	Был ли эксплантированный материал отправлен на патоморфологическое исследование? Если да, пожалуйста, предоставьте краткие данные отчета: _____	
6) Биопсии, связанные с аутоиммунным заболеванием	Результаты биопсии	
7) Получаемое лечение	Обезболивающие	
	Антигипертензивные	
	Снотворные	
	Комбинированные пероральные контрацептивы	
	Аспирин	
	Нестероидные противовоспалительные препараты	
	Гидроксихлорохин (Плаквенил)	

	Азатиоприн	
	Метотрексат	
	Другие Уточните	
8) Получал ли пациент что-либо из нижеперечисленного ?	Внутривенные человеческие поликлональные иммуноглобулины – IVIG	
	Ритуксимаб	
	Антитела к фактору некроза опухолей - anti TNF	
	Кортикостероиды	
	Другая биологическая терапия Уточнить: _____	

9) Был ли опубликован клинический случай пациента в литературе?

Если да, уточните:

- a) Журнал: _____
- b) Номер и изд: _____
- c) Первая страница: _____
- d) заголовок: _____
- e) индекс в базе ПабМед – PMID: _____
- f) Цифровой индекс публикации – Doi: _____

Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский
государственный университет»

Медицинский факультет.

Кафедра онкологии.

Учебно-методическое пособие

Санкт-Петербург