

Дебют воспалительной скелетно-мышечной патологии у пациентов, получающих противоопухолевое лечение ингибиторами PD-1/PD-L1-пути

Колтакова А.Д.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}, Алексе́ева О.Г.¹, Фе́денко А.А.³, Гриднева Я.В.⁴,
Ольшанская А.С.⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва; ⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; ⁴Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Цель исследования – описать скелетно-мышечные иммуноопосредованные нежелательные явления (иНЯ), ассоциированные с терапией солидных опухолей ингибиторами контрольных точек (ИКТ, ингибиторы PD-1/PD-L1-пути).

Пациенты и методы. Обследовано 13 пациентов со скелетно-мышечными иНЯ, получающих терапию ИКТ. Средний возраст больных – 59±10 лет. Во всех случаях имелся гистологически верифицированный диагноз злокачественного солидного новообразования: меланома (n=5), рак почки (n=3), рак мочевого пузыря (n=2), немелкоклеточный рак легкого (n=1), рак молочной железы (n=1), рак шейки матки (n=1). Всем пациентам были назначены ингибиторы сигнального пути PD-1/PD-L1: ниволумаб (n=6), пембролизумаб (n=3), атезолизумаб (n=3), пролголимаб (n=1). У 7 (54%) пациентов, кроме скелетно-мышечных нарушений, также выявлялись другие иНЯ: тиреодит (n=3), невралгия (n=2), сыпь (n=1), сухой синдром (n=1), гепатит (n=1). Медиана времени от начала противоопухолевой иммунотерапии (ИТ) до дебюта скелетно-мышечной патологии составила 20 [9; 48] нед.

Результаты и обсуждение. Клинические проявления скелетно-мышечной патологии включали: синовит у 9 (69%) больных, теносиновит у 11 (85%), энтезит у 4 (31%), утреннюю скованность в суставах более 30 мин у 4 (31%). В 11 случаях скелетно-мышечная патология носила персистирующий характер (у 9 пациентов с артритом и 2 с периартритом) и в 2 – транзиторный. Наиболее часто поражались коленные (77%), плечевые (69%) суставы и суставы кистей (54%) с двусторонним вовлечением у 9 (69%) пациентов. Воспалительные изменения суставов были представлены моно- (n=1), олиго- (n=3) и полиартритом (n=5), в том числе с вовлечением мелких суставов кистей и/или стоп (n=5) и преимущественным поражением суставов нижних конечностей (n=3). У 3 больных с артритом в клинической картине преобладали периартикулярные изменения (у 2 пациентов с симметричным полиартритом и тяжелым теносиновитом, еще у 1 – с RS3PE-синдромом).

Тяжесть скелетно-мышечной патологии была оценена с помощью критериев токсичности CTCAE v5.0: 1-я степень установлена у 2 (15,5%), 2-я – у 9 (69%) и 3-я – у 2 (15,5%) пациентов. При лабораторном обследовании увеличение СОЭ ≥30 мм/ч (медиана – 34 [14; 42] мм/ч) выявлено у 7 из 12 (58%) больных, повышение уровня СРБ >5 мг/л (медиана – 7,2 [4,6; 12,9] мг/л) – у 7 из 10 (70%). У 7 из 10 больных обнаружен антинуклеарный фактор (Her2) в титрах: 1:160 (n=2), 1:320 (n=3), 1:640 (n=2). Ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду не выявлены ни в одном случае.

Терапия скелетно-мышечных иНЯ включала применение нестероидных противовоспалительных препаратов (n=10), оральных системных глюкокортикоидов – ГК (n=5), метотрексата – МТ (n=1) и гидроксихлорохина (n=5), внутрисуставное введение ГК (n=1). Пять пациентов с артритом нуждались в продолжительной терапии (медиана длительности – 12 [3; 12] мес), у 1 пациента с полиартритом и тяжелым теносиновитом противоопухолевая ИТ была прервана на время проведения курса лечения МТ.

Заключение. Показано, что скелетно-мышечные иНЯ имеют гетерогенные проявления и могут потребовать длительного лечения, а в редких случаях – и приостановки противоопухолевой терапии. Для получения более полного представления о природе и спектре скелетно-мышечных иНЯ, выделения их клинико-лабораторных и инструментальных особенностей, разработки алгоритма курации необходимы дополнительные исследования и тесное сотрудничество ревматологов и онкологов.

Ключевые слова: ингибиторы контрольных точек; иммуноопосредованные нежелательные явления; иммунотерапия; онкология; ревматические осложнения; скелетно-мышечная патология.

Контакты: Анастасия Дмитриевна Колтакова; koltakova.a.d@gmail.com

Для ссылки: Колтакова АД, Ли́ла АМ, Алексе́ева ОГ и др. Дебют воспалительной скелетно-мышечной патологии у пациентов, получающих противоопухолевое лечение ингибиторами PD-1/PD-L1-пути. Современная ревматология. 2022;16(5):46–52. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-46-52

The Debut of Inflammatory Musculoskeletal Pathology in Patients Receiving Anticancer Therapy with PD-1/PD-L1 Pathway Inhibitors

Koltakova A.D.¹, Lila A.M.^{1,2}, Alekseeva O.G.¹, Fedenko A.A.³, Gridneva Y.V.⁴,
Olshanskaya A.S.⁴

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ³P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, branch of National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow;

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russia, Moscow
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia;
³3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia; ⁴23, Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to describe musculoskeletal immune-mediated adverse events (iAEs) associated with the therapy of solid tumors with immune checkpoint inhibitors (ICIs, inhibitors of the PD-1/PD-L1 pathway).

Patients and methods. 13 patients receiving ICIs therapy with musculoskeletal iAEs were examined. The average age of patients was 59±10 years. All cases had a histologically verified diagnosis of a malignant solid neoplasm: melanoma (n=5), kidney cancer (n=3), bladder cancer (n=2), non-small cell lung cancer (n=1), breast cancer (n=1), cervical cancer (n=1). All patients were prescribed inhibitors of the PD-1/PD-L1 signaling pathway: nivolumab (n=6), pembrolizumab (n=3), atezolizumab (n=3), proligimab (n=1). In 7 (54%) patients, in addition to musculoskeletal disorders, other AEs were also detected: thyroiditis (n=3), neuropathy (n=2), rash (n=1), dry syndrome (n=1), hepatitis (n=1). The median time from the start of antitumor immunotherapy (IT) to the onset of musculoskeletal pathology was 20 [9; 48] weeks.

Results and discussion. Clinical manifestations of musculoskeletal pathology included: synovitis in 9 (69%) patients, tenosynovitis in 11 (85%), enthesitis in 4 (31%), morning stiffness in the joints for more than 30 minutes in 4 (31%). In 11 cases, musculoskeletal pathology was persistent (in 9 patients with arthritis and 2 with peri-arthritis) and in 2 – transient. The knee (77%), shoulder (69%) and hand (54%) joints were most frequently affected, with bilateral involvement in 9 (69%) patients. Inflammatory changes in the joints were represented by mono- (n=1), oligo- (n=3) and polyarthritis (n=5), including those involving the small joints of the hands and/or feet (n=5) and predominantly affecting the joints of the lower limbs (n=3). In 3 patients with arthritis, periarticular changes dominated in clinical picture (in 2 patients with symmetrical polyarthritis and severe tenosynovitis, in another 1 patient – with RS3PE syndrome).

The severity of musculoskeletal pathology was assessed using the CTCAE v5.0 toxicity criteria: grade 1 was documented in 2 (15.5%), grade 2 in 9 (69%), and grade 3 in 2 (15, 5%) patients. Laboratory workup revealed elevation of ESR ≥30 mm/h (median – 34 [14; 42] mm/h) in 7 out of 12 (58%) patients, elevation of CRP level >5 mg/l (median – 7.2 [4.6; 12.9] mg/l) – in 7 out of 10 (70%). In 7 out of 10 patients, antinuclear antibodies (Hep2) were detected in titers: 1:160 (n=2), 1:320 (n=3), 1:640 (n=2). Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide were not detected in any case.

Therapy for musculoskeletal AEs included non-steroidal anti-inflammatory drugs (n=10), oral systemic glucocorticoids – GC (n=5), methotrexate – MT (n=1) and hydroxychloroquine (n=5), intra-articular administration of GC (n=1). Five patients with arthritis required long-term therapy (median duration – 12 [3; 12] months), in 1 patient with polyarthritis and severe tenosynovitis, antitumor IT was interrupted for the duration of the course of MTX treatment.

Conclusion. It has been shown that musculoskeletal iAEs have heterogeneous manifestations and may require long-term treatment and in rare cases, anticancer therapy interruption. Additional studies and close cooperation between rheumatologists and oncologists are needed to obtain a more complete understanding of the nature and spectrum of musculoskeletal AEs, to identify their clinical, laboratory and instrumental features, and to develop an management of patients algorithm.

Keywords: immune checkpoint inhibitors; immune-mediated adverse events; immunotherapy; oncology; rheumatic complications; musculoskeletal pathology.

Contact: Anastasia Dmitrievna Koltakova; koltakova.a.d@gmail.com

For reference: Koltakova AD, Lila AM, Alekseeva OG, et al. The Debut of Inflammatory Musculoskeletal Pathology in Patients Receiving Anticancer Therapy with PD-1/PD-L1 Pathway Inhibitors. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):46–52.

DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-46-52

Ингибиторы контрольных точек (ИКТ) – препараты моноклональных антител, которые блокируют естественную и опухолевую тормозящую активность иммунной системы, в результате чего происходит активация Т-клеточного цитотоксического иммунного ответа. Появление ИКТ в клинической практике в 2011 г. совершило революцию в онкологии и позволило успешно лечить ранее некурабельные опухоли, а основоположники этой терапии в 2018 г. были удостоены Нобелевской премии [1].

Несмотря на высокую эффективность, применение ИКТ сопряжено с развитием воспалительных иммуопосредо-

ванных нежелательных явлений (иНЯ), которые могут затрагивать различные органы и системы, включая скелетно-мышечную. Их истинная распространенность неизвестна [2].

Согласно метаанализу данных плацебо-контролируемых клинических исследований ИКТ, скелетно-мышечные иНЯ регистрировались у 9,8–12,9% пациентов [3]. В то же время некоторые авторы считают, что скелетно-мышечные иНЯ недостаточно тщательно фиксируются в клинических исследованиях и в реальной клинической практике встречаются чаще (до 22%), что потенциально делает их одними из наиболее распространенных иНЯ [4].

Таблица 1. Характеристика пациентов со скелетно-мышечными иНЯ (n=13)

Table 1. Characteristics of patients with musculoskeletal iAEs (n=13)

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	7 (54)
Средний возраст, годы, M±σ (min–max)	59±10 (43–74)
Терапия ИКТ, n (%): ингибиторы PD-1 ингибиторы PD-L1	10 (77) 3 (23)
Тип опухоли, n (%): меланома рак почки рак мочевого пузыря немелкоклеточный рак легкого рак шейки матки рак молочной железы	5 (38) 3 (23) 2 (15) 1 (8) 1 (8) 1 (8)
Другие иНЯ, n (%): тиреоидит невропатия сыпь сухой синдром гепатит	3 (23) 2 (15) 1 (8) 1 (8) 1 (8)

Принято считать, что среди скелетно-мышечных иНЯ наиболее часто наблюдаются артрит и ревматическая полимиалгия (или подобный ей синдром), реже – иммуноопосредованный миозит. Основные данные о фенотипических особенностях этих нарушений получены на ограниченных когортах пациентов, представляющих собой серии клинических случаев, а также в нескольких ретроспективных и проспективных исследованиях. К настоящему времени описано менее 400 подобных наблюдений [4].

Алгоритм терапии скелетно-мышечных иНЯ до конца не проработан [4]. В частности, в литературе встречаются противоречивые данные об особенностях назначения таким пациентам глюкокортикоидов (ГК), синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Остается открытым вопрос о влиянии этой терапии на эффективность противоопухолевого лечения. При этом скелетно-мышечные иНЯ, в отличие от большинства других, зачастую характеризуются затяжным течением и/или периодическими обострениями [5–7], что в ряде случаев диктует необходимость проведения длительной антиревматической терапии.

Поскольку данные литературы о скелетно-мышечных иНЯ у пациентов, получающих ИКТ, ограничены, целью настоящего исследования было описание собственного опыта работы с такими больными в серии клинических случаев.

Пациенты и методы. С января 2020 г. по июнь 2021 г. мы наблюдали 13 пациентов со скелетно-мышечными проявлениями, манифестировавшими на фоне противоопухолевой терапии ИКТ. Пациенты были отобраны в отделах лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена и онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также среди обратившихся за консультативной помощью в клинику-диагностическое отделение ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им В.А. Насоновой). Все больные были

старше 18 лет, имели гистологически верифицированный диагноз злокачественного солидного новообразования, чаще – меланомы (38%). На момент включения в исследование у 9 (69%) пациентов отмечался полный или частичный противоопухолевый ответ и у 4 (31%) – стабилизация опухолевого процесса. Все пациенты получали ингибиторы сигнального пути PD-1/PD-L1: ниволумаб (n=6), пембролизумаб (n=3), атезолизумаб (n=3), пролголимаб (n=1). У 7 (54%) из них, кроме скелетно-мышечных, также выявлялись другие иНЯ, чаще всего – тиреоидит (n=3; табл. 1). Причинно-следственная связь развития скелетно-мышечных проявлений с проводимой лекарственной противоопухолевой терапией согласно алгоритму Наранжо [8] в 10 (77%) случаях оценена как вероятная и в 3 (23%) – как возможная.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в наблюдательном исследовании и обработку персональных данных. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИР им В.А. Насоновой.

Выявляемая скелетно-мышечная патология ранжировалась по степени тяжести, согласно общим терминологическим критериям нежелательных явлений (НЯ) СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0. [9].

У 10 пациентов исследовали сывороточный уровень антинуклеарного фактора (АНФ, Her2) методом непрямой иммунофлюоресценции, ревматоидного фактора (РФ) нефелометрическим методом, антител к циклическому цитруллин-линированному пептиду (АЦЦП) методом ELISA, СРБ высокочувствительным методом, у 12 пациентов определяли СОЭ по Вестергрену. У 6 больных проведено УЗИ пораженных суставов независимым экспертом.

Подробные данные об особенностях каждого случая представлены в табл. 2.

Результаты. Клинические особенности скелетно-мышечных иНЯ. Клинические проявления скелетно-мышечной патологии включали синовит у 9 (69%) больных, теносиновит/тендинит у 11 (85%), энтезит у 4 (31%), утреннюю скованность в суставах >30 мин у 4 (31%). Наиболее часто поражались коленные (77%), плечевые (69%) суставы и суставы кистей (54%), двустороннее вовлечение наблюдалось в 9 (69%) случаях (табл. 3).

У большинства пациентов (n=11) скелетно-мышечные иНЯ носили персистирующий характер и только у 2 – транзиторный. Транзиторная скелетно-мышечная патология (пациенты № 1 и 5) была представлена синовитом, теносиновитом и симметричной болью в мелких и крупных суставах, которые возникли в первые дни после первого внутривенного введения ИКТ и в обоих случаях самостоятельно купировались в течение нескольких недель. У остальных больных скелетно-мышечная патология проявлялась стойкими воспалительными изменениями суставов и внесуставных тканей.

У 9 пациентов был диагностирован артрит, в том числе у 1 – моно-, у 3 – олиго- и у 5 – полиартрит. У 5 пациентов отмечалось вовлечение мелких суставов кистей и/или стоп, а у 3 – преимущественное поражение суставов нижних конечностей. Ни в одном случае симптомы артрита не соответствовали классификационным и/или диагностическим критериям определенного ревматического заболевания.

У 3 больных в клинической картине преобладали перипатрикулярные изменения. У 2 из них (№ 9 и 12) отмечался симметричный полиартрит с тяжелым теносиновитом, еще у 1 пациентки (№4) – теносиновит и симметричный подуш-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Характеристика скелетно-мышечных иНЯ у отдельных пациентов
Table 2. Characteristics of musculoskeletal iAEs in selected patients

№	Пол	Возраст, годы	Скелетно-мышечные проявления и изменения, выявленные при лабораторном обследовании	Терапия иНЯ	Отмена ИТ	Исход иНЯ
1.	Женский	62	Симметричные транзиторные артралгии и синовиты. АНФ – 1/320	Нет		Регресс
2.	Женский	65	Асимметричный олигоартрит. АНФ – 1/640, СРБ – 12,5 мг/л	ГК, ГКХ, НПВП	+	Частичный регресс
3.	Женский	74	Симметричный полиартрит. АНФ – 1/640, СРБ – 21 мг/л, СОЭ – 46 мм/ч	ГК, ГКХ, НПВП	+	Регресс
4.	Женский	45	RS3PE-синдром. СОЭ – 40 мм/ч	Нет		Частичный регресс после изменения режима дозирования атезолизумаба
5.	Мужской	66	Симметричные транзиторные артралгии, теносиновит	Нет		Регресс
6.	Мужской	65	Синовит коленного сустава. СОЭ – 38 мм/ч	Бетаметазон в/с		Регресс
7.	Женский	49	Периартрит суставов нижних конечностей	НПВП локально		Регресс
8.	Мужской	47	Симметричный полиартрит. СРБ – 5,5 мг/л, СОЭ – 30 мм/ч	НПВП		Регресс
9.	Женский	43	Симметричный полиартрит с тяжелым теносиновитом. АНФ – 1/320, СРБ – 50 мг/л, СОЭ – 40 мм/ч	ГК, ГКХ, МТ, НПВП. Прерывание ИТ	+	Частичный регресс
10.	Женский	54	Асимметричный олигоартрит, плантарный фасциит. АНФ – 1/320, СРБ – 6,4 мг/л	НПВП		Частичный регресс
11.	Мужской	65	Симметричный полиартрит. СРБ – 7,9 мг/л, СОЭ – 53 мм/ч	ГК, ГКХ, НПВП	+	Регресс
12.	Мужской	58	Симметричный полиартрит с тяжелым теносиновитом. СРБ – 227 мг/л, СОЭ – 81 мм/ч	ГК, ГКХ, НПВП	+	Частичный регресс
13.	Мужской	70	Периартрит плечевых суставов. АНФ – 1/160	НПВП	+	Регресс

Примечание. RS3PE-синдром – ремиттирующий серонегативный синовит с мягким отеком; ГКХ – гидроксихлорохин; МТ – метотрексат; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ИТ – иммунотерапия; в/с – внутрисуставно.

кообразный мягкий отек в области кистей, что соответствовало картине ремиттирующего серонегативного симметричного синовита с мягким отеком (RS3PE-синдром). У пациентов №7 и 13 имелись умеренные периартикулярные изменения.

Тяжесть скелетно-мышечного иНЯ по СТСАЕ v5.0. У большинства пациентов (69%) отмечалась 2-я степень тяжести скелетно-мышечного иНЯ по классификации СТСАЕ V5.0. У пациентов с полиартритом и тяжелым теносиновитом была установлена 3-я степень тяжести за счет выраженного болевого синдрома и развития функциональной недостаточности, ограничивающей в том числе самообслуживание.

Лабораторно-инструментальные особенности скелетно-мышечных иНЯ. УЗИ пораженных суставов проведено 6 пациентам с артритом, при этом во всех случаях выявлены признаки синовита (с усилением васкуляризации в синовии у пациентов № 2, 3, 9, 10) и теносиновита, которые у пациентов № 9 и 12 носили выраженный характер и преобладали над явлениями синовита.

При лабораторном обследовании увеличение СОЭ ≥ 30 мм/ч отмечено у 7 пациентов (во всех случаях до возникнове-

ния скелетно-мышечного иНЯ значения СОЭ были нормальными), уровень СРБ оказался повышен также у 7 больных. Наибольшие значения СРБ были у пациентов с полиартритом и тяжелым теносиновитом (№ 9 и 12). При иммунологическом исследовании у 7 пациентов выявлен АНФ (Her2) в титрах: 1:160 (n=2), 1:320 (n=3), 1:640 (n=2; табл. 4).

Лечение скелетно-мышечных иНЯ. Транзиторная скелетно-мышечная патология не требовала дополнительной лекарственной терапии и в обоих случаях самостоятельно купировалась в течение нескольких недель после возникновения. Остальным пациентам была назначена антиревматическая терапия: НПВП (n=9), ГК внутрь (n=5), ГК в/с (n=1) и сБПВП (n=6). Для контроля скелетно-мышечных симптомов 4 больным с персистирующими скелетно-мышечными иНЯ (№ 7, 8, 10, 13) было достаточно терапии НПВП и 1 пациенту с моноартритом (№ 6) – однократного в/с введения бетаметазона.

Пероральные системные ГК получали 5 пациентов с воспалительным артритом (№ 2, 3, 9, 11, 12), при этом 3 из них (№ 9, 11 и 12) для удовлетворительного контроля ске-

Таблица 3. Клинические особенности скелетно-мышечных иНЯ, связанных с применением ИКТ

Table 3. Clinical features of musculoskeletal AEs associated with the use of ICI

Показатель	Значение
Время от начала противоопухолевого лечения до дебюта скелетно-мышечного иНЯ, нед, Ме [25-й; 75-й перцентили], min-max	20 [9; 48], 1–60
Клинические проявления, n (%):	
теносиновит/тендинит	11 (85)
синовит	9 (69)
энтезит	4 (31)
утренняя скованность в суставах ≥ 30 мин	4 (31)
Симметричное распределение патологических изменений, n (%)	9 (69)
Локализация изменений, n (%):	
плечевые суставы	9 (69)
локтевые суставы	2 (15)
лучезапястные суставы	5 (38)
кисти	7 (54)
тазобедренные суставы	1 (8)
коленные суставы	10 (77)
голеностопные суставы	5 (38)
стопы	3 (23)
Степень тяжести поражения по СТСАЕ, n (%):	
1-я	2 (15,5)
2-я	9 (69)
3-я	2 (15,5)

Таблица 4. Изменения лабораторных показателей
Table 4. Changes in laboratory parameters

Показатель	Результат
РФ >15 МЕ/мл, n (%)	0 (0)*
АЦЦП >5 Ед/мл, n (%)	0 (0)*
АНФ (Her2) >1/80, n (%)	7 (70)*
СОЭ ≥ 30 мм/ч, n (%)	7 (58)**
СОЭ мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили], min-max	34 [14; 42], 7–81**
СРБ >5 мг/л, n (%)	7 (70)*
СРБ мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили], min-max	7,2 [4,6; 12,9], 0,8–227**

Примечание. * – протестировано 10 пациентов (№1–3, 6, 8–13); ** – протестировано 12 пациентов (№1–6, 8–13).

Note. * – 10 patients tested (№1–3, 6, 8–13); ** – 12 patients were tested (№1–6, 8–13).

летно-мышечной симптоматики нуждались в дозе не менее 15–20 мг/сут в пересчете на преднизолон. Первоначально пероральные системные ГК были назначены онкологами 3 пациентам: в 2 случаях (№9 и 12) в связи со скелетно-мышечным иНЯ в дозе 30 и 45 мг/сут в пересчете на преднизолон и еще в 1 случае (№2) в дозе 125 мг/сут в связи с сенсорной полиневропатией. У всех этих больных короткий курс лечения средними или высокими дозами ГК не привел к стойкому контролю скелетно-мышечной патологии, и при снижении дозы или отмене препарата наблюдался быстрый рецидив симптоматики.

ГКХ в дозе 200–400 мг/сут был назначен всем пациентам, получающим терапию пероральными ГК. В 1 случае (№9), несмотря на проводимую терапию, отмечалось прогрессирующее течение скелетно-мышечной патологии, нарастание функциональной недостаточности, в связи с чем противо-

опухолевое лечение было прервано и проведен 3-месячный курс терапии МТ в дозе 25 мг/нед.

Эволюция скелетно-мышечных проявлений. При дальнейшем наблюдении в течение 1,5 лет у пациентов с транзиторными теносиновитом/артралгиями скелетно-мышечные проявления не рецидивировали. У 56% (n=5) больных артрит характеризовался длительным течением и требовал продолжительного лечения – медиана длительности антиревматической терапии у них составила 12 (3–12) мес.

Закончили терапию ИКТ по различным причинам 6 больных (№2, 3, 9, 11, 12, 13). В последующем полное разрешение скелетно-мышечной симптоматики произошло только у 2 пациентов.

Обсуждение. Хотя представленная нами выборка имеет очень маленький объем и гетерогенный состав, она позволяет актуализировать проблему скелетно-мышечных иНЯ, ассоциированных с противоопухолевой терапией ИКТ.

У наших больных наиболее частым скелетно-мышечным иНЯ был артрит. Мы не наблюдали ни одного пациента с проявлениями миозита, что, по-видимому, связано с его редкостью. Кроме того, в нашей группе пациентов мы не выявили ревматической полимиалгии. Хотя у 1 пациента (№13) был диагностирован двусторонний периартрит плечевых суставов, классифицировать данный случай как ревматическую полимиалгию было неправомерно.

В литературе имеются противоречивые сведения о развитии ревматической полимиалгии или подобного ей синдрома у пациентов, получающих ИКТ. По некоторым данным, это наиболее частое воспалительное скелетно-мышечное иНЯ [10]. В других публикациях такой диагноз встречается намного реже [7, 11, 12]. Также некоторые авторы ставят под сомнение тезис о превалировании ревматической полимиалгии среди скелетно-мышечных иНЯ, ссылаясь в том числе на то, что в проведенных исследованиях этот диагноз зачастую не соответствует классификационным критериям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) / ACR (American College of Rheumatology) 2012 г., в ряде случаев не наблюдается увеличения СОЭ и/или повышения уровня СРБ, причем у представленных пациентов имело место частое вовлечение других суставов, в том числе коленных и мелких суставов кистей. Более того, в некоторых работах приводилась только клиническая оценка состояния пациента, при этом выявленные нарушения, по сути, не отличались от таковых при других скелетно-мышечных иНЯ [13].

Полученные нами данные также ставят под сомнение превалирование ревматической полимиалгии среди скелетно-мышечных иНЯ. В остальном выявленные в нашем исследовании клинические, лабораторные и сонографические признаки скелетно-мышечной патологии совпали с данными других авторов [12, 14]. В частности, мы не наблюдали ни одного случая артрита, сопровождавшегося выработкой РФ и/или АЦЦП, что было ожидаемо, так как считается, что в целом экспрессия специфических аутоантител нехарактерна для иНЯ. Однако наличие у ряда пациентов АНФ требует дальнейшего изучения, в том числе в связи с возможным вовлечением В-клеточного иммунного ответа в патогенез иНЯ [15].

Как уже было отмечено, скелетно-мышечные иНЯ склонны к хронизации и сохранению активности даже после прерывания ИТ, что отличает их от других иНЯ [5, 7, 16]. При этом стандартные схемы купирования иНЯ, использующиеся в онкологии и предусматривающие назначение коротких курсов средних и высоких доз пероральных ГК, могут не привести к стойкому контролю скелетно-мышечной патологии, что мы наблюдали у 3 пациентов. К сожалению, систематических исследований терапии скелетно-мышечных иНЯ на сегодняшний день не существует. В то же время наши данные и данные других авторов демонстрируют необходимость проведения длительной антиревматической терапии у некоторых пациентов. Это указывает на важность изучения ее комбинации с противоопухолевым лечением и влияния на исходы онкологического заболевания [7].

Анализируя наш опыт и опыт других исследователей, можно заключить, что текущее понимание природы и особенностей скелетно-мышечных иНЯ не позволяет ответить на вопрос, можно ли рассматривать их как вариант идиопатических воспалительных скелетно-мышечных заболеваний или же как отдельную нозологическую единицу? Кроме того, при отсутствии специфических диагностических тестов зачастую сложно провести границу между иНЯ и паранеопластическими синдромами, которые имеют клиническое сходство с иНЯ и могут дебютировать или обостряться у пациентов, получающих ИКТ [17–19].

В известных нам исследованиях не проводилось изучения причинно-следственной связи между развитием скелетно-мышечных иНЯ и противоопухолевой терапией, и заключения о принадлежности иНЯ к иммуноопосредованным выдвигались на основании клинического суждения. Классический алгоритм Наранжо, примененный нами, после длительного наблюдения за пациентами позволил определить в большинстве случаев только вероятную причинно-следственную взаимосвязь возникновения иНЯ с терапией ИКТ.

Заключение. Таким образом, результаты нашей работы демонстрируют, что скелетно-мышечные иНЯ могут иметь широкий спектр клинических проявлений, требовать длительного лечения и в редких случаях приводить к приостановке противоопухолевой терапии. Для получения более полного представления о природе и спектре скелетно-мышечных иНЯ, выделения их клинико-лабораторных и инструментальных особенностей, разработки алгоритма курации необходимы дальнейшие исследования и тесное сотрудничество ревматологов и онкологов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat Commun*. 2020 Jul 30;11(1):3801. doi: 10.1038/s41467-020-17670-y.
2. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. 3rd, Shah AA. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Nov;69(11):1751-63. doi: 10.1002/acr.23177. Epub 2017 Sep 21.
3. Zhang S, Zhou Z, Wang L, et al. Rheumatic immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors compared with placebo in oncologic patients: a systemic review and meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021 Feb 12;12:2040622320976996. doi: 10.1177/2040622320976996. eCollection 2021.
4. Kostine M, Finckh A, Bingham CO, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):36-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217139. Epub 2020 Apr 23.
5. Smith MH, Bass AR. Arthritis after cancer immunotherapy: symptom duration and treatment response. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Mar;71(3):362-6. doi: 10.1002/acr.23467. Epub 2018 Aug 23.
6. Calabrese L, Mariette X. Chronic inflammatory arthritis following checkpoint inhibitor therapy for cancer: game changing implications. *Ann Rheum Dis*. 2020 Mar;79(3):309-11. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216510. Epub 2020 Jan 3.
7. Chan KK, Tirpack A, Vitone G, et al. Higher Checkpoint Inhibitor Arthritis Disease Activity may be Associated With Cancer Progression: Results From an Observational Registry. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Oct;2(10):595-604. doi: 10.1002/acr2.11181. Epub 2020 Oct 3.
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154.
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. <http://ctep.cancer.gov>
10. Kostine M, Rouxel L, Barnetche T, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer – clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Mar;77(3):393-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212257. Epub 2017 Nov 16.
11. Lidar M, Giat E, Garelick D, et al. Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmun Rev*. 2018 Mar;17(3):284-9. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.003. Epub 2018 Jan 16.
12. Richter MD, Crowson C, Kottschade LA, et al. Rheumatic Syndromes Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Single-Center Cohort of Sixty-One Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Mar;71(3):468-75. doi: 10.1002/art.40745. Epub 2019 Jan 28.
13. Manzo C, Isetta M, Natale M, Castagna A. Identification and Classification of Polymyalgia Rheumatica (PMR) and PMR-Like Syndromes Following Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) Therapy: Discussion Points and Grey Areas Emerging from a Systematic Review of Published Literature. *Medicines (Basel)*. 2020 Nov 3;7(11):68. doi: 10.3390/medicines7110068.
14. Albayda J, Dein E, Shah AA, et al. Sonographic Findings in Inflammatory Arthritis Secondary to Immune Checkpoint Inhibition: A Case Series. *ACR Open Rheumatol*. 2019 Jun 12;1(5):303-7. doi: 10.1002/acr2.1026. eCollection 2019 Jul.
15. De Moel EC, Rozeman EA, Kapiteijn EH, et al. Autoantibody development under treatment with immune-checkpoint inhibitors. *Cancer Immunol Res*. 2019 Jan;7(1):6-11.

doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0245.

Epub 2018 Nov 13.

16. Braaten TJ, Brahmer JR, Forde PM, et al. Immune checkpoint inhibitor induced inflammatory arthritis persists after immunotherapy cessation. *Ann Rheum Dis*. 2020 Mar; 79(3):332-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216109

17. Villarreal H, Dao KH. A paraneoplastic syndrome exacerbated by checkpoint inhibition therapy. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2020 Oct 12;34(1):124-5. doi: 10.1080/08998280.2020.1824962.

18. Shibata C, Kato J, Toda N, et al. Paraneoplastic dermatomyositis appearing after nivolumab therapy for gastric cancer: a case re-

port. *J Med Case Rep*. 2019 Jun 2;13(1):168.

doi: 10.1186/s13256-019-2105-9.

19. Estenaga A, Rodriguez-Garijo N, Tomas-Velazquez A, et al. Immunotherapy-intensified paraneoplastic dermatomyositis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021;88(1):93-6. doi:10.25259/IJDVL_1306_20

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

2.06.2022/29.07.2022/2.08.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы № АААА-А19-119021190148-3.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic №АААА-А19-119021190148-3.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Колтакова А.Д. <https://orcid.org/0000-0003-0576-4870>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Алексеева О.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1852-1798>

Феденко А.А. <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

Гриднева Я.В. <https://orcid.org/0000-0002-9015-2002>

Ольшанская А.С. <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>