

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ / CASE REPORTS

УДК 615.065:615.277.3

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-23-29>**СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ
КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА**^{1,2}Р.В. Орлова, ²И.В. Авраменко*¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия**Аннотация**

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа кардинально изменили подход в онкологии и стали новым стандартом лечения многих солидных опухолей, значительно увеличив продолжительность жизни больных. С появлением нового класса препаратов мы столкнулись с совершенно уникальным профилем токсичности. Спектр воздействия влияет на разнообразные проявления, которые затрагивают почти каждый орган и систему организма. Чаще всего поражаются кожа, железы внутренней секреции, желудочно-кишечный тракт, легкие, печень. Реже проявляются осложнения со стороны мочевыделительной, сердечно-сосудистой, мышечно-суставной, нервной и кроветворной систем. В данной статье рассмотрено одно из редких осложнений, которое возникает на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа — тромбоцитопения с геморрагическим синдромом. Основная цель статьи — повысить клиническую настороженность и подчеркнуть актуальность проблемы редких осложнений на фоне иммунотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, редкие иммуноопосредованные нежелательные явления, тромбоцитопения на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

*Для корреспонденции: Авраменко Инна Владимировна, e-mail: inna_avramenko08@mail.ru.

Для цитирования: Орлова Р.В., Авраменко И.В. Сложности дифференциальной диагностики гематологической токсичности на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 1. С. 23–29, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-23-29>.

© Р.В. Орлова, И.В. Авраменко, 2024 г.

**DIFFICULTIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HEMATOLOGICAL TOXICITY
DURING THERAPY WITH IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS**^{1,2}Rashida V. Orlova, ²Inna V. Avramenko*¹St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia²City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia**Annotation**

Checkpoint inhibitors have radically changed the approach to oncology and have become the new standard of treatment for many solid tumors, significantly increasing the life expectancy of patients. With the advent of a new class of drugs, we are faced with a completely recognized toxicity profile. The spectrum affects other manifestations that affect almost every organ and system of the body. Most often the skin, the secretion of the internal gland, the gastrointestinal tract, lungs, and liver are affected. Complications from the urinary, cardiovascular, muscular-articular, nervous and hematopoietic systems occur less frequently. This article will discuss one of the rare complications that occurs during therapy with checkpoint inhibitors — thrombocytopenia with hemorrhagic syndrome. The main purpose of the article is to increase clinical alertness and highlight the relevance of the problem of rare complications during immunotherapy.

KEYWORDS: immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, rare immune-mediated adverse events, thrombocytopenia during therapy with checkpoint inhibitors

* For correspondence: Avramenko Inna Vladimirovna, e-mail: inna_avramenko08@mail.ru.

For citation: Orlova R.V., Avramenko I.V. Difficulties in differential diagnosis of hematological toxicity during therapy with immune checkpoint inhibitors // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 1. P. 23–29, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-23-29>.

ВВЕДЕНИЕ

За последние несколько лет настоящую революцию в лечении онкологических заболеваний произвело открытие нового класса препаратов — ингибиторов контрольных точек иммунного ответа.

С каждым годом показания к назначению данной группы препаратов растут в геометрической прогрессии. Противоопухолевое действие ингибиторов контрольных точек иммунного ответа основано на блокаде сигнальных путей CTLA-4 и PD-1/PD-L1 и усилении противоопухолевой активности лимфоцитов. Однако ингибирование иммунных контрольных точек может приводить к нарушению регуляции иммунного ответа и изменению активности иммунокомпетентных клеток в организме, что проявляется развитием аутоиммуноподобных реакций. Такие реакции называются иммуноопосредованными нежелательными явлениями (иоНЯ) [1–3, 12]. Любые органы и системы организма могут поражаться на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [4–10]. Спектр осложнений различается в зависимости от применения анти-CTLA-4-или анти-PD-1/PD-L1-моноклональных антител. Частота развития иммуноопосредованных нежелательных явлений выше при использовании ингибиторов CTLA-4, чем ингибиторов PD-/PD-L1, и значительно возрастает на фоне комбинированной терапии [11].

Наиболее частыми иоНЯ являются аутоиммунные поражения кожи (до 30%), ЖКТ (до 40%), различные эндокринопатии (до 9%), пневмониты (до 10%), печень, суставы [4–11].

Реже возникают осложнения со стороны мочевыделительной, сердечно-сосудистой, мышечно-суставной, нервной и кроветворной систем, органов зрения [1, 12].

Растущие показания к терапии ингибиторами контрольных точек и их широкое использование привели к описанию необычных (менее 1%), редких и очень редких иоНЯ, определяемых как те, которые возникают с частотой менее 0,1 и 0,01% соответственно [13–18]. Важно учитывать, что нередко они носят жизнеугрожающий характер [3].

В настоящее время клинические онкологи активно пользуются практическими рекоменда-

циями по профилактике и лечению иммуноопосредованных нежелательных явлений. К сожалению, в данных рекомендациях практически отсутствует информация о редких иоНЯ.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Данный вид токсичности на фоне терапии ИКТ — одно из наименее описанных нежелательных явлений иммунотерапии. Частота возникновения в большинстве исследований составляет менее 1% [20, 21].

Гематологические иоНЯ охватывают широкий спектр различных проявлений с большими трудностями в диагностике, часто обусловленными множественной причинностью, идиосинкразией и отсутствием специфических биомаркеров для точной диагностики. Таким образом, большинство ассоциаций заключаются как «вероятно» или «возможно», что крайне затрудняет установление определенной связи [22].

Гематологические иоНЯ, как правило, возникают на ранних этапах лечения, со средним началом в 40 дней (диапазон 3–405 дней), а уровень смертности колеблется от 12 до 34% [20, 23].

Проявления гематологических иоНЯ могут быть разнообразными: иммунная цитопения, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, нарушения свертываемости крови, саркоидозно-подобная реакция [22–24].

Наиболее часто встречается иммунная цитопения [22, 23].

Иммунная цитопения

Описаны различные типы цитопении, связанные с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, включая иммунную тромбоцитопению, аутоиммунную гемолитическую анемию, нейтропению и апластическую анемию, панцитопению [21].

Иммунная тромбоцитопения, безусловно, является наиболее частым гематологическим иоНЯ, за которым следуют гемолитическая и апластическая анемии [22]. Среднее время до развития иммунной тромбоцитопении составляет 70 дней (диапазон от 12 до 173 дней), при этом большинство случаев иоНЯ возникает в первые 12 недель после начала терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, а среднее количество тромбоцитов составляет $60 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон $<50–104 \times 10^9/\text{л}$)

и относительное снижение на 70% от исходного уровня (диапазон от 38 до 99%) [21].

Иммунная тромбоцитопения может быть жизнеугрожающим иоНЯ в связи с возможным развитием кровотечения.

Тяжесть кровотечения можно оценить с помощью шкалы, предложенной Хеллафом и соавт. для оценки пациента с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой [25].

Учитываются возраст, тип и локализация кровотечения по органам. Согласно шкале, пациенты с уровнем тромбоцитов $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$ и показателем кровоточивости ≤ 8 баллов нуждаются в назначении только стероидов. Если количество тромбоцитов составляет $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$, а показатель кровоточивости > 8 баллов, то назначают пероральные стероиды и внутривенный иммуноглобулин (внутривенно, 1–2 г/кг) [25].

Дифференциальная диагностика иммунной тромбоцитопении крайне затруднена, учитывая отсутствие специфических исследований, в отличие от других форм гематологической токсичности [24].

Клиническое наблюдение

Пациентка — женщина 1965 года рождения. В июне 2018 г. появилась слабость, сухой кашель, повышение температуры до 38°C , боли в костях. Самостоятельно выполнила компьютерную томографию органов грудной клетки (без контраста) — выявлено новообразование в корне правого легкого — $3,5 \times 4,0$ см. С целью получения гистологической верификации проведена ФБС, биопсия из устьев суженных бронхов. Гистологическое исследование — материал неинформативен. Для оценки распространенности процесса была дообследована. МРТ головного мозга — метастаз в правой височной доле (размеры очага $1,5 \times 1,0$ см). Остеосцинтиграфия — множественное поражение костей скелета.

С учетом отсутствия гистологической верификации опухолевого процесса проведены торакоскопия, биопсия. Материал повторной биопсии неинформативен. В дальнейшем больная уехала на обследование в Германию. В августе 2018 г. выполнено трансбронхиальная аспирационная биопсия под контролем эндобронхиального ультразвукового исследования. Гистологическое исследование: саркома из оболочек периферического нерва.

ПЭТ-КТ всего тела — объемное образование в нижней доле правого легкого $3,9 \times 4,3$ см. Частичный ателектаз правой нижней доли с обширным накоплением ФДГ. Множественные метастазы в печени, в позвоночнике и костях таза, левой бедренной кости.

В клинике Германии пациентке проведено 4 цикла 1-й линии ПХТ по схеме: доксорубин + оларатумаб + золедроновая кислота. В ноябре 2018 г. по данным контрольного обследования выявлено прогрессирование заболевания — рост очагов в легких, появление новых очагов в печени, лимфатических узлах средостения, головном мозге, костях. Усиление болевого синдрома в костях, нарастание слабости.

В дальнейшем пациентка вернулась в Россию. В декабре 2018 г. больная обратилась в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (ГКОД). Выполняется пересмотр гистологического материала из Германии (биопсия легкого) + иммуногистохимическое исследование: иммунофенотип и гистоструктура, скорее всего, соответствуют злокачественной опухоли из оболочек периферических нервов. Нельзя полностью исключить метастаз десмопластической беспигментной меланомы. При сборе анамнеза выяснилось, что в 2012 г. пациентке было выполнено иссечение образования кожи спины в стационаре общего профиля. Гистологическое исследование 2012 г. — пигментное образование кожи спины. Данный материал также был пересмотрен в ГКОД: беспигментная меланома, узловатая форма, отмечается изъязвление опухоли. Инвазия по Кларку IV, толщина по Бреслоу 5 мм. Митотическая активность — 6 митозов/ мм^2 . Выраженная лимфоидная инфильтрация. Молекулярно-генетическое исследование — мутации в гене BRAF V600E не обнаружено.

Учитывая распространенность процесса, имеющуюся гистологическую и ИГХ верификацию, отсутствие BRAF мутации, рекомендовано было проведение 1-й линии лечения — иммунотерапия ниволумабом 3 мг/кг — 1 раз в 14 дней, продолжить симптоматическую терапию бисфосфонатами, локальный контроль над головным мозгом. В декабре 2018 г. на головной мозг проведена стереотаксическая лучевая терапия на аппарате Gamma Knife. После проведения СТЛТ госпитализирована в отделение химиотерапии СПб ГБУЗ ГКОД.

При осмотре больная предъявляла жалобы на выраженную слабость, головокружение, сердцебиение, кашель, одышку при минимальной физической нагрузке, повышение температуры до 37°C ежедневно, боли в костях таза, поясничном отделе позвоночника. С целью коррекции болевого синдрома регулярно получала трамадола гидрохлорид 100 мг 2 раза в день, нимесулид 200 мг 2 раза в день. На фоне терапии обезболивание адекватное. Общее состояние —

ЕСОГ 2. Данные лабораторных обследований: гемоглобин 78 г/л (анемия 3 ст.), тромбоциты — 325×10^9 /л, АЛТ 83 ед./л (повышение АЛТ 1 ст.), повышение АСТ 2 ст. (110 ед./л), ЩФ 477 ед./л, ЛДГ — 497 ед./л, железо — 7,50 мкмоль/л, гипоальбуминемия (альбумин — 24,80 г/л), гипопроteinемия (общий белок — 47,15 г/л). Коагулограмма — норма.

Диагноз при поступлении.

Основной: беспигментная меланома кожи спины. Нерадикальное иссечение образования кожи спины 20.09.2012 — pT1bNxM0. Прогрессирование — июль 2018 г. Метастазы в легкие, печень, кости, головной мозг. ХТ 1-й линии (доксорубицин + оларатумаб). Рост метастазов в легких, печени, головном мозге, появление новых очагов в костях, лимфатических узлах средостения. 12.2018 г. — проведена стереотаксическая лучевая терапия Gamma Knife на очаги в головном мозге.

Осложнения основного заболевания: астения 2 т., кашель 1 ст., ДН 1 ст., правосторонний плеврит, гипоальбуминемия 1 ст., гипопроteinемия 1 ст., болевой синдром 2 ст., повышение уровня АЛТ 1 ст., АСТ 2 ст.

Сопутствующая патология: вторичный ХОБЛ средней степени тяжести. Хронический ларинготрахеит, вне обострения.

Проведена гемотрансфузия, препараты железа (гемоглобин — 127 г/л). Коррекция гипоальбуминемии, гипопроteinемии. В связи с появлением новых очагов в костях, а также усилением болевого синдрома проведена смена ингибиторов костной резорбции — введен деносумаб 120 мг подкожно. На фоне симптоматической терапии отмечалось значительное улучшение общего состояния (ЕСОГ 1).

Начато проведение иммунотерапии ниволумабом 3 мг/кг — 1 раз в 14 дней. Больная получила в данном режиме 4 цикла. Непосредственных осложнений лечения не было. На фоне терапии пациентка отмечала улучшение общего состояния — купирование одышки, слабости, уменьшение болевого синдрома. Отменен прием трамадола гидрохлорида, продолжена терапия нимесулидом 200 мг 2 раза в день.

В феврале 2019 г. было проведено 5-е введение ниволумаба. Перед началом лечения гемоглобин 151 г/л, тромбоциты 213×10^9 /л, ЕСОГ 1. Биохимические показатели: альбумин — 26,80 г/л, общий белок — 52,15 г/л, АЛТ — 65 ед./л, АСТ — 87 ед./л, ЩФ 512 ед./л, ЛДГ — 530 Е/л. Коагулограмма: ПТВ 13,2 сек, ПТВ по Квику — 75,2%, МНО 1,12 у.е.

Планировалась выписка пациентки из стационара. При осмотре пациентка предъявила жалобы на появление сыпи на коже живота, прожилок крови при высмаркивании. При осмотре на коже живота отмечались множественные петехии и экхимозы, высыпные элементы не пальпировались (рис. 1).



Рис. 1. Геморрагическая пурпура (петехии и экхимозы)

Fig. 1. Hemorrhagic purpura (petechiae and ecchymoses)

Известно, что существует множество причин для возникновения геморрагического васкулита, что крайне осложняет диагностический поиск. Основные причины: острые бактериальные и вирусные инфекции, в том числе гепатиты В и С, прием лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики), пищевая аллергия, онкологические заболевания.

Выполнено обследование. Клинический анализ крови: тромбоцитопения 3 ст. (47×10^9 /л), анемия 1 ст. (100 г/л). Биохимический анализ крови: умеренное повышение АЛТ — 100 ед./л (65), АСТ — 134 ед./л (87), ЩФ — 744 ед./л (512), ЛДГ — 642 ед./л (530). Коагулограмма — норма.

С учетом выявленных изменений перед клиницистами встал вопрос: чем обусловлена тромбоцитопения с геморрагическим синдромом, а также рост уровня АЛТ и АСТ? Прогрессирование заболевания? Вирусные инфекции (гепатиты В, С)? Аутоиммунный гепатит (АИГ)? Тромбоз? Иммунная тромбоцитопения?

С целью дифференциальной диагностики выполнена КТ ОГК, ОБП, ОМТ. Данных, свидетельствующих о прогрессировании заболевания, а также тромбозе, не было выявлено (рис. 2, 3).



Ноябрь 2018 года



Февраль 2019 года

Рис. 2. Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки**Fig. 2.** Spiral computed tomography of the chest organs

Ноябрь 2018 года



Февраль 2019 года

Рис. 3. Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости**Fig. 3.** Spiral computed tomography of the abdominal organs

Учитывая незначительное повышение уровня печеночных ферментов, а также исключение вирусной инфекции (HBsAg, HCV-отрицательные тесты), развитие тромбоцитопении как следствие вирусного и аутоиммунного гепатита было исключено.

Таким образом, в результате дообследования были исключены все причины развития тромбоцитопении за исключением аутоактивации иммунной системы.

Вероятнее всего, применение анти-PD-1 ингибитора (ниволумаба) привело к развитию иммунного поражения гематологической системы и как следствие — к развитию вторичной иммунной тромбоцитопении с геморрагическим синдромом.

Учитывая развитие геморрагического синдрома на фоне тромбоцитопении 3 ст., проведена гемотрансфузия 2 доз тромбоконцентрата. Уровень тромбоцитов после переливания — $52 \times 10^9/\text{л}$. В связи с сохраняющийся тромбоцитопенией 3 ст. решено было начать терапию глюкокортикостероидами (ГКС) — метилпреднизолон 1 мг/кг с целью коррекции иоНЯ. Контроль клинического анализа крови через 2 дня —

тромбоциты $78 \times 10^9/\text{л}$. Продолжена терапия ГКС — метилпреднизолон 1 мг/кг. Повторных проявлений геморрагического синдрома не отмечалось. Контроль уровня тромбоцитов через 10 дней — $126 \times 10^9/\text{л}$, через 18 дней — $260 \times 10^9/\text{л}$. Биохимические показатели: альбумин — 21,30 г/л, общий белок — 53 г/л, АЛТ — 71,6 ед./л, АСТ — 90,7 ед./л, ЛДГ — 652 ед./л. Коагулограмма — норма.

В последующем проведено ступенчатое снижение дозы метилпреднизолона до полной отмены. Перерыв в лечении составил 1 месяц. Уровень тромбоцитов при этом был в пределах нормы. Продолжена терапия ниволумабом в прежней дозе. Нежелательных явлений не было зарегистрировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При использовании ингибиторов контрольных точек иммунного ответа мы сталкиваемся с совершенно новым классом нежелательных явлений с различной частотой встречаемости.

В связи с тем, что доля пациентов, регулярно получающих иммунотерапию, растет в геометрической прогрессии, ранее упускаемые из виду редкие иммуноопосредованные нежелательные

явления становятся все более повторяющимися, поскольку возникают новые необычные проявления, которые потенциально связаны с терапией ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Особенностью редких иоНЯ является их молниеносное течение, что при запоздалой диагностике может приводить к декомпенсации пораженного органа и неблагоприятному исходу.

В случае возникновения нежелательного явления на фоне иммунотерапии необходимо

проводить дифференциальную диагностику между возможным прогрессированием заболевания, развитием иоНЯ, другими причинами, которые могли вызвать развитие НЯ.

Поиск предиктивных маркеров токсичности, тщательный мониторинг состояния жизненно важных систем организма позволит контролировать иоНЯ и продолжить иммунотерапию, эффективность которой у пациентов с солидными опухолями в настоящее время не вызывает сомнений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дегтярёва Е.А., Проценко С.А., Иевлева А., Имянитов Е.Н. Частота развития иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне анти-PD-1/PD-L1 терапии в реальной клинической практике // *Вопросы онкологии*. 2022. Т. 68, № 2. С. 188–199. [Degtyareva E.A., Protsenko S.A., Ievleva A., Imyanitov E.N. The incidence of immune-mediated adverse events during anti-PD-1/PD-L1 therapy in real clinical practice. *Oncology issues*, 2022, Vol. 68, No. 2, pp. 188–199 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-2-188-199>.
2. Zhu S., Zhang T., Zheng L., Liu H., Song W., Liu D., Li Z., Pan C. Combination Strategies to Maximize the Benefits of Cancer Immunotherapy // *J. Hematol. Oncol.* 2021. Vol. 14. P. 156.
3. Dougan M., Luoma A.M., Dougan S.K., Wucherpfennig K.W. Understanding and Treating the Inflammatory Adverse Events of Cancer Immunotherapy // *Cell*. 2021. Vol. 184. P. 1575–1588.
4. Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L., Daud A., Carlino M.S., McNeil C., Lotem M. et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 2521–2532.
5. Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R., Leighl N., Balmanoukian A.S., Eder J.P., Patnaik A., Aggarwal C., Gubens M., Horn L. et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 2018–2028.
6. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E., Chow L.Q., Vokes E.E., Felip E., Holgado E. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. P. 1627–1639.
7. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B., Gonzalez R., Robert C., Schadendorf D., Hassel J.C. et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. P. 711–723.
8. D'Angelo S.P., Russell J., Lebbé C., Chmielowski B., Gambichler T., Grob J.-J., Kiecker F., Rabinowits G., Terheyden P., Zwiener I. et al. Efficacy and Safety of First-Line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial // *JAMA Oncol.* 2018. Vol. 4. e180077.
9. Antonia S.J., Villegas A., Daniel D., Vicente D., Murakami S., Hui R., Yokoi T., Chiappori A., Lee K.H., de Wit M. et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 377. P. 1919–1929.
10. Mazieres J., Rittmeyer A., Gadgeel S., Hida T., Gandara D.R., Cortinovis D.L., Barlesi F., Yu W., Matheny C., Ballinger M. et al. Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials // *J. Thorac. Oncol.* 2021. Vol. 16. P. 140–150.
11. Жукова Н.В., Орлова Р.В., Малкова А.М. и др. Предиктивные маркеры развития иммуноопосредованных нежелательных явлений // *Вопросы онкологии*. 2022. No 1. С. 29–33. [Zhukova N.V., Orlova R.V., Malkova A.M. et al. Predictive markers for the development of immunemediated undesirable areas. *Oncology issues*, 2022, No. 1, pp. 29–33 (In Russ.)].
12. Schoenfeld S.R., Aronow M.E., Leaf R.K. et al. Diagnosis and Management of Rare Immune-Related Adverse Events // *Oncologist*. 2020. Vol. 25, No. 1. P. 6–14. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0083.
13. Tecentriq®. In The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), European Public Assessment Report (EPAR): Tecentriq®, EMA Official: Amsterdam, The Netherlands, 2021.
14. Bavencio®. In The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), European Public Assessment Report (EPAR): Bavencio®, EMA Official: Amsterdam, The Netherlands, 2021.
15. Opdivo®. In The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), European Public Assessment Report (EPAR): Opdivo®, EMA Official: Amsterdam, The Netherlands, 2022.

16. Imfinzi®. In The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), European Public Assessment Report (EPAR): Imfinzi®, EMA Official: Amsterdam, The Netherlands, 2022.
17. Keytruda®. In The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), European Public Assessment Report (EPAR): Keytruda®, EMA Official: Amsterdam, The Netherlands, 2022.
18. Yervoy®. In The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), European Public Assessment Report (EPAR): Yervoy®, EMA Official: Amsterdam, The Netherlands, 2022.
19. Проценко С.А., Баллюзек М.Ф., Васильев Д.А., Жукова Н.В., Новик А.В., Носов Д.А. и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2 // *Злокачественные опухоли*. 2023. Т. 13, № 3s2. С. 210–249. [Protsenko S.A., Ballyuzek M.F., Vasilyev D.A., Zhukova N.V., Novik A.V., Nosov D.A. et al. Practical recommendations for the management of immune-mediated adverse events. Practical recommendations RUSSCO, part 2. *Malignant tumors*, 2023, Vol. 13, No. 3s2, pp. 210–249 (In Russ.)].
20. Delanoy N., Michot J.-M., Comont T., Kramkimel N., Lazarovici J., Dupont R., Champiat S., Chahine C., Robert C., Herbaux C. et al. Haematological Immune-Related Adverse Events Induced by Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Immunotherapy: A Descriptive Observational Study // *Lancet Haematol*. 2019. Vol. 6. P. e48–e57.
21. Shiuan E., Beckermann K.E., Ozgun A., Kelly C., McKean M., McQuade J., Thompson M.A., Puzanov I., Greer J.P., Rapisuwon S. et al. Thrombocytopenia in Patients with Melanoma Receiving Immune Checkpoint Inhibitor Therapy // *J. Immunother. Cancer*. 2017. Vol. 5. P. 8.
22. Omar N.E., El-Fass K.A., Abushouk A.I., Elbaghdady N., Barakat A.E.M., Noreldin A.E., Johar D., Yassin M., Hamad A., Elazzazy S. et al. Diagnosis and Management of Hematological Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review // *Front. Immunol*. 2020. Vol. 11. P. 1354.
23. Davis E.J., Salem J.-E., Young A., Green J.R., Ferrell P.B., Ancell K.K., Lebrun-Vignes B., Moslehi J.J., Johnson D.B. Hematologic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors // *Oncologist*. 2019. Vol. 24. P. 584–588.
24. Albarrán-Artahona V., Laguna J.-C., Gorriá T., Torres-Jiménez J., Pascal M., Mezquita L. Immune-Related Uncommon Adverse Events in Patients with Cancer Treated with Immunotherapy // *Diagnostics*. 2022. Vol. 12. P. 2091. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092091>.
25. Khellaf M., Michel M., Schaeffer A., Bierling P., Godeau B. Assessment of a Therapeutic Strategy for Adults with Severe Autoimmune Thrombocytopenic Purpura Based on a Bleeding Score Rather than Platelet Count // *Haematologica*. 2005. Vol. 90. P. 829–832.

Сведения об авторах:

Орлова Рашида Вахидовна — 3.1.6, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199106, Санкт-Петербург, 21-линия В.О., д. 8а; главный специалист по клинической онкологии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: orlova_rashida@mail.ru; SPIN 3480–2098; Author ID 401170; ORCID 0000–0003–4447–9458;

Авраменко Инна Владимировна — заведующий клинко-аналитическим отделом, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 12 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: inna_avramenko08@mail.ru; ORCID 0000–0003–2003–7938.

Information about the authors:

Orlova Rashida Vakhidovna — Doctor of Medical Sciences, Prof., Head. Department of Oncology, St. Petersburg State University; Ch. clinical oncology specialist, City Clinical Oncology Centre; e-mail: orlova_rashida@mail.ru; ORCID 0000–0003–4447–9458; SPIN 3480–2098; Author ID 401170;

Avramenko Inna Vladimirovna — Head of Clinical and Analytical Department, medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 12; ORCID 0000–0003–2003–7938.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contributions. All authors met the ICMJE authorship criteria.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию/Received to the editor: 26.02.2024 г.