

Ниволумаб-индуцированная саркоидная реакция или саркоидоз?

Г.Б. Абдуллаева¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-8756-4241>, abullaeva_g_b@staff.sechenov.ru

М.В. Кожевникова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4778-7755>, kozhevnikova_m_v@staff.sechenov.ru

Г.Е. Баймаканова², <https://orcid.org/0000-0001-8198-9313>, gulsara.bai@mail.ru

Е.В. Фоминых¹, <https://orcid.org/0000-0003-0288-7656>, fominykh_e_v@staff.sechenov.ru

Ю.Н. Беленков¹, <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>, belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Резюме

Саркоидные реакции (СР), ассоциированные с применением иммунотерапии, относятся к редким нежелательным явлениям. Первый случай СР, связанный с использованием ингибиторов контрольных точек, был описан в 2008 г. у пациентки с меланомой, получавшей терапию ипилимумабом. Наиболее часто в процесс вовлекается желудочно-кишечный тракт, реже – лимфатические узлы средостения и легкие, крайне редко – щитовидная железа и кожа. Подобные изменения представляют значительные диагностические трудности, т. к. без морфологической верификации невозможно дифференцировать СР от прогрессии онкологического заболевания. Более того, СР может развиваться параллельно с прогрессированием основной патологии, что еще больше осложняет диагностику. В представленном клиническом случае у пациента с прогрессирующей меланомой через 10 мес. после начала иммунотерапии развились лимфаденопатия средостения и поражение легких с выраженной респираторной симптоматикой. Для верификации диагноза выполнены трансбронхиальная биопсия лимфатического узла и криобиопсия легочной ткани. Гистологическое исследование выявило эпителиоидноклеточные гранулемы, что подтвердило диагноз СР и позволило начать патогенетическую терапию метилпредназолоном. Однако в нашем случае наблюдались два рецидива саркоидоза – через 6 мес. и через год после прекращения иммунной терапии на фоне отмены стероидного лечения, что может свидетельствовать об исходной индукции саркоидоза иммунной терапией с дальнейшей хронизацией процесса. Таким образом, с учетом возрастающей роли иммунотерапии в онкологии знание о потенциальном развитии разнообразных иммунопатологических реакций имеет важное значение для определения стратегии лечения. Представленный клинический случай подчеркивает важность информирования клиницистов о возможности развития подобных осложнений на фоне иммунотерапии.

Ключевые слова: саркоидоз, ингибиторы контрольных точек, ипилимумаб, ниволумаб, меланома, саркоидоподобные реакции

Для цитирования: Абдуллаева ГБ, Кожевникова МВ, Баймаканова ГЕ, Фоминых ЕВ, Беленков ЮН. Ниволумаб-индуцированная саркоидная реакция или саркоидоз? *Медицинский совет*. 2025;19(20):179–186. <https://doi.org/10.21518/ms2025-499>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nivolumab-induced sarcoid-like reaction or sarcoidosis?

Gulnora B. Abdullaeva¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-8756-4241>, abullaeva_g_b@staff.sechenov.ru

Maria V. Kozhevnikova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4778-7755>, kozhevnikova_m_v@staff.sechenov.ru

Gulsara E. Baimakanova², <https://orcid.org/0000-0001-8198-9313>, gulsara.bai@mail.ru

Ekaterina V. Fominykh¹, <https://orcid.org/0000-0003-0288-7656>, fominykh_e_v@staff.sechenov.ru

Yuri N. Belenkov¹, <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>, belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

Abstract

Sarcoid-like reactions associated with the immunotherapy are rare adverse events. The first case of a sarcoid-like reaction related to the use of checkpoint inhibitors was described in 2008 in a patient with melanoma receiving ipilimumab therapy. The gastrointestinal tract is most frequently affected, with less frequent involvement of mediastinal lymph nodes and the lungs, and very rarely the thyroid gland. These changes present significant diagnostic challenges, as it is impossible to differentiate a sarcoid reaction from the progression of the underlying oncological disease without morphological verification. Moreover, a sarcoid reaction can develop in parallel with the progression of the primary disease, further complicating the diagnosis. In the presented case, a patient with progressive melanoma developed mediastinal lymphadenopathy and lung involvement with severe respiratory symptoms 10 months after initiating immunotherapy. To confirm the diagnosis, transbronchial lymph node biopsy and cryobiopsy of lung tissue were performed. Histological examination revealed epithelioid cell granulomas, confirming the diagnosis of a sarcoid-like reaction and enabling the initiation of pathogenetic therapy with methylprednisolone. However,

in our case, there were two relapses of sarcoidosis 6 months and a year after discontinuation of immune therapy against the background of discontinuation of steroid treatment, which may indicate the initial induction of sarcoidosis by immune therapy with further chronization of the process. Thus, given the increasing role of immunotherapy in oncology, knowledge about the potential development of various immunopathological reactions is important for determining treatment strategies. This clinical case highlights the importance of raising awareness among clinicians about the possibility of such complications during immunotherapy.

Keywords: sarcoidosis, immune checkpoint inhibitors, ipilimumab, nivolumab, melanoma, sarcoid-like reactions

For citation: Abdullaeva GB, Kozhevnikova MV, Baimakanova GE, Fominykh EV, Belenkov YuN. Nivolumab-induced sarcoid-like reaction or sarcoidosis? *Meditinskij Sovet*. 2025;19(20):179–186. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-499>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Саркоидная реакция (СР) – термин, используемый для описания локализованного грануломатозного воспаления, обнаруживаемого в различных органах и тканях в ответ на экзогенные факторы различного происхождения, при применении интерферонов, а также перифокально (при злокачественных опухолях, паразитарных инвазиях) [1].

Появление иммунотерапии стало революционным шагом в лечении онкологических заболеваний, обеспечивая более высокий профиль безопасности и эффективность по сравнению со стандартными химиотерапевтическими схемами. Тем не менее она может вызывать так называемые иммунозависимые побочные эффекты, которые особенно выражены у пациентов, получающих комбинированную терапию ипилимумабом и ниволумабом.

Первый случай СР, ассоциированной с применением ингибиторов контрольных точек, был зарегистрирован в 2008 г. у пациентки со злокачественной меланомой, получавшей терапию ипилимумабом [2]. Чаще всего поражаются желудочно-кишечный тракт, печень, железы внутренней секреции и кожа. СР является редким и в то же время значимым состоянием, которое может существенно затруднить диагностику и лечение пациентов, т. к. способно имитировать признаки прогрессирования заболевания, что представляет собой существенную диагностическую проблему.

В данном сообщении мы представляем случай СР, возникшей на фоне лечения ингибитором программируемой смерти-1 (PDL-1) ниволумабом в сочетании с цитотоксическим Т-лимфоцитарным антигеном-4 (CTLA-4) ипилимумабом у пациента с прогрессированием злокачественной меланомы. Это обстоятельство значительно осложняет интерпретацию клинического состояния пациента и дифференциацию между прогрессией заболевания и СР как потенциальным побочным эффектом иммунотерапии.

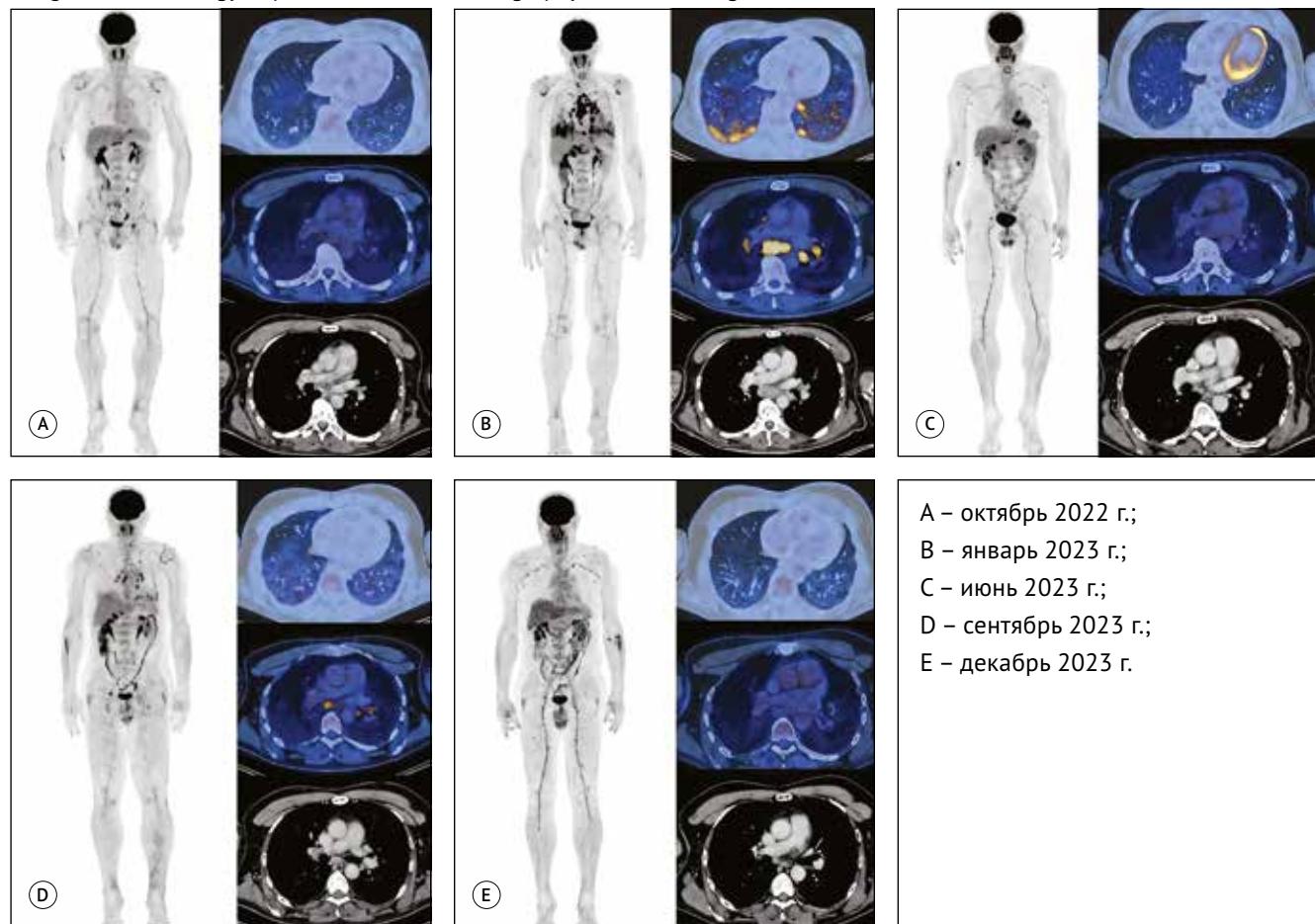
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Ш., 1970 г. р., обратился к пульмонологу в феврале 2023 г. с жалобами на одышку при ходьбе, малопродуктивный кашель, артрит в крупных суставах, быструю утомляемость и общую слабость, миалгии, снижение массы тела. Из анамнеза известно, что в 2016 г. у пациента была диагностирована меланома поясничной области (T4bN0M0 IIc); проведено хирургическое

иссечение. В течение 2 лет пациент получал терапию интерфероном. Регулярные онкологические осмотры проводились следующим образом: в первый год после операции – каждые 3 мес., затем – каждые 6 мес. В конце 2021 г. был зафиксирован рецидив заболевания с поражением паховых, подвздошных лимфоузлов и мягких тканей левой подвздошной области. Выполнена подвздошно-пахово-бедренная лимфаденэктомия по Дюкену, после которой в феврале 2022 г. была инициирована иммунотерапия ипилимумабом и ниволумабом. С апреля 2022 г. была продолжена монотерапия ниволумабом с периодичностью один раз в две недели (последнее введение было 21 января 2023 г.). При контрольном обследовании в октябре 2022 г. по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) признаков прогрессирования процесса не выявлено (рис. 1A).

В конце декабря 2022 г. у пациента появились гриппоподобные симптомы и малопродуктивный кашель; ПЦР-тест на SARS-CoV-2 оказался отрицательным. Состояние было интерпретировано как острое респираторное вирусное заболевание. После симптоматической терапии температура нормализовалась, однако респираторные симптомы усугубились, появилась одышка при ходьбе, отмечались быстрая утомляемость, артрит в крупных суставах, миалгии и плотная пастозность голеней, а также снижение массы тела на 4 кг. 28 января 2023 г. выполнена ПЭТ-КТ, при которой выявлена лимфаденопатия средостения до 23 мм с гиперфиксацией радиофармпрепарата (РФП) (SUVmax 11,41), а также наличие зон «матового стекла» с повышенным накоплением РФП (рис. 1B). Также отмечена внутрибрюшная лимфаденопатия до 17 мм с повышенной метаболической активностью (SUVmax 13,99). В левой паховой области сохранилась зона уплотнения мягких тканей с отеком клетчатки, интерпретируемая как постоперационные изменения. Наружные подвздошные лимфоузлы с обеих сторон и паховые лимфоузлы справа имели низкую метаболическую активность (SUVmax 1,23–1,48). Также отмечалось избирательное появление повышенного метаболизма в суставах. 9 февраля 2023 г. пациент был госпитализирован в пульмонологическое отделение Университетской клинической больницы №1. Из анамнеза известно, что пациент никогда не курит и не имел профессиональных вредностей. Отмечалась отягощенная наследственность по онкологическим заболеваниям: у матери – базально-клеточный рак кожи, у отца – рак желудка.

● Рисунок 1. Хронология позитронно-эмиссионной томографии: обзорные снимки и аксиальные срезы
 ● Figure 1. Chronology of positron emission tomography: overview images and axial sections



А – октябрь 2022 г.;
 В – январь 2023 г.;
 С – июнь 2023 г.;
 Д – сентябрь 2023 г.;
 Е – декабрь 2023 г.

При физикальном осмотре: нормостенического телосложения (индекс массы тела – 21 кг/м²). Кожные покровы и видимые слизистые бледной окраски, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненные при пальпации. Отмечалась плотная пастозность голеней, болезненная при пальпации. Варикозное расширение вен левой нижней конечности. Костно-мышечная система без видимой патологии. Грудная клетка нормостеническая, симметрично участвовавшая в акте дыхания. Перкуторный звук – легочный. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. SpO₂ – 96% на атмосферном воздухе в покое. Аусcultативно: над легкими дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. Тоны сердца ритмичные, звучные, шумы не выявлены. Частота сердечных сокращений составляла 92 удара в минуту, артериальное давление – 120/70 мм рт. ст. Живот обычной конфигурации, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень определялась у края реберной дуги, край ровный. Селезенка не пальпировалась. Дизурических явлений не было. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Лабораторные исследования показали признаки воспалительного синдрома, умеренную гипохромную анемию, ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилию и повышение активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), при этом уровень иммуноглобулинов остался в пределах нормы (таблица). При компьютерной

томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) в обоих легких, преимущественно субплеврально, более выраженно в базальных отделах, определялось утолщение внутридолькового и междолькового интерстиция, а также множественные мелкие плотные очаги (до 2 мм). В базальных отделах участки повышения плотности по типу «матового стекла». Стенки бронхов утолщены. Увеличение всех групп лимфоузлов средостения от 15 до 20 мм. Жидкости в плевральных полостях не было (рис. 2А). При комплексном исследовании функции внешнего дыхания отмечались легкие рестриктивные нарушения: общая емкость легких – 76% от должного, снижение жизненной емкости легких – 68% от должного, форсированная жизненная емкость легких – 76% от должного. Бронхиальное сопротивление не нарушено. Снижение диффузионной способности легких легкой степени (DLco cor = 65%, DLco/VA = 76%). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости не выявило признаков лимфаденопатии и гепатосplenомегалии. При проведении 6-минутного шагового теста пациент прошел 366 м, десатурации не отмечено (97%). Одышка по шкале mMRC составляла 2 балла, по шкале Borg в начале теста – 2 балла, в конце – 3 балла. Таким образом, по результатам обследования было высказано предположение о ниволумаб-индуцированном саркоидоподобном поражении легких, лимфоузлов средостения и брюшной полости, однако наличие злокачественной меланомы

в анамнезе требовало исключения метастатического поражения. С целью морфологической верификации диагноза были выполнены криобиопсия легочной ткани и пункционная трансбронхиальная биопсия лимфоузла средостения на базе Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова. Гистологическое исследование образцов легочной ткани продемонстрировало наличие конгломератов эпителиоидноклеточных гранулем с небольшим числом гигантских многоядерных клеток и фокусами грануляционной ткани по периферии. В отдельных гранулемах отмечались очаги фибринOIDного некроза в центральной части. Во фрагментах лимфоидной ткани определялись эпителиоидноклеточные гранулемы с единичными гигантскими многоядерными клетками. Таким образом, метастатическое поражение было исключено. Гистологическая картина соответствовала саркоидному поражению. Был сформулирован диагноз: лекарственное поражение легких – ниволумаб-индуцированная СР с поражением легких, лимфоузлов средостения и брюшной полости, морфологически подтвержденная. Вентиляционные нарушения по рестриктивному типу легкой степени. Меланома кожи поясничной области слева T4bN0M1, стадия IIc; широкое иссечение кожи, иммунотерапия в 2016–2017 гг. Прогрессирование: метастазы в паховые, подвздошные лимфоузлы слева. Хирургическое лечение: подвздошно-пахово-бедренная лимфаденэктомия в 2021 г. Иммунотерапия: комбинированная терапия ипилимумабом и ниволумабом с февраля по апрель 2022 г., с апреля 2022 г. – монотерапия ниволумабом. В марте 2023 г. была инициирована глюкокортикоидная терапия метилпреднизолоном по схеме: 32 мг в сутки с последующим постепенным снижением дозы до 16 мг. На фоне терапии отмечалось улучшение состояния: регресс кашля и одышки, исчезновение артритов и пастозности голеней, а также повышение толерантности к физическим нагрузкам. Контрольная ПЭТ-КТ в июне 2023 г. (рис. 1С) не выявила очагов патологического гиперметаболизма в грудной и брюшной полостях, нормализовались размеры лимфоузлов средостения (9 мм, SUVmax 2,51) и брюшной полости (12 мм, SUVmax 2,2). Уменьшились зоны «матового стекла» в легких. В левой паховой области сохранялся участок уплотнения послеоперационного характера, однако уровень РФП снизился (SUVmax 2,57). Наблюдалось уменьшение размеров наружных паховых лимфоузлов с умеренно повышенным накоплением (SUVmax 1,06–1,22). В контрольных анализах крови патологических отклонений не выявлено (таблица). Рекомендовано дальнейшее снижение дозы метилпреднизолона до полной отмены в течение 2 мес. Однако в сентябре 2023 г., спустя 3 нед. после прекращения приема метилпреднизолона, пациент сообщил о появлении артритов, отечности голеностопных суставов, общей слабости, сухого кашля и умеренной одышки. ПЭТ-КТ выявила отрицательную динамику: множественные лимфатические узлы в средостении до 14 мм с повышенным метаболизмом (SUVmax 5,02), тяжистые уплотнения с диффузно-очаговым накоплением РФП (SUVmax 4,13), а также единичные гиперметаболические лимфатические узлы в воротах печени (до 14 мм) и паховых областях (рис. 1D). Также были

отмечены лабораторные маркеры саркоидного воспаления, включая гиперкальциурию и повышение активности АПФ (таблица). В связи с этим было принято решение о возобновлении стероидной терапии в малых дозах (метилпреднизолон 8 мг). При контрольной ПЭТ-КТ от 23 декабря 2023 г. данных, свидетельствующих о наличии очагов патологической метаболической активности, характерной для 18F-FDG-позитивного неопластического процесса, не выявлено: уменьшились размеры и уровень метаболической активности внутригрудных, внутрибрюшных лимфоузлов, отмечен регресс патологических изменений в легких, уменьшение размеров наружных подвздошных лимфоузлов (рис. 1E). Самочувствие пациента оставалось удовлетворительным. Согласно данным ПЭТ-КТ от апреля 2024 г., признаков прогрессирования основного заболевания не было. Изменений в паренхиме легких не фиксировалось, размеры лимфоузлов средостения оставались в пределах нормы. Рекомендовано постепенное снижение дозы метилпреднизолона до полной отмены в течение 2 мес. Однако в конце мая 2024 г., спустя 2 нед. после отмены препарата, пациент отметил появление отеков голеней, больше слева. По данным ультразвуковой допплерографии вен нижних конечностей проходимость глубоких и поверхностных вен не была нарушена, отмечалось варикозное расширение вен левой нижней конечности. Рекомендован прием венотоников и ношение компрессионного трикотажа. Однако плотные отеки сохранялись, появились артриты в крупных суставах, общая слабость, ночная потливость, одышка при подъеме на 2-й этаж, сухой кашель. В июне 2024 г. пациент госпитализирован в отделение пульмонологии. При обследовании лабораторно отмечается ускорение СОЭ, умеренное повышение уровня АПФ и С-реактивного белка (СРБ) (таблица). По данным КТ ОГК в обоих легких отмечалось утолщение внутридолькового и междолькового интерстиция в верхушках и базальных отделах; количественное увеличение лимфоузлов средостения размером 9–11 мм, правый трахеобронхиальный – 23 × 10 мм с жировым центром (рис. 2B). Состояние расценивалось как рецидив саркоидоза. Была возобновлена глюкокортикоидная терапия метилпреднизолоном 8 мг. На фоне терапии отмечался регресс указанной симптоматики и нормализация лабораторных показателей в течение 3 нед. Было рекомендовано продолжить прием стероидной терапии на протяжении 6 мес. с последующим снижением дозы до 4 мг.

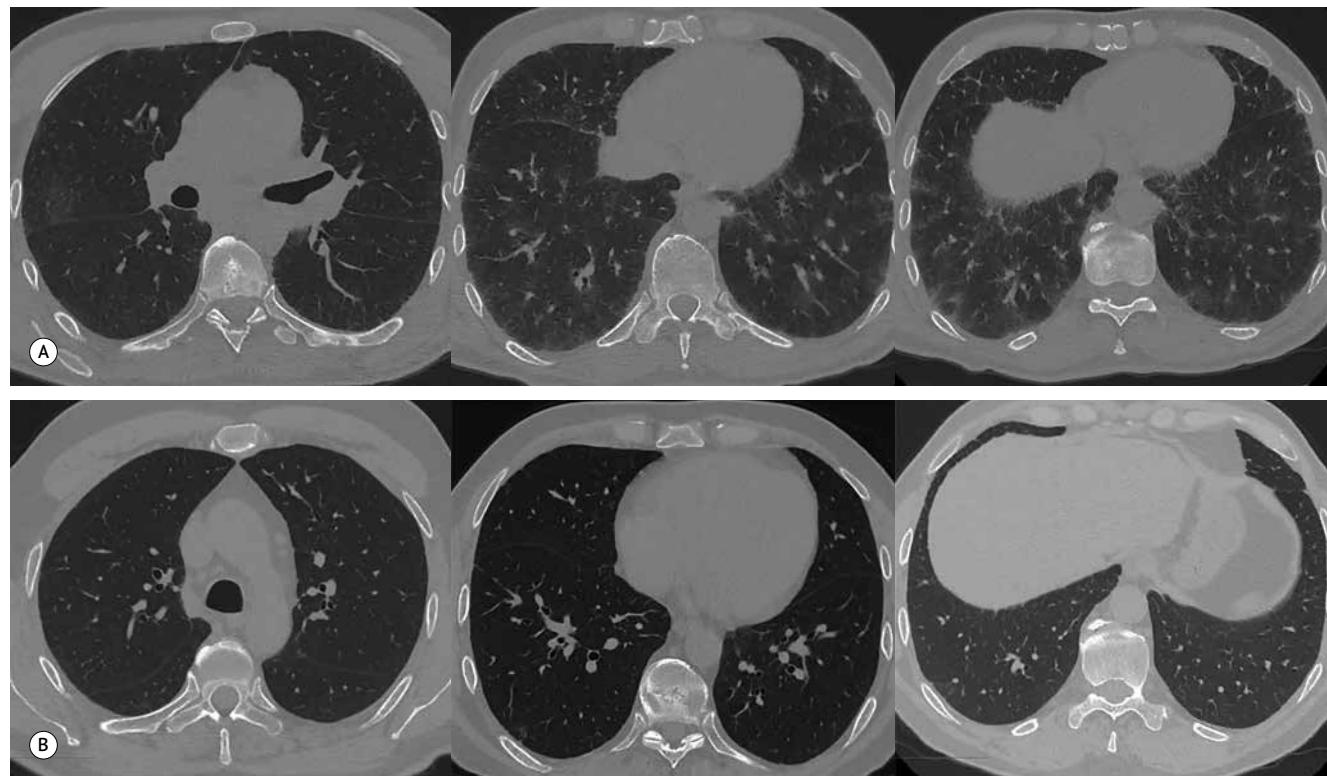
Таким образом, учитывая длительное течение заболевания и рецидивирующий характер его клинических проявлений после отмены иммунотерапии, можно заключить, что процесс соответствует хронической форме саркоидоза, что потребовало пересмотра исходного диагноза. Окончательный диагноз был сформулирован следующим образом: ниволумаб-индуцированный саркоидоз легких, медиастинальных и внутрибрюшных лимфатических узлов, морфологически подтвержденный, с системными проявлениями, хронического течения. Для контроля заболевания было принято решение о продолжении поддерживающей терапии метилпреднизолоном в дозе 4 мг. На фоне проводимого лечения состояние пациента

- Таблица. Динамика лабораторных показателей за весь период наблюдения
- Table. Dynamics of laboratory parameters over the entire observation period

Показатели	02.2023	04.2023	06.2023	09.2023	11.2023	03.2024	06.2024	09.2024
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,0	16,6	10,8	5,51		7,6	5,6	6,2
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л (1,5–7)	4,35	10,8	5,9	2,4	4,9	3,5	2,4	3,1
Лимфоциты, 10 ⁹ /л (1–3,7)	3,08	4,2	4,0	2,3	4,3	3,3	2,3	3,8
Эозинофилы, 10 ⁹ /л (0–4)	0,87	0	0	0,28	0,16	0,21	0,21	0,28
Гемоглобин, г/л (132–180)	115	135	147	134	148	147	137	141
Тромбоциты, 10 ⁹ /л (150–450)	380	402	279	333	254	260	295	300
СОЭ, мм/ч (2–20)	40	3	13	25	5	18	28	8
Фибриноген, г/л (1,8–4,0)	5,2	3,75	2,8	4,6	3,7	3,1	3,5	3,2
СРБ, мг/л (0–5)	47	6	1,7	7,6	1,2	2,3	13,2	4,0
Общий белок, г/л (66–83)	64	78	70	64	72	67	68	70
Ca ²⁺ сыворотки крови, ммоль/л (2,15–2,55)	2,23	2,41	2,44	2,39	2,46	2,12	2,31	2,43
Экскреция Ca ²⁺ в суточной моче (2,5–7,5)	9,4	6,3	-	7,9	-	-	7,2	5,6
АПФ сыворотки крови, Ед (20–70)	130	55	24	125	51	35	78	20
Мочевая кислота, мкмоль/л (208–428)	431	301	285	440	299	338	407	207
Лактатдегидрогеназа, Ед/л (<248)	201	189	173	230	202	196	194	181
IgA сыворотки крови, г/л (0,7–4,0)	1,96	-	2,3	-	2,1		2,0	
IgM сыворотки крови, г/л (0,4–2,3)	0,8	-	1,2	-	1,1		0,84	
IgG сыворотки крови, г/л (7–16)	14,7	-	13,9	-	12,9		11,0	

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; Ca²⁺ – кальций; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; IgA – иммуноглобулин A; IgM – иммуноглобулин M; IgG – иммуноглобулин G.

- Рисунок 2. Компьютерная томография органов грудной клетки: аксиальные срезы
- Figure 2. Computed tomography of the chest organs: axial sections



А – февраль 2023 г.; В – июнь 2024 г.

оставалось стабильным, а последующие исследования ПЭТ-КТ от 2 сентября и 23 декабря 2024 г. не выявили признаков прогрессирования патологического процесса. Данный случай подчеркивает важность длительного мониторинга, индивидуального подхода к лечению и своевременной корректировки терапевтической стратегии у пациентов с саркоидозом, ассоциированным с применением иммунотерапии, для достижения стойкой клинической ремиссии.

ОБСУЖДЕНИЕ

СР, индуцированная медикаментозной терапией, представляет собой мультисистемную гранулематозную реакцию, развивающуюся после или во время применения лекарственных средств. Симптомы и признаки данного состояния улучшаются или исчезают в течение нескольких недель или месяцев после отмены препарата. Список лекарственных препаратов, способных вызывать саркоидоз, значительно расширился за последние десятилетия. Наиболее распространенные препараты, вызывающие гранулематозные реакции, включают антиретровирусные средства, интерфероны, антагонисты фактора некроза опухоли (ФНО- α) и ингибиторы иммунных контрольных точек. В обзоре F. Cohen Aubart et al. были исследованы случаи лекарственно-индуцированного саркоидоза, собранные из базы данных фармаконадзора (VigiBase) Всемирной организации здравоохранения. В окончательный анализ вошло 110 отчетов о 2 425 нежелательных реакциях на лекарства. Наиболее часто регистрируемыми препаратами, приводившими к нежелательным реакциям в виде СР, были антагонисты ФНО- α , препараты интерферонов и пегилированных интерферонов, а также ингибиторы иммунных контрольных точек. Менее часто саркоидоз вызывали такие биологические препараты, как ритуксимаб, омализумаб, устекинумаб и секукинумаб, а также ингибиторы BRAF (дабрафениб и vemурафениб) и MEK (траметиниб и кобиметиниб). Дополнительно сообщалось о случаях лекарственно-индуцированного саркоидоза на фоне применения ЛАГ-специфических препаратов, таких как амбризентан, бозентан, трепростинил, макитентан. В результате был составлен список из 55 потенциальных индукторов саркоидоза [3].

Патогенез СР, вызванных лекарственными препаратами, в значительной степени остается неизвестным: неясно, действует ли препарат как триггер у пациентов с генетической предрасположенностью или вызывает гранулематозную реакцию, отличную от саркоидоза. Клинические проявления СР, вызванных лекарственными препаратами, обычно схожи с традиционными проявлениями саркоидоза, включая лимфаденопатию, поражения кожи,uveит, гиперкальциемию и повышенный уровень АПФ. Отличительной чертой СР, вызванных лекарственными препаратами, является их разрешение после прекращения приема препарата, с возможностью рецидива при повторном применении.

Меланома имеет более высокую частоту СР по сравнению с другими злокачественными новообразованиями.

Z. Apalla et al. [4] сообщили, что 81,3% СР были зарегистрированы у пациентов с меланомой. Это может быть связано с высокими уровнями циркулирующих Т-хелперов 17-го типа (Th17) и интерлейкина-17 (IL-17) у пациентов с меланомой до начала иммунотерапии, что, в свою очередь, может увеличить риск развития лекарственно-индуцированного саркоидоза [5, 6]. Предполагаемая патогенетическая основа лекарственно-ассоциированной СР, по-видимому, аналогична классическому саркоидозу. Системное воспаление, возникающее вследствие высвобождения провоспалительных цитокинов, таких как интерферон- γ (IFN- γ), IL-2, IL-12, IL-18 и ФНО- α , может привести к активации и агрегации макрофагов и образованию гранулем. В процессе формирования гранулем макрофаги дополнительно рекрутируют клетки Th17, что приводит к секреции IL-17, который способствует созреванию образующихся гранулем [7, 8]. Цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген (CTLA-4) и белок программируемой клеточной смерти (PD-1) играют ключевую роль в регуляции адаптивного иммунного ответа на опухолевые антигены. Регуляторные эффекты CTLA-4 в основном подавляют активацию CD4 $^{+}$ Т-хелперов, одновременно стимулируя при этом регуляторные Т-клетки (Treg) [9, 10], что ведет к противоопухолевому иммуносупрессивному эффекту. Таким образом, стратегии, направленные на блокирование CTLA-4, становятся многообещающими подходами к усилению противоопухолевого иммунитета. Лекарственные препараты, подобные ипилимумабу, который действует через блокаду CTLA-4, способствуют активации клеток Th17 и секреции IL-17 и провоспалительных цитокинов IL-6 и ФНО- α [11]. Путь PD1/PD-L1 аналогичным образом участвует в регуляции баланса между регуляторными клетками и клетками Th17, и его ингибирование приводит к гиперактивности клеток Th17 и гиперсекреции IL-17 [12].

В настоящее время отсутствуют точные эпидемиологические данные о распространенности СР у данной категории пациентов. Наблюдаемая распространенность СР является весьма разнообразной. В исследовании, проведенном S.H. Tirumani et al., освещены иммунологические проявления при визуализации у пациентов с распространенной меланомой, которые получали терапию ипилимумабом. В исследование было включено 147 пациентов, которым было выполнено первичное и как минимум одно последующее исследование КТ грудной клетки, брюшной полости или таза, а также ПЭТ-КТ в процессе лечения. У 46 из 147 пациентов (31%) были зарегистрированы нежелательные реакции, выявленные по результатам рентгенологического исследования. В 76% случаев (35 из 46) интервал между началом терапии и появлением нежелательных явлений составил менее 3 мес. Наиболее часто наблюдался колит (19%), за которым следовали саркоидоподобная лимфаденопатия (5%) и пневмонит (5%). Гепатит (2%), тиреоидит (1,7%) и панкреатит (0,7%) имели меньшую частоту. У 89% пациентов, прошедших последующее обследование в среднем через 2,3 мес. после выявления нежелательных эффектов, отмечалось разрешение нежелательных явлений [13].

Группой ученых из академического онкологического центра Gustave Rousy во Франции в период с апреля 2016 г. по июнь 2020 г. было обследовано 434 пациента с иммунологическими побочными эффектами в рамках исследования ImmunoTOX. В данной когорте у 28 (6%) пациентов были выявлены СР, в то время как у оставшихся 406 наблюдалась другие иммунологические реакции. Из пациентов с СР у 46,4% состояние протекало бессимптомно (только рентгенологические изменения); в остальных случаях наиболее частыми симптомами оказались одышка (28,6%) и кашель (17,8%). КТ показала внутригрудную лимфаденопатию у 92,9% пациентов, а у 14 (50%) обнаружено поражение легочной паренхимы. По сравнению с контрольной группой у пациентов с саркоидозом чаще выявляли меланому (75% против 21,9%) и чаще применяли комбинированную терапию CTLA-4 + PD-1 (46,4% против 12,6% пациентов). В группе с саркоидозом наблюдалась более высокая общая выживаемость [14].

В исследовании, проведенном I. Eljilany et al., изучалась частота СР у пациентов с высоким риском меланомы, получавших адьювантную терапию в виде блокаторов CTLA-4 (ипилимумаба) или PD-1 (пембролизумаба и ниволумаба), в рамках двух рандомизированных клинических испытаний: ECOG-ACRIN E1609 и SWOG S1404. В ходе исследования было выявлено 11 случаев (0,38%) СР среди 2 878 пациентов, получавших иммунотерапию или высокие дозы интерферона α -2b. Лечение ингибиторами иммунных контрольных точек было связано с гранулематозным поражением различных органов, преимущественно легких, лимфатических узлов средостения, кожи, подкожной клетчатки и глаз [15].

Таким образом, следует подчеркнуть, что с учетом возрастающей роли иммунотерапии в онкологии знание о потенциальном развитии разнообразных иммунопатологических реакций имеет важное значение для определения стратегии лечения. Эти изменения могут быть как клинически значимыми, так и бессимптомными, выявляемыми лишь с помощью методов визуализации (КТ и ПЭТ-КТ). Поскольку у СР не существует патогномоничных признаков, интерпретация подобных изменений затруднена, и их можно ошибочно принять за прогрессирование онкологического процесса.

Патогенез саркоидоза, ассоциированного с лекарственными препаратами, до сих пор остается предметом активного обсуждения среди исследователей

и клиницистов. Одной из ключевых проблем, с которыми мы сталкиваемся, является отсутствие однозначной информации о механизмах, лежащих в основе этого явления. Важно учитывать, что пока не ясно, выступает ли определенный препарат триггером для пациентов с предрасположенностью к саркоидозу или же он вызывает совершенно иную гранулематозную реакцию, которая может напоминать таковую при классическом саркоидозе. Мы наблюдали лимфаденопатию, поражение легких, гиперкальциурию и повышенный уровень АПФ – все эти симптомы могут присутствовать. Одна из самых ярких характеристик СР, вызванной лекарствами, заключается в том, что эти патологические изменения, как правило, исчезают после прекращения приема соответствующего препарата. Однако в нашем случае наблюдались два рецидива саркоидоза – через 6 мес. и через год после прекращения иммунной терапии на фоне отмены стероидного лечения, что может свидетельствовать об исходной индукции саркоидоза иммунной терапией с дальнейшей хронизацией процесса.

Отсутствие единого мнения в терминологии подчеркивает необходимость тщательного и четкого разграничения понятий при обсуждении этих состояний. Ясность в определениях не только улучшит понимание, но и будет способствовать более эффективной диагностике и выбору оптимальной тактики лечения пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СР, ассоциированные с иммунотерапией, представляют собой редкие нежелательные явления, рентгенологические признаки которых сложно отличить от рецидива основного заболевания. Это может приводить к искажению интерпретации данных и необоснованным изменениям лечебной тактики. Представленный клинический случай демонстрирует возникновение генерализованной СР на фоне иммунотерапии. В связи с этим морфологическое исследование остается «золотым стандартом» диагностики, позволяющим установить точный диагноз и выбрать верную стратегию лечения. Такой подход позволяет избежать ошибочных заключений и способствует оптимизации ведения пациентов, получающих иммунотерапию.



Поступила / Received 14.04.2025

Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2025

Принята в печать / Accepted 20.09.2025

Список литературы / References

- Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Баранова ОП, Борисов СЕ, Геппе НА и др. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(6):806–833. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833>. Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Baranova OP, Borisov SE, Geppe NA et al. Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pulmonologiya*. 2022;32(6):806–833. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833>.
- Eckert A, Schoeffler A, Dalle S, Phan A, Kiakouma L, Thomas L. Anti-CTLA4 monoclonal antibody induced sarcoidosis in a metastatic melanoma patient. *Dermatology*. 2009;218(1):69–70. <https://doi.org/10.1159/000161122>.
- Cohen Aubert F, Lhote R, Amoura A, Valeyre D, Haroche J, Amoura Z, Lebrun-Vignes B. Drug-induced sarcoidosis: an overview of the WHO pharmacovigilance database. *J Intern Med*. 2020;288(3):356–362. <https://doi.org/10.1111/joim.12991>.
- Apalla Z, Kemanetzi C, Papageorgiou C, Bobos M, Manoli M, Fotiadou C et al. Challenges in sarcoidosis and sarcoid-like reactions associated to immune checkpoint inhibitors: A narrative review apropos of a case. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14618. <https://doi.org/10.1111/dth.14618>.
- Tarhini AA, Zahoor H, Lin Y, Malhotra U, Sander C, Butterfield LH, Kirkwood JM. Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF-beta1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma. *J Immunother Cancer*. 2015;3:39. <https://doi.org/10.1186/s40425-015-0081-1>.
- Moller DR. Cells and cytokines involved in the pathogenesis of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1999;16(1):24–31. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10207939/>.

7. Faccio M, Cabrelle A, Teramo A, Olivieri V, Gnoato M, Teolato S et al. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. *Thorax*. 2011;66(2):144–150. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.140319>.
8. Mortaz E, Rezayat F, Amani D, Kiani A, Garssen J, Adcock IM, Velayati A. The Roles of T Helper 1, T Helper 17 and Regulatory T Cells in the Pathogenesis of Sarcoidosis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2016;15(4):334–339. Available at: <https://ijaii.tums.ac.ir/index.php/ijaii/article/view/695>.
9. Doyle AM, Mullen AC, Villarino AV, Hutchins AS, High FA, Lee HW et al. Induction of cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) restricts clonal expansion of helper T cells. *J Exp Med*. 2001;194(7):893–890. <https://doi.org/10.1084/jem.194.7.893>.
10. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, Yamaguchi T, Miyara M, Fehervari Z et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science*. 2008;322(5899):271–275. <https://doi.org/10.1126/science.1160062>.
11. von Euw E, Chodon T, Attar N, Jalil J, Koya RC, Comin-Anduix B, Ribas A. CTLA4 blockade increases Th17 cells in patients with metastatic melanoma. *J Transl Med*. 2009;7:35. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-7-35>.
12. D'Addio F, Riella LV, Mfarrej BG, Chabtini L, Adams LT, Yeung et al. The link between the PDL1 costimulatory pathway and Th17 in fetomaternal tolerance. *J Immunol*. 2011;187(9):4530–4541. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002031>.
13. Tirumani SH, Ramaiya NH, Keraliya A, Bailey ND, Ott PA, Hodis FS, Nishino M. Radiographic Profiling of Immune-Related Adverse Events in Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(10):1185–1192. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0102>.
14. Cabanié C, Ammari S, Hans S, Pobel C, Laparra A, Danlos FX et al. Outcomes of patients with cancer and sarcoid-like granulomatosis associated with immune checkpoint inhibitors: A case-control study. *Eur J Cancer*. 2021;156:46–59. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.07.015>.
15. Eljilany I, Noor A, Paravathaneni M, Yassine I, Lee SJ, Othus M et al. Granulomatous and Sarcoid-like Immune-Related Adverse Events following CTLA4 and PD1 Blockade Adjuvant Therapy of Melanoma: A Combined Analysis of ECOG-ACRIN E1609 and SWOG S1404 Phase III Trials and a Literature Review. *Cancers*. 2023;15(9):2561. <https://doi.org/10.3390/cancers15092561>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.Н. Беленков, Г.Б. Абдуллаева

Написание текста – Г.Б. Абдуллаева, М.В. Кожевникова, Е.В. Фоминых

Сбор и обработка материала – Г.Б. Абдуллаева, Е.В. Фоминых, Г.Е. Баймаканова

Редактирование – М.В. Кожевникова, Г.Е. Баймаканова

Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.Н. Беленков

Contribution of authors:

Concept of the article – Yuri N. Belenkov, Gulnora B. Abdullaeva

Text development – Gulnora B. Abdullaeva, Maria V. Kozhevnikova, Ekaterina V. Fominykh

Collection and processing of material – Gulnora B. Abdullaeva, Ekaterina V. Fominykh, Gulsara E. Baimakanova

Editing – Maria V. Kozhevnikova, Gulsara E. Baimakanova

Approval of the final version of the article – Yuri N. Belenkov

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информирование согласие на публикацию своих данных

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Абдуллаева Гульнара Бурхановна, к.м.н., врач-пульмонолог отделения пульмонологии Университетской клинической больницы №1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; abullaeva_g_b@staff.sechenov.ru

Кожевникова Мария Владимировна, к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; kozhevnikova_m_v@staff.sechenov.ru

Баймаканова Гульсара Есенгельдиевна, д.м.н., заведующая отделением пульмонологии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; gulsara.bai@mail.ru

Фоминых Екатерина Викторовна, к.м.н., заведующая отделением лучевой диагностики Университетской клинической больницы №1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; fominykh_e_v@staff.sechenov.ru

Беленков Юрий Никитич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Gulnora B. Abdullaeva, Cand. Sci. (Med.), Pulmonologist of the Pulmonology Department, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; abullaeva_g_b@staff.sechenov.ru

Maria V. Kozhevnikova, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; kozhevnikova_m_v@staff.sechenov.ru

Gulsara E. Baimakanova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; gulsara.bai@mail.ru

Ekaterina V. Fominykh, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiological Diagnostics, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; fominykh_e_v@staff.sechenov.ru

Yuri N. Belenkov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru