

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия на фоне применения ингибиторов контрольных точек: клинические наблюдения

О.А. Тихонова¹, Д.С. Дружинин², Е.С. Дружинина³, М.А. Рукоусева¹

¹Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия;

²Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия;

³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Аннотация

Неврологические нежелательные явления (ННЯ), связанные с применением ингибиторов контрольных точек (ИКТ), являются редкими, но потенциально фатальными осложнениями. За последние годы отмечается тенденция к росту регистрации данных случаев.

Мы приводим два клинических случая демиелинизирующей полинейропатии у пациентов с меланомой кожи на фоне лечения пембролизумабом и ниволумабом. Отсутствие осведомлённости о ННЯ при применении ИКТ ведёт к задержке постановки правильного диагноза, вследствие этого – к отсроченному назначению лекарственной терапии и развитию стойкого неврологического дефицита, вплоть до летального исхода. Среди ННЯ выделяют миастению, асептический менингит, энцефалит, миелит, воспалительную демиелинизирующую нейропатию, миозит или их сочетания и др. С учётом их вариабельности при использовании ИКТ и малой представленности в мировой литературе описание каждого клинического случая при применении данных лекарственных средств имеет практическую ценность.

Ключевые слова: моноклональные антитела; ингибиторы контрольных точек; пембролизумаб; ниволумаб; неврологические осложнения; дизимунная полинейропатия; хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Этическое утверждение: Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом БФУ им. И. Канта (протокол № 34 от 29.09.2022).

Благодарность. Авторы выражают благодарность заведующей неврологическим отделением Областной клинической больницы (Калининград) Е.А. Загоскиной за оказанное содействие.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 236041, Россия, Калининград, ул. А. Невского, д. 14. БФУ им. И. Канта.
E-mail: offelia78@mail.ru. Тихонова О.А.

Для цитирования: Тихонова О.А., Дружинин Д.С., Дружинина Е.С., Рукоусева М.А. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия на фоне применения ингибиторов контрольных точек: клинические наблюдения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(1):98–104.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.11>

Поступила 06.06.2023 / Принята в печать 13.07.2023 / Опубликовано 25.03.2024

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: Case Reports

Olga A. Tikhonova¹, Dmitry S. Druzhinin², Evgenia S. Druzhinina³, Maria A. Rukosueva¹

¹Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;

²Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Neurological immune-related adverse events (irAE) are rare but potentially fatal complications associated with the use of immune checkpoint inhibitors (ICI). Recently, there has been a trend towards an increase in the incidence of these cases.

We present two case reports of demyelinating polyneuropathy in patients with skin melanoma treated with pembrolizumab or nivolumab. Unawareness of neurological irAE induced by ICI leads to delayed diagnosis and medical treatment, and this may result in persistent neurological deficit or even patients' death. Neurological irAEs include myasthenia gravis, aseptic meningitis, encephalitis, myelitis, inflammatory demyelinating neuropathy, myositis or their combinations, etc. Considering their variability in patients treated with ICI and poor representation in publications, each case report can be of practical value.

Keywords: monoclonal antibodies; immune checkpoint inhibitors; pembrolizumab; nivolumab; neurological complications; dysimmune polyneuropathy; chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the I. Kant BFU (protocol No. 34, September 29, 2022).

Acknowledgement. The authors would like to thank E.A. Zagoskina, Head of Neurological department at Regional Clinical Hospital (Kaliningrad) for her kind assistance.

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 236041, Russia, Kaliningrad, A. Nevskiy str., 149 I. Kant Baltic Federal University. E-mail: offelia78@mail.ru. Tikhonova O.A.

For citation: Tikhonova O.A., Druzhinin D.S., Druzhinina E.S., Rukosueva M.A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy induced by immune checkpoint inhibitors: case reports. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(1):98–104. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.11>

Received 06.06.2023 / Accepted 13.07.2023 / Published 25.03.202

Введение

Одним из путей уклонения раковых клеток от противоопухолевого иммунитета является повышение экспрессии иммунных контрольных точек и их лигандов, участвующих в регуляции сигнальных путей, которые влияют на выраженность и длительность иммунного ответа, а также толерантность иммунных клеток к собственным антигенам. Помимо классической химиотерапии, прогресс в разработке и внедрении в лечение иммунотерапии с применением ингибиторов контрольных точек (ИКТ) у онкологических пациентов привёл к появлению нового класса неврологических осложнений, о которых зачастую не осведомлены неврологи и онкологи. Это разновидность моноклональных антител для лечения метастатических злокачественных опухолей и меланомы, которые повышают естественную противоопухолевую защиту организма [1, 2]. С каждым годом увеличивается опыт применения данных препаратов, и в настоящее время

наиболее изученными молекулами ИКТ являются антитела к цитотоксическому Т-лимфоцит-ассоциированному протеину 4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4) – препараты ипилимумаб и тремелимумаб; к белку запрограммированной клеточной гибели-1 (programmed cell death protein, PD-1) – препараты ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб и достарлимаб, и его лигандам (programmed cell death ligand PD-L1, PD-L2) – препараты атезолизумаб, дурвалумаб. Чаще используют монотерапию, реже комбинированную терапию: сочетание анти-PD-1- и анти-CTLA-4-препаратов [3]. Активация лимфоцитов и восстановление противоопухолевого иммунного ответа происходят вследствие блокировки сигнальных путей ИКТ [1, 4]. Однако PD-1/PD-L1 и CTLA-4 широко экспрессируются не только раковыми клетками, но и другими типами клеток, в результате чего при их подавлении может возникать широкий спектр аутоиммунных реакций. Неврологические нежелательные явления (ННЯ) развиваются приблизительно у 1–6% пациентов,

получающих ИКТ, и затрагивают как периферическую, так и центральную нервную систему [5]. Большинство ННЯ были зарегистрированы в 2017–2018 гг. (61–78% случаев), что, очевидно, связано с существенным увеличением применения ИКТ в последние годы [6]. Описание ННЯ необходимо не только для своевременной коррекции терапии у онкологических пациентов, но и для накопления знаний у врачебного сообщества.

В данной статье нами представлены 2 клинических случая дизиммунной нейропатии на фоне применения пембролизумаба и ниволумаба у пациентов с метастатической меланомой кожи. Развитие хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП) обычно связывают с другими причинами, например, с респираторно-вирусным заболеванием, оперативным вмешательством, беременностью, вакцинацией и др. В наших случаях PD-1-препараты явились триггером для запуска иммунного ответа, который привёл к развитию ХВДП.

Клинический случай 1

Пациент Ф., 73 года, с меланомой кожи головы и шеи получал ниволумаб, 10 инъекций по 3 мг/кг в суммарной дозе 2610 мг. Первые симптомы в виде жжения в ступнях появились после проведения 9 инъекций. В течение 1,5 мес после 10 инъекций стали беспокоить боли в кистях, появилась слабость в ногах. Ниволумаб был отменён. Через 4 мес после последней инъекции перестал самостоятельно передвигаться, не мог повернуться в постели без посторонней помощи. При осмотре – вялый тетрапарез до плечей в стопах, отсутствие сухожильных рефлексов, гипостезия болевой чувствительности на кистях, на ногах от колена, отсутствие вибрационной чувствительности, атрофии дистальных и проксимальных мышц рук и ног.

По данным электронейромиографии (ЭНМГ), выполненной на аппарате «Нейрософт 4 МВП микро» с соблюдением температурного режима не менее 32°C, выявлено отсутствие регистрации сенсорных и моторных ответов с нижних конечностей, с верхних конечностей получены однонаправленные изменения – низкоамплитудные М-ответы со снижением скорости проведения по ним до 27,1 м/с (норма более 50 м/с), увеличение темпоральной дисперсии ответа по срединному нерву на 68% (рис. 1). Сенсорные ответы с рук не регистрировались. Игольчатая электромиография (ЭМГ) выявила бурную денервационную спонтанную активность в мышцах голени и предплечий и умеренно выраженную – в проксимальных мышцах конечностей. Клиническая картина и параметры ЭМГ отвечали критериям для ХВДП [7]. Рутинные анализы крови не показали отклонений от нормы, мы не располагали данными люмбальной пункции в связи с отказом от процедуры. Пациенту назначен метилпреднизолон по ежедневной схеме в дозе 80 мг в течение 1 мес с последующим снижением дозы до полной отмены, а также коррекция нейропатического болевого синдрома прегабалином в дозе 600 мг/сут. На фоне терапии наблюдалась стойкая положительная динамика в виде восстановления разгибания стоп до 3 баллов по шкале MRC (Medical Research Council) [8].

Клинический случай 2

Пациент С., 85 лет, получал пембролизумаб (2 мг/кг) по поводу меланомы кожи передней грудной стенки с метастазами в лёгкие, левую грудную железу, постоперационные рубцы. Всего проведено 5 инъекций в суммарной дозе 1000 мг. Первые симптомы появились через 2 нед после 4-го введения с возникновением болевого синдрома в мышцах бедер и нижней части спины интенсивностью по визуально-аналоговой шкале до 6 баллов, продолжаю-

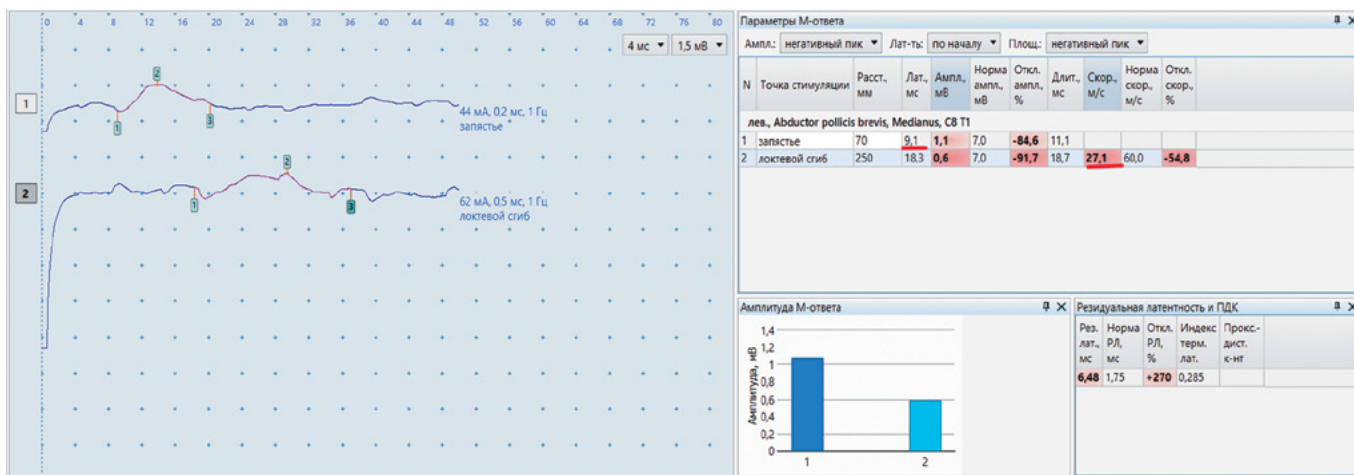


Рис. 1. Снижение скорости проведения на предплечье пациента Ф. при тестировании срединного нерва до 27,1 м/с (норма > 49 м/с), увеличение терминальной латентности до 9,1 мс (норма < 4,4 мс). Длительность негативной фазы проксимального моторного ответа 18,7 мс. Дисперсия проксимального моторного ответа. Снижение амплитуды дистального моторного ответа до 1,1 мВ (норма > 4 мВ).

Fig. 1. Decreased conduction velocity in the median nerve in the forearm of patient F. to 27.1 m/s (normal range: > 49 m/s), prolonged distal latency to 9.1 ms (normal range: < 4.4 ms). Negative phase of proximal motor response lasted 18.7 ms. Dispersion of proximal motor response. Amplitude of distal motor response decreased to 1.1 mV (normal range: > 4 mV).

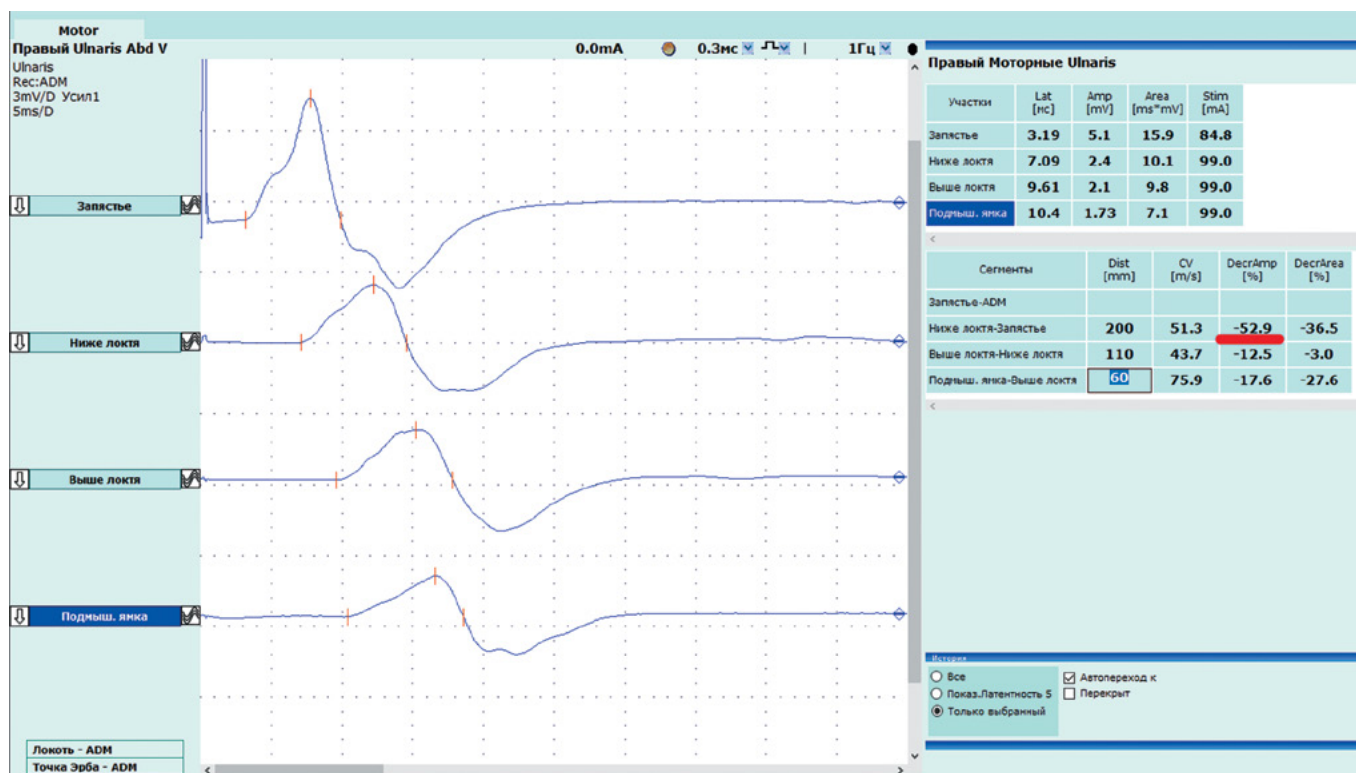


Рис. 2. Наличие блока проведения 52,9% (в норме блок отсутствует) в нетипичном месте компрессии по локтевому нерву. Снижение амплитуды дистального моторного ответа до 5,1 мВ (норма > 6,0 мВ). Терминальная латентность 3,19 мс (норма < 3,3 мс).

Fig. 2. Conduction block of 52.9% (normal range: no block) in an atypical area of compression in the ulnar nerve. Amplitude of distal motor response decreased to 5.1 mV (normal range: > 6.0 mV). Distal latency was 3.19 ms (normal range: < 3.3 ms).

Суммарные данные рассматриваемых случаев пациентов

Summarized patients' data

| Показатель Parameter | Пациент Ф. Patient F. | Пациент С. Patient S. |
|--|---|---|
| Возраст, лет Age, years | 73 | 85 |
| Пол Sex | Мужской Male | Мужской Male |
| Терапия ИКТ ICI agent | Ниволумаб Nivolumab | Пембролизумаб Pembrolizumab |
| Число введений Number of infusions | 10 | 5 |
| Суммарная доза, мг Total dose, mg | 2610 | 1000 |
| Срок развития, нед Time to onset, weeks | 18 | 4 |
| ЭМГ стимуляционная NCS | Снижение CPV более 30% более чем в 2 нервах Nerve conduction velocity decreased by 30% in more than 2 nerves | Блок проведения более 50% по локтевому нерву, отсутствие реализации F-волны по большеберцовым нервам Conduction block of more than 50% in the ulnar nerve, lack of F-wave in the tibial nerves |
| ЭМГ игольчатая Needle EMG | Спонтанная активность ++, нейрогенный тип изменений потенциалов двигательных единиц Spontaneous activity ++, neurogenic type of changes in motor unit potentials | Спонтанная активность +, минимальные нейрогенные изменения Spontaneous activity +, minimal neurogenic changes |
| Терапия Treatment | Глюкокортикостероиды Corticosteroids | Плазмаферез, глюкокортикостероиды Plasmapheresis, corticosteroids |

шегося в течение 1 нед. После 5-го введения пембролизумаба появились жжение и парестезии в стопах с постепенным развитием тетрапареза. На момент осмотра: лёгкая дизартрия, арефлексия, периферический тетрапарез со снижением мышечной силы в мышцах: в дистальной мускулатуре рук и ног — до 3 баллов, в сгибателях бедра — до 2 баллов по шкале MRC [8]. Походка паретическая с использованием ходунков. Выпадение всех видов чувствительности в верхних и нижних конечностях по полиневритическому типу: в ногах до уровня колен, в руках до середины предплечья; гипералгезия кистей и стоп.

Из результатов стандартных лабораторных исследований можно выделить повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) до 871 ЕД/л, наличие в ликворе белково-клеточной диссоциации (цитоз 6 клеток/мм³, белок 2,019 г/л). По результатам ЭНМГ, выполненной на аппарате «Dantec Keypoint Focus» с соблюдением температурного режима не менее 32°C, обнаружены признаки демиелинизации, соответствующие критериям для ХВДП [7].

Пример блока проведения в нетипичном месте по локтевому нерву представлен на рис. 2. При проведении игольчатой ЭМГ в дистальных мышцах нижних конечностей обнаружены единичная спонтанная активность и минимальные нейрогенные изменения параметров потенциалов двигательных единиц. Значимых отклонений по результатам МРТ головного мозга не выявлено. Пациенту проведён 1 сеанс плазмафереза с элиминацией плазмы 35 мл/кг, перенёс без осложнений, однако отмечал общую слабость, ввиду чего последующие сеансы не проводились. Подключён преднизолон перорально по альтернирующей схеме 70/35 мг в течение 4 мес с незначительной положительной динамикой в виде нарастания силы в сгибателях бедер, более уверенной походки. В остальном неврологический статус без динамики. На фоне лечения произошла нормализация уровня КФК.

Суммарные данные по пациентам представлены в таблице.

Обсуждение

Мы представили описание двух редких случаев развития дизиммунной нейропатии по типу ХВДП после применения ИКТ. По данным литературы, поражение периферической нервной системы встречается в 2–5 раза чаще, чем осложнения со стороны центральной нервной системы [9]. По данным систематического обзора A. Johansen и соавт., на июнь 2018 г. из выбранных индексируемых баз данных была обнаружена 61 публикация о 85 пациентах, получающих ингибиторы PD-1, нейропатия наблюдалась в 23% случаев. При этом авторами отмечено большое число случаев с атипичной клинической картиной — сочетаниями миастении и миопатии, а также частыми сердечными/респираторными осложнениями, проксимальной слабостью (35%) и болью в мышцах (28%), что отмечалось в дебюте у пациента С. Описание и обсуждение подобных случаев осложнений ИКТ является важным для неврологической практики, поскольку смертность у данных пациентов остаётся высокой, несмотря на адекватное лечение, включая кортикостероиды и внутривенные иммуноглобулины [10].

Среднее время начала неврологических осложнений составляло около 12 нед после старта терапии ИКТ [11], которое отличалось у наших пациентов: в первом случае оно составило 18 нед (после 9-й инъекции ниволумаба с интервалом 2 нед), во втором случае — 14 нед (через 2 нед после 4-й инъекции пембролизумаба с интервалом 3 нед).

По представленным R. Ruggiero и соавт. результатам постмаркетингового 10-летнего анализа Европейской базы данных фармаконадзора на 2023 г., описано всего 12 случаев ХВДП из всех периферических нейропатий, регистрируемых чаще всего на фоне применения ниволумаба и пембролизумаба. Среди дизиммунных нейропатий встречались различные клинические варианты: синдром Миллера–Фишера, острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия и др. При этом о случаях ХВДП, индуцированной применением ИКТ, сообщалось гораздо реже [12]. Имеется предположение о том, что пациенты с меланомой могут подвергаться более высокому риску развития демиелинизирующей полинейропатии, связанной с ИКТ, из-за эпителиозов, общих для меланоцитов и шванновских клеток, поскольку они оба происходят из нервного гребня [13].

В обсуждаемых нами случаях клиническая картина представлена симметричным тетрапарезом с чувствительными нарушениями. По данным литературы, наиболее типичным проявлением дизиммунных нейропатий была симметричная слабость конечностей в 94% случаев, реже — вовлечение черепных нервов и бульбарные нарушения [10]. В обоих рассматриваемых случаях мы наблюдали демиелинизирующую нейропатию с вторичными аксональными изменениями. По результатам литературы, паттерны включали демиелинизацию (61%) и аксональные (27%) паттерны [11]. Мы располагали результатами ликвора только у пациента С., где была обнаружена белково-клеточная диссоциация. Исследование цереброспинальной жидкости в основном показало повышение уровня белка (97%) с лимфоцитарным плеоцитозом у 13 (36%) пациентов [14]. Мы не располагали данными об антителах к ганглиозидам у рассматриваемых нами пациентов, однако, по данным литературы, антитела были положительными только у 2 из 17 обследованных пациентов [14]. Среди краниальных нейропатий наиболее часто возникают паралич лицевого нерва и невралгия тройничного нерва, связанные с приёмом ИКТ [15]. В представленных нами случаях не обнаружено вовлечения черепных нервов. Также сообщалось о тонковолокнистой или вегетативной нейропатии, приводящей к ортостазу, ангидрозу, нарушению моторики желудочно-кишечного тракта и/или задержке мочи [16], что не наблюдалось у наших пациентов. Развитие преимущественно демиелинизирующей полинейропатии при применении ИКТ отличается её от аксональной формы, возникающей при применении классической химиотерапии [17].

Развитие ХВДП на фоне применения ИКТ сопровождается в наших случаях нейропатическим болевым синдромом: у пациента Ф. — в дебюте заболевания, у пациента С. — после исчезновения мышечной боли, что описывалось как уникальность проявления и ранний симптом при ХВДП в 2 клинических случаях комбинированного

применения ипилимумаба и ниволумаба у пациентов с метастатической меланомой [18] и не характерно для классической ХВДП.

На сегодняшний момент причины, по которым у отдельных пациентов развиваются ННЯ, неизвестны, в последнее время всё чаще иммунотоксичность связывают с изменениями в микробиоме кишечника [19]. Остаётся также интересным факт повышения у пациента С. уровня КФК, ранее описанный только у 3 пациентов, у которых уровень КФК выше 1000 ЕД/л с оверлап-синдромами сочетался с миастенией, полинейропатией и миозитом [11]. Также чаще всего возрастание КФК наблюдалось при изолированном миозите или при комбинации миозита и миастении [20]. Однако в нашем случае мы не можем утверждать о развитии миозита по полученным данным у пациента С., т.к. не был обнаружен текущий процесс в проксимальных мышцах и при исследовании в динамике показатели КФК нормализовались достаточно быстро, что, скорее, подтверждает случайность обнаруженных изменений. Остаётся дискуссионным вопрос, может ли лечение аутоиммунных ННЯ приостановить эффективность иммунотерапии рака, что требует наблюдения в динамике за данной группой пациентов.

Список источников / References

1. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat. Commun.* 2020;11(1):3801. DOI: 10.1038/s41467-020-17670-y
2. Twomey J.D., Zhang B. Cancer Immunotherapy update: FDA-approved checkpoint inhibitors and companion diagnostics. *AAPS J.* 2021;23(2):39. DOI: 10.1208/s12248-021-00574-0
3. Cuzzubbo S., Javeri F., Tissier M. et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature. *Eur. J. Cancer.* 2017;73:1–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.001
4. Sharma P., Allison J.P. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell.* 2015;161(2):205–214. DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.030
5. Xu M., Nie Y., Yang Y. et al. Risk of neurological toxicities following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neurologist.* 2019;24(3):75–83. DOI: 10.1097/NRL.0000000000000230
6. Johnson D.B., Manouchehri A., Haugh A.M. et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J. Immunother. Cancer.* 2019;7(1):134. DOI: 10.1186/s40425-019-0617-x
7. Van den Bergh P.Y.K., van Doorn P.A., Hadden R.D.M. et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2021;26(3):242–268. DOI: 10.1111/jns.12455
8. Супонева Н.А., Арестова А.С., Мельник Е.А. и др. Валидация шкалы суммарной оценки мышечной силы (MRC sum score) для использования у русскоязычных пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией. *Нервно-мышечные болезни.* 2023;13(1):68–74. Супонева Н.А., Арестова А.С., Мельник Е.А. et al. Validation of the Medical Research Council sum score (MRCss) for use in Russian-speaking patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neuromuscular Diseases.* 2023;13(1):68–74. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-68-74
9. Khan E., Shrestha A.K., Elkhooley M. et al. CNS and PNS manifestation in immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *J. Neurol. Sci.* 2022;432:120089. DOI: 10.1016/j.jns.2021.120089
10. Johansen A., Christensen S.J., Scheie D. et al. Neuromuscular adverse events associated with anti-PD-1 monoclonal antibodies: systematic review. *Neurology.* 2019;92(14):663–674. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000725

Заключение

Несмотря на то что неврологические осложнения на фоне применения ИКТ редки, они могут быть серьёзными и даже угрожающими жизни, что подчёркивает необходимость постоянного мониторинга пациентов, которые получают данное лечение. Опорным диагностическим пунктом в данных случаях является наличие курсов терапии ИКТ в анамнезе и изменения при ЭНМГ. Описанные нами, а также представленные в источниках литературы случаи поддерживают гипотезу о том, что белки компактного миелина, вероятнее всего, являются основной мишенью при нейропатии, связанной с ИКТ, особенно при применении препаратов класса PD1. Дизиммунные нейропатии, вызванные приёмом ИКТ, неотличимы по клиническим и нейрофизиологическим признакам от классической формы дизиммунных нейропатий, особенностью которых может быть нейропатическая боль. Это требует дальнейшего изучения данных проявлений на большей когорте пациентов. Важными направлениями лечения ННЯ являются прекращение введения ИКТ и подбор альтернативного препарата на основании решения онкоконсилиума, а также назначение иммуносупрессивной терапии [21].

11. Puwanant A., Isfort M., Lacomis D. et al. Clinical spectrum of neuromuscular complications after immune checkpoint inhibition. *Neuromuscul. Disord.* 2019;29(2):127–133. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.11.012
12. Ruggiero R., Balzano N., Di Napoli R. et al. Do peripheral neuropathies differ among immune checkpoint inhibitors? Reports from the European post-marketing surveillance database in the past 10 years. *Front. Immunol.* 2023;14:1134436. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1134436
13. Van Raamsdonk C.D., Deo M. Links between Schwann cells and melanocytes in development and disease. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2013;26(5):634–645. DOI: 10.1111/pcmr.12134
14. Okada K., Seki M., Yaguchi H. et al. Polyradiculoneuropathy induced by immune checkpoint inhibitors: a case series and review of the literature. *J. Neurol.* 2021;268(2):680–688. DOI: 10.1007/s00415-020-10213-x
15. Dubey D., David W.S., Amato A.A. et al. Varied phenotypes and management of immune checkpoint inhibitor-associated neuropathies. *Neurology.* 2019;93(11):e1093–e1103. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008091
16. Kelly Wu W., Broman K.K., Brownie E.R., Kauffmann R.M. Ipilimumab-induced Guillain-Barre syndrome presenting as dysautonomia: an unusual presentation of a rare complication of immunotherapy. *J. Immunother.* 2017;40(5):196–199. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000167
17. Тихонова О.А., Дружинин Д.С., Тынтерова А.М., Реверчук И.В. Современное представление о химиоиндуцированной полинейропатии (обзор литературы). *Нервно-мышечные болезни.* 2023;13(1):10–21. Tikhonova O.A., Druzhinin D.S., Tynterova A.M., Reverchuk I.V. Current understanding of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Neuromuscular Disease.* 2023;13(1):10–21. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-10-21
18. Patel A.S., Snook R.J., Sehdev A. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy secondary to immune checkpoint inhibitors in melanoma patients. *Discov. Med.* 2019;28(152):107–111.
19. Elkrif A., Derosa L., Zitvogel L. et al. The intimate relationship between gut microbiota and cancer immunotherapy. *Gut Microbes.* 2019;10(3):424–428. DOI: 10.1080/19490976.2018.1527167
20. Cappelli L.C., Gutierrez A.K., Bingham C.O. et al. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review of the literature. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2017;69(11):1751–1763. DOI: 10.1002/acr.23177
21. Brahmer J.R., Abu-Sheih H., Ascierto P.A. et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J. Immunother. Cancer.* 2021;9(6). DOI: 10.1136/jitc-2021-002435

Информация об авторах

Тихонова Ольга Алексеевна – врач-невролог, ассистент каф. психиатрии и нейронаук БФУ им. И. Канта, Калининград, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1796-0193>

Дружинин Дмитрий Сергеевич – д.м.н., ассистент каф. нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Ярославского государственного медицинского университета, Ярославль, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6244-0867>

Дружинина Евгения Сергеевна – к.м.н., доцент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1004-992X>

Рукоусева Мария Андреевна – клинический ординатор, каф. психиатрии и нейронаук БФУ им. И. Канта, Калининград, Россия, <https://orcid.org/0009-0003-5610-1839>

Вклад авторов: *Тихонова О.А.* – сбор и интерпретация данных, анализ данных, написание текста статьи; *Дружинин Д.С.* – разработка концепции и дизайна статьи, обоснование и окончательное утверждение рукописи для публикации; *Дружинина Е.С.* – анализ и интерпретация нейрофизиологических и клинических проявлений, написание текста статьи; *Рукоусева М.А.* – анализ литературы и написание текста статьи.

Information about the authors

Olga A. Tikhonova – neurologist, functional diagnostics doctor, postgraduate student, assistant Department of Psychiatry and Neurosciences, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1796-0193>

Dmitry S. Druzhinin – D. Sci. (Med.), assistant, Department of nervous diseases with medical genetics and neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6244-0867>

Evgenia S. Druzhinina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of neurology neurosurgery and medical genetics department named after academician L.O. Badalian, Faculty of pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1004-992X>

Maria A. Rukosueva – clinical postgraduate student, Department of psychiatry and neurosciences, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia, <https://orcid.org/0009-0003-5610-1839>

Author contribution: *Tikhonova O.A.* – data collection and interpretation, data analysis, writing the text of the article; *Druzhinin D.S.* – conceptualization and design of the article, justification and final approval of the manuscript for publication; *Druzhinina E.S.* – analysis and interpretation of neurophysiological and clinical manifestations, writing the text of the article; *Rukosueva M.A.* – literature analysis and writing the text of the article.