

# Иммуноопосредованные нежелательные явления при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета: обзор литературы

М.А. Лядова<sup>✉1</sup>, В.К. Лядов<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия

## Аннотация

Иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ) – осложнения, возникающие на фоне терапии ингибиторами контрольных точек, в основе развития которых лежит аутоиммунное воспаление. В статье подробно проанализированы системные (слабость, утомляемость, лихорадка), кожные (сыпь, зуд), желудочно-кишечные (диарея, колит, гепатит, нарушения со стороны поджелудочной железы), эндокринологические (гипотиреоз, гипопаратиреоз, недостаточность коры надпочечников, сахарный диабет), легочные (пневмонит, плеврит), ревматологические (артралгия), неврологические (головная боль, двигательные и чувствительные нарушения), почечные (острый интерстициальный нефрит, волчаночноподобный нефрит, гранулематозный нефрит, диффузный интерстициальный нефрит или нефропатия с минимальными изменениями), гематологические (анемия, цитопения), кардиоваскулярные (миокардит) иоНЯ, а также иоНЯ со стороны органа зрения (конъюнктивит, эписклерит, кератит, блефарит, увеит). Представлены механизм развития иоНЯ и основные подходы к терапии (в соответствии со степенью токсичности и разработанными клиническими рекомендациями). Раннее распознавание симптомов, обучение пациентов и быстрое вмешательство имеют ключевое значение в коррекции иоНЯ.

**Ключевые слова:** иммуноопосредованные нежелательные явления, ингибиторы контрольных точек, токсичность

**Для цитирования:** Лядова М.А., Лядов В.К. Иммуноопосредованные нежелательные явления при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета: обзор литературы. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 319–326.

DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200502

## REVIEW

## Immune-mediated adverse events in immune checkpoint inhibitors therapy: literature review

Marina A. Lyadova<sup>✉1</sup>, Vladimir K. Lyadov<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Cancer Hospital №1, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

## Abstract

Immune-mediated adverse events (imAEs) are complications of therapy with immune checkpoint inhibitors, which arise as a result of autoimmune inflammation. The article summarizes systemic (fatigue, fever), cutaneous (rash, itching), gastrointestinal (diarrhea, colitis, hepatitis, pancreatic dysfunction), endocrinological (hypothyroidism, hypophysitis, adrenal insufficiency, diabetes mellitus), pulmonary (pneumonitis, pleuritis), rheumatological (arthralgia), neurological (headache, sensory and motor disorders), renal (acute interstitial nephritis, lupus-like nephritis, granulomatous nephritis, diffuse interstitial nephritis and minimal change disease), hematological (anemia, cytopenia), cardiovascular (myocarditis) and ocular (conjunctivitis, episcleritis, ceratitis, blepharitis and uveitis) imAE. Pathogenetic mechanisms and treatment approaches (in accordance with toxicity grade and clinical recommendations) are discussed. Early symptom recognition, patient education and timely intervention are crucial for imAE correction.

**Keywords:** immune-mediated adverse events, immune checkpoint inhibitors, toxicity

**For citation:** Lyadova MA, Lyadov VK. Immune-mediated adverse events in immune checkpoint inhibitors therapy: literature review. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 319–326. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200502

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Лядова Марина Александровна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии ГБУЗ ГКОБ №1. E-mail: dr.lyadova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9558-5579

Лядов Владимир Константинович – д-р мед. наук, доц., зав. каф. онкологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО; зав. отд.-нием онкологии №4 ГБУЗ ГКОБ №1. E-mail: vlyadov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7281-3591; SPIN-код: 5385-7889

✉ Marina A. Lyadova – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Cancer Hospital №1. E-mail: dr.lyadova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9558-5579

Vladimir K. Lyadov – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – branch of the Russian Medical Academy for Continuous Professional Education; Russian Medical Academy for Continuous Professional Education; City Clinical Oncological Hospital №1. E-mail: vlyadov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7281-3591; SPIN code: 5385-7889

## Введение

Иммунотерапевтические препараты – класс противоопухолевых препаратов, действие которых направлено на изменение иммунного ответа организма для облегчения контроля опухолевых клеток или их элиминации [1]. Метод ингибирования иммунных контрольных точек (иИКТ), появившийся в последнее время, позволяет восстановить эффективность функционирования опухоль-специфичных Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли, обеспечивая улучшение способности иммунной системы распознавать и уничтожать опухолевые клетки. Однако применение ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) связано с развитием специфической иммуноопосредованной токсичности или иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) [2]. Токсическое действие может проявляться в любой системе органов, а точный механизм его развития до сих пор является предметом исследований. Современные данные указывают на ведущую роль Т-лимфоцитов, однако и другие компоненты иммунного ответа также принимают участие в развитии токсичности [3]. На возникновение иммуноопосредованной токсичности могут влиять такие факторы, как состав микробиоты и имеющиеся аутоиммунные заболевания [1–3]. В данной статье представлены накопленные в мире данные о спектре иммунной токсичности при лечении ИКТИ, а также обсуждаются потенциальные механизмы действия, стратегии лечения и другие клинические аспекты.

## Спектр иммунной токсичности

Спектр иоНЯ при лечении ИКТИ отличается от токсического действия других видов противоопухолевой терапии, поскольку эти реакции имеют иммуноопосредованную природу и механизм возникновения [4]. Наряду с системными НЯ (слабость, утомляемость, лихорадка) в клинической практике встречается поражение практически каждой системы органов (табл. 1).

### Системные иоНЯ

Слабость и утомляемость – одни из наиболее распространенных иоНЯ, связанных с иммунотерапией. Распространенность данного НЯ составляет от 16 до 24% при использовании анти-PD-1 и анти-PD-L1-препаратов, однако может достигать 40% при применении анти-CTLA-4-агентов и даже 71% при использовании иммунотерапевтических препаратов в комбинации друг с другом или противоопухолевыми препаратами других классов (например, химиотерапевтическими препаратами) [5, 6]. Утомляемость обычно носит легкий характер и не нарушает повседневной деятельности. Несмотря на то, что данный симптом не требует специфического лечения, необходимо исключить другие возможные серьезные причины утомляемости, такие как прогрессирование опухоли или сопутствующие иоНЯ со стороны эндокринной системы – гипотиреоз, гипопизит или недостаточность коры надпочечников [7].

Лихорадка, озноб и инфузионные реакции могут быть связаны с неспецифическим выбросом цитокинов [6, 8] и наблюдаются у 10–25% пациентов [8]. Лихорадка и озноб обычно протекают легко и купируются приемом ацетаминофена или нестероидных противовоспалительных препаратов [6].

### Кожные иоНЯ

Это наиболее распространенная реакция на иммунотерапевтические препараты, обычно возникающая в течение первых 2–3 нед после начала терапии [6, 9]. Сыпь или зуд отмечаются у 50% пациентов, получающих лечение препаратами анти-CTLA-4, у 40% пациентов, получающих препараты анти-PD-1 и анти-PD-L1, и у 60% пациентов, получающих комбинированную терапию [10]. Наиболее часто встречается пузырчатая дерматитоподобная экзема, которую описывают как макулезно-папулезные, слегка эритематозные зудящие высыпания [10]. Также описаны высыпания по типу витилиго, особенно у пациентов с меланомой [8].

Реже кожные токсические эффекты могут проявляться в форме лихеноидного, экзематозного, фолликулярного или псориазоподобного дерматита и буллезного пемфигоида [6, 8, 11].

Возможно поражение слизистой оболочки с возникновением синдрома Шегрена, преимущественно на фоне терапии препаратами анти-PD-1 [10]. У некоторых пациентов, особенно

при использовании комбинированной терапии, возможно развитие тяжелых пузырчатых дерматозов, включая буллезный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона и синдром Лайелла (токсический эпидермонекролиз) [8].

При возникновении сыпи необходимо исключить инфекционную природу, дерматит, вызванный другими лекарственными препаратами, а также другие системные заболевания, включая аутоиммунные состояния [11]. При тяжелой сыпи или неясном диагнозе возможно проведение биопсии [7, 8]. При легкой и умеренной сыпи (1–2-я степень, поражение >30% поверхности кожи) проводят лечение местными кортикостероидами средней и высокой эффективности в сочетании с симптоматическими мерами в отношении зуда: назначают холодные компрессы, антигистаминные препараты или агонисты  $\gamma$ -аминомасляной кислоты [6, 10]. При возникновении легкой или умеренной сыпи и витилиго обычно возможно продолжение иммунотерапии, однако при ухудшении симптоматики рекомендовано следовать схеме ведения пациентов с 3–4-й степенью токсичности. Интересно отметить, что появление витилиго коррелирует с хорошим ответом на лечение [10, 11]. При сохранении симптомов более 1–2 нед или их повторном возникновении необходимо рассмотреть возможность биопсии кожи, приостановить лечение и назначить 0,5–1,0 мг/кг в день метилпреднизолона или другие глюкокортикостероиды в эквивалентной дозе с постепенной отменой после улучшения. При тяжелом проявлении токсичности (3–4-я степень, поражение >30% поверхности тела) рекомендуется приостановить лечение (3-я степень) или окончательно его прекратить (4-я степень) и назначить 1–2 мг/кг в день метилпреднизолона.

**Таблица 1. Спектр иоНЯ**  
**Table 1. Spectrum of immune-mediated adverse events**

Система/орган	иоНЯ
Нервная система	Нейропатии Миелопатии Синдром Гийена–Барре Миастения-гравис-подобный синдром Энцефалит Менингит
Кожа	Дерматиты, эритродермия Псориаз Витилиго Токсический эпидермальный некролиз Синдром Стивенса–Джонса
Печень	Гепатиты
Почки	Нефриты Люпус-подобный гломерулонефрит
Глаза	Конъюнктивиты Увеиты, ириты, ретиниты Склерит, эписклерит Блефариты
Эндокринная система	Гипо- и гипертиреозидизм Гипопизит, гипопитуитаризм Надпочечниковая недостаточность СД 1
Кардиотоксичность	Миокардит Перикардит Васкулит
Легкие	Пневмонит Плеврит Интерстициальная болезнь легких
Опорно-двигательная система	Артриты, артралгия Миалгия, миозит
ЖКТ	Колиты Илеит Панкреатит Гастрит Перфорация ЖКТ

## Желудочно-кишечные иоНЯ

**Диарея и колит.** Токсичность такого типа обычно возникает через 6–7 нед после начала лечения и чаще связана с введением анти-CTLA-4-антител [8, 9]. Тяжелая диарея встречается чаще, чем колит, особенно у пациентов, получающих комбинированную терапию или только препараты анти-CTLA-4 [10]. Тяжелый колит возникает чаще на фоне терапии препаратами анти-CTLA-4 и наблюдается почти у 7% пациентов, в то время как при лечении препаратами анти-PD-1 данное осложнение встречается у 1,8% пациентов [10]. Колит диагностируют при наличии характерных симптомов (боль в животе – 20%, тошнота и/или рвота – 15%, лихорадка – 12%) и редких симптомов (диарея с примесью крови или аноректальное кровотечение) или рентгенологических признаков воспаления (диффузное утолщение стенки, застой крови в мезентериальных сосудах, тяжистое уплотнение жировой клетчатки, окружающей толстый кишечник, усиление сигнала от слизистой оболочки) [12, 13].

Обследование пациентов с диареей начинают с исключения инфекционной этиологии, *Clostridium difficile*, *Salmonella* и других бактериальных, паразитарных или вирусных причин, в том числе цитомегаловируса [7, 10, 12, 14].

Проведение компьютерной томографии целесообразно у пациентов с тяжелыми, стойкими или прогрессирующими симптомами, сохраняющимися, несмотря на проводимое лечение [13]. Колоноскопию обычно проводят в ситуациях, когда диагноз остается неясным [12].

При токсичности 1-й степени (асимптоматический колит, частота стула до <4 раз в сут) рекомендовано продолжить лечение и назначить симптоматическую терапию, тогда как уже при 2-й степени токсичности (боль в животе, кровь в стуле, частота стула 4–6 раз в сут) – приостановить терапию до улучшения состояния, а при их возобновлении – окончательно прекратить. При сохранении симптомов более 5 дней или их повторении назначают 0,5–1 мг/кг в день метилпреднизолона. При 3-й (сильная боль в животе, перитонеальные признаки, стул  $\geq 7$  раз в сутки) и 4-й степени токсичности (жизнеугрожающее состояние, перфорация) необходимо прекратить лечение и назначить 1–2 мг/кг в день метилпреднизолона, а при ухудшении или сохранении симптомов в течение 5 сут и более добавить другие иммунодепрессанты (например, инфликсимаб 5 мг/кг<sup>2</sup>). Также пациентам рекомендовано проведение колоноскопии [9, 10].

**Gepatit.** Гепатит любой степени тяжести чаще встречается на фоне терапии препаратами анти-CTLA-4, чем анти-PD-1 или анти-PD-L1; распространенность данного иоНЯ составляет 10 и 5% соответственно [6]. При применении комбинации указанных препаратов распространенность гепатита увеличивается до 30% [8]. Данное иоНЯ обычно возникает в течение 8–12 нед после начала терапии и проявляется преимущественно бессимптомным повышением уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и общего билирубина – Вг (реже), в редких случаях сопровождается лихорадкой [8, 12].

Пациентам следует регулярно проводить исследование уровня ферментов цитолиза в крови до начала терапии и перед каждым введением препарата [8, 11]. При выявлении повышенного уровня ферментов печени необходимо исключить другие причины ее повреждения, включая вирусный гепатит, употребление алкоголя, медикаментозную токсичность, нарушение венозного оттока и метастатическое поражение печени [7, 8, 11]. При проведении компьютерной томографии органов брюшной полости возможно выявление гепатомегалии, а также разрежения паренхимы печени [15].

При 1-й степени токсичности (АСТ/АЛТ  $\leq 3$  ВГН, где ВГН – верхняя граница нормы, общий Вг  $\leq 1,5$  ВГН) лечение продолжают и проводят мониторинг данных показателей перед каждым введением, при 2-й степени (АСТ/АЛТ  $\leq 5$  ВГН и  $> 3$  ВГН и/или общий Вг  $> 1,5$  и  $\leq 3$  ВГН) лечение продолжают, проводят мониторинг показателей каждые 3 дня и назначают 0,5–1 мг/кг в день метилпреднизолона, при 3–4-й степени (АСТ/АЛТ  $> 5$  ВГН или общий Вг  $> 3$  ВГН) лечение прекращают, проводят мониторинг каждый день до нормализации показателей и назначают 1–2 мг/кг в день метилпреднизолона. При отсутствии улучшения в течение 3–5 дней рекомендовано

добавление некортикостероидных иммунодепрессантов (микофенолат мофетил 1–2 г), а при отсутствии ответа на лечение в течение последующих 3–5 дней – другие иммунодепрессанты в соответствии с установленными рекомендациями [9, 10].

**Нарушения со стороны поджелудочной железы.** Бессимптомное повышение уровня ферментов поджелудочной железы в крови на фоне терапии препаратами анти-CTLA-4, анти-PD-1 и анти-PD-L1 встречается чаще, чем клинически значимый панкреатит [6, 8, 16].

Учитывая редкость возникновения клинических признаков панкреатита (менее чем у 1,5% пациентов на фоне терапии анти-CTLA-4) и высокую распространенность бессимптомного повышения уровня ферментов поджелудочной железы, целесообразно регулярно контролировать уровень амилазы и липазы [9, 12]. При появлении клинических признаков панкреатита необходимо исключить другие причины, включая желчнокаменную болезнь, злоупотребление алкоголем и злокачественные новообразования [7, 10].

## Эндокринологические иоНЯ

К иоНЯ со стороны эндокринной системы относят нарушение функции щитовидной железы (ЩЖ), гипопарит и, реже, первичную недостаточность коры надпочечников и сахарный диабет 1-го типа (СД 1) [8, 17]. В отличие от других иоНЯ эндокринная токсичность чаще всего является перманентной и во многих случаях требует пожизненной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) [10].

Гипотиреоз наблюдается чаще, чем гипертиреоз, общая распространенность его составляет 6,6% [7, 18]. Гипотиреоз чаще возникает на фоне применения анти-PD-1 и комбинированной терапии, чем при применении препаратов анти-CTLA-4, его возникновение связывают с наличием антител к ЩЖ [18, 19]. Дисфункция ЩЖ обычно возникает в течение нескольких недель после начала лечения, медиана составляет 42 дня [19]. У большинства пациентов симптомы отсутствуют или выражены слабо, у многих на начальном этапе наблюдается переходящий бессимптомный гипертиреоз, соответствующий клинически тиреоидиту [19]. Перед началом терапии и ИКТ и на фоне лечения необходимо периодически контролировать уровень тиреотропного гормона (ТТГ) [10]. При получении повышенных или пониженных показателей уровня ТТГ необходимо оценить уровень свободного трийодтиронина и тироксина в связи с тем, что возможен как первичный, так и вторичный гипотиреоз [12].

При бессимптомном и легком течении терапии ИИКТ следует продолжить, в случае умеренных и тяжелых нарушений функции ЩЖ лечение следует остановить до уменьшения выраженности симптомов [11]. Исследования указывают на возможность частичного восстановления функции ЩЖ с течением времени [20].

Гипопарит чаще возникает на фоне лечения анти-CTLA-4, чем анти-PD-1 или анти-PD-L1, его частота при комбинированной терапии составляет 6,4%, при лечении анти-CTLA-4 – 3,2%, при применении анти-PD-1 и анти-PD-L1 – менее 0,1–0,4% [18].

Несмотря на то, что патофизиологические основы возникновения данного состояния остаются неизученными, значимую роль может играть экспрессия молекул CTLA-4 нормальными клетками гипофиза [18, 21]. Гипопарит обычно наблюдается на 8–9-й неделе после начала лечения и проявляется снижением уровня пролактина, аденокортикотропного гормона, ТТГ, а также фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов и гормона роста [8, 9]. Симптомы обычно неспецифичны, состояние может проявляться головной болью, утомляемостью, слабостью, аменореей, импотенцией, гипотонией, гипогликемией или жалобами на симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [7, 8, 10]. Чаще всего встречается гипотиреоз центрального генеза, однако также может возникать несахарный диабет [22]. Диагностика основана на клинических проявлениях, признаках дисфункции гипофиза по данным анализа гормонов крови и признаках увеличения гипофиза при инструментальных исследованиях, в сочетании с усилением симптомов после введения ИИКТ [12, 22].

Наиболее тяжелое иоНЯ со стороны эндокринной системы – первичная недостаточность коры надпочечников, кото-

рая наблюдается у 0,7% пациентов и проявляется острой надпочечниковой недостаточностью [10, 18].

Клинико-диагностическое обследование должно включать измерение уровня адренокортикопального гормона и кортизола в утренние часы, анализ электролитов, необходимо также исключить сепсис [11].

СД 1 возникает у 0,2% пациентов, чаще при применении препаратов анти-PD-1 [18]. Гипергликемия может протекать бессимптомно или проявляться клинически, вплоть до развития диабетического кетоацидоза [23]. По этой причине необходимо контролировать уровень глюкозы крови или любых симптомов диабета при проведении каждого цикла лечения [11].

Во всех случаях выявления иоНЯ со стороны эндокринной системы необходима консультация эндокринолога [8, 11].

При наличии асимптоматической эндокринопатии (1-я степень токсичности) рекомендовано продолжить лечение и назначить глюкокортикостероиды. При гипотиреозе рекомендуется начать ЗГТ, при гипертиреозе – рассмотреть назначение метилпреднизолона 1–2 мг/кг в день при подозрении на острое воспаление; при гипопаратиреозе – начать ЗГТ и рассмотреть назначение метилпреднизолона 1–2 мг/кг в день, при надпочечниковой недостаточности – начать ЗГТ.

При симптоматической эндокринопатии (2–4-я степень) возможно продолжение лечения (гипо- или гипертиреозидизм 2–3-й степени, гипопаратиреоз или надпочечниковая недостаточность 2-й степени) или его окончательная отмена (гипо- или гипертиреозидизм 4-й степени, гипопаратиреоз или надпочечниковая недостаточность 3–4-й степени). Терапевтическая тактика такая же, как и при возникновении токсичности 1-й степени, при гипотиреозе 2–4-й степени рекомендовано рассмотреть назначение метилпреднизолона 1–2 мг/кг в день [9, 10].

### Легочные иоНЯ

Пневмонит – потенциально фатальное иоНЯ, частота которого у пациентов, получающих иммунотерапевтические препараты, составляет 5%, особенно в случае комбинированной терапии, а также у пациентов, страдающих раком легких [6, 24, 25]. Данное НЯ возникает чаще при применении анти-PD-1, чем анти-CTLA-4. Медиана времени до появления симптомов составляет почти 3 мес [10, 24]. Клинические симптомы у пациентов могут отсутствовать или могут отмечаться прогрессивно нарастающая одышка, кашель, свистящее дыхание, снижение переносимости физической нагрузки или увеличение потребности в кислородной поддержке [8]. Более чем у 1/2 этих пациентов отмечаются дополнительные иоНЯ, такие как дерматит, колит или тиреоидит [24]. В связи с тем, что лекарственно индуцированный пневмонит является диагнозом, устанавливаемым методом исключения, сначала необходимо убедиться в отсутствии инфекционной или опухолевой природы инфильтрации легких. Рентгенография грудной клетки может быть недостаточно чувствительным методом для выявления изменений легких почти у 1/4 пациентов, поэтому компьютерная томография является предпочтительным методом исследования [24]. При исследовании могут выявляться билатеральные периферически расположенные затемнения по типу «матового стекла», представляющие собой очаги криптогенной организуемой пневмонии, или затемнения по типу «матового стекла» с утолщением междолевой плевры в результате неспецифической интерстициальной пневмонии [10]. В тяжелых случаях требуется проведение бронхоскопии для исключения инфекционной природы процесса [10, 11].

Также описаны случаи легочного и внелегочного саркоидоподобного синдрома [8]. Состояние может протекать бессимптомно или проявляться легочными симптомами; возможно поражение глаз, миокарда или почек. Отмечаются случаи гиперкальциемии [8]. Подходы к диагностике и лечению данного спектра состояний совпадают с таковыми при пневмоните [8, 10].

При наличии у пациента только изменений на компьютерной томограмме (1-я степень) лечение необходимо приостановить и проводить мониторинг каждые 2–3 дня до улучшения симптоматики. При ухудшении симптоматики рекомендовано следовать схеме ведения пациентов со 2-й степенью токсичности.

Симптомы от легкой до умеренной степени (2-я степень): необходимо приостановить лечение и проводить ежедневный мониторинг, а также назначить 1–2 мг/кг в день метилпреднизолона с постепенной отменой при улучшении симптоматики; при дальнейшем ухудшении проводится лечение как при 3–4-й степени тяжести, что проявляется нарастающей гипоксией. В таком случае лечение необходимо полностью отменить и назначить пациенту 2–4 мг/кг в день метилпреднизолона. При сохранении симптомов или ухудшении состояния через 2 дня рекомендовано добавить некортикостероидные иммунодепрессанты [9, 10].

### Ревматологические иоНЯ

Артралгия отмечается у 15% пациентов, находящихся на терапии ИКТИ. Воспалительный артрит отмечается у 1–7% пациентов и чаще возникает на фоне комбинированной терапии [8, 26, 27]. Артрит, поражающий крупные, средние или мелкие суставы, обычно сопровождается возникновением и других иоНЯ, обычно через 5 мес после начала лечения [8]. Процесс может протекать деструктивно и сохраняться после завершения лечения. Другие варианты ревматоидноподобной токсичности включают воспалительный миозит, рабдомиолиз, гигантоклеточный артериит и полимиалгиоподобный синдром [8]. Скрининговый анализ для исключения аутоиммунных заболеваний может помочь в дифференциальной диагностике аутоиммунных состояний и иоНЯ; инструментальные исследования позволяют исключить метастатическое поражение и оценить степень повреждения суставов. Консультация ревматолога оправдана у пациентов со средними и тяжелыми формами ревматологической токсичности [8, 11].

### Неврологические иоНЯ

Неврологическая токсичность встречается менее чем у 5% пациентов, принимающих иммунотерапевтические препараты [10]. Наиболее распространенным симптомом является головная боль, однако возможно поражение как периферической, так и центральной нервной системы [28]. Менее чем у 1% пациентов могут отмечаться двигательные или чувствительные периферические нейропатии; в таких случаях следует исключить диабетическую нейропатию, патологию ШЖ или дефицит витамина В<sub>12</sub> [8, 9]. К другим периферическим нейротоксическим эффектам относят синдром, сходный с миастенией, при котором возможно поражение диафрагмы с нарушением дыхания, а также токсичность по типу фатального острого идиопатического полиневрита [6, 9].

Центральная токсичность может проявляться асептическим менингитом, аутоиммунным энцефалитом, поперечным миелитом и синдромом обратимой задней энцефалопатии [7, 8, 10, 28]. При обследовании по поводу подозрения на неврологические иоНЯ следует исключить инфекцию, метастатическое поражение или паранеопластический синдром путем проведения магнитно-резонансной томографии и спинальной пункции [8, 28]. Высокий уровень лимфоцитов в спинномозговой жидкости может свидетельствовать в пользу иммуноопосредованной этиологии, но не подтверждать ее наличие [10].

При наличии легкой симптоматики (1-я степень) лечение продолжают, при появлении новых симптомов или нарастании интенсивности прежних (2-я степень) необходимо приостановить терапию и назначить 0,5–1 мг/кг в день преднизолона, а при возникновении угрожающих жизни состояний или ограничении самообслуживания (3–4-я степень) лечение прекращается окончательно и назначается 1–2 мг/кг в день преднизолона. При подозрении на аутоиммунный энцефалит лечение необходимо сразу же прекратить вне зависимости от степени тяжести симптомов [9, 10].

### иоНЯ со стороны органа зрения

Токсическое действие в отношении органа зрения встречается менее чем у 1% пациентов и проявляется конъюнктивитом, эписклеритом, кератитом, блефаритом и увеитом [8]. Медиана времени до проявления токсичности составляет 2 мес с момента начала лечения, указанные проявления чаще возникают на фоне терапии препаратами анти-CTLA-4 [9, 12]. Развитие увеита может приводить к фотофобии, нечеткости

**Таблица 2. Частота иоНЯ на фоне иммунотерапевтических препаратов**  
**Table 2. Frequency of immune-mediated adverse events associated with immunotherapeutic drugs**

Препарат	Заболевание	Степень иоНЯ по СТСАЕ	Общая частота иоНЯ	Зуд	Сыпь	Диарея	Колит	Повышение АСТ	Повышение АЛТ	Гипотиреоз	Пневмонит	
Ниволумаб (1-я линия) [32]	Меланома	Любая	82,1	18,8	25,9	19,2	1,3	3,8	3,8	8,6	1,3	
		3–4-я	16,3	0	0,6	2,2	0,6	1,0	1,3	0	0,3	
Ипилимумаб (1-я линия) [32]		Любая	86,2	35,4	32,8	33,1	11,6	3,5	3,9	4,2	1,6	
		3–4-я	27,3	0,3	1,9	6,1	8,7	0,6	1,6	0	0,3	
Ипилимумаб/ниволумаб (1-я линия) [32]		Любая	95,5	33,2	40,3	44,1	11,8	15,3	17,6	15,0	6,4	
		3–4-я	55,0	1,9	4,8	9,3	7,7	6,1	8,3	0,3	1,0	
Ниволумаб (1-я линия) [33]		Немелкоклеточный рак легкого	Любая	71,2	8,2	9,7	13,9	НД	8,6	7,1	6,4	2,6
			3–4-я	17,6	0	0,7	1,1	НД	2,6	2,6	0	1,5
Пембролизумаб (1-я линия) [34]			Любая	73,4	7,8	7,1	14,3	1,9	5,2	6,5	9,1	5,8
			3–4-я	26,6	0	0,6	3,9	1,3	1,3	0	0	2,6
Атезолизумаб (2-я линия) [35]			Любая	64,0	НД	НД	15,4	0,3	НД	НД	3,9	1,5
			3–4-я	14,8	НД	НД	0,7	0	НД	НД	НД	0,7
Ниволумаб (2–3-я линия) [36]	Почечно-клеточный рак		Любая	79,0	14,0	10,0	12,0	1,7	3,9	4,7	5,9	4,0
			3–4-я	19,0	0	0,5	1,0	0,7	1,7	1,5	0,2	1,0
Ниволумаб (≥2-й линии) [37]	Немелкоклеточный рак легкого		Любая	58,9	7,2	7,6	6,8	0	0,8	0,8	3,8	2,1
			3–4-я	13,1	0	0	0	0	0	0,4	0	0,8
Ниволумаб (≥4-й линии) [38]	Лимфома Ходжкина		Любая	88,8	10,0	16,3	10,0	0,8	5,0	3,8	5,8	2,6
			3–4-я	25,0	0	1,3	0	0,4	2,5	2,5	0	1,3
Атезолизумаб (≥2-й линии) [39]	Уротелиальная карцинома	Любая	69,4	10,0	7,4	7,7	1,0	3,2	4,0	6,0	2,3	
		3–4-я	16,1	0	0	0	1,0	1,0	3,0	0	1,0	
Пембролизумаб (2-я линия) [40]		Любая	60,9	19,5	10,9	9,0	2,3	5,3	5,3	6,4	4,1	
		3–4-я	15,0	0	0,4	1,1	1,1	2,3	1,1	0	2,3	
Ниволумаб (≥3-й линии) [41]		Рак желудка	Любая	42,7	9,1	5,8	7,0	1,0	3,3	2,1	3,0	0
			3–4-я	10,3	0	0	1,0	0	1,0	0	0	0

**Примечание.** СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) – шкала токсичности.

зрения, боли и сухости глаз. При осмотре отмечается диффузное покраснение склер с белесоватым налетом [9].

**Почечные иоНЯ**

Нефротоксичность отмечается у 2% пациентов, получающих препараты анти-CTLA-4 или анти-PD-1, и у 5% пациентов, получающих комбинированную терапию [8]. Случаев нефротоксичности на фоне приема препаратов анти-PD-L1 не зарегистрировано. Токсичность возникает обычно через 3–10 мес терапии препаратами анти-PD-1 и через 2–3 мес терапии препаратами анти-CTLA-4 [8, 29]. Наиболее распространенными формами нефротоксичности являются острый интерстициальный нефрит, волчаночноподобный нефрит, гранулематозный нефрит, диффузный интерстициальный нефрит или нефропатия с минимальными изменениями [6, 29]. Поражение почек может быть бессимптомным или проявляться олигурией, гематурией и развитием периферических отеков [8].

Иммуноопосредованное поражение почек 1-й степени тяжести характеризуется повышением креатинина в 1,5 раза выше ВГН, 2-й степени – в 1,5–3 раза выше, 3-й степени – в 3–6 раза выше и 4-й степени – в 6 раз выше ВГН и более. При 1-й степени тяжести противоопухолевое лечение продолжают, при 2-й степени приостанавливают и при 3–4-й степени окончательно прекращают. Не требует назначения терапии 1-я степень тяжести, при 2–3-й степени рекомендовано назначение 0,5–1 мг/кг в день метилпреднизолонового эквивалента, при ухудшении состояния – 1–2 мг/кг в день преднизолона и прекращение иммуноопосредованной терапии. При 4-й степени тяжести необходимо назначить 1–2 мг/кг в день преднизолона [9, 10].

**Гематологические иоНЯ**

Анемия, которая встречается у 5% пациентов, принимающих ипилимумаб, и менее чем у 10% пациентов, получающих препараты анти-PD-1, может иметь гемолитический или иммуноопосредованный характер [10]. Также сообщается о случаях нейтропении, иммунной тромбоцитопенической пурпуры, истинной эритроцитарной аплазии, диссеминированного внутрисосудистого свертывания и приобретенной гемофилии типа А [7, 8, 10, 12, 30]. По этой причине перед каждым введением препарата следует оценивать общий анализ крови [10]. В случае цитопении следует исключить другие причины, включая желудочно-кишечное кровотечение, метастазирование в костный мозг, токсическое действие других лекарственных препаратов или гемолиз [8]. При неясном диагнозе следует рассмотреть возможность проведения биопсии костного мозга [11, 12].

**Кардиоваскулярные иоНЯ**

Кардиотоксичность может проявляться миокардитом, перикардитом, аритмиями и поперечной сердечной блокадой, впервые возникшей сердечной недостаточностью, встречается менее чем у 1% пациентов и, по-видимому, чаще на фоне комбинированной терапии ИКТИ [8]. Перед началом иммунотерапии некоторые эксперты рекомендуют определять исходный уровень тропонина и натрийуретического пептида головного мозга, липидный профиль натошак и выполнить электрокардиографию [8]. Миокардит проявляется неспецифическими симптомами в сочетании с резким повышением уровня тропонина, нарушениями проводимости; возможно fulьминантное течение [31]. При подозрении на кардиотоксическое действие следует немедленно госпитализировать пациента и обследовать на предмет других причин появления симптомов; показана неотложная консультация кардиолога [8].

**Механизм развития иммуноопосредованных иоНЯ**

Частота развития наиболее распространенных иоНЯ в зависимости от типа препарата представлена в табл. 2.

Несмотря на то, что иммунотерапия онкологических заболеваний представляет собой область активных исследований,

механизм возникновения иоНЯ на фоне данной терапии остается слабоизученным. PD-1/PD-L1 и CTLA-4 поддерживают толерантность иммунной системы в нормальных условиях за счет определенных механизмов и оказывают противовоспалительное действие различными способами. Поэтому неудивительно, что терапия препаратами анти-PD-1 и анти-CTLA-4 вызывает специфический спектр иоНЯ, хотя конкретный механизм возникновения этих иоНЯ остается неизвестным. Результаты исследований указывают на то, что иоНЯ возникают вследствие нарушения толерантности иммунной системы к собственным тканям, частично объясняемое антиген-специфичным Т-клеточным ответом, аутоантителами, воздействием В-лимфоцитов и цитокинов [42, 43]. Возможно, имеется взаимосвязь аутоантител и иоНЯ. Однако до сегодняшнего времени не проведено проспективного исследования иммунного профиля для оценки корреляции возникновения аутоантител и аутоиммунных токсических эффектов. Таким образом, остается неясным, являются ли механизмы, лежащие в основе развития иоНЯ на фоне терапии иИКТ, отличными от патогенетических механизмов классических аутоиммунных заболеваний. Недавно проведенное R. Das и соавт. исследование продемонстрировало, что ранние изменения В-лимфоцитов могут позволить выявить пациентов с повышенным риском иоНЯ, а терапевтические стратегии, основанные на воздействии на В-лимфоциты, потенциально могут снизить проявления токсичности в этой группе пациентов [44]. Кроме того, важную роль в возникновении иоНЯ играют уровни цитокинов, которые могут служить прогностическими биомаркерами. Например, в одном исследовании продемонстрировано, что исходный уровень интерлейкина-17 в крови позволяет прогнозировать токсичность ипилимумаба у пациентов с меланомой [45]. В ходе другого исследования продемонстрирована связь уровня индуцируемых интерфероном  $\gamma$  хемокинов CXCL-9 и CXCL-10 в сыворотке крови с развитием иоНЯ [46].

Следует отметить, что остается неясной роль генетических и эпигенетических, средовых факторов, кишечной микробиоты и иммунного статуса пациентов в развитии иоНЯ на фоне терапии иИКТ. Неясно, являются ли исходные аутоиммунные состояния предрасполагающими к возникновению иоНЯ и/или способствующими их развитию. Генетическая предрасположенность является ключевым фактором в формировании предрасположенности к развитию аутоиммунных процессов.

Определенные гаплотипы главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) и полиморфизмы регуляторных генов иммунной системы, таких как CTLA4 и PD-1, связаны с широким спектром классических аутоиммунных заболеваний и, вероятно, играют важную роль в развитии иоНЯ [47, 48].

Например, маркеры HLA DQ8 и DR53 связаны с развитием лимфоцитарного гипопизита [49]. В ходе другого исследования обнаружено преобладание HLA-DR4 у пациентов, получавших препараты анти-PD-1 или анти-PD-L1, у которых развился аутоиммунный инсулинзависимый СД [50]. Несмотря на эти наблюдения, необходимо проведение исследований более крупных масштабов для выявления генетических взаимосвязей с развитием иоНЯ.

Помимо генетических факторов активно изучается роль микробиоты кишечника в поддержании иммунного гомеостаза и развитии реакции организма и токсичности в результате применения иИКТ. В. Routy и соавт. продемонстрировали, что использование антибиотиков связано с худшим ответом на применение блокаторов PD-1 [51]. Авторы провели оценку влияния антибиотикотерапии у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легких (n=140), почечно-клеточным раком (n=67) и уротелиальной карциномой (n=42), получавших моноклональные антитела к PD-1/PD-L1 после одного или нескольких ранее проведенных курсов терапии: 69 (28%) пациентам из 249 назначались антибиотики ( $\beta$ -лактамы, фторхинолоны или макролиды) в течение 2 мес до или 1 мес после первого введения моноклональных антител к PD-1/PD-L1 (в связи с мочевого, легочной или одонтогенной инфекцией). Выживаемость без прогрессирования заболевания и общая выживаемость в группе пациентов, получавших антибиотикотерапию, значительно ниже, чем у пациентов, не принимавших антибиотики (медиана выживаемости без прогрессирования: без антибиотиков –

4,1 мес, с антибиотиками – 3,5 мес;  $p=0,017$ ; медиана общей выживаемости – 20,6 и 11,5 мес соответственно;  $p<0,001$ ). Выживаемость без прогрессирования заболевания и/или общая выживаемость меньше в группе получавших антибиотикотерапию пациентов при анализе подгрупп в зависимости от типа опухоли: немелкоклеточный рак легких (медиана общей выживаемости – 15,3 и 8,3 мес с антибиотиками и без соответственно;  $p=0,001$ ), почечно-клеточный рак (медиана выживаемости без прогрессирования заболевания: без антибиотиков – 7,4 мес, с антибиотиками – 4,3 мес;  $p=0,012$ ) [51].

Показано также, что исходная микробиота кишечника, обогащенная бактериями *Faecalibacterium* и другими бактериями типа *Firmicute*, связана с положительным клиническим ответом на применение ипилимумаба и более частым возникновением вызванного применением ипилимумаба колита [52]. В данное исследование проспективным образом включены 26 пациентов с метастатической меланомой, получавших лечение ипилимумабом. В ходе анализа исходного состава микробиоты выделены 3 группы пациентов: кластеры А, В и С. В составе микробиоты пациентов, принадлежащих кластеру А (n=12 в исходной точке), преобладали *Faecalibacterium* и другие бактерии типа *Firmicutes* (неклассифицированные *Ruminococcaceae*, *Clostridium XIVa* и *Blautia*). Микробиота пациентов кластера В (n=10 в исходной точке) богата бактериями рода *Bacteroides*, кластера С (n=4 в исходной точке) – бактериями рода *Prevotella*. У пациентов кластера А отмечалась большая выживаемость без прогрессирования заболевания по сравнению с пациентами кластера В ( $p=0,0039$ ) и, в меньшей степени, большая общая выживаемость ( $p=0,051$ ). Большинство (80% из 22 пациентов кластера В) получали в дальнейшем курсы лечения, включая препараты анти-PD-1 в 50% случаев, в то время как среди пациентов кластера А 58% получали последующие курсы лечения, и лишь 25% из них получали препараты анти-PD-1. Среди пациентов кластера А выше доля длительного клинического улучшения (8/12; 67%) по сравнению с пациентами кластера В (0/10;  $p=0,0017$ ) [52].

Повышенное содержание в составе микробиоты кишечника бактерий, принадлежащих к *Bacteroidetes phylum*, коррелировало с резистентностью к развитию колита, вызванного применением анти-CTLA-4-препаратов [53]. Роль микробиоты кишечника в развитии иоНЯ, связанных с применением препаратов анти-PD-1/PD-L1, остается малоизученной.

Основным препятствием на пути понимания биологии иоНЯ и механизмов их развития становится отсутствие возможности изучения процессов на доклиническом уровне на мышинных моделях, которые могли бы соответствовать аутоиммунной токсичности, наблюдаемой у пациентов. В настоящее время насущной потребностью является разработка преклинической мышинной модели опухоли с использованием линий, склонных к аутоиммунным реакциям животных [54, 55].

## Подходы к лечению иоНЯ в клинической практике

Оптимальное лечение иоНЯ основывается на клиническом опыте, так как до настоящего времени не проведено проспективных клинических исследований для оценки наилучших стратегий их лечения. Существуют данные о том, что раннее вмешательство при возникновении иоНЯ позволяет уменьшить их степень тяжести и продолжительность [56]. Таким образом, основные принципы оптимального лечения иоНЯ преимущественно заключаются в их раннем выявлении и рациональном применении иммуносупрессивных препаратов. Для достижения этих целей необходимо внедрение в клиническую практику определенных элементов, включая обучение пациентов и медицинских работников, разработку чек-листов по лабораторным показателям для выявления признаков иоНЯ, тесное взаимодействие специалистов различного профиля, а также включение иоНЯ в дифференциально-диагностические алгоритмы [57].

## Дифференциальная диагностика

При возникновении иоНЯ на фоне иммунотерапии следует рассматривать 3 возможных этиологии явления: прогрессирование заболевания, случайное событие, включая инфекцию, и связанная с иммунотерапией токсичность, т.е. иоНЯ. Врачи-

онкологи всегда должны учитывать, что наиболее распространенные НЯ связаны с прогрессированием заболевания. Это можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, инфльтрация иммунными клетками, вызванная применением иммунотерапевтических препаратов, может способствовать воспалительной реакции вокруг опухолевой ткани и различным вариантам токсичности, в зависимости от расположения опухоли. Во-вторых, не все онкологи хорошо знакомы с проявлениями иммуноопосредованной токсичности, в связи с чем существует высокий риск неверной диагностики прогрессирования заболевания у пациентов с иоНЯ, что может ухудшать прогноз вследствие их несвоевременного лечения. Дифференциальная диагностика иоНЯ и прогрессирования заболевания часто затруднительна, если не наблюдается дополнительных или прогрессирующих опухолевых очагов [58]. В таких случаях может помочь только цитологическое или гистологическое исследование. Таким образом, появление любых новых симптомов требует исследования опухоли на предмет прогрессирования заболевания. В то же время всегда следует рассматривать возможность возникновения иоНЯ, особенно если результаты обследований указывают на стабильное течение опухолевого процесса.

## Заключение

Внедрение в клиническую практику ИКТИ вызвало революцию в лечении онкологических заболеваний и улучшило прогноз и исходы при многих злокачественных новообразованиях. В то же время чрезвычайно важной клинической задачей является контроль специфических НЯ, развивающихся на

фоне терапии ИКТИ. В связи с тем, что иоНЯ могут поражать любой орган, их диагностика часто бывает затруднительной и требует постоянного высокого уровня настороженности. При лечении пациентов необходимо принимать во внимание возможность развития иоНЯ, как редких, так и распространенных, и тщательно подходить к диагностике и оценке тяжести таких состояний.

Очень важно исключить вторичные причины наблюдаемых симптомов, включая прогрессирование онкологического заболевания. В связи с потенциальной фатальностью и возможным фульминантным прогрессированием иоНЯ необходимы своевременное распознавание и лечение данных состояний. Стратегии лечения должны разрабатываться совместно специалистами узкого профиля и лечащим врачом-онкологом или гематологом. Пациенты с мультисистемной или тяжелой иммуноопосредованной токсичностью должны направляться в центры оказания высокоспециализированной медицинской помощи. Стандартом лечения является иммуносупрессивная терапия кортикостероидами, но в некоторых случаях необходимо добавление дополнительных иммуносупрессантов. Положительное влияние на исход оказывают своевременное консультирование у узких специалистов, раннее начало иммуносупрессивной терапии и отлаженное взаимодействие между специалистами различных клинических направлений.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## Литература/References

- Kruger S, Ilmer M, Kobold S, et al. Advances in cancer immunotherapy 2019 – latest trends. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019;38(1):268. DOI:10.1186/s13046-019-1266-0
- Pauken KE, Dougan M, Rose NR, et al. Adverse Events Following Cancer Immunotherapy: Obstacles and Opportunities. *Trends Immunol.* 2019;40(6):511-23. DOI:10.1016/j.it.2019.04.002
- Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):306. DOI:10.1186/s40425-019-0805-8
- Wolchok JD, Saenger Y. The mechanism of anti-CTLA-4 activity and the negative regulation of T-cell activation. *Oncologist.* 2008;13:2-9.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-23.
- Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol.* 2015;26(12):2375-91.
- Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer.* 2016;54:139-48.
- Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017;5(1):95.
- Weber JS, Köhler KC, Hauschild A. Management of immunerelated adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2691-7.
- Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. *JAMA Oncol.* 2016;2(10):1346-53.
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. National Comprehensive Cancer Network. Management of immunerelated adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(21):2691-7.
- Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015:76-83.
- Marin-Acevedo JA, Harris DM, Burton MC. Immunotherapy-induced colitis: an emerging problem for the hospitalist. *J Hosp Med.* 2018;13(6):413-8.
- Gupta A, De Felice KM, Loftus EV Jr, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(4):406-17.
- Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM, et al. Ipilimumab associated hepatitis: imaging and clinicopathologic findings. *Invest New Drugs.* 2013;31(4):1071-7.
- Friedman CF, Clark V, Raikhel AV, et al. Thinking critically about classifying adverse events: incidence of pancreatitis in patients treated with nivolumab plus ipilimumab. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(4).
- Поддубская Е.В., Сечкаева М.И., Гурьянова А.А. Эндокринологические осложнения ингибиторов контрольных точек иммунитета: результаты одноцентрового исследования. *Сеченовский вестник.* 2019;10(4):4-11 [Poddubskaya EV, Sekacheva MI, Guryanova AA. Endocrine adverse events of immune checkpoint inhibitors: results of a single-center study. *Sechenov Medical Journal.* 2019;10(4):4-11 (in Russian)]. DOI:10.47093/22187332.2019.4.4-11
- Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):173-82.
- Osorio JC, Ni A, Chaff JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(3):583-9.
- Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of immunotherapy for the practitioner. *J Clin Oncol.* 2015;33(18):2092-9.
- Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med.* 2014;6(230):230-45.
- Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary.* 2016;19(1):82-92.
- Hughes J, Vudattu N, Szoln M, et al. Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. *Diabetes Care.* 2015;38(4):55-7.
- Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):709-17.
- Денисова Е.С., Ардзинба М.С., Лактионов К.К., и др. Клинический случай иммуноопосредованного пневмонита после комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого. *Медицинский совет.* 2020;9:258-64 [Denisova ES, Ardzhinba MS, Laktionov KK. A case report of immune-related pneumonitis after combined treatment of non-small cell lung cancer. *Meditsinskiy sovet.* 2020;9:258-64 (in Russian)].
- Suarez-Almazor ME, Kim ST, Abdel-Wahab N, Diab A. Immune-related adverse events with use of checkpoint inhibitors for immunotherapy of cancer. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(4):687-99.
- Naidoo J, Cappelli LC, Forde PM, et al. Inflammatory arthritis: a newly recognized adverse event of immune checkpoint blockade. *Oncologist.* 2017;22(6):627-30.
- 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.
- Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al. Cancer and Kidney International Network Workgroup on Immune Checkpoint Inhibitors. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review. *Am J Nephrol.* 2017;45(2):160-9.
- Лактионов К.К., Саранцева К.А., Юдин Д.И., и др. Трехлетние результаты применения ниволумаба у больных с немелкоклеточным раком легкого в клинической практике национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина. *Медицинский совет.* 2019;19:16-21 [Laktionov KK, Sarantseva KA, Yudin DI, et al. Three-year results of application of nivolumab in patients with non-small cell lung cancer in clinical practice of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. *Meditsinskiy sovet.* 2019;19:16-21 (in Russian)].
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1749-55.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34.
- Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2415-26.
- Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33.
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2017;389:255-65.
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1803-13.
- Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1856-67.

38. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1283-94.
39. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2016;387:1909-20.
40. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1015-26.
41. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10111):2461-71.
42. Oh DY, Cham J, Zhang L, et al. Immune Toxicities Elicited by CTLA-4 Blockade in Cancer Patients Are Associated with Early Diversification of the T-cell Repertoire. *Cancer Res.* 2017;77(6):1322-30. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-16-2324
43. Osorio JC, Ni A, Chaff JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(3):583-9. DOI:10.1093/annonc/mdw640
44. Das R, Bar N, Ferreira M, et al. Early B cell changes predict autoimmunity following combination immune checkpoint blockade. *J Clin Invest.* 2018;128(2):715-20. DOI:10.1172/JCI96798
45. Tarhini AA, Zahoor H, Lin Y, et al. Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF- $\beta$ 1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma. *J Immunother Cancer.* 2015;3:39. DOI:10.1186/s40425-015-0081-1
46. Khan S, Khan SA, Luo X, et al. Immune dysregulation in cancer patients developing immune-related adverse events. *Br J Cancer.* 2019;120(1):63-8. DOI:10.1038/s41416-018-0155-1
47. Lee J, Phong B, Egloff AM, Kane LP. TIM polymorphisms – genetics and function. *Genes Immun.* 2011;12(8):595-604. DOI:10.1038/gene.2011.75
48. Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nat Immunol.* 2007;8(3):239-45. DOI:10.1038/ni1443
49. Heaney AP, Sumerel B, Rajalingam R, et al. HLA Markers DQ8 and DR53 Are Associated With Lymphocytic Hypophysitis and May Aid in Differential Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4092-7. DOI:10.1210/jc.2015-2702
50. Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Collateral Damage: Insulin-Dependent Diabetes Induced With Checkpoint Inhibitors. *Diabetes.* 2018;67(8):1471-80. DOI:10.2337/dbi18-0002
51. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science.* 2018;359(6371):91-7. DOI:10.1126/science.aan3706
52. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol.* 2017;28(6):1368-79. DOI:10.1093/annonc/mdx108
53. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science.* 2015;350(6264):1079-84. DOI:10.1126/science.aad1329
54. Young A, Quandt Z, Bluestone JA. The Balancing Act between Cancer Immunity and Autoimmunity in Response to Immunotherapy. *Cancer Immunol Res.* 2018;6(12):1445-52. DOI:10.1158/2326-6066
55. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov.* 2018;8(9):1069-86. DOI:10.1158/2159-8290.CD-18-0367
56. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-23. DOI:10.1056/NEJMoa1003466
57. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* 2016;27(4):559-74. DOI:10.1093/annonc/mdv623
58. Grimm MO, Oppel-Heuchel H, Foller S. Treatment with PD-1/PD-L1 and CTLA-4 immune checkpoint inhibitors: Immune-mediated side effects. *Urologe A.* 2018;57(5):543-51. DOI:10.1007/s00120-018-0635-1

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU