

КОРРЕКЦИЯ ЭНДОКРИННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОНКОИММУНОТЕРАПИИ



© Е.А. Пигарова*, А.С. Шутова, Л.К. Дзеранова

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

За последние несколько лет иммунотерапия с помощью ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) стала эффективным средством лечения многих злокачественных новообразований. Иммунные контрольные точки также играют решающую роль в поддержании иммунологической толерантности и предотвращении аутоиммунных заболеваний. Вмешательство в этот механизм может вызвать иммуноопосредованные нежелательные явления (иНЯ), затрагивающие множество органов в организме и нарушающие жизненно важные звенья метаболизма. Эндокринопатии являются одними из наиболее частых аутоиммунных нежелательных явлений (АИНЯ), связанных с терапией ИИКТ. Учитывая уникальную природу нежелательных явлений, вызываемых применением препаратов ИИКТ, требуется многопрофильный командный подход для эффективного ведения пациентов, минимизации осложнений, связанных с токсичностью препаратов, и полной реализации терапевтического потенциала этого метода лечения. Принимая во внимание сложность выявления неспецифических симптомов, важность последующего наблюдения и своевременного вмешательства в случае выявления токсичности, необходимы регулярный клинический и лабораторный мониторинг, информирование пациентов и врачей о вариантах эндокринологических нежелательных явлений и их лечении. Если неэндокринные иНЯ часто требуют прекращения иммунотерапии и обычно разрешаются иммуносупрессивной терапией высокими дозами глюкокортикоидов, эндокринные иНЯ обычно не требуют прекращения лечения ИИКТ и редко нуждаются в иммуносупрессивной терапии, но при этом редко регрессируют и поэтому требуют длительного лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингибиторы иммунных контрольных точек; эндокринологические аутоиммунные нежелательные явления; гипопизит; надпочечниковая недостаточность; центральный несахарный диабет; тиреоидит; гипокальциемия; гипопаратиреоз; гипонатриемия; сахарный диабет; онкоиммунотерапия; ипилимумаб; ниволумаб.

CORRECTION OF ENDOCRINE COMPLICATIONS OF ONCOIMMUNOTHERAPY

© Ekaterina A. Pigarova*, Aleksandra S. Shutova, Larisa K. Dzeranova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Over the years, immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (ICI) has become an effective treatment for malignant neoplasms. However, checkpoints play a crucial role in immunological tolerance and prevention of autoimmune diseases. Interfering with this mechanism can cause immune-related adverse events (IRAEs) that affect multiple organs in the body. Endocrinopathies are among the most common IRAEs associated with ICI therapy. Given the unique nature of adverse events caused by the use of ICI drugs, a multidisciplinary team approach is required to effectively manage patients, minimize complications associated with drug toxicity, and fully realize the therapeutic potential of this treatment method. Taking into account the difficulty of detecting nonspecific symptoms, the importance of follow-up and timely intervention in case of toxicity detection, regular clinical and laboratory monitoring is necessary, as well as informing patients and doctors about the variants of endocrine adverse events and their treatment. While non-endocrine IRAEs often require discontinuation of immunotherapy and are usually resolved by immunosuppressive therapy with high doses of glucocorticoids, endocrine IRAEs usually do not need discontinuation of ICI treatment and rarely require immunosuppressive therapy, but seldomly regress and therefore demand a long-term treatment.

KEYWORDS: immune checkpoint inhibitors; endocrine autoimmune adverse events; hypophysitis; adrenal insufficiency; central diabetes insipidus; thyroiditis, hypocalcemia; hypoparathyroidism; hyponatremia; diabetes mellitus; cancer immunotherapy; ipilimumab; nivolumab.

ВВЕДЕНИЕ

За последние несколько лет иммунотерапия с помощью ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) стала эффективным средством лечения многих злокачественных новообразований. Иммунные контрольные точки — это молекулы на поверхности иммунных клеток, участвующие в регуляции иммунного ответа, в то время как ИИКТ — это моноклональные антитела, направленные против определенных иммунных контрольных точек, таких как цитотоксический Т-лимфоцит ассоциирован-

ный белок 4 (CTLA-4) (препараты ипилимумаб и тремелимумаб) и рецептор запрограммированной смерти 1 (PD-1) (препараты ниволумаб, пембролизумаб и пидилизумаб) и его лиганд (PD-L1) (препараты авелумаб, атезолизумаб и дурвалумаб), что приводит к активации Т-клеток и их противоопухолевой активности. Однако иммунные контрольные точки также играют решающую роль в поддержании иммунологической толерантности и предотвращении аутоиммунных заболеваний. Вмешательство в этот механизм может вызвать аутоиммунные нежелательные явления (иНЯ), поражающие множество

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



органов в организме. Эндокринопатии являются одними из наиболее частых иНЯ, связанных с терапией ИИКТ. Нарушение функции щитовидной железы (ЩЖ) обычно связанное с антителами против PD-1, и аутоиммунный гипофизит (АГ), обычно связанный с терапией против CTLA-4, являются наиболее частыми эндокринными АИНЯ. Инсулинозависимый сахарный диабет (СД), гипотиреоз и надпочечниковая недостаточность (НН), вызванные ИИКТ, могут представлять опасность для жизни при несвоевременных диагностике и лечении [1, 2].

Комбинированное лечение анти-CTLA-4 и анти-PD-1 связано с самой высокой частотой и тяжестью эндокринопатий [3]. Учитывая растущее число пациентов, получающих иммунотерапию, расширение показаний, по которым назначаются данные препараты, в ближайшем будущем следует ожидать увеличения числа пациентов с эндокринными иНЯ. Кроме того, недавно были описаны новые эндокринные иНЯ, такие как первичный гипопаратиреоз, приобретенная генерализованная липодистрофия и аутоиммунный полигландулярный синдром, центральный несахарный диабет. Клиническое течение и диагностика эндокринных иНЯ зачастую отличаются от «классической» эндокринологии, в связи с чем как онкологи, так и эндокринологи должны быть знакомы с особенностями, характерными для эндокринопатий, вызванных применением препаратов ИИКТ.

В настоящем обзоре рассматриваются текущие практики, связанные с диагностикой и лечением эндокринопатий, вызванных терапией ИИКТ, с пониманием их патогенеза и клинических проявлений для улучшения исходов и результатов лечения.

ЧАСТОТА ЭНДОКРИННЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИИКТ

Эндокринные иНЯ могут появляться в период от начала терапии до 3 мес после лечения и изначально казаться безвредными и связанными с лечением рака, а не с эндокринным расстройством. Согласно исследованиям, серьезные нежелательные реакции происходят в 20–30% случаев при применении некоторых лекарственных средств в виде монотерапии и более чем в 50%, когда эти препараты используются в комбинации [4].

При применении ИИКТ после аутоиммунного поражения кожи и желудочно-кишечного тракта патология эндокринной системы является одной из наиболее распространенных. Частоты различных эндокринологических иНЯ представлены на рисунке 1.

ПОВРЕЖДЕНИЕ ГИПОФИЗА (ГИПОФИЗИТ)

Гипофизит — заболевание, характеризующееся воспалением гипофиза и последующей его дисфункцией (гипопитуитаризм), причем в некоторых случаях наблюдается увеличение, вызывающее масс-эффект (сдавление окружающих структур).

Воспаление гипофиза как первичное состояние (например, лимфоцитарный гипофизит) или вторичное по отношению к системным заболеваниям, таким как системная красная волчанка или саркоидоз, встречается очень редко. Расчетная ежегодная заболеваемость гипофизитом составляет примерно один случай на 9 млн человек [5]. Однако в последние годы наблюдается рост

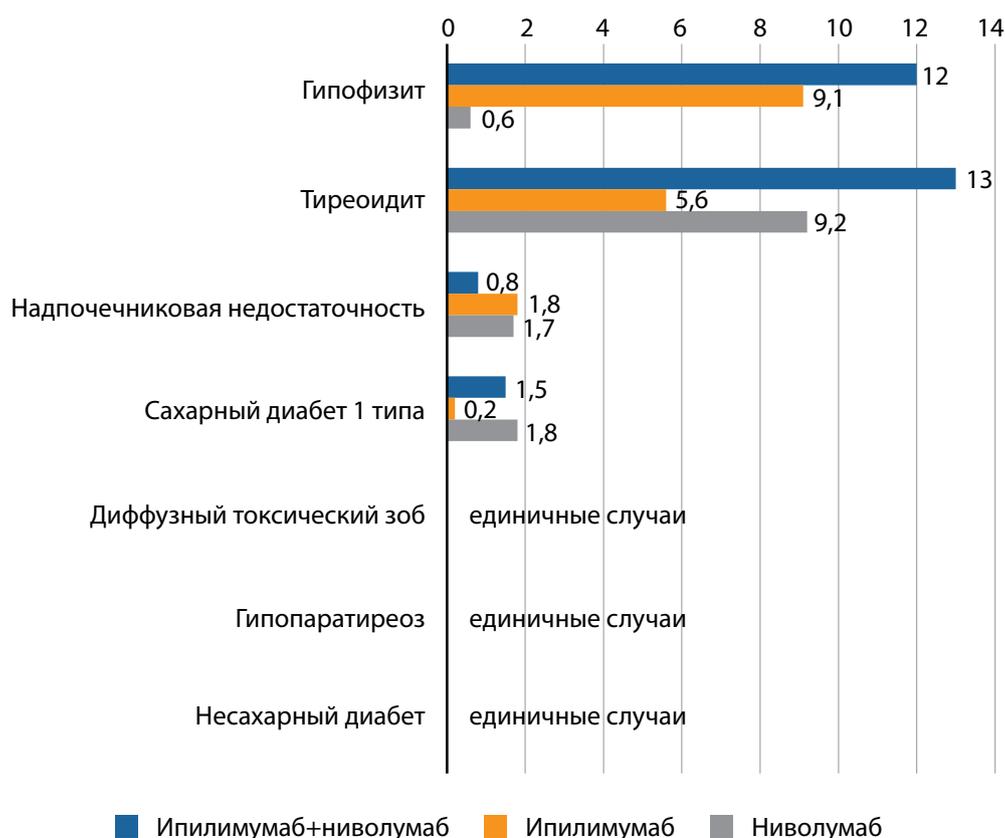


Рисунок 1. Частота аутоиммуноопосредованных нежелательных явлений при применении ингибиторов иммунных конечных точек [1].

Picture 1. The frequency of autoimmune-mediated adverse events associated with the use of immune checkpoint inhibitors.

заболеваемости гипофизитом в связи с введением и более широким использованием препаратов ИИКТ.

Гипофизит был описан как наиболее частое эндокринное иНЯ, связанное с применением ипилимумаба. Исходно сообщалось о широкой вариабельности показателя заболеваемости в исследованиях от 0 до 17%, что может быть связано с различиями в используемых диагностических критериях, изменениями в осведомленности о возможности развития гипофизита и его клинических проявлениях, различиями в частоте проведения гормональных исследований и улучшением клинического распознавания. В настоящее время рутинное гормональное тестирование позволяет диагностировать эндокринопатию даже у пациентов без симптомов [1, 6]. Согласно последним обзорам литературы и метаанализам, частота гипофизита при применении ИИКТ в значительной степени зависит от типа используемого препарата и схемы лечения [3, 7–10]. Комбинированная терапия связана с самой высокой частотой возникновения гипофизита, варьирующей от 7,7 до 12,0%, что значительно выше, чем при монотерапии препаратами против CTLA-4 (1,8–9,1%) или анти-PD-1 (0,3–1,1%) [1, 3, 7–10].

Выявленные различия в частоте гипофизита, индуцированного антителами против CTLA-4 и антителами против PD-1 или PD-L1, могут быть объяснены функциональными различиями в процессе активации Т-клеток, а также наличием экспрессии CTLA-4 в клетках гипофиза человека, что делает их мишенями для препаратов, действующих через эти рецепторы [11]. Тем не менее патофизиологические механизмы до конца не изучены. Помимо применяемого препарата других факторов, предрасполагающих к развитию гипофизита, не выявлено. Несмотря на то что некоторые исследования показали положительную связь между дозой ипилимумаба и частотой гипофизита, более детальный анализ показал, что эндокринные иНЯ в целом не зависят от дозы [12].

У пациентов, получавших ипилимумаб или комбинированную терапию, медиана времени начала АГ была значительно короче (9,3 vs 12,5 недель, соответственно), чем у пациентов, получавших антитела к PD1 (25,8 недель) [13]. В большинстве случаев гипофизит, индуцированный ипилимумабом, развивался после третьей инфузии препарата, в то время как дебют гипофизита, вызванного анти-PD-1/PD-L1, можно было ожидать через несколько месяцев после начала лечения [13, 14].

Клинические проявления гипофизита, как правило, относительно неспецифические и могут прогрессировать незаметно, что затрудняет его диагностику. Наиболее частые симптомы гипофизита включают усталость, общую слабость, тошноту, потерю аппетита, непереносимость холода, соответствующие гипопитуитаризму, а также неврологические симптомы в виде головных болей, головокружения, случается спутанность сознания, нарушения полей зрения [1]. Симптомы гипопитуитаризма можно не заметить или отнести к основному неопластическому заболеванию. Ранняя диагностика и правильное лечение чрезвычайно важны, учитывая, что болезнь может прогрессировать до потенциально опасного для жизни состояния, в основном из-за вторичной надпочечниковой недостаточности (НН).

Результаты гормональных исследований, указывающие на гипопитуитаризм, имеют решающее значение для

диагностики заболевания. У большинства пациентов, особенно получавших ипилимумаб, наблюдался множественный дефицит гормонов, обычно выражающийся в потере секреции кортикотропина, тиреотропина и гонадотропина, реже — изолированный дефицит гормона передней доли гипофиза [1, 15]. Изолированная кортикотрофная недостаточность (дефицит аденокортикотропного гормона (АКТГ)) является наиболее частой дисфункцией и в большинстве случаев необратима. Гиперпролактинемия или гипопролактинемия наблюдались много реже, в то время как поражение задней доли гипофиза было очень редким, и описано лишь несколькими клиническими случаями несахарного диабета [1, 16–18] или синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) [19] после лечения препаратами ИИКТ. Недавно были описаны два случая индуцированной ИИКТ транзитной аденокортикотропной гормональной (АКТГ) гиперкортизолемии с или без клинических признаков синдрома Иценко–Кушинга с последующим развитием вторичной НН вследствие гипофизита [20, 21].

Принимая во внимание высокий риск развития гипофизита у пациентов, получающих ИИКТ, при неспецифичности клинической картины рекомендуется проводить скрининг на эндокринопатию до начала лечения с последующим регулярным мониторингом (рис. 2), предпочтительно при каждой инфузии в течение не менее 6 мес, а также с более редкими интервалами после 6 мес [1, 22]. Гормональное тестирование должно включать электролиты, тиреотропный гормон (ТТГ) и свободный Т4 (св.Т4), а также уровни кортизола рано утром. У пациентов с низким уровнем кортизола в ранние утренние часы (≤ 100 ммоль/л) следует исследовать уровень АКТГ в плазме крови для дифференциальной диагностики первичной и вторичной форм НН. Определение уровней тестостерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у мужчин, ФСГ у женщин в постменопаузе, а также эстрадиола, ЛГ и ФСГ у женщин в пременопаузе с нерегулярными менструациями также может быть полезным для характеристики гипопитуитаризма, но имеет ограниченное значение для дальнейшего назначения гормонального лечения. **Следует обязательно отслеживать предыдущее или текущее лечение глюкокортикостероидами препаратами, которые могут существенно снизить концентрации кортизола и АКТГ.** На рисунке 2 представлен предлагаемый алгоритм скрининга и диагностики эндокринных нарушений при лечении ИИКТ.

При подозрении на гипофизит и/или выявление гипопитуитаризма необходимо обязательно провести МРТ головного мозга/гипофиза. Во время острой фазы гипофизита МРТ часто указывает на увеличение гипофиза. Инциденталомы гипофиза широко распространены в популяции (до 20% по данным аутопсий), поэтому должны быть включены в возможный дифференциальный диагноз (табл. 1) [1, 23]. Примерно одна треть пациентов могут не иметь изменений на МРТ, особенно у тех, кто получал лечение препаратами анти-PD-1/анти-PD-L1 [24], а в некоторых случаях увеличение гипофиза предшествует выявлению гипопитуитаризма. МРТ головного мозга также важна для исключения метастазов в головной мозг или гипофиз, абсцесса или апоплексии гипофиза. Метастазы в гипофиз более склонны к развитию в задней

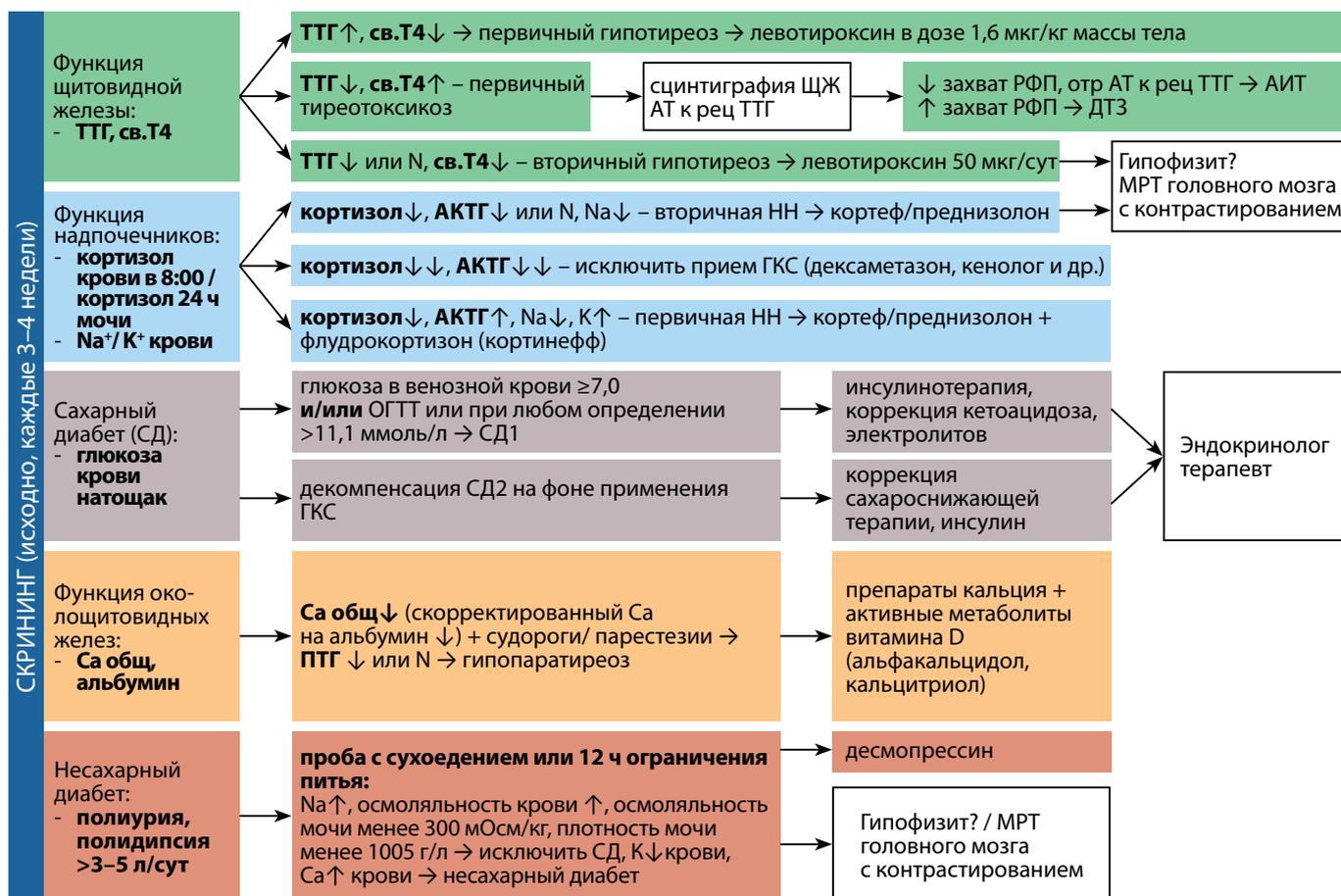


Рисунок 2. Алгоритм скрининга, диагностики и лечения эндокринопатий при терапии ингибиторами иммунных контрольных точек.
Picture 2. The algorithm of screening, diagnosis and treatment of endocrine pathology during immune checkpoint inhibitors therapy.

доле, часто вызывая несахарный диабет, который крайне редко встречается при применении ИИКТ. Подтверждение диагноза гипофизита посредством гистологического исследования нейрохирургической биопсии не показано, если нет серьезных подозрений на другие патологии гипофиза, такие как метастатический процесс [25]. Последующая МРТ гипофиза рекомендуется через 3 мес пациентам с увеличением гипофиза во время первичного обследования [22].

В большинстве случаев гипофизит приводит к стойкому гипопитуитаризму независимо от попыток лечения высокими дозами глюкокортикостероидных препаратов. Все же нередко отмечается восстановление тиреотроф-

ной (от 6% до 64%) или гонадотрофной (от 12% до 57%) функций гипофиза [22, 23]. Учитывая, что высокие дозы глюкокортикостероидов, применяемые для купирования аутоиммунной реакции против гипофиза не устраняют гипопитуитаризм, они рекомендуются только некоторым пациентам, имеющим выраженный цефалгический синдром и нарушения зрения из-за увеличения гипофиза и сдавления перекреста зрительных нервов. Могут также применяться для купирования острой НН. У большинства пациентов достаточно длительной терапии коротко действующими глюкокортикостероидными препаратами (гидрокортизон, преднизолон) в заместительных дозах [24, 25].

Таблица 1. МРТ-отличия гипофизита от макроаденомы гипофиза
Table 1. MRI differences between hypophysitis and pituitary macroadenoma

Критерии	Гипофизит	Макроаденома
Асимметрия объемного образования	Нет	Да
Гомогенный сигнал до контрастирования	Да	Нет
Нет изменений дна турецкого седла	Да	Нет
Супраселлярное распространение	Да	Да
Утолщение ножки гипофиза	Да	Нет
Отклонение ножки гипофиза в сторону	Нет	Да
Гомогенное усиление при контрастировании	Да	Нет
Потеря гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза (при его вовлечении в патологический процесс)	Часто	Редко

Лечение вторичной НН должно проводиться в первую очередь относительно других проявлений гипопитуитаризма. Начало лечения зависит от тяжести клинических проявлений. Так, при симптомах острой вторичной НН (табл. 2), даже если она еще лабораторно не доказана, следует безотлагательно болюсно ввести 100 мг гидрокортизона в/в или в/м с последующим введением 50 мг гидрокортизона каждые 6–8 ч или 200 мг в виде 24-часовой непрерывной инфузии. Если диагноз вторичной НН еще лабораторно не установлен, перед введением гидрокортизона необходимо взять кровь на кортизол (сыворотка) и АКТГ (плазма). Вторичная НН может также сопровождаться электролитными нарушениями, чаще всего гипонатриемией вследствие СНСАДГ, но при таких клинических проявлениях, как рвота и понос, могут присоединиться гипонатриемия вследствие абсолютного дефицита натрия и гипокалиемия [1, 25, 26]. Значительное улучшение состояния обычно наблюдается в течение первых 6–8 ч после инъекции гидрокортизона, после 1-х суток терапии лечение продолжается в замещающей дозе 15–25 мг в сутки. Наравне с гидрокортизоном возможно применение эквивалентных доз преднизолона 30 мг в виде болюсного введения и 3,75–7,5 мг преднизолона для заместительной терапии. Когда уровень кортизола перед лечением выше 400 нмоль/л, дефицит кортизола может быть исключен и лечение глюкокортикоидами прекращено.

Лечение дефицита ТТГ менее срочно, и его следует начинать, когда уровни св.Т4 ниже нижней границы референсного интервала, но только после того, как будет проведена заместительная терапия НН, чтобы избежать аддисонического криза (табл. 2). Назначение левотироксина следует начинать с низкой дозы левотироксина 50 мкг в сутки, а у пациентов с ишемической болезнью сердца 25 мкг в сутки, затем при необходимости корректировать дозу в зависимости от достижения целевого уровня св.Т4. Целевой уровень св.Т4 должен находиться в средней и верхней половине референсного диапазона для этого гормона, а кровь должна исследоваться натощак до утреннего приема левотироксина.

Дефицит гонадотропинов можно скорректировать, если уровень тестостерона или регулярный менструальный цикл не восстановились через 3 мес и нет противопоказаний к назначению препаратов половых стероидов. В редких случаях возникновение несахарного диабета может потребовать назначения синтетического аналога эндогенного гормона — десмопрессина, доза которого подбирается как минимальная для коррекции синдрома полиурии-полидипсии. Измерение уровня гормона роста и ИФР-1 не требуется, поскольку его заместительная терапия противопоказана пациентам с активным онкологическим заболеванием. Однако их определение в крови возможно для оценки восстановления функции гипофиза и самочувствия пациента.

Иммунотерапия должна быть приостановлена во время симптоматического увеличения гипофиза вследствие гипофизита (неврологические или зрительные нарушения), но может быть продолжена при наличии только проявлений гипопитуитаризма после стабилизации пациента назначением заместительной гормональной терапии [27].

Исследования показывают, что иНН в целом связаны с лучшим клиническим ответом на терапию ИИКТ

и что развитие гипофизита положительно предсказывало выживаемость у пациентов, получавших препараты данной группы [28]. Есть также опасения, что иммуносупрессивный эффект высоких доз (не заместительных!) глюкокортикоидных препаратов может отрицательно повлиять на противоопухолевую эффективность ИИКТ [29], хотя исходно такие данные не выявлялись. Помимо потенциального снижения эффективности проводимой противоопухолевой терапии, глюкокортикоиды в высоких дозах 1–2 мг на кг массы тела всегда следует использовать с большой осторожностью, чтобы снизить вероятность краткосрочных и долгосрочных осложнений.

ПОВРЕЖДЕНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ИОНЯ в отношении щитовидной железы включают гипотиреоз и тиреотоксикоз, преимущественно связанные с аутоиммунным (или деструктивным) тиреоидитом и крайне редко с диффузным токсическим зобом (ДТЗ). Щитовидная железа наиболее часто поражается при лечении препаратами ИИКТ. При применении препаратов ингибиторов СТЛА-4 различные виды дисфункции наблюдались примерно у 7% пациентов, при применении ингибиторов PD-1 и PD-L1 — у 19% пациентов и у 28% (в некоторых исследованиях до 50%) пациентов, получавших комбинированную терапию ипилимумабом и ниволумабом [10, 25, 30].

Деструктивный тиреоидит имеет сходный патогенез с высокораспространенным в популяции хроническим аутоиммунным тиреоидитом и может проявляться как исходным гипотиреозом, так и двухфазным течением с первой тиреотоксической фазой, через несколько недель переходящей в гипотиреоз. Как показывают исследования, риск тиреотоксикоза значительно выше при лечении препаратами ингибиторами PD-1, чем PD-L1, а ниволумаб проявляет более низкий риск гипертиреоза, чем пембролизумаб [3, 10]. Более низкая зарегистрированная частота тиреотоксикоза по сравнению с гипотиреозом частично может быть результатом недооценки легких и бессимптомных случаев этого нарушения, которые не могут быть диагностированы без рутинного лабораторного мониторинга. Отличительной особенностью деструктивного тиреоидита при применении ИИКТ является его более острое течение и выраженный тиреотоксикоз, что, видимо, связано с интенсивностью стимулированной аутоиммунной атаки.

Реальную частоту диффузного токсического зоба можно охарактеризовать как крайне редкую (серия клинических случаев), но, как показывает анализ, клинических исследований и отдельных случаев, некоторые сообщения могут быть гипердиагностикой при тиреотоксической фазе тиреоидита [2]. Как показывает клиническая практика, использование с дифференциально-диагностической целью анализа крови на антитела к рецептору ТТГ имеет ограничения, поскольку они менее специфичны.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы с применением доплерографии также помогает в дифференцировке вариантов тиреотоксикоза. При деструктивном тиреоидите вследствие применения препаратов ИИКТ на УЗИ наблюдались диффузное увеличение

Таблица 2. Клинические и лабораторные проявления аутоиммунных заболеваний и их особенности при применении ИИКТ

Table 2. Clinical and laboratory manifestations of autoimmune diseases and their features during immune checkpoint inhibitors therapy

Заболевание/ осложнение	Симптомы/ Клинический диагноз	Диагностика/Клинические проявления	Лечение	
	Неврологические проявления — головная боль, нарушение полей зрения	MPT головного мозга с контрастированием Определение полей зрения (периметрия)	Остановить введение ИИКТ Метилпреднизолон 1–2 мг/кг/сут	
	Гормональные проявления — нарушение секреции гормонов гипофиза с последующей гипофункцией периферических желез			
Гипофизит		1) Кортизол крови до 9:00: - менее 100 нмоль/л подтверждает гипокортицизм - 100–400 нмоль/л (нужна оценка клиники) - более 400 нмоль/л (исключает гипокортицизм)	Гидрокортизон 10–15 мг утром и 5–10 мг в 16:00–17:00 или Кортизона ацетат по 25 мг утром и 12,5 мг в 16:00–17:00 или Преднизолон 5 мг утром и 2,5 мг в 18:00 или Метилпреднизолон 4 мг утром и 2 мг в 18:00	
	Вторичный гипокортицизм (вторичная надпочечниковая недостаточность)	2) АКТГ крови не повышен относительно референсных значений (дифференциальная диагностика с первичной формой надпочечниковой недостаточности) NB! Применение экзогенных глюкокортикоидов (преднизолона, метилпреднизолона, дексаметазона, бетаметазона, триамцинолона) приводит к подавлению АКТГ и снижению кортизола в крови в связи с наличием обратной отрицательной регуляторной связи на уровнях гипоталамуса и гипофиза	NB! При ОРВИ, отравлениях и стрессах необходимо повышение доз глюкокортикостероидов в 2–3 раза на период выраженных клинических проявлений. При невозможности приема таблетированных форм переход на парентеральное введение препаратов: гидрокортизона ацетат 100 мг 3 раза или преднизолон 30 мг 3 раза в сутки.	
		Вторичный гипотиреоз	ТТГ крови низкий или нормальный Свободный Т4 крови низкий	L-тироксин исходно по 50–75 мкг утром натощак за 30–40 минут до еды Цель лечения — свободный Т4 (до утреннего приема L-тироксина!) 14–18 пмоль/л, свободный Т3 в пределах референсного диапазона
		Вторичный гипогонадизм	Женщины репродуктивного периода: отсутствие менструального цикла, снижение ЛГ и ФСГ, подтверждение отсутствия беременности Женщины в менопаузе: сниженные или пременопаузальные уровни ЛГ и ФСГ Мужчины: снижение уровней тестостерона, ЛГ и ФСГ (может быть вследствие повышения пролактина)	Женщины: при отсутствии противопоказаний назначаются препараты заместительной гормональной терапии Мужчины: при отсутствии противопоказаний назначаются препараты тестостерона
		Гиперпролактинемия вследствие масс-эффекта гипофизита	Повышение общего пролактина крови, повышение мономерного пролактина в крови относительно их референсных значений	Препараты каберголина в начальной дозе 0,25 мг 2 раза в неделю на ночь. Цель лечения — поддержание нормальных уровней пролактина в крови
		СТГ-недостаточность	Скрининг не показан 1) ИФР-1 крови ниже референсных значений 2) СТГ на фоне стимуляционных проб (с кломифеном, с инсулином) менее 10 нг/мл	Лечение не показано
	Центральный несахарный диабет	Подозрением является появление жажды и полиурии более 3000 мл в сутки, относительная плотность мочи менее 1005 г/л, осмоляльность мочи менее 300 мОсм/кг, без повышения глюкозы в крови или моче Диагностика 1) В одновременно взятых анализах крови и мочи или при пробе с сухоядением: осмоляльность крови более 295 мОсм/кг и/или натрий крови более 146 ммоль/л при осмоляльности мочи менее 300 мОсм/кг 2) Повышение осмоляльности мочи и исчезновение жалоб на полиурию и полидипсию на фоне приема десмопрессина	Десмопрессин: - в таблетках подъязычных МЕЛТ по 60 мкг 2–3 раза в сутки - в таблетках пероральных по 0,1 мг 2–3 раза в сутки NB! Для каждой конкретной формы препарата подбирается минимальная дозировка, позволяющая контролировать избыточную жажду и полиурию	

Заболевание/ осложнение	Симптомы/ Клинический диагноз	Диагностика/Клинические проявления	Лечение
Тиреоидит	Первичный гипертиреоз (тиреотоксикоз) — первая, но не обязательная, фаза тиреоидита	ТТГ крови низкий Свободный Т4 и свободный Т3 крови высокие	Симптоматическая терапия неселективными бета-блокаторами (пропранолол 10–40 мг 3 раза в сутки)
	Первичный гипотиреоз — вторая, фаза тиреоидита	ТТГ крови высокий Свободный Т4 и свободный Т3 крови низкие или низко-нормальные	L-тироксин в средней дозе 1,6 мкг на кг массы тела утром натощак за 30–40 мин до еды Цель — нормальные уровни ТТГ
Адреналит	Первичная надпочечниковая недостаточность	АКТГ крови высокий Кортизол крови — низкий или низко-нормальный Свободный кортизол в суточной моче низкий NB! Применение экзогенных глюкокортикоидов (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон) приводит к подавлению АКТГ и снижению кортизола в крови в связи с наличием обратной отрицательной регуляторной связи на уровнях гипоталамуса и гипофиза	Назначение глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Глюкокортикоиды: начало терапии по одной из схем с дальнейшей коррекцией доз препаратов по самочувствию: Гидрокортизон — по 15 мг утром, 10 мг в обед, 5 мг вечером Кортизона ацетат — по 25 мг утром, 12,5 мг в обед, 5 мг вечером Преднизолон — по 5 мг утром и 2,5 мг вечером Минералокортикоиды: Флудрокортизон 0,05–0,01 мг утром натощак. Контроль дозы по стабильности АД, отсутствию/наличию электролитных нарушений
	Аддисонический криз (острая надпочечниковая недостаточность)	В случае подозрения на острую надпочечниковую недостаточность, лечение должно быть проведено незамедлительно в виду жизнеугрожающего характера данного гормонального дефицита До введения могут быть взяты анализы крови на АКТГ и кортизола.	Препарат выбора: гидрокортизон (Солу-Кортеф) в/в (предпочтительнее), в/м, п/к 100 мг каждые 6–8 ч Можно заменить: Преднизолон по 25–30 мг каждые 8 ч
Аутоиммунное поражение островков Лангерганса	Сахарный диабет	Повышение глюкозы венозной крови более 7,0 ммоль/л натощак и/или более 11,1 ммоль/л через 2 ч после приема 75 г глюкозы или в любое время тестирования NB! Определение гликированного гемоглобина для скрининга на сахарный диабет НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ, т.к. при быстропрогрессирующем течении возможны ложноотрицательные случаи	Инсулинотерапия, инфузионная терапия при наличии кетоацидоза, электролитных нарушений
Аутоиммунное поражение вазопрессин-секретирующих клеток гипоталамуса	Центральный несахарный диабет	Подозрением является повышение жажды и полиурии более 3000 мл в сутки, относительная плотность мочи менее 1005 г/л, осмоляльность мочи менее 300 мОсм/кг, при отсутствии сахарного диабета Диагностика 1) В одновременно взятых анализах крови и мочи или при пробе с сухоядением: осмоляльность кровь более 295 мОсм/кг и/или натрий крови более 146 ммоль/л при осмоляльности мочи менее 300 мОсм/кг 2) Повышение осмоляльности мочи и исчезновение жалоб на полиурию и полидипсию на фоне приема десмопрессина	Десмопрессин: - в таблетках подъязычных МЕЛТ по 60 мкг 2–3 раза в сутки - в таблетках пероральных по 0,1 мг 2–3 раза в сутки NB! Для каждой конкретной формы препарата подбирается минимальная дозировка, позволяющая контролировать избыточную жажду и полиурию
Аутоиммунное поражение околотитовидных желез	Гипопаратиреоз	Подозрение: подергивание и судороги в мышцах, онемение в области губ и кистей рук Кальций общий крови (или кальций общий, скорректированный на альбумин) — низкий Паратгормон — низкий или низко-нормальный при сниженном кальции крови	При наличии судорог: в/в струйно — 40 мл 10% раствора кальция глюконата, дополнение в/в капельным введением 60 мл 10% раствора кальция глюконата, разведенным 150 мл физиологического раствора Далее (или при отсутствии судорожного синдрома) медикаментозная терапия: Кальций (элементарный кальций) 1000–3000 мг + альфакальцидол (или кальцитриол) 0,5–3,5 мкг в сутки NB! Необходимо ориентироваться на дозу элементарного кальция (кальция без сопутствующей соли), поскольку 500 мг элементарного кальция = 1250 мг кальция карбоната = ок. 2500 мг кальция цитрата = 5500 мг кальция глюконата

щитовидной железы, снижение внутреннего кровотока и низкая внутренняя экзогенность. Напротив, диффузный токсический зоб характеризуется повышенным кровотоком при ультразвуковой доплерографии [22].

Как метод дифференциальной диагностики деструктивного тиреоидита и диффузного токсического зоба может применяться также сцинтиграфия щитовидной железы с технецием (Tc^{99}). В отличие от деструктивного тиреоидита или токсического узлового зоба при диффузном токсическом зобе, ожидается высокое диффузное гомогенное поглощение радиофармпрепарата щитовидной железой. Но введение препаратов, содержащих высокие дозы йода, таких как рентгеноконтрастные препараты для компьютерной томографии, в течение предшествующих 4 нед, может снижать ее информативность [1, 22].

Чаще всего осложнения со стороны щитовидной железы имеют легкую или умеренную степень выраженности — степень 1 или 2, согласно версии 5.0 шкалы токсичности СТСАЕ. Осложнения 3-й или 4-й степени встречаются редко, чаще при развитии тиреотоксикоза (до 1,3%) [3, 31].

Точные механизмы повреждения щитовидной железы при онкоиммунотерапии еще не до конца ясны. Отсутствует пока ответ на вопрос, вызывает ли присутствие аутоантител к щитовидной железе (к тиреоидной пероксидазе или тиреоглобулину) или ее дисфункцию, так как это происходит при аутоиммунном тиреоидите, или они возникают вторично, в результате иммунологического ответа на тиреоидные антигены, высвобождаемые во время деструктивного тиреоидита [32]. Исследовательские работы показывают, что наличие этих антител до начала лечения препаратами ИИКТ повышает риск манифестного заболевания щитовидной железы или более тяжелого гипотиреоза [32]. Таким образом, титр антител к щитовидной железе может быть использован для выявления пациентов из группы высокого риска тиреоидной патологии, но, с другой стороны, многие пациенты с тиреоидитом, индуцированным ИИКТ, не имели антитиреоидных антител, что может указывать на патогенез, отличный от классического аутоиммунного тиреоидита [33, 34]. Индуцированное препаратами ИИКТ повреждение щитовидной железы чаще встречается среди женщин и более молодых пациентов, что согласуется с показателями заболеваемости, наблюдаемыми в общей популяции, но не зависит от дозы препарата и типа опухоли основного диагноза [25].

Гистологическое исследование щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите вне лечения ИИКТ показывает лимфоцитарную инфильтрацию В-клетками и цитотоксическими Т-клетками. Подобное исследование железы после развития деструктивного тиреоидита вследствие онкоиммунотерапии проведено только у крайне небольшого числа пациентов.

PD-1, экспрессируемый Т-, В-лимфоцитами и NK-клетками, при связывании с ингибитором вызывает пролиферацию этих клеток. Именно поэтому риск поражения щитовидной железы выше, чем при применении ингибиторов CTLA-4, которые вызывают только пролиферацию Т-лимфоцитов [25].

Ретроспективный анализ клинических исследований ипилимумаба показал, что первичный гипотиреоз развивался от 5 мес до 3 лет после начала лечения [35],

при этом начало дисфункции щитовидной железы у пациентов, получающих антитела к PD-1, происходит уже через 3 нед после начала лечения и до 10 мес после окончания терапии, а среднее время до начала лечения в среднем составляет порядка 6 нед [32, 36]. Время до появления тиреотоксикоза в большинстве случаев составляет до 3 нед, особенно при комбинированной терапии. Гипотиреоз, как правило, развивается позже — через 9 нед [37]. Это наблюдение соответствует естественному течению тиреоидита. Клиническая картина является результатом первоначального выброса гормонов щитовидной железы из-за деструктивного тиреоидита и последующего необратимого повреждения тиреоцитов, приводящего к гипотиреозу. Хотя тиреотоксикоз часто протекает бессимптомно, у некоторых пациентов он может вызывать тахикардию, сердцебиение, аритмии сердца, тремор, непереносимость тепла, потоотделение, утомляемость и потерю веса, которые обычно проходят спонтанно или прогрессируют до явного гипотиреоза через 4–6 нед. Длительный и тяжелый тиреотоксикоз наблюдался редко, но имеются сообщения о случаях тиреоидного шторма, связанного с препаратами онкоиммунотерапии [38]. Наиболее частыми симптомами гипотиреоза являются усталость, запор, непереносимость холода, отеки и увеличение веса. Гипотиреоз в большинстве случаев остается постоянным, требуя длительного заместительного лечения левотироксином [1].

Для диагностики форм нарушения функции щитовидной железы (табл. 2) важно проведение лабораторного мониторинга уровней ТТГ и тиреоидных гормонов, что обусловлено неспецифическими и нередко субклиническими проявлениями, особенно на начальных стадиях. Как правило, нет необходимости контролировать в крови оба тиреоидных гормона (св.Т4 и св.Т3), достаточно определения св.Т4. Необходимость дополнительного исследования св.Т3 возникает только в случае отклонения уровня ТТГ при нормальном уровне св.Т4. Одновременная оценка концентраций ТТГ и св.Т4 позволяет дифференцировать тиреотоксикоз (низкий уровень ТТГ, высокий уровень св.Т4) от центрального гипотиреоза (низкий или нормальный ТТГ с низким уровнем св.Т4). В последнем случае должен быть заподозрен гипофизит с последующей немедленной оценкой гипофизарно-надпочечниковой оси, проведением МРТ головного мозга.

В случаях легких, транзиторных и бессимптомных вариантов дисфункции щитовидной железы, таких как субклинический гипотиреоз с уровнем ТТГ ниже 10 мМЕ/л и нормальным уровнем св.Т4, может потребоваться только наблюдение с повторным тестированием. Однако инициация лечения в случаях первичного гипотиреоза показана, когда уровень ТТГ составляет 5–10 мМЕ/л при наличии клинических проявлений гипотиреоза. Лечение левотироксином можно начинать с полной расчетной замещающей дозы 1,6 мкг/кг массы тела, но у пожилых пациентов или пациентов с наличием кардиальной патологии рациональна инициация терапии с невысоких доз 25–50 мкг/сут с последующим повышением в зависимости от переносимости. Слегка повышенный уровень ТТГ (5–10 мМЕ/л) обычно можно заменить низкими дозами левотироксина (25–50 мкг/день). Первоначальная доза должна корректироваться в соответствии с уровнем ТТГ

в сыворотке каждые 4–6 нед в начале и каждые 3 мес в дальнейшем.

При вторичном гипотиреозе лечение обычно начинают с дозы 50 мкг левотироксина в сутки с контролем уровня св.Т4 в крови, взятой до утреннего приема препарата, через 1–3 нед и сопоставлением его уровней с целевыми (14–18 пмоль/л). У пациентов с сердечно-сосудистой патологией инициация терапии левотироксином проводится также с меньших доз.

Перед началом приема левотироксина следует исключить надпочечниковую недостаточность, чтобы не допустить потенциально возможного провоцирования аддисонического криза (острой НН).

Попытки постепенной отмены левотироксина могут быть предприняты в конце лечения препаратами ИИКТ, особенно если наблюдается подавление уровня ТТГ у пациентов с первичным гипотиреозом при стабильной дозе левотироксина, с продолжением клинического мониторинга и мониторинга ТТГ и св.Т4 каждые 4–6 нед.

Симптоматический тиреотоксикоз, как правило, лечат с помощью бета-блокаторов, что обеспечивает снижение влияния тиреоидных гормонов на симпатическую нервную систему. Препаратом выбора является неселективный бета-блокатор пропранолол. Однако высокие дозы глюкокортикоидов могут быть показаны в тяжелых случаях тиреотоксикоза, вызванного тиреотоксикозом, для предупреждения тиреотоксического криза. Назначение антитиреоидных препаратов, таких как метимазол (тиамазол) или пропилтиоурацил, следует рассматривать только в редких случаях гипертиреоза вследствие диффузного токсического зоба, учитывая, что эти препараты не эффективны при деструктивном тиреодите [33, 56]. Радиоактивный йод можно использовать у отдельных пациентов с диффузным токсическим зобом, например, у тех, кто не переносит лечение пероральными препаратами.

Заболевания щитовидной железы, вызванные препаратами ИИКТ, не являются противопоказанием для начала или продолжения иммунотерапии рака. Однако пациентам с тяжелым гипотиреозом или тиреотоксикозом следует воздержаться от иммунотерапии до улучшения их общего состояния и лабораторных результатов при соответствующей эндокринной терапии [22].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

СД, связанный с ИИКТ, определяется как впервые развившийся инсулинозависимый СД после лечения злокачественного новообразования. Наличие ранее существовавшего СД 2 типа (СД2), имеющего другой патогенез, не исключает развития СД, индуцированного ИИКТ.

Распространенность СД, связанного с ИИКТ, может быть охарактеризована как редкая, но заболевание представляет собой потенциально опасное для жизни осложнение терапии. Первые сообщения о СД были опубликованы в 2015 г. [39]. Недавнее исследование показало, что среди 1444 пациентов, получавших препараты ИИКТ в течение 6 лет, у 1,4% развились инсулинозависимый СД, впервые выявленный, или необъяснимая декомпенсация СД2. Примечательно, что среди 1163 пациентов, получавших ингибиторы PD-1, у 1,8% появился СД,

связанный с ИИКТ, тогда как ни у одного из 281 пациента, получавшего ингибитор CTLA-4 ипилимумаб, СД не развивался [40].

Роль ИИКТ в патофизиологии СД 1 типа (СД1) была исследована как на животных моделях, так и на человеке. У мышей инсулинозависимый СД развивается после блокады PD-1 или PD-L1, но не PD-L2 [41]. Было показано, что островки поджелудочной железы у мышей в небольших количествах экспрессируют PD-L1, и эта экспрессия резко повышается при воспалительном повреждении островков [41, 42].

У людей полиморфизм генов *CTLA-4* и *PD-1* коррелирует с повышенной предрасположенностью к различным аутоиммунным заболеваниям, включая СД1 [42, 43].

Вовлеченность в патогенез «классического» СД1 также изучалась для CTLA-4 и PD-1/PD-L1 в этой группе пациентов [44]. Эти наблюдения предполагают, что дисбаланс между активированными и находящимися в состоянии покоя Т-клетками может способствовать развитию активации аутоиммунитета посредством механизма, аналогичного таковому при ингибировании PD-1. Регуляторные Т-лимфоциты экспрессируют рецепторы CTLA-4 и PD-1, что, как предполагается, играет важную роль в активации и подавлении периферической иммунной толерантности [45].

Генетическая предрасположенность может способствовать развитию СД, индуцированного ИИКТ, так же, как и СД1. Но факторы, предрасполагающие к развитию СД, индуцированного ИИКТ, полностью не идентифицированы. Аллели HLA класса II в области бр21 составляют до 30–50% генетического риска СД1. Но подтверждена возможная вовлеченность более 40 генов, не относящихся к HLA. К ним относятся инсулин, *PTPN22*, *CTLA4*, *IL2RA*, *IFIH1* и другие недавно открытые локусы [46].

Сроки возникновения СД, индуцированного ИИКТ, колеблются от нескольких недель до более чем года после начала иммунотерапии, в среднем составляют 4,5 цикла лечения [47]. По своим клиническим характеристикам он имеет много общего с аутоиммунным СД1. Пациенты с СД, индуцированным ИИКТ, были старше на момент постановки диагноза по сравнению с пациентами с СД1 (средний возраст порядка 60 лет), 60% из них составляли мужчины, что, вероятно, отражает демографические характеристики пациентов, которым назначали препараты ИИКТ. В большинстве случаев клиническая картина была сопоставима с тяжелым течением СД, сопровождалась симптомами гипергликемии (полиурия, полидипсия и потеря массы тела) и/или диабетического кетоацидоза (ДКА) (тошнота, рвота, боли в животе, гипервентиляция, летаргия или кома). При этом ДКА имел место в 66,7–71% зарегистрированных случаев с высокой средней гликемией — 31 ммоль/л (диапазон 11,6–67,3) и достаточно низким для такого уровня сахара крови гликированным гемоглобином — 7,6% (диапазон 5,4–11,4%) [48].

Очень часто СД, индуцированный ИИКТ, протекает как фульминантный, при котором присутствуют все три составляющих: быстрое возникновение ДКА (~7 дней) после появления симптомов гипергликемии, уровень глюкозы в плазме $\geq 15,4$ ммоль/л и $HbA_{1c} < 8,5\%$, уровень С-пептида в сыворотке натошак $< 0,3$ нг/мл. Низкие или неопределяемые уровни С-пептида обнаружены в 84–89% случаев впервые возникшего СД,

индуцированного ИИКТ, и у пациентов с уже существующим СД2, у которых наблюдалось необъяснимое ухудшение гликемии [48]. Антитела к островковым клеткам Лангерганса, секретирующим инсулин, которые являются прогностическим и диагностическим маркером СД1, часто не выявляются при фульминантном СД, но были обнаружены в половине сообщений о СД, индуцированном ИИКТ [49]. Различием также является повышение уровня ферментов поджелудочной железы в сыворотке крови, наблюдаемое у 98% больных с фульминантным СД, но редко встречалось у пациентов с СД, вызванным ИИКТ [49].

Учитывая возможность быстрого повышения уровня глюкозы в крови и стремительного прогрессирования ДКА, пациенты, получающие препараты ИИКТ, должны быть проинформированы о возможности развития СД и осведомлены о симптомах гипергликемии и ДКА, чтобы они или члены их семей могли немедленно связаться с лечащими врачами, как только появятся эти симптомы. Также рекомендуется регулярный мониторинг глюкозы крови перед каждым циклом лечения. При появлении симптомов гипергликемии необходимо определить уровень глюкозы крови и при его повышении исключить наличие ДКА определением кетонов в сыворотке крови или моче, оценить газы венозной крови. Диагностические критерии СД представлены в таблице 2. Измерение С-пептида в крови или моче может быть полезным для оценки выработки эндогенного инсулина. Соответственно, низкие уровни С-пептида должны вызывать повышенное подозрение на СД, индуцированный ИИКТ. Наличие ранее существовавшего СД2, которое часто встречается в этом возрастном диапазоне, не исключает развития СД, вызванного ИИКТ. Наличие островковых аутоантител не является абсолютным требованием для диагностики и лечения СД, индуцированного ИИКТ, поскольку они обнаруживаются у ~50% пациентов. При ухудшении углеводного обмена не вследствие применения глюкокортикоидных препаратов у пациентов с СД2 необходимо проанализировать HbA1c и аутоантитела поджелудочной железы (особенно GAD65) для подтверждения диагноза СД, индуцированного ИИКТ.

Учитывая высокие уровни гликемии и распространенность ДКА в дебюте заболевания, ряду пациентов часто требуется госпитализация для подбора инсулинотерапии, обучения введению инсулина, самоконтролю гликемии и действиям при развитии гипогликемии. При тяжелом ДКА поступление в отделение интенсивной терапии обязательно. Лечение проводится назначением короткого и длинного инсулинов по интенсифицированной схеме. При СД необходим тщательный гликемический мониторинг. Высокие дозы глюкокортикоидов как стандартное лечение неэндокринных ИИЯ не рекомендуются для лечения СД, индуцированного ИИКТ, поскольку они не восстанавливают углеводный обмен и секрецию инсулина, и наоборот, способны ухудшить гликемический контроль за счет механизмов инсулинорезистентности [50]. Развитие СД, индуцированного ИИКТ, требует приостановки онкологического лечения до достижения целевых значений гликемии и нивелирования риска ДКА. СД, связанный с ИИКТ, почти всегда приводит к длительной потребности в инсулине.

ПОВРЕЖДЕНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ (АДРЕНАЛИТ)

Первичная НН — это аутоиммунное повреждение стероидогенной ткани (коры) надпочечника, характеризующееся дефицитом глюкокортикоидов и минералокортикоидов, сопровождающееся повышенным уровнем АКТГ в плазме крови.

Первичная НН — сравнительно редкое осложнение терапии ИИКТ (рис. 1). Средние сроки начала симптомов ПНН составляют 10 нед после начала терапии ИИКТ (диапазон 1,5–36 нед) [1]. Симптомы первичной НН схожи с таковыми при вторичной НН за некоторым исключением. Так, при первичной НН часто встречаются гипонатриемия и гиперкальциемия за счет дефицита минералокортикоидов, чего не наблюдается при вторичной НН. Также могут выявляться гипогликемия и гиперкальциемия. Для дифференциальной диагностики первичной и вторичной форм недостаточности надпочечников у пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих иммунотерапию, можно использовать несколько подходов.

При наличии клинического подозрения на НН рекомендуется оценка уровней АКТГ и кортизола, предпочтительнее в ранние утренние часы. Однако не следует откладывать эмпирическое лечение глюкокортикоидами у пациентов с острыми клиническими проявлениями НН. Повышенный уровень АКТГ у пациента с низким или низко-нормальным уровнем утреннего кортизола (≤ 100 нмоль/л) согласуется с диагнозом первичной НН (табл. 2). Также в качестве дополнительных тестов могут использоваться проба с инсулиновой гипогликемией, при которой выброс кортизола менее 550 нмоль/л будет соответствовать НН любой этиологии, и суточный анализ мочи на свободный кортизол. Низкий уровень альдостерона в плазме крови и повышенный уровень ренина могут быть полезными при определении дефицита минералокортикоидов, характерного для первичной НН. В настоящее время нет данных о диагностической ценности определения титра антител к 21-гидроксилазе и коре надпочечников, не ясно, играют ли они роль в патогенезе и прогнозе ПНН, индуцированной ИИКТ. Визуализация брюшной полости и забрюшинного пространства может выявить признаки адrenalита (двустороннее увеличение надпочечников, атрофия надпочечников, повышение захвата ^{18}F -глюкозы во время ПЭТ/КТ) [51]. КТ надпочечников поможет также провести дифференциальную диагностику адrenalита с двусторонними метастазами, кровоизлиянием в надпочечники или их туберкулезным поражением.

Лечение НН может быть подразделено на лечение аддисонического криза, или острых симптомов на фоне тяжелого заболевания, и лечение хронической НН, когда симптоматика не требует экстренного вмешательства. В первом случае глюкокортикоиды вводятся парентерально в начальной дозе 100 мг гидрокортизона, а затем 50 мг каждые 6 ч. В зависимости от клинического ответа этот режим можно заменить пероральным приемом 15–25 мг гидрокортизона в сутки, разделенного на 2–3 приема (30–50% дозы назначаются в ранние утренние часы). Замещение минералокортикоидов проводится флудрокортизоном в дозе 0,05–0,1 мг в сутки. Пациентам с первичной НН, индуцированной ИИКТ, требуется длительная заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами [51].

Исследователями выдвинута гипотеза о том, что повышенные уровни АКТГ и α -меланоцит-стимулирующего гормона (α -МСГ), которые являются продуктом одного гена и секретируются параллельно, у пациентов с меланомой увеличивают риск рецидива или неблагоприятного течения болезни [52]. Напротив, у пациентов с меланомой с ВНН вследствие ипилимумаб индуцированного гипофизита, когда секреция АКТГ и α -МСГ снижена, выживаемость выше [13]. Предполагается, что высокие уровни АКТГ и различные изоформы МСГ могут связываться с рецепторами меланокортина, некоторые из которых (например, МС1R) сверхэкспрессируются в клетках меланомы человека. Таким образом, повышенные уровни АКТГ и продукта его расщепления α -MSH, типичные для ПНН, могут способствовать активации рецепторов и повышенной пролиферации клеток меланомы, тем не менее, эта гипотеза нуждается в дальнейшем изучении.

ПОВРЕЖДЕНИЕ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ (ПАРАЩИТОВИДНЫХ) ЖЕЛЕЗ

Сообщается о единичных случаях первичного гипопаратиреоза, сопровождающегося тяжелой гипокальциемией вследствие терапии ИИКТ. В частности, были опубликованы два сообщения о таких случаях у пациентов с меланомой, у которых выявлялась гипокальциемия и уровень паратиреоидного гормона был неопределяемым. Два случая были связаны с комбинированным лечением ниволумабом и ипилимумабом, а один — ниволумабом [53–55]. В последнем случае было подтверждено наличие активирующих аутоантител против кальций-чувствительного рецептора (CaSR). Во всех случаях, кроме одного, функция паращитовидных желез не восстановилась во время дальнейшего наблюдения и требовала продолжения лечения гипокальциемии препаратами кальция и активным витамином D (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая уникальную природу нежелательных явлений, вызываемых применением препаратов ИИКТ, требуется многопрофильный командный подход для эффективного ведения пациентов, минимизации осложнений, связанных с токсичностью препаратов, и полной реализации терапевтического потенциала этого метода лечения. Учитывая сложность выявления неспецифических симптомов, важность последующего наблюдения и своевременного вмешательства в случае выявления токсичности, необходимы регулярный клинический и лабораторный мониторинг, информирование пациентов и врачей о вариантах эндокринологических нежелательных явлений и их лечении. Если неэндокринные иНЯ часто требуют прекращения иммунотерапии и обычно разрешаются иммуносупрессивной терапией высокими дозами глюкокортикоидов, эндокринные иНЯ обычно не требуют прекращения лечения ИИКТ и редко нуждаются в иммуносупрессивной терапии, но при этом редко регрессируют и поэтому требуют длительного лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Нуралиева Н.Ф., Мельниченко Г.А. Диагностика и лечение эндокринологических осложнений иммунотерапии онкологических заболеваний // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — №3. — С. 49-58. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Nurallieva NF, Mel' nichenko GA. Diagnosis and treatment of endocrinological complications of immunotherapy of oncological diseases. *Obesity and metabolism*. 2018;15(3):49-58. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9834>
2. Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MT, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(3):331-339. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13063>
3. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):173. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3064>
4. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2016;44:51-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.02.001>
5. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, et al. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev*. 2005;26(5):599-614. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2004-0011>
6. Torino F, Barnabei A, De Vecchis L, et al. Hypophysitis induced by monoclonal antibodies to cytotoxic T lymphocyte antigen 4: Challenges from a new cause of a rare disease. *Oncologist*. 2012;17(4):525-535. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0404>
7. Almutairi AR, McBride A, Slack M, et al. Potential immune-related adverse events associated with monotherapy and combination therapy of ipilimumab, nivolumab, and pembrolizumab for advanced melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2020;(10):91. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00091>
8. Lu J, Li L, Lan Y, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated pituitary-adrenal dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2019;8(18):7503-7515. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.2661>
9. Xu H, Tan P, Zheng X, et al. Immune-related adverse events following administration of anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 drugs: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13(18):2215-2234. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S196316>
10. de Filette J, Andreescu C, Cools F, et al. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *Horm Metab Res*. 2019;51(3):145-156. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0843-3366>
11. 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):145-156. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008002>
12. Bertrand A, Kostine M, Barnette T, et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13(1):211. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0455-8>

13. Faje A, Reynolds K, Zubiri L, et al. Hypophysitis secondary to nivolumab and pembrolizumab is a clinical entity distinct from ipilimumab-associated hypophysitis. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(3):211-219. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0238>
14. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, et al. Endocrine Side Effects Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1361-1375. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4075>
15. Albarel F, Castinetti F, Brue T. Management of endocrine disease: Immune check point inhibitors-induced hypophysitis. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(3):R107-R118. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0169>
16. Juszcak A, Gupta A, Karavitaki N, et al. Mechanisms in endocrinology: Ipilimumab: a novel immunomodulating therapy causing autoimmune hypophysitis: a case report and review. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(1):1-5. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0167>
17. Zhao C, Tella SH, Del Rivero J, et al. Anti-PD-L1 treatment induced central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):365-369. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01905>
18. Deligiorgi M V, Siasos G, Vergadis C, Trafalis DT. Central diabetes insipidus related to anti-programmed cell-death 1 protein active immunotherapy. *Int Immunopharmacol*. 2020;(83):106427. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106427>
19. Barnard ZR, Walcott BP, Kahle KT, et al. Hyponatremia associated with Ipilimumab-induced hypophysitis. *Med Oncol*. 2012;29(1):374-377. doi: <https://doi.org/10.1007/s12032-010-9794-7>
20. Lupu J, Pages C, Laly P, et al. Transient pituitary ACTH-dependent Cushing syndrome caused by an immune checkpoint inhibitor combination. *Melanoma Res*. 2017;27(6):649-652. doi: <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000405>
21. Sekizaki T, Kameda H, Oba C, et al. Nivolumab-induced hypophysitis causing secondary adrenal insufficiency after transient ACTH elevation. *Endocr J*. 2019;66(10):937-941. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.E119-0076>
22. Stelmachowska-Banaś M, Czajka-Oraniec I. Management of endocrine immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: an updated review. *Endocr Connect*. 2020;9(10):R207-R228. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-20-0342>
23. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., и др. Инциденталомы гипофиза: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №3. — С. 57-68. [Dedov II, Melnichenko GA, Dzeranova LK, et al. Pituitary incidentalomas: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(3):57-68. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561357-68>
24. Lupi I, Brancatella A, Cosottini M, et al. Clinical heterogeneity of hypophysitis secondary to PD-1/PD-L1 blockade: insights from four cases. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2019;2019(3):57-68. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-19-0102>
25. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D. Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. *Oncologist*. 2016;21(7):804-816. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0509>
26. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Жуков А.Ю., Дедов И.И. Национальный опрос врачей по гипо-и гипернатриемии в условиях реальной клинической практики // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — №2. — С. 60-68. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Zhukov AY, Dedov II. National survey of doctors on hypo- and hypernatremia in the context of real clinical practice. *Obesity and metabolism*. 2019;16(2):60-68. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10249>
27. Higham CE, Olsson-Brown A, Carroll P, et al. Society for endocrinology endocrine emergency guidance: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy. *Endocr Connect*. 2018;7(7):G1-G7. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0068>
28. Ricciuti B, Genova C, De Giglio A, et al. Impact of immune-related adverse events on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab: long-term outcomes from a multi-institutional analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(2):479-485. doi: <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2805-3>
29. Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer*. 2018;124(18):3706-3714. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.31629>
30. Morganstein DL, Lai Z, Spain L, et al. Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(4):614-620. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13297>
31. Sznol M, Postow MA, Davies MJ, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev*. 2017;(58):70-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.06.002>
32. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis: comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(8):2770-2780. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00448>
33. Yamauchi I, Yasoda A, Matsumoto S, et al. Incidence, features, and prognosis of immune-related adverse events involving the thyroid gland induced by nivolumab. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216954. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216954>
34. Mazarico I, Capel I, Giménez-Palop O, et al. Low frequency of positive antithyroid antibodies is observed in patients with thyroid dysfunction related to immune check point inhibitors. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(12):1443-1450. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01058-x>
35. Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(2):371-381. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0499>
36. de Filette J, Jansen Y, Schreuer M, et al. Incidence of Thyroid-Related Adverse Events in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4431-4439. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2300>
37. Lee H, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Characterization of Thyroid Disorders in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibition Therapy. *Cancer Immunol Res*. 2017;5(12):1133-1140. doi: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-17-0208>
38. McMillen B, Dhillon MS, Yong-Yow S. A rare case of thyroid storm. *BMJ Case Rep*. 2016;5(12):bcr2016214603. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-214603>
39. Martin-Liberal J, Furness AJ, Joshi K, et al. Anti-programmed cell death-1 therapy and insulin-dependent diabetes: a case report. *Cancer Immunol Immunother*. 2015;64(6):765-767. doi: <https://doi.org/10.1007/s00262-015-1689-1>
40. Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H, et al. Phase II study of ipilimumab monotherapy in Japanese patients with advanced melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76(5):997-1004. doi: <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2873-x>
41. Ansari MJ, Salama AD, Chitnis T, et al. The Programmed Death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in Nonobese Diabetic (NOD) Mice. *J Exp Med*. 2003;198(1):63-69. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20022125>
42. Liang SC, Latchman YE, Buhlmann JE, et al. Regulation of PD-1, PD-L1, and PD-L2 expression during normal and autoimmune responses. *Eur J Immunol*. 2003;33(10):2706-2716. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.200324228>
43. Kavvoura FK, Ioannidis JPA. CTLA-4 gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes mellitus: A HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2005;162(1):3-16. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwi165>
44. Tsutsumi Y, Jie X, Ihara K, et al. Phenotypic and genetic analyses of T-cell-mediated immunoregulation in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2006;23(10):1145-1150. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01951.x>
45. Spence A, Tang Q. Restoring regulatory T Cells in type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2016;16(11):110. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0807-6>
46. Steck AK, Rewers MJ. Genetics of type 1 diabetes. *Clin Chem*. 2011;57(2):176-185. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.148221>
47. Okamoto M, Okamoto M, Gotoh K, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus with anti-programmed cell death-1 therapy. *J Diabetes Investig*. 2016;7(6):915-918. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12531>
48. Kotwal A, Haddox C, Block M, Kudva YC. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000591. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdc-2018-000591>

49. Imagawa A, Hanafusa T, Awata T, et al. Report of the committee of the Japan diabetes society on the research of fulminant and acute-onset type 1 diabetes mellitus: New diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012). *J Diabetes Investig.* 2012;3(6):536-539. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12024>
50. Evans K. Diabetic ketoacidosis: update on management. *Clin Med (Northfield Il).* 2019;19(5):396-398. doi: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2019-0284>
51. Chang L-S, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, et al. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. *Endocr Rev.* 2019;40(1):17-65. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00006>
52. Harsch IA. Hypothesis: does adrenalitis caused by immune checkpoint-inhibitors put melanoma patients at an elevated risk for recurrence? *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):166. doi: <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0651-8>
53. Win MA, Thein KZ, Qdaisat A, Yeung S-CJ. Acute symptomatic hypocalcemia from immune checkpoint therapy-induced hypoparathyroidism. *Am J Emerg Med.* 2017;35(7):1039.e5-1039.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.02.048>
54. Trinh B, Sanchez GO, Herzig P, Läubli H. Inflammation-induced hypoparathyroidism triggered by combination immune checkpoint blockade for melanoma. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):52. doi: <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0528-x>
55. Piranavan P, Li Y, Brown E, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Hypoparathyroidism Associated With Calcium-Sensing Receptor-Activating Autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(2):550-556. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01151>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Пигарова Екатерина Александровна**, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; Scopus Author ID: 55655098500; Researcher ID: T-9424-2018; e-mail: kpigarova@gmail.com

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Шутова Александра Сергеевна, аспирант [Aleksandra S. Shutova, MD, postgraduate student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0047-7223>; eLibrary SPIN: 4774-0114; e-mail: shutova.aleksandra@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку

ЦИТИРОВАТЬ:

Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Шутова А.С. Коррекция эндокринных осложнений онкоиммунотерапии // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №4. — С. 418-430. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12828>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pigarova EA, Dzeranova LK, Shutova AS. Correction of endocrine complications of oncoimmunotherapy. *Obesity and metabolism.* 2022; 19(4): 418-430 doi: <https://doi.org/10.14341/omet12828>