

© Team of authors, 2025 / © Коллектив авторов, 2025

3.1.19. Endocrinology, 3.3.3. Pathological physiology / 3.1.19. Эндокринология, 3.3.3. Патологическая физиология

Immune checkpoint inhibitors: features of endocrine immune-related adverse events

S.V. Novosad¹, N.S. Martirosian², M.V. Khachaturov², I.A. Utyashev¹, E.T. Rogava², N.A. Petunina²

¹Branch of Hadassah Medical Ltd., Moscow, Russia

²The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia
Contacts: Sofya Vladimirovna Novosad – e-mail: sophia.novosad@gmail.com

Ингибиторы иммунных контрольных точек: особенности развития нежелательных эндокринных явлений

С.В. Новосад¹, Н.С. Мартиросян², М.В. Хачатуров², И.А. Утяшев¹, Э.Т. Рогавва², Н.А. Петунина²

¹Филиал компании с ограниченной ответственностью «Хадасса Медикал ЛТД», Москва, Россия

²ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия
Контакты: Новосад Софья Владимировна – e-mail: sophia.novosad@gmail.com

免疫检查点抑制剂：内分泌免疫相关不良事件的特征

S.V. Novosad¹, N.S. Martirosian², M.V. Khachaturov², I.A. Utyashev¹, E.T. Rogava², N.A. Petunina²

¹Hadassah Medical Ltd. 分支机构, 莫斯科, 俄罗斯

²俄罗斯联邦卫生部第一莫斯科国立医科大学 (谢切诺夫大学), 莫斯科, 俄罗斯
联系方式: Sofya Vladimirovna Novosad – 邮箱: sophia.novosad@gmail.com

Objective: to analyze hormonal and metabolic risk factors that contribute to the development of immune-mediated adverse endocrine events during therapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs).

Material and methods. Our retrospective single-center study included 65 patients aged 33 to 90 years who received immunotherapy with anti-PD-1, anti-PD-L1 and anti-CTLA4 monoclonal antibodies for various oncological diseases. Before and during the treatment, clinical, hormonal and metabolic parameters (body mass index (BMI), the presence of concomitant diseases (impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting glycemia (IFG), type 2 diabetes mellitus (DM 2), metabolic syndrome (MS), obesity, hypertension, coronary heart disease (CHD), chronic heart failure (CHF), dyslipidemia) were assessed. The impact on the incidence of immune-mediated endocrine adverse events (irEAE) was assessed by calculating the odds ratio (OR) at a 95% confidence interval.

Results. During the follow-up period, 21 (32.3%) patients were diagnosed with irAE, including: hepatitis, pruritus, rash, diarrhea, arthralgia, pneumonitis, vitiligo, IGT. At the same time, endocrine-related irAEs were detected in 18 (27.7%) patients: autoimmune thyroiditis resulting in hypothyroidism was detected in 9 (13.8%) patients, type 2 diabetes in 6 (9.2%) patients, hypophysitis in 1 (1.5%) patient, primary adrenal insufficiency developed in 2 (3.1%) patients. During immunotherapy, hyperglycemia progression was noted: a significant increase in glucose levels was revealed after the initiation of therapy ($p=0.008$). Impaired glucose tolerance developed in 8 (12.3%) patients. The influence of BMI, glucose and metabolic syndrome on the risk of irEAEs was insignificant (OR=1.227, 95% CI 0.876–1.719, OR=1.263, 95% CI 0.891–1.792, OR=1.19 95% CI 0.83–1.706 respectively).

Conclusion. A prospective study is needed to clarify the mechanisms of the influence of obesity and metabolic syndrome on the risk of developing adverse immune-mediated events and patient survival during ICI therapy.

Keywords: anticancer immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, anti-PD-1 mAbs, anti-PD-L1 mAbs, anti-CTLA4 mAbs, immune-mediated adverse events, thyroiditis, hypophysitis, diabetes mellitus, adrenal insufficiency

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study

For citation: Novosad S.V., Martirosian N.S., Khachaturov M.V., Utyashev I.A., Rogava E.T., Petunina N.A. Immune checkpoint inhibitors: features of endocrine immune-related adverse events. Head and neck. Russian Journal. 2025;13(1):63–69

Doi: 10.25792/HN.2025.13.1.63-69

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Цель исследования: изучение гормонально-метаболических факторов риска, способствующих развитию иммуноопосредованных нежелательных эндокринных явлений (ионЭЯ) на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек (иИКТ).

Материал и методы. В ретроспективное одноцентровое исследование были включены 65 пациентов в возрасте от 33 до 90 лет, которые получали противоопухолевую иммунотерапию анти-PD-1, анти-PD-L1 и анти-CTLA4 моноклональными антителами по поводу различных онкологических заболеваний. До и во время терапии проводилась оценка клинико-гормональных и метаболических показателей параметров: индекса массы тела (ИМТ), наличия сопутствующих заболеваний (нарушение толерантности к глюкозе – НТГ, нарушение гликемии натощак – НГН, сахарный диабет 2 типа – СД2, метаболический синдром – МС, ожирение, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, дислипидемия). Оценку влияния этих показателей на вероятность возникновения ионЭЯ проводили путем расчета отношения шансов (ОШ) при 95% доверительном интервале (ДИ).

Результаты. За время наблюдения у 21 (32,3%) пациента были выявлены ионЭЯ, среди которых: гепатит, кожный зуд, сыпь, диарея, артралгия, пневмонит, витилиго, НТГ. При этом со стороны эндокринной системы ионЭЯ выявлены у 14 (21%) пациентов: тиреоидит с исходом в гипотиреоз выявлен у 9 (13,8%) пациентов, СД2 – у 6 (9,2%) пациентов, гипопизит с развитием вторичного гипотиреоза, вторичного гипогонадизма и вторичной надпочечниковой недостаточности у 1 (1,5%) пациента, у 2 (3,1%) пациентов развилась первичная надпочечниковая недостаточность. На фоне иммунотерапии отмечалось прогрессирование гипергликемии: выявлено достоверное повышение уровня глюкозы после инициации терапии ($p=0,008$). У 8 (12,3%) пациентов развилось НТГ. Влияние ИМТ, глюкозы и МС на риск возникновения ионЭЯ оказались статистически незначимыми (ОШ=1,227, 95% ДИ 0,876–1,719, ОШ=1,263, 95% ДИ 0,891–1,792, ОШ=1,19, 95% ДИ 0,83–1,706 соответственно). Данные показатели также оказались статистически незначимыми и для ионЭЯ (ОШ=0,938, 95% ДИ 0,738–1,192, ОШ=1,071, 95% ДИ 0,85–1,35, ОШ=1,066, 95% ДИ 0,839–1,355 соответственно).

Заключение. Необходимо проведение проспективного исследования для уточнения механизмов влияния ожирения и МС на риск развития ионЭЯ и выживаемость пациентов на фоне терапии иИКТ.

Ключевые слова: противоопухолевая иммунотерапия, ингибиторы иммунных контрольных точек, анти-PD-1 мАТ, анти PD-L1 мАТ, анти-CTLA4 мАТ, иммуноопосредованные нежелательные явления, тиреоидит, гипопизит, сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Новосад С.В., Мартиросян Н.С., Хачатуров М.В., Утяшев И.А., Рогова Э.Т., Петунина Н.А. Ингибиторы иммунных контрольных точек: особенности развития нежелательных эндокринных явлений. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2025;13(1):63–69

Doi: 10.25792/НН.2025.13.1.63-69

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

研究目的: 分析免疫检查点抑制剂 (ICIs) 治疗期间, 促发免疫介导内分泌不良事件的激素与代谢风险因素。

材料与方法: 本单中心回顾性研究纳入了65名年龄在33至90岁之间的患者, 这些患者因各种肿瘤性疾病接受了抗PD-1、抗PD-L1和抗CTLA4单克隆抗体的免疫治疗。在治疗前及治疗过程中, 评估了临床、激素及代谢参数, 包括体重指数 (BMI)、伴随疾病 (糖耐量受损 (IGT)、空腹血糖受损 (IFG)、2型糖尿病 (DM 2)、代谢综合征 (MS)、肥胖、高血压、冠心病 (CHD)、慢性心力衰竭 (CHF)、血脂异常)。通过计算95%置信区间的比值比 (OR) 评估这些参数对免疫介导内分泌不良事件 (irEAE) 发生率的影响。

结果: 在随访期间, 21例 (32.3%) 患者被诊断为免疫相关不良事件 (irAE), 包括: 肝炎、瘙痒、皮疹、腹泻、关节痛、肺炎、白癜风和糖耐量受损。同时, 在18例 (27.7%) 患者中检测到内分泌相关的irAE: 9例 (13.8%) 患者发生自身免疫性甲状腺炎并导致甲状腺功能减退, 6例 (9.2%) 患者出现2型糖尿病, 1例 (1.5%) 患者发生垂体炎, 2例 (3.1%) 患者发展为原发性肾上腺皮质功能不全。在免疫治疗期间, 观察到高血糖的进展: 治疗开始后血糖水平显著升高 ($p=0.008$)。8例 (12.3%) 患者出现糖耐量受损。BMI、血糖及代谢综合征对irEAE风险的影响不显著 (OR=1.227, 95% CI 0.876–1.719; OR=1.263, 95% CI 0.891–1.792; OR=1.19, 95% CI 0.83–1.706)。

结论: 需要进一步开展前瞻性研究, 以明确肥胖和代谢综合征对免疫介导不良事件发生风险及患者在ICIs治疗期间生存率的影响机制。

关键词: 抗肿瘤免疫治疗, 免疫检查点抑制剂, 抗PD-1单抗, 抗PD-L1单抗, 抗CTLA4单抗, 免疫介导不良事件, 甲状腺炎, 垂体炎, 糖尿病, 肾上腺功能不全

利益冲突声明: 作者声明不存在利益冲突。

资助声明: 本研究未获得任何资助支持。

引用格式: **Novosad S.V., Martirosian N.S., Khachaturov M.V., Utyashev I.A., Rogava E.T., Petunina N.A. Immune checkpoint inhibitors: features of endocrine immune-related adverse events. Head and neck. Russian Journal. 2025;13(1):63–69**

Doi: **10.25792/HN.2025.13.1.63-69**

作者声明: 作者对所提供数据的原创性及插图 (表格、图片、患者照片) 的发表合法性负责。

Введение

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ) – новый класс препаратов для лечения злокачественных новообразований, основным механизмом действия которых является активация противоопухолевого иммунитета. За последнее десятилетие препараты этой группы совершили настоящий прорыв в лечении многих онкологических и гематологических заболеваний. Ежегодно в мире регистрируются десятки новых препаратов этого класса, и в ближайшие десятилетия можно ожидать лавинообразного увеличения числа пациентов, получающих это лечение.

Ингибиторы ИКТ уже полностью поменяли парадигму лекарственной терапии ряда онкологических заболеваний, в т.ч. меланомы, рака легких, лимфомы Ходжкина и многих других. Мишенью этих препаратов являются иммунологические контрольные точки: CTLA-4, PD-1, PD-L1, LAG3, TIGIT и др. Эти белки являются ключевыми регуляторами иммунной толерантности, их физиологическое значение заключается в предотвращении аутоиммунной агрессии. Экспрессия данных белков может быть активирована воспалением, что подавляет аутоиммунные воспалительные процессы. Кроме того, в опухолевых клетках экспрессия белков иммунной толерантности приводит к ускользанию опухоли от иммунной системы и предотвращает ее гибель. Ингибиторы иммунных контрольных точек – это моноклональные антитела, которые блокируют сигнальные пути CTLA-4, PD-1/PD-L1, LAG3, TIGIT и др., что приводит к активации цитотоксических Т-лимфоцитов, которые уничтожают опухолевые клетки.

Для препаратов из группы ИИКТ характерна неспецифическая активация иммунной системы с развитием особой группы осложнений – иммуноопосредованных нежелательных явлений (ионЯ), в т.ч. со стороны эндокринной системы – ионЯ [1–3]. ионЯ могут развиваться как после первого введения ИИКТ, так и через несколько месяцев после прекращения лечения.

Одним из самых частых осложнений иммуноterapiи является гипотиреоз. Его распространенность составляет около 10% на моноиммуноterapiи анти-PD1/PD-L1 [4] и до 23,8% на комбинированной иммуноterapiи анти-PD1/PDL1 и анти-CTLA4 [5]. Наиболее часто развивается деструктивный тиреодит с транзиторным гипертиреозом, реже – манифестация аутоиммунного тиреодита [6]. Другими возможными ионЯ могут

быть гипофизит, первичная надпочечниковая недостаточность, сахарный диабет 1 и 2 типов (СД1 и СД2). Крайне редко возникают такие заболевания как несахарный диабет и гипопаратиреоз [6]. Данные ионЯ зачастую не требуют изменения режима иммуноterapiи, но при тяжелых реакциях (3-й и 4-й степеней по классификации СТС АЕ 5.0) может потребоваться интенсивная терапия и отмена ИИКТ [7]. За редким исключением ионЯ необратимы и требуют последующей заместительной гормональной терапии. Диагностика ионЯ может быть затруднена ввиду неспецифической клинической картины и наличия сопутствующего тяжелого онкологического заболевания [8].

В связи с высокой распространенностью ионЯ, их влиянием на эффективность противоопухолевой терапии и качество жизни онкологических пациентов возникает необходимость прогнозирования риска их развития перед назначением препаратов из группы ИИКТ. Вероятность развития ионЯ зависит от используемой группы препаратов – анти-CTLA-4 или анти-PD-1/PD-L1 моноклональные антитела (мАТ), а также назначения в монотерапии либо в комбинации (анти-CTLA4+анти-PD-1 мАТ) (табл. 1).

С целью прогноза рассматривается ряд индивидуальных факторов риска эндокринной токсичности на фоне терапии ИИКТ. Полиморфные маркеры гена CTLA-4 ассоциируются с риском манифестации аутоиммунных эндокринопатий, включая СД1, болезнь Грейвса, аутоиммунный тиреодит, болезнь Аддисона, в т.ч. на фоне терапии ИИКТ [11]. Полиморфизм гена PD-L1 ассоциируется с СД1, болезнью Грейвса и болезнью Аддисона [11]. Саркопения повышает риск развития ионЯ в 4 раза [12]. В то же время ожирение ассоциируется с более благоприятным прогнозом у пациентов и предрасположенностью к ионЯ вследствие повышения экспрессии PD-1 на CD8 Т-лимфоцитах [13]. Наличие циркулирующих антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО), тиреоглобулину (АТ к ТГ), глутаматдекарбоксилазе (АТ к GAD) также повышает риски развития ионЯ [11]. Показана роль микробиоты кишечника и кожи в развитии ионЯ [14]. Схожесть антигенов, экспрессируемых опухолью и поврежденными тканями, может обуславливать развитие конкретных ионЯ [15].

Определенную роль может играть существующее, вялотекущее воспаление, которое предшествовало терапии ИИКТ. Известно, например, что метаболический синдром (МС) сопровождается хроническим неспецифическим воспалением. Предполагается, что хроническое воспалительное состояние

Таблица 1. Частота развития иоНЭЯ при применении иИКТ
Table 1. Incidence of irEAEs during ICI therapy

Эндокринопатия <i>Endocrinopathy</i>	PD-1/PD-L1 ингибиторы <i>PD-1/PD-L1 inhibitors</i>	CTLA-4 ингибиторы <i>CTLA-4 inhibitors</i>	Комбинированная терапия CTLA-4+PD-1 ингибиторами <i>Combined CTLA-4+PD-1 inhibitors</i>
Гипотиреоз [8], % <i>Hypothyroidism [8], %</i>	3,9–8,5	2,5–38,	10,2–16,4
Тиреотоксикоз [8], % <i>Thyrotoxicosis [8], %</i>	0,6–3,7	0,2–5,2	8,0–11,1
Гипофизит [9], % <i>Hypophysitis [9], %</i>	0,05–1,7	2,35–6,31	6,54–16,31
Надпочечниковая недостаточность [9] <i>Adrenal insufficiency [9], %</i>	0,03–4,34	0,28–1,17	1,4–7,42
Аутоиммунный СД [10], % <i>Autoimmune DM [10], %</i>	0,2–9,4	Единичные случаи <i>Single cases</i>	0,6–5,9

запускает многочисленные противовоспалительные и антиоксидантные эндогенные пути в качестве адаптивной реакции, чтобы противостоять хроническому воспалению при ожирении. В условиях критического заболевания вновь возникающие острые воспалительные реакции могут быть ослаблены благодаря защитной среде, создаваемой прекодиционированием. Жировые депо содержат много иммунных клеток, которые выделяют различные цитокины, поддерживающие целостность и метаболизм адипоцитов. В то же время при ожирении увеличивается общее число макрофагов жировой ткани, увеличивается соотношение M1- и M2-макрофагов, что смещает иммунный ответ в сторону провоспалительного фенотипа. Хроническое воспаление на фоне ожирения также поддерживается повышенным уровнем липидов, факторами гипоксии (HIF 1), оксидативным стрессом и др. В связи с предшествующим хроническим воспалением при ожирении повышена экспрессия PD-1 в клетках различных органов и тканей. Мы предположили, что ожирение и МС могут влиять на риск развития иоНЭЯ.

Цель исследования: изучение гормонально-метаболических факторов риска, способствующих развитию иоНЭЯ на фоне терапии иИКТ.

Материал и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование. Были проанализированы истории болезней 65 пациентов, получавших противоопухолевую терапию в Hadassah Medical Moscow. Критерии включения: пациенты от 18 до 95 лет, получившие как минимум один цикл иммунотерапии иИКТ. Проводилась оценка частоты, степени тяжести по СТС АЕ 5.0, сроки развития иоНЭЯ (гипофизита, аутоиммунного тиреоидита, СД1 и СД2, надпочечниковой недостаточности, несахарного диабета, гипопаратиреоза); наличие сопутствующих заболеваний (ожирение, нарушение толерантности к глюкозе – НТГ, СД2, гипертоническая болезнь, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, гипотиреоз, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда в анамнезе). Кроме того, перед началом и во время терапии иИКТ, а также при выявлении иоНЭЯ изучались следующие гормонально-метаболические параметры: глюкоза натощак, клинический анализ крови, липидный профиль, уровни аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4св), креатинина. Исследование гормонального-метаболического статуса проводили каждые 3 недели иммунотерапии в соответствии с рекомендациями RUSSCO (Российское общество клинических

онкологов) [7] и внепланово при появлении симптоматики иоНЭЯ. Диагноз МС устанавливали в соответствии с рекомендациями ADA (American Diabetes Association) [16].

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась в программе IBM SPSS Statistics 27.0. Совокупности нормально распределенных количественных показателей описаны при помощи средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Совокупности количественных показателей с ненормальным распределением описаны при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных использовали t-критерий Стьюдента, в случаях отсутствия признаков нормального распределения – U-критерий Манна–Уитни. Сравнение номинальных данных проведен при помощи χ^2 -критерия Пирсона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель относительного риска (ОР), 95% ДИ. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В ретроспективное исследование включены пациенты со злокачественными новообразованиями различной локализации, получавшие лечение иИКТ в клинике Hadassah Medical Moscow в период с января 2022 г. по март 2024 г.

Всего в исследование включено 65 пациентов (45,6% мужчин и 55,4% женщин) в возрасте от 33 до 90 лет, получавших терапию анти-CTLA-4, анти-PD-1/анти PDL1 МАТ или комбинированную терапию анти-CTLA-4 + анти-PD1 МАТ. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 2.

Большинство пациентов наблюдались с диагнозом меланомы, реже с раком легких, раком молочной железы, раком биллиарной или мочевыводящей системы и др. Монотерапию анти-PD-1/PDL1 МАТ получили 58 (89,2%) пациентов, комбинированную терапию анти-PD-1 МАТ в сочетании с анти-CTLA-4 МАТ получили 7 (10,7%) пациентов. Во всех случаях комбинированная терапия назначалась при меланоме. Среднее число циклов иИКТ составило 7 (1–34). Положительная динамика основного заболевания отмечена у 10,8%, стабилизация – у 46,2%, прогрессирование наблюдалось у 43%, в т.ч. – 8 случаев смерти.

По данным анамнеза, большинство пациентов – 55 (85%) человек, имели хронические сердечно-сосудистые и эндокрин-

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов, получавших лечение иИКТ (n=65)
Table 2. Baseline characteristic of patients treated with ICI (n=65)

Параметры <i>Parameter</i>	Показатели <i>Value</i>
Возраст, лет	63 (33–90)
Пол (мужчины/женщины)	29/36
ИМТ, кг/м ²	26,03 (13,3–56,5)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	44 (67,7)
Эндокринная патология, n (%)	14 (21,5)
МС, n (%)	28 (43,1)
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (3,9–11,8)
Холестерин общий, ммоль/л	4,7 (3,1–5,5)
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,9 (1,6–3,2)
Триглицериды, ммоль/л	1,6 (0,7–3,5)
ТТГ, мЕд/мл	1,53 (0,01–21,18)
Т4св, пмоль/л	12,2 (0,19–18,2)
Локализация опухоли, n: меланома рак легких рак молочной железы рак желчных путей и печени рак почек и мочевых путей рак тела матки нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы рак полового члена рак желудка рак толстой кишки недифференцированный рак	Tumor location, n: Melanoma Lung cancer Breast cancer Biliary and liver cancer Kidney and urinary tract cancer Uterine cancer Pancreatic neuroendocrine tumor Penile cancer Gastric cancer Colorectal cancer Undifferentiated carcinoma
Терапия иИКТ, n: пембролизумаб дурвалумаб ниволумаб нурулимаб пролголимаб ипилимумаб	ICI therapy, n: pembrolizumab durvalumab nivolumab niraparitin proligolimumab ipilimumab

ные заболевания. У 28 (43%) пациентов были выявлены компоненты МС до начала иммунотерапии. Ожирение имели 18,4% пациента, избыток массы тела – 33,8%, нарушение углеводного обмена имели 15,3% пациентов, в т.ч. 8 пациентов – СД2.

За время наблюдения иоНЯ зарегистрированы у 39 (60%) пациентов (табл. 3).

В большинстве случаев отмечались легкие и среднетяжелые осложнения. Двум пациентам потребовалась отмена иИКТ

Таблица 3. Распространенность иоНЯ
Table 3. irAE incidence

иоНЯ <i>irAE</i>	Число пациентов <i>Number of patients</i>	Степень тяжести СТС АЕ v. 5.0 <i>CTS AE v. 5.0 grade</i>
Холангит	1	3
Пневмонит	1	1
Диарея	1	3
Фибрилляция предсердий	2	2–3
Тошнота	2	1
Кашель	3	1
Слабость	2	1
Анемия	1	2
Артралгия	3	1–2
Миалгия	1	2
Стоматит	2	1
Гепатит	1	3
Витилиго	1	1
Кожная сыпь	3	1
Повышение уровня амилазы	2	1
Конъюнктивит	1	1
Зуд кожи	2	1
Аутоиммунный тиреоидит	9	1–3
Гипофизит	1	3
Надпочечниковая недостаточность	2	3
СД	6	1–2

в связи с развитием аутоиммунного гепатита и холангита. Медиана развития НЯ составила 6 недель [3–102]. НЭЯ выявлены у 18 (27,7%) пациентов. Наиболее часто манифестировал аутоиммунный тиреоидит с исходом в гипотиреоз – у 9 (13,8%) пациентов. Всем пациентам назначена заместительная терапия левотироксином натрия в дозе 50–100 мкг/сут. Восстановления функции щитовидной железы во время или после отмены иммуноотерапии в нашем исследовании не наблюдалось. Гипофизит с развитием вторичной надпочечниковой недостаточности, вторичного гипотиреоза, вторичного гипогонадизма выявлен у 1 (1,5%) пациента, что соответствует данным литературы. Назначена заместительная терапия глюкокортикостероидами, левотироксином натрия. Изолированная надпочечниковая недостаточность выявлена у 2 (3%) пациентов. Пациенты получают пожизненную заместительную терапию глюко- и минералкортикоидами.

СД во время иммуноотерапии развился у 6 (9,2%) пациентов. Всем пациентам была назначена сахароснижающая терапия. Преимущественно назначали ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, метформин; некоторым пациентам потребовалось назначение временной инсулинотерапии для купирования гипергликемии. Несмотря на то что НТГ не относится к иоНЭЯ, в ходе исследования у 8 (12,3 %) пациентов было выявлено НТГ.

При оценке гормонально-метаболических предикторов иоНЭЯ были получены следующие результаты. Пациенты с иоНЭЯ имели значимо более низкую массу тела и средний ИМТ – 25,3 кг/м² (19,4–35,9). Однако влияние уровня ИМТ на риск развития иоНЭЯ и ионНЭЯ оказался статистически незначимым (ОШ=1,909, 95% ДИ 0,644–5,659 и ОШ=0,71, 95% ДИ 0,202–2,593 соответственно). При этом наличие ожирения 2-й степени и более (ИМТ>34,9 кг/м²) до начала терапии повышало выживаемость (ОР=0,548, 95% ДИ 0,438–0,687). Уровень глюкозы также не влиял на риск развития иоНЭЯ и ионНЭЯ (ОШ=2,053, 95% ДИ 0,706–5,965 и ОШ=1,454, 95% ДИ 0,409–5,165 соответственно). Наличие МС в анамнезе также не влияло на риск развития иоНЭЯ и ионНЭЯ (ОШ=1,19, 95% ДИ 0,83–1,706 и ОШ=1,066, 95% ДИ 0,839–1,355). Тем не менее на фоне иммуноотерапии отмечалось прогрессирование гипергликемии и достоверное повышение уровня глюкозы после инициации терапии (p=0,008).

Обсуждение

Ингибиторы ИКТ произвели революцию в лечении различных онкологических заболеваний, однако механизм действия препаратов данной группы сопряжен с возникновением особой группы осложнений – иоНЭЯ, которые могут поражать практически любой орган. Одними из наиболее частых являются осложнения со стороны эндокринной системы – гипотиреоз [17]. Наиболее часто характерно развитие деструктивного тиреоидита с транзиторным гипотиреозом. В нашем исследовании гипотиреоз развился у 13,8% пациентов, что соотносится с данными других исследований с распространенностью гипотиреоза около 10% на монотерапии ИИКТ и до 25% на комбинированной терапии [17].

В ходе данного исследования изучена распространенность иоНЭЯ, в т.ч. НЭЯ у пациентов, получающих терапию противоопухолевую терапию ИИКТ, проанализирована роль предшествующей эндокринной патологии в развитии иоНЭЯ на фоне терапии ИИКТ, оценены клинические и гормонально-метаболические факторы риска развития иоНЭЯ у пациентов, получающих терапию ИИКТ.

Мы предполагаем, что прогрессирование гипергликемии с развитием НТГ и СД2 на фоне терапии ИИКТ может быть связано как с усилением инсулинорезистентности на фоне активации воспаления, так и с возможным умеренным аутоиммунным повреждением β-клеток поджелудочной железы, которое сопровождалось их дисфункцией и снижением секреции инсулина. В то же время более низкий ИМТ у пациентов с ионНЭЯ может быть связан с саркопенией, которая, по данным литературы, является независимым фактором риска ионНЭЯ. Более высокая выживаемость у пациентов с ИМТ>34,9 кг/м² может быть связана с предшествующим хроническим воспалением, более высокой экспрессией PD-1 и лучшим ответом на иммуноотерапию. Для уточнения механизмов влияния ожирения и МС на риск развития иоНЭЯ, выживаемость пациентов на фоне терапии ИИКТ необходимо проведение проспективного исследования.

Заключение

Развивающиеся на фоне лечения ИИКТ эндокринные заболевания могут манифестировать тяжелыми жизнеугрожающими состояниями, в связи с чем требуется регулярный контроль функции органов-мишеней. Необходима высокая осведомленность как онкологов, так и эндокринологов в диагностике и лечении таких сложных клинических состояний, как иоНЭЯ. Несомненно, эндокринологи должны входить в состав полидисциплинарной команды, осуществляющей ведение онкологических пациентов, которые получают иммуноотерапию. Улучшение возможностей прогнозирования риска развития иоНЭЯ на старте терапии ИИКТ способствует персонализированному подходу к лечению, более тщательному контролю за функцией органов-мишеней и увеличению эффективности проводимой противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Esfahani K., Roudaia L., Buhlaiga N., et al. A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future. *Curr. Oncol.* 2020;27(Suppl. 2):S87–97. Doi: 10.3747/co.27.5223.
2. Zhang H., Dai Z., Wu W., et al. Regulatory mechanisms of immune checkpoints PD-L1 and CTLA-4 in cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2021;40(1):184. Doi: 10.1186/s13046-021-01987-7.
3. Kotwal A., Kennedy R., Kikani N., et al. Endocrinopathies Associated With Immune Checkpoint Inhibitor Use. *Endocr. Pract.* 2024;30(6):584–91. Doi: 10.1016/j.eprac.2024.03.023.
4. Yoo W.S., Ku E.J., Lee E.K., Ahn H.Y. Incidence of Endocrine-Related Dysfunction in Patients Treated with New Immune Checkpoint Inhibitors: A Meta-Analysis and Comprehensive Review. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2023;38(6):750–9. Doi: 10.3803/EnM.2023.1785.
5. Barroso-Sousa R., Barry W.T., Garrido-Castro A.C., 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. Doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3064.
6. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Нуралиева Н.Ф., Мельниченко Г.А. Диагностика и лечение эндокринологических осложнений иммуноотерапии онкологических заболеваний. *Ожирение и метаболизм.* 2018;15(3):49–58. [Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Nuralieva N.F., Mel'nichenko G.A. Diagnosis and treatment of endocrinological complications of immunotherapy of oncological diseases. *Obes. Metab.* 2018;15(3):49–58 (In Russ.)]. Doi: <https://doi.org/10.14341/omer9834>.
7. Проценко С.А., Баллюзек М.Ф., Берштейн Л.М. и др. Иммуноопосредованные нежелательные явления. *Злокачественные*

- онкологии. 2023;13(3s2–2):212–51. Doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-212-251>. [Protsenko S.A., Balluzek M.F., Berstein L.M., et al. Immune-mediated adverse events. Malignant tumors. 2023;13(3s2–2):212–51. Doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-212-251> (In Russ.)].
8. Husebye E.S., Castinetti F., Criseno S., G, et al. Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline. *Eur. J. Endocrinol.* 2022;187(6):G1–21. Doi: 10.1530/EJE-22-0689.
 9. Almutairi A.R., 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: 10.3389/fonc.2020.00091.
 10. de Filette J., Andreescu C.E., 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):145–56. Doi: 10.1055/a-0843-3366.
 11. Chang L.S., Barroso-Sousa R., Tolaney S.M., et al. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. *Endocr. Rev.* 2019;40(1):17–65. Doi: 10.1210/er.2018-00006.
 12. Khaddour K., Gomez-Perez S.L., Jain N., et al. Obesity, Sarcopenia, and Outcomes in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors and Tyrosine Kinase Inhibitors. *Front. Oncol.* 2020;10:576314. Doi: 10.3389/fonc.2020.576314.
 13. Eun Y., Kim I.Y., Sun J.M., et al. Risk factors for immune-related adverse events associated with anti-PD-1 pembrolizumab. *Sci. Rep.* 2019;9(1):14039. Doi: 10.1038/s41598-019-50574-6.
 14. Bouferraa Y., Fares C., Bou Zerdan M., et al. Microbial Influences on Immune Checkpoint Inhibitor Response in Melanoma: The Interplay between Skin and Gut Microbiota. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(11):9702. Doi: 10.3390/ijms24119702.
 15. Läubli H., Koelzer V.H., Matter M.S., et al. The T cell repertoire in tumors overlaps with pulmonary inflammatory lesions in patients treated with checkpoint inhibitors. *Oncoimmunol.* 2017;7(2):e1386362. Doi: 10.1080/2162402X.2017.1386362.
 16. Rezaianzadeh A., Namayandeh S.M., Sadr S.M. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Versus International Diabetic Federation Definition of Metabolic Syndrome, Which One is Associated with Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease? *Int. J. Prev. Med.* 2012;3(8):552–8.
 17. Baraka B., Abosheishah H., Nassar M. Immunotherapy-induced thyroid dysfunction: an updated review. *Egypt. J. Intern. Med.* 2023;35:48. Doi: <https://doi.org/10.1186/s43162-023-00210-7>.

Поступила 25.10.2024

Получены положительные рецензии 15.01.25

Принята в печать 27.01.25

Received 25.10.2024

Positive reviews received 15.01.25

Accepted 27.01.25

Вклад авторов. С.В. Новосад, Н.С. Мартиросян, И.А. Утяшев, Н.А. Петунина – концепция и дизайн исследования. С.В. Новосад, И.А. Утяшев – сбор и обработка материала. С.В. Новосад, М.В. Хачатуров – статистическая обработка данных. С.В. Новосад, Н.С. Мартиросян, М.В. Хачатуров, И.А. Утяшев – написание текста. Н.А. Петунина – редактирование.

Contribution of the authors. S.V. Novosad, N.S. Martirosian, I.A. Utyashev, N.A. Petunina – concept and design of the study. S.V. Novosad, I.A. Utyashev – material collection and processing. S.V. Novosad, M.V. Khachaturov – statistical data processing. S.V. Novosad, N.S. Martirosian, M.V. Khachaturov, I.A. Utyashev – text writing. N.A. Petunina – editing.

Информация об авторах:

Новосад Софья Владимировна – к.м.н., врач-эндокринолог, филиал компании с ограниченной ответственностью «Хадасса Медикал ЛТД». Адрес: 121205 Москва, Большой бульвар, д. 46 с. 1, Инновационный центр Сколково; тел.: +7 (916) 156-80-09; e-mail: sophia.novosad@gmail.com. ORCID: 0009-0008-0933-3801.

Утяшев Игорь Аглымович – к.м.н., врач-онколог, директор отдела клинических исследований ГК Медскан, лидер группы по меланоме, опухолям кожи и саркомам, Институт онкологии Хадасса. Адрес: 121205 Москва, Большой бульвар, д. 46 с. 1, Инновационный центр Сколково; тел.: +7 (926) 589-42-52; e-mail: Dr.utyashev@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0002-4814.

Хачатуров Михаил Викторович – аспирант кафедры эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет). Адрес: Москва; e-mail: khachaturov.michael@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7606-6565.

Рогавя Элла Тенгизовна – аспирант кафедры эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет). Адрес: Москва; e-mail: rogava_e_t@staff.sechenov.ru ORCID: 0009-0001-2087-240X.

Мартиросян Нарине Степановна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет). Адрес: Москва; e-mail: narinarine@list.ru. ORCID: 0000-0002-0202-1257.

Петунина Нина Александровна – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет). Адрес: Москва; e-mail: napetunina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9390-1200.

Information about the authors:

Sofya Vladimirovna Novosad – Candidate of Medical Sciences, Endocrinologist, Branch of Hadassah Medical Ltd. Address: 46 Bolshoi Bulvar, bldg. 1, Skolkovo Innovation Center, 121205 Moscow; tel: +7 (916) 156-80-09; e-mail: sophia.novosad@gmail.com. ORCID: 0009-0008-0933-3801.

Igor Aglyamovich Utyashev – Candidate of Medical Sciences, Oncologist, Director of Clinical Research Department, Medscan Group; Leader of Melanoma, Skin Tumors and Sarcoma team, Hadassah Oncology Institute. Address: 46 Bolshoi Bulvar, bldg. 1, Skolkovo Innovation Center, 121205 Moscow; tel: +7 (926) 589-42-52; e-mail: Dr.utyashev@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0002-4814.

Mikhail Viktorovich Khachaturov – Postgraduate Student of the Endocrinology Department of the N.V. Sklifosovsky ICM of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). Address: Moscow; e-mail: khachaturov.michael@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7606-6565.

Ella Tengizovna Rogava – Postgraduate Student of the Endocrinology Department of the N.V. Sklifosovsky ICM of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). Address: Moscow; e-mail: rogava_e_t@staff.sechenov.ru ORCID: 0009-0001-2087-240X.

Narine Stepanovna Martirosian – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Endocrinology Department of the N.V. Sklifosovsky ICM of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). Address: Moscow; e-mail: narinarine@list.ru. ORCID: 0000-0002-0202-1257.

Nina Alexandrovna Petunina – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Endocrinology Department of the N.V. Sklifosovsky ICM of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). Address: Moscow; e-mail: napetunina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9390-1200.