ИММУНОТЕРАПИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ПОРАЖЕНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Волкова Н.И., Дегтярева Ю.С.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

В настоящее время все большее распространение при лечении солидных опухолей приобретают препараты для иммунотаргетной терапии. Моноклональные антитела выполняют важную функцию в регулировании иммунного ответа: после связывания со своими лигандами эти белки могут инициировать либо ингибирующие, либо стимулирующие пути, которые модулируют функцию Т-клеток. Так, CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок) и PD-1 (белок 1 программируемой гибели клеток) играют ключевую роль в поддержании иммунологической толерантности к аутоантигенам, предотвращая аутоиммунные нарушения. В то же время они способны вызывать аутоиммунные патологии в различных системах органов, приводя к нарушению их функции. Наиболее часто при иммунотаргетной терапии опухолей поражается щитовидная железа, что обусловлено особенностями иммунного статуса данного органа.

В метаанализ тридцати восьми рандомизированных клинических исследований, оценивающих использование иммунотаргетной терапии для лечения запущенных солидных опухолей, был включен в общей сложности 7551 пациент. Схемы были разделены по классам на монотерапию ингибитором PD-1 (протеин-1-программируемой гибели клеток), ингибитором CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин-4) или PD-L1 (лиганд-1-программируемой гибели клеток 1).) ингибитор и комбинированная терапия с ингибиторами PD-1 плюс CTLA-4. В результате было установлено, что частота как гипотиреоза, так и гипертиреоза была самой высокой у пациентов, получавших комбинированную терапию: пациенты значительно чаще страдали гипотиреозом (отношение шансов [OR], 3,81; 95% ДИ, 2,10–6,91, $P<0,001$) и гипертиреозом (OR, 4,27; 95% ДИ, 2,05–8,90; $P=0,001$), чем пациенты, принимающие только ипилимумаб. По сравнению с пациентами, принимавшими ипилимумаб, пациенты, принимавшие ингибиторы PD-1, имели более высокий риск развития гипотиреоза (OR 1,89; 95% ДИ 1,17–3,05; $P=0,03$). Риск гипертиреоза, но не гипотиреоза, был значительно выше с PD-1, чем с ингибиторами PD-L1 (OR, 5,36; 95% ДИ, 2,04–14,08; $P=0,002$). В то время как пациенты, получавшие ингибиторы PD-1, имели значительно меньшую вероятность развития гипопаратиреоза, чем пациенты, получавшие ипилимумаб (OR 0,29; 95% ДИ 0,18–0,49; $P<0,001$), у тех, кто получал комбинированную терапию, вероятность его развития была значительно выше. (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,39–3,60; $P=0,001$).

Аутоиммунное заболевание щитовидной железы может проявляться как первичный гипотиреоз, вторичный по отношению к деструктивному тиреоидиту, или как гипертиреоз, вследствие болезни Грейвса. Чаще всего заболевания щитовидной железы проявляются неспецифическими симптомами, например такими как утомляемость, слабость и др. Поскольку эти симптомы могут быть неявными, дифференциация первичных заболеваний щитовидной железы от вторичного гипотиреоза (как правило, в результате гипопаратиреоза) имеет решающее значение для проведения тщательного дифференциального диагноза. Высокий уровень тиреотропного гормона с низким уровнем свободного тироксина указывает на первичный гипотиреоз, а низкий уровень ТТГ с низким уровнем свободного Т4 указывает на вероятный гипопаратиреоз (который также может развиваться вследствие лечения моноклональными антителами). Возможно, вероятность развития аутоиммунной патологии щитовидной железы выше у носителей антител к ее тканям, в связи с чем некоторые авторы предлагают оценивать наличие анти-тиреоидных антител до начала терапии ингибиторами контрольных точек. Лечение первичного гипотиреоза обычно включает заместительную терапию гормоном щитовидной железы независимо от причины снижения функции щитовидной железы. Расчет дозы левотироксина натрия при терапии гипотиреоза не имеет каких-либо особенностей при наличии онкологических заболеваний. При этом лечение основного заболевания не прерывают, однако при тяжелом гипотиреозе возможна временная отмена препарата по согласованию с лечащим онкологом. При назначении заместительной терапии гипотиреоза очень важно исключить поражение надпочечников, так как антитела к ингибиторам контрольных точек могут вызывать и развитие адреналита, компенсация которого крайне важна до назначения тиреоидных гормонов. В случаях острого

тиреоидита может быть полезен короткий период приема высоких доз глюкокортикоидов (1 мг/кг преднизона или его эквивалента), но существует мало убедительных доказательств того, что это предотвращает более длительную дисфункцию щитовидной железы. Стойкий первичный гипертиреоз встречается значительно реже вследствие лечения опухолей иммунотаргетными препаратами, чем гипотиреоз, и его следует лечить так же, как и первичный гипертиреоз.

Неспецифическая симптоматика заболеваний, сопровождающихся нарушением функции щитовидной железы вследствие применения иммунотерапии, является одной из основных причин для скрининга перед каждой инфузией препарата для иммунотаргетной терапии рака.