

УДК 614.2

ЭКСПЕРТИЗА КАЧЕСТВА ИММУНОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В СИСТЕМЕ ОМС: ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КАК ДЕФЕКТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ. ЧАСТЬ 1

А.А. Старченко, А.В. Устюгов

ООО «Капитал МС»



Реферат

Широкое внедрение в практику онкологии препаратов иммунотерапии злокачественных новообразований (ЗНО) привело, с одной стороны, к увеличению продолжительности и качества жизни онкобольных, а с другой – к увеличению числа иммуноопосредованных осложнений иммунотерапии, в том числе тяжелых аутоиммунных заболеваний, требующих своевременной диагностики и лечения.

С целью ознакомления экспертов системы ОМС с проблемой возможных дефектов иммунотерапии ЗНО представлен обзор литературы по проблеме ятрогенных иммуноопосредованных осложнений. В клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России (АОР) по конкретным ЗНО имеется отсылочная норма на необходимость соблюдения требований «Практических рекомендаций по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями» при осуществлении иммунотерапии ЗНО. С учетом данной отсылочной нормы АОР разработан и представлен перечень дефектов иммунотерапии ЗНО – создание риска возникновения и прогрессирования иммуноопосредованных осложнений отказом от выполнения или несвоевременным и/или неполным выполнением требований «Практических рекомендаций по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями». При выявлении указанных выше дефектов эксперт качества онкопомощи должен констатировать ненадлежащее качество оказанной онкологической помощи по критериям, представленным в п. 21 ст. 2 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и ч. 6 ст. 40 Федерального закона от 29.11.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»: несвоевременная диагностика и/или несвоевременно позднее начало лечения иммуноопосредованных ятрогенных осложнений; отсутствие или неправильный выбор методов диагностики, профилактики и лечения иммуноопосредованных ятрогенных осложнений; недостижение степени запланированного результата – создание риска возникновения и/или возникновение иммуноопосредованных ятрогенных осложнений отказом от применения мер своевременной их профилактики и диагностики.

Ключевые слова:

обязательное медицинское страхование, экспертиза качества медицинской помощи, дефекты качества онкологической помощи, иммунотерапия, злокачественные новообразования, федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями», моноклональные антитела, иммуноопосредованные осложнения, дефекты иммунотерапии злокачественных новообразований.

Реализация федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» существенным образом расширила доступность современной дорогостоящей таргетной терапии и иммунотерапии злокачественных новообразований (ЗНО) (Мурашко М.А. и др., 2019; Каприн А.Д. и др., 2019).

Широкое внедрение в практику онкологии препаратов иммунотерапии ЗНО привело, с одной стороны, к увеличению продолжительности и качества жизни онкобольных (Березовская Т.Н., 2021; Привалова А.А., 2021), а с другой – к увеличению числа иммуноопосредованных осложнений иммунотерапии, в том числе тяжелых аутоиммунных заболеваний, требующих своевременной диагностики и лечения. С целью ознакомления экспертов качества медицинской помощи системы ОМС с проблемой возможных дефектов иммунотерапии ЗНО представлен обзор литературы по проблеме ятрогенных иммуноопосредованных осложнений.

Распоряжением Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» в практику онкологии в системе ОМС в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения включены современные лекарственные препараты для иммунотерапии ЗНО – моноклональные антитела: авелумаб, атезолизумаб, блинатумомаб, дурвалумаб, ипилимумаб, панитумумаб и пембролизумаб.

А.П. Серяков (2022) увидел в современной онкологии широкие возможности для применения иммунотерапии, указав, что иммуноонкология является принципиально новой областью лечения онкологических заболеваний. Автор и многие его коллеги считают, что иммунотерапия – это будущее онкологии. Этот метод получил «второе дыхание» в 2018 году – после того, как Нобелевской премии в области медицины были удостоены иммунологи Джеймс Эллисон и Тасуку Хондзэ за открытия в области иммунотерапии рака. Дж. Эллисон и Т. Хондзэ, независимо друг от друга, занимались изучением механизмов «торможения» иммунной системы. Так, Дж. Эллисон выявил способность цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного протеина 4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4) «тормозить» инициацию иммунитета, а Т. Хондзэ обнаружил белок с названием запрограммированной клеточной гибели-1 (programmed cell death protein 1,

PD-1), обладающий функцией подавления уже инициированной иммунной реакции. Этот «иммунный тормоз» по-английски называется «immune checkpoint» («чекпойнт»). Именно активация «чекпойнтов», т.е. «контрольных точек», расположенных на поверхности иммунных клеток, подавляет развитие иммунного ответа. Их действие как бы убеждает Т-лимфоциты, что все в порядке, чужеродных клеток нет, атаковать некого. Раковые клетки используют «чекпойнты», чтобы «увернуться» от иммунной системы. Но если ослабить действие «контрольных точек», иммунная система вновь будет способна бороться со злокачественными клетками. Такая иммунотерапия получила наименование «ингибирование контрольных точек».

Л.В. Болотина и А.Д. Каприн в 2017 году представили иммуноонкологию как новый горизонт лекарственной терапии солидных опухолей. Авторы указали, что иммуноонкология, являясь принципиально новым направлением в борьбе со злокачественной опухолью, позволяет задействовать в этом собственную иммунную систему человека. Разные точки приложения по сравнению с классическими цитостатиками и таргетными агентами позволяют рассчитывать на эффективную интеграцию метода в существующие модальности противоопухолевой терапии, а возможно, и комбинацию их между собой. По мнению авторов, важно помнить, что иммуноопосредованные осложнения иммунотерапии могут быть серьезными и потенциально фатальными, но при этом не знакомыми клиницистам, имеющим опыт работы с классическими цитостатиками. Своевременное выявление токсических проявлений, а также настороженность и обучение как врачей, так и пациентов могут позволить справиться с ними без тяжелых последствий. Эти знания необходимы большому числу специалистов, так как перспективы применения иммуноонкологических препаратов намечаются при широком спектре онкологических заболеваний.

Д.И. Юдин и соавт. (2020) привели показания для назначения препаратов иммунотерапии – ингибиторов контрольных точек:

- меланома: ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб;
- немелкоклеточный рак легкого: ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб;
- мелкоклеточный рак легкого: ниволумаб, атезолизумаб;
- почечно-клеточный рак: ипилимумаб, ниволумаб;
- лимфома Ходжкина: ниволумаб, пембролизумаб;

- гепатоцеллюлярный рак: ниволумаб, пембролизумаб;
- рак головы и шеи: ниволумаб, пембролизумаб;
- колоректальный рак с высокой микросателлитной нестабильностью: ипилимумаб, ниволумаб;
- уротелиальный рак: ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб;
- рак желудка: пембролизумаб;
- рак шейки матки: пембролизумаб;
- солидные ЗНО с высокой микросателлитной нестабильностью: пембролизумаб;
- рак молочной железы: атезолизумаб.

К.А. Гаптулбарова и соавт. (2021) в обзоре литературы «Эффективность иммунотерапии при разных злокачественных новообразованиях» пришли к выводу, что иммунотерапия различных видов рака в настоящее время становится самостоятельным видом терапии. В отличие от стандартных тактик лечения, применение иммунотерапии и ее комбинации с другими (иммунными или стандартными) методами является ведущим направлением и лучшим вариантом и позволяет увеличить эффективность терапии онкологических больных. Использование различных механизмов, связанных с модификацией иммунного ответа, имеет отражение в существующих подходах к лекарственной терапии, долгое время существовавших изолированно и принятых в качестве дополнительных противоопухолевых средств для отдельных видов опухолей. В настоящее время данные подходы становятся самостоятельным направлением лечения новообразований различных локализаций, а иммунопрепараты – препаратами выбора.

По мнению **И.Р. Гилязовой и соавт. (2022)**, ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ) произвели прорыв в системной противоопухолевой терапии метастатической почечно-клеточной карциномы.

М.Ю. Федянин и соавт. (2022) указывают, что для рака прямой кишки с микросателлитной нестабильностью назначение иммунотерапии ИКТИ уже стало стандартным не только во второй, но и в первой линии лечения. Высокая эффективность такого подхода определяется тем, что опухоли прямой кишки с микросателлитной нестабильностью имеют большое количество мутаций и, следовательно, неоанติгенов, что увеличивает шанс распознавания иммунной системой опухолевых клеток. В связи с этим необходимо лишь снять блок, с помощью которого опухолевые клетки избегают иммунного надзора. Это делает перспективным иммунотерапию в неоадьювантном

назначении при резектабельных стадиях рака толстой кишки перед оперативным лечением.

Д.А. Сычев и соавт. (2021) полагают, что ошибки применения лекарственных средств – это серьезный фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний. Дефекты (ошибки) применения лекарственных средств способны существенно ухудшать прогноз пациента, наносить тяжелый вред здоровью, повышать показатели смертности, а также служить значимым фактором риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний. С дефектами связана приблизительно треть побочных эффектов на фоне лекарственной терапии. Дефекты применения лекарственных средств могут возникать на разных этапах организации медикаментозной терапии: при формировании назначений врачом, переносе медицинским персоналом назначений в сопутствующую медицинскую документацию, выдаче и дозировании лекарственного средства, а также непосредственно при применении и введении препарата в организм пациента. Как показывают исследования, с дефектами применения лекарств ассоциируются такие факторы, как информация, относящаяся к истории болезни пациента, сами лекарственные препараты, взаимодействие между медицинскими работниками с целью передачи информации о лекарстве, использование и мониторинг устройств для приема препаратов, компетентность и образование медицинского персонала и пациента, процессы управления качеством и рисками фармакотерапии. Ввиду исключительной значимости дефектов применения лекарств в развитии ятрогений на сегодняшний день разрабатываются и тестируются на практике различные подходы к профилактике и минимизации таких ошибок. К данным подходам относятся использование компьютеризированных систем анализа применяемых препаратов и ввода назначений, которые сделал лечащий врач, в ряде случаев с инструментом поддержки принятия клинического решения, партнерское сотрудничество с фармацевтами и междисциплинарная кооперация, обучение врачей и пациентов, привлечение специально подготовленных экспертов в области фармакологии и фармакотерапии, автоматизированная система выдачи лекарственных препаратов, использование электронного листа назначений и применение методов облегчения раздачи препаратов пациентам.

Т.В. Абакумова и соавт. (2014) в монографии «Успехи и проблемы современной онкологии» указали, что давно назрел вопрос о необходимости создания лекарств, эффективность которых можно было бы предсказать на основании изучения особенностей

заболевания каждого больного. Таким требованиям отвечает новое направление в лечении опухолей – использование таргетной (молекулярно-направленной) терапии. Применение инновационных таргетных препаратов настолько эффективно воздействует на злокачественное образование, что пациент может долгие годы жить с онкологическим заболеванием, имея при этом хорошее качество жизни. Авторы пришли к убедительному выводу, что молекулярно-направленная терапия – начало пути, который позволит в недалеком будущем говорить об излечимости рака даже на поздних стадиях.

И.В. Самойленко и соавт. (2014; 2016) представили обзор данных международных исследований и собственный клинический опыт применения ипилимумаба у больных с метастатической меланомой.

Один из механизмов защиты опухоли от иммунной системы заключается в синтезе и выделении опухолью специальных белков, тропных к рецепторам лимфоцита PD-1 (белки-лиганды), активация которых приводит к анергии и апоптозу лимфоцита. В этом случае уже обученные лимфоциты остаются немymi свидетелями опухолевого роста или погибают на подступах к опухоли. Блокирование моноклональными антителами молекул PD-1 на лимфоцитах или лигандов к PD-1 позволяет сохранить активность лимфоцитов в опухоли и добиться противоопухолевого эффекта. Информацию об опухолевых клетках-антигенах получают антигенпрезентирующие клетки (дендритные клетки), которые далее мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где обучают наивные (ранее не встречавшиеся с антигеном) Т-лимфоциты. Обученные лимфоциты должны находить и уничтожать клетки, содержащие данный антиген. С кровотоком обученные лимфоциты попадают в опухоль и уничтожают ее.

Второй механизм защиты опухоли связан с дезактивацией уже активированных Т-лимфоцитов: опухолевые клетки синтезируют белки-лиганды, тропные к CTLA-4-рецепторам на Т-лимфоцитах, связывание с которыми приводит к инактивации Т-лимфоцитов в отношении опухоли. Ингибция рецепторов CTLA-4 моноклональными антителами приводит к восстановлению активности Т-лимфоцитов в отношении опухоли.

Авторы указывают на наличие иммуноопосредованных осложнений ипилимумаба, среди которых преобладают аутоиммунный дерматит, колит, гепатит, гипопизит (с клиникой питuitarной недостаточности), адrenalит и др. Большинство осложнений возникают во время проведения индукционной фазы лечения (0–12-я неделя), и даже при развитии побоч-

ных реакций 3–4-й степени тяжести в большинстве случаев они обратимы. Основными способами лечения являются отмена ипилимумаба, симптоматическая терапия и назначение глюкокортикостероидов (ГКС). Тем не менее частота осложнений 3-й степени на фоне применения ипилимумаба может составлять до 37–39%, а 4-й степени – до 6–9%.

Авторы предостерегали: при лечении больных в условиях реальной клинической практики онкологам следует быть подготовленными к разнообразным потенциальным побочным реакциям и осложнениям иммунотерапии. Понимание связи побочной реакции с иммунным механизмом действия и своевременное лечение могут предотвратить наиболее грозные и печальные последствия.

Е.В. Реутова и соавт. (2016) представили обзор иммуноопосредованных нежелательных явлений, связанных с иммунотерапией препаратами, блокирующими контрольные точки Т-лимфоцитов: иммуноопосредованные осложнения иммунотерапии возникают у 90% пациентов, получающих лечение анти-CTLA-4-препаратами, и у 70% пациентов, получающих PD-1/PD-L1-антитела.

Авторы отметили, что осложнения 3–4-й степени возникают не часто. Анти-CTLA-4-препараты чаще ассоциируются с выраженными осложнениями 3–4-й степени – у 5–22% пациентов. Наиболее часто при терапии анти-CTLA-4-препаратами поражается кожа (сыпь, зуд) и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) (диарея, колит). При терапии анти-PD-1/PD-L1-препаратами тяжелые осложнения развиваются реже – у 7–12% пациентов, и проявляются усталостью, сыпью, зудом, диарей, тошнотой, снижением аппетита и артралгией. Иммуноопосредованные осложнения иммунотерапии могут развиваться на любом этапе иммунотерапии и даже после ее окончания. Однако большинство их развивается в первые 6 месяцев терапии: кожная токсичность может развиваться рано (на 2–3-й неделе терапии), несколько позже развивается гастроинтестинальная токсичность (на 5–10-й неделе), гепатотоксичность (на 6–14-й неделе), эндокринопатии (с 7-й недели). Описаны случаи отсроченного развития нежелательных явлений после окончания лечения, иногда до 1 года.

Уже в 2016 году авторы предупреждали, что, учитывая всю сложность диагностики, пациент должен быть предупрежден о необходимости сообщать лечащему врачу о возникновении любых новых симптомов; больного следует информировать о возможности развития осложнений иммунотерапии на любом этапе

лечения – в начале, в процессе и после его окончания. Только своевременная диагностика и раннее лечение могут предотвратить развитие тяжелых иммуноопосредованных осложнений иммуноterapiи, при этом авторы напомнили, что большинство иммуноопосредованных осложнений 1–2-й степени выраженности обратимы при условии их правильной коррекции.

Авторы предупреждают онкологов: перед началом иммуноterapiи необходимо убедиться, что все побочные реакции, связанные с предшествующим лечением, полностью купированы. Обследование до начала иммуноterapiи включает физикальный осмотр, лабораторные тесты (клинический, биохимический анализы крови, общий анализ мочи, гормоны щитовидной железы, тестостерон, тесты на гепатиты В и С, электрокардиография – ЭКГ), обследование для оценки распространенности опухолевого процесса.

Лабораторные тесты следует повторять регулярно. Поскольку существует риск отсроченной токсичности, после окончания иммуноterapiи пациенты должны оставаться под наблюдением. Если развилась иммуноопосредованная токсичность, следует установить тщательное наблюдение за больным, при необходимости – в условиях стационара, и своевременно начать лечение – в зависимости от степени выраженности осложнений это могут быть симптоматическая терапия, кортикостероиды и другие иммуносупрессанты.

В 2016 году авторы предложили ключевые подходы к ведению иммуноопосредованных осложнений иммуноterapiи:

- I степень токсичности: иммунотерапия продолжается, кортикостероиды и другие иммунодепрессанты не показаны;
- II степень токсичности: иммунотерапия откладывается (в случае кожной токсичности или эндокринопатии может быть продолжена), местно стероиды или системно перорально 0,5–1 мг/кг/сут, иммунодепрессанты не показаны;
- III степень токсичности: госпитализация, необходимо оценить потенциальные риски/эффект от иммуноterapiи, системно стероиды внутрь или внутривенно (в/в) 1–2 мг/кг/сут, иммунодепрессанты при сохранении симптомов после 3–5 дней терапии стероидами;
- IV степень токсичности: госпитализация (интенсивная терапия), прекращение иммуноterapiи, метилпреднизолон в/в 1–2 мг/кг/сут, иммунодепрессанты при сохранении симптомов после 3–5 дней терапии стероидами. Возобновление иммуноterapiи возможно, если

осложнения полностью купированы или уменьшились до I степени, а доза кортикостероидов снижена до ≤ 10 мг/сут. Иммуноterapiю необходимо полностью прекратить в случае тяжелых осложнений, а также при повторных осложнениях II степени, не купирующихся в течение 3 месяцев, несмотря на адекватную терапию.

Среди конкретных осложнений иммуноterapiи авторы выделили следующие:

1. **Гастроинтестинальная токсичность:** диарея и колит встречаются у 32,8% пациентов, а боли в животе у 15,3%, III–IV степень токсичности развивается приблизительно в 5% случаев на фоне терапии анти-CTLA-4, перфорации кишки единичны; при лечении анти-PD-1-препаратами диарея отмечена у 6,0–16,0% пациентов, а III–IV степень токсичности – у 2,2%. Степени тяжести осложнений:
 - 1-я степень (диарея – стул реже 4 раз в день; колит бессимптомный): продолжение иммуноterapiи, симптоматическое лечение; пристальный мониторинг;
 - 2-я степень (диарея – стул 4–6 раз в день, инфузионная терапия требуется менее 24 ч, не нарушена повседневная деятельность; колит – боли в животе, кровь в стуле): отложение иммуноterapiи, при улучшении – возобновление;
 - 3-я степень (диарея – стул более 6 раз в день, недержание стула, инфузионная терапия требуется более 23 ч; нарушена повседневная деятельность; колит – лихорадка, кишечная непроходимость, симптомы раздражения брюшины): отмена иммуноterapiи;
 - 4-я степень (жизнеугрожающее состояние, перфорация): отмена иммуноterapiи.
2. **Гепатотоксичность:** иммуноопосредованный гепатит проявляется повышением печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы (АлАТ) или аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и/или билирубина и развивается менее чем у 5% пациентов. Степени тяжести осложнений:
 - 1-я степень (АсАТ или АлАТ увеличены менее 3,1 раза верхней границы нормы; общий билирубин менее 1,6 раза верхней границы нормы): продолжение иммуноterapiи, мониторинг перед каждым введением;
 - 2-я степень (АсАТ или АлАТ увеличены в интервале более 3 раз верхней границы нормы, но менее 5 раз; общий билирубин увеличен в интервале более 1,5 раза верхней границы

нормы, но ниже 3 норм): приостановление иммунотерапии, мониторинг;

- 3–4-я степень (АсАТ или АлАТ увеличены более 5 раз верхней границы нормы; общий билирубин превышает верхнюю границу нормы более чем в 3 раза): отмена иммунотерапии.

3. Пневмотоксичность: иммуноопосредованный пневмонит – самое серьезное осложнение иммунотерапии, развивающееся примерно у 1% пациентов, может быть выявлено случайно при контрольном рентгенологическом обследовании в виде диффузных инфильтратов и протекать бессимптомно; в отдельных случаях симптомы дыхательной недостаточности развиваются стремительно и могут приводить к летальному исходу. Степени тяжести осложнений:

- 1-я степень (бессимптомные изменения, выявленные рентгенологически: приостановка иммунотерапии, мониторинг симптомов каждые 2–3 дня, проведение контрольного рентгенологического исследования грудной клетки через 3 недели;
- 2-я степень (усиление симптомов, появление новых симптомов): отложить иммунотерапию, консультация пульмонолога, ежедневный мониторинг симптомов, рассмотрение показаний к госпитализации, контроль рентгенологического исследования грудной клетки каждые 1–3 дня;
- 3–4-я степень (тяжелые новые симптомы, гипоксия, дыхательная недостаточность): отмена иммунотерапии, консультация пульмонолога, ежедневный мониторинг симптомов, госпитализация.

С.А. Проценко и соавт. (2017) сообщили о положительном опыте лечения пациентов с иммуноопосредованными осложнениями на фоне применения иммунотерапии. Аутоиммунное воспаление как иммуноопосредованное осложнение возникает в различных органах-мишенях: коже, ЖКТ, печени, почках, гипофизе, щитовидной железе, легких, органе зрения, нервной системе и др. Ипилимумаб – моноклональное антитело к антигену цитотоксических лимфоцитов (CTLA-4) – вызвал осложнения у 72% больных диссеминированной меланомой кожи, получавших терапию ипилимумабом, у 24% из них – тяжелой степени. Летальный исход имел место менее чем в 1% случаев; средний период до наступления нежелательных явлений 2–4-й степени составил 6–7 недель от начала лечения.

Наиболее частыми осложнениями терапии анти-PD-1-моноклональными антителами явля-

ются: слабость, кожная токсичность в виде сыпи и зуда, кашель, диарея, снижение аппетита, обстипация, артралгия. Побочные эффекты 3–4-й степени при использовании ниволумаба и пембролизумаба зарегистрированы в 5–10% случаев, при применении комбинации ниволумаба и ипилимумаба – в 54–55% случаев. При использовании препаратов – ингибиторов PD-1 в 1–5% случаев развиваются пневмониты; в литературе описаны летальные исходы, обусловленные пневмонитами 3–4-й степени.

Авторы представили данные о сроках возникновения иммуноопосредованных осложнений после начала терапии: сыпь, зуд – 3–10-я неделя; диарея, колит – 5–10-я неделя; печеночная токсичность (гепатит) – после 6-й недели; гипофизит – 6–14-я недели.

Предлагаемая авторами тактика лечения иммуноопосредованных осложнений включает следующие принципы: 1) осложнения 1–2-й степени иммунотерапии обычно (за исключением иммуноопосредованных пневмонитов) не требуют прекращения иммунотерапии; 2) при осложнениях 2-й степени на фоне проводимой симптоматической терапии в отсутствие улучшения в течение 7–10 дней принимается решение о назначении преднизолона 1 мг/кг массы тела пациента до купирования нежелательных явлений или уменьшения степени их тяжести до легкой; 3) при осложнениях 3–4-й степени тяжести иммунотерапия иммуноонкологическими препаратами приостанавливается или прекращается, назначаются высокие дозы преднизолона (1–2 мг/кг массы тела пациента).

А.В. Новик (2018) в обзоре принципов современной иммунотерапии в онкологии указал, что иммуноопосредованные осложнения иммуноонкологических препаратов могут затронуть практически любой орган и систему; наиболее частыми среди этих нежелательных осложнений являются общие симптомы (лихорадка, слабость, миалгии), поражения кожи (сыпи) и кишечника (диарея, колит). Автор отметил, что на сегодняшний день считается общепризнанным тот факт, что многие подобные иммуноопосредованные осложнения не учитываются врачами и их частота, даже в контролируемых исследованиях, существенно занижена.

Ю.А. Рагулин (2018) представил обзор данных литературы о сочетании иммунотерапии и лучевой терапии при немелкоклеточном раке легкого. Побочные эффекты 3-й и 4-й степени тяжести отмечены у 29,9% пациентов, получавших дурвалумаб, и у 26,1% пациентов, получавших плацебо; наиболее распро-

страненным побочным явлением была пневмония (4,4 и 3,8% соответственно). В общей сложности 15,4% пациентов в группе дурвалумаба и 9,8% пациентов в группе плацебо прекратили лечение из-за побочных эффектов. Таким образом, в ходе исследования проведение консолидирующей иммунотерапии после курса химиолучевой терапии сопровождалось достоверным увеличением безрецидивной выживаемости при удовлетворительном профиле безопасности.

Автор предостерегает: планируя сочетание разнонаправленных воздействий для потенцирования противоопухолевого эффекта, следует опасаться усиления токсичности проводимого лечения. Спектры осложнений лучевой терапии и иммунотерапии могут перекрываться, негативно влияя на различные органы. Имеются работы, описывающие побочные эффекты и токсичность сочетанной терапии. Проведено и продолжается несколько исследований ранних фаз с целью изучения безопасности комбинации лучевой терапии с иммунотерапевтическими средствами. Как для лучевой терапии, так и для препаратов иммунотерапии пневмонит является характерным осложнением, выраженность которого усиливается при их совместном применении. Вполне возможно, что лучевой пневмонит и пневмонит, обусловленный иммунотерапией, имеют сходные механизмы развития, многочисленными исследованиями показано, что в развитии лучевого пневмонита самым непосредственным образом участвуют иммуноопосредованные реакции.

И.А. Балдуева и А.В. Новик (2019) представили обзор роли нейтрофилов при онкологических процессах и иммунологические основы их взаимодействия с лимфоцитами в процессе развития анергии Т-лимфоцитов. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов представляет собой простой и информативный прогностический биомаркер у больных со злокачественными опухолями.

Е.В. Яременко (2019) сообщила, что показатели иммунного статуса могут быть использованы в качестве дополнительных критериев противоопухолевого ответа.

А.А. Шулятьева (2019) сообщила о результатах анализа течения 100 больных с меланомой III неоперабельной или IV стадии, получавших ипилимумаб в 2012–2016 годах: выявлено 388 иммуноопосредованных осложнений, из них 42,8% – приобретенные аутоиммунные процессы (тиреоидит, гепатит, миастения, гемолитическая анемия); 16% – процессы, связанные с врожденным иммунитетом (миалгии,

артралгии, «цитокиновый шторм»); 8,5% – процессы, связанные с ассоциированной с IgE гиперчувствительностью (анафилаксия, астматический компонент); 5,4% – реактивные артриты, колиты, псориаз; 0,5% – связанные с молекулярной мимикрией (ревматическая лихорадка, синдром Гийена–Барре).

Д.Ж. Мансорунов и соавт. (2019) представили обзор литературы по иммунотерапии рака желудка, в котором указали, что PD-L1 экспрессируется примерно в 30% случаев рака желудка, но не экспрессируется в ткани желудка в норме; экспрессия PD-L1 коррелирует с глубиной инвазии опухоли, размером опухоли, метастазированием в лимфоузлы и отдаленные органы, наличием в опухоли вируса Эпштейна–Барр (примерно 10% рака желудка ассоциировано с инфекцией данным вирусом) и микросателлитной нестабильностью (обнаруживается примерно в 25% случаев рака желудка).

Авторы сделали вывод, что иммунотерапия является важным достижением последних лет в противоопухолевой терапии поздних стадий рака желудка: в числе применяемых препаратов значится пембролизумаб в качестве третьей линии терапии метастатического рака желудка экспрессией PD-L1. Авторы предупреждают, что несмотря на преимущества иммунотерапии, она обладает рядом недостатков: самые частые нежелательные явления, связанные с иммунотерапией, – усталость, скелетно-мышечные боли, снижение аппетита, зуд, диарея, тошнота и сыпь. Частота встречаемости серьезных осложнений при применении монотерапии ингибиторов PD-1/PD-L1 у пациентов с раком желудка колеблется от 10 до 20%, при этом наиболее часто встречаются усталость, анемия, повышение уровня АлАТ и АсАТ. Так как терапия ингибиторами направлена на механизмы, препятствующие поражению собственных тканей иммунной системой, возникают иммуноопосредованные осложнения – поражения ткани почек, сердца, ЖКТ, печени, легких, кожи, эндокринных желез. В клинических исследованиях у пациентов с раком желудка наиболее частыми серьезными иммуноопосредованными осложнениями были колит и пневмонит. При терапии антителами против CTLA-4 и комбинированной терапии частота нежелательных явлений выше в сравнении с монотерапией антителами против PD/PD-L1. У небольшого числа пациентов нежелательные явления приводили к длительным осложнениям и даже летальному исходу.

С.А. Проценко и соавт. (2019) представили обзор современной иммунотерапии рака почки, где указа-

ли, что иммунотерапия при метастатическом раке почки в настоящее время – один из основных методов лекарственной терапии как в первой, так и в последующих линиях лечения, а первым зарегистрированным препаратом иммунотерапии был ниволумаб, представляющий собой человеческое моноклональное антитело к рецептору PD-1. Рецептор PD-1 появляется (экспрессируется) на активированных Т-лимфоцитах для запуска уничтожения опухолевой клетки. Но опухолевая клетка, пытаясь избежать активации Т-лимфоцита, вырабатывает специальный белок (лиганд) для взаимодействия с его рецептором PD-1, этот лиганд опухоли, взаимодействуя с рецептором PD-1, приводит к ингибированию рецептора Т-лимфоцитов и супрессии Т-клеточной эффекторной функции лизиса опухолевой клетки. Активность PD-1 проявляется главным образом в опухолевом микроокружении, где стимуляция данных рецепторов лигандами опухоли ограничивает Т-клеточный лизис опухолевых клеток. Появление на опухолевых клетках лиганда к PD-1 белка PD-L1 указывает на то, что это – один из механизмов уклонения опухоли от иммунного ответа.

Авторы представили опыт применения ниволумаба: у 30% был зарегистрирован регресс опухоли, стабилизация опухоли была зарегистрирована у 50% пациентов, у 20% пациентов было установлено прогрессирование. Профиль токсичности был благоприятным и управляемым. Иммуноопосредованные побочные эффекты 3-й степени наблюдались у 10% больных в виде кожной токсичности. Из клинически значимых осложнений 2-й степени: пневмонит у 20% пациентов, мукозиты (глоссит и конъюнктивит) у 20%, миозит и реактивный артрит у 10% больного. Осложнения 3-й степени были купированы длительным применением высоких доз преднизолона (1–2 мг/кг).

Авторы пришли к заключению, что появление иммуноонкологических препаратов в онкологии считается бесспорным достижением последнего десятилетия интенсивных научных изысканий и клинических исследований. Иммунотерапия демонстрирует достоверное преимущество прежде всего в общей выживаемости (ОВ) больных диссеминированным раком почки как в первой (комбинация ниволумаба и ипилимумаба у пациентов с промежуточным и плохим прогнозом), так и во второй линии (монотерапия ниволумабом) лекарственной терапии.

Р.И. Нуриев и соавт. (2019) сообщают, что препараты иммунотерапии – ингибиторы иммунных контрольных точек, направленные на блокаду

CTLA-4 (ипилимумаб, тремелимумаб), белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1) (ниволумаб, пембролизумаб) или его лиганда PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб), демонстрируя высокий потенциал противоопухолевой активности при множестве онкологических заболеваний, включая меланому, немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточную и уротелиальную карциномы, обладают особым профилем побочных эффектов, вызывая иммуноопосредованные осложнения, которые могут возникать в любой системе органов, но наиболее часто встречаются поражения кожи, ЖКТ, эндокринной и дыхательной систем. В ряде случаев осложнения 3–4-й степени тяжести (пневмонит, гепатит, гипопизит, синдром Стивенса–Джонсона или токсический эпидермальный некролиз, надпочечниковая недостаточность, миокардит) требуют неотложной помощи в онкологии.

Авторы заключили, что увеличение частоты использования иммунотерапевтических препаратов приводит к повышению числа пациентов, обращающихся за медицинской помощью из-за иммуноопосредованных побочных эффектов. Наиболее распространенными и серьезными являются поражения кожи, ЖКТ, эндокринной и дыхательной систем, однако побочные эффекты блокаторов иммунных контрольных точек могут проявляться в любой системе органов.

Одним из ключевых факторов, влияющих на своевременность и успешность лечения этих осложнений, является налаженное взаимодействие между пациентом, его лечащим врачом-онкологом и специалистом, к которому в настоящий момент обратился пациент. Очень важно, чтобы врачи любой специальности помнили о необходимости включения в дифференциальный диагноз различных видов иммуноопосредованных осложнений при поступлении онкологических пациентов, получающих иммунотерапию ингибиторами иммунных контрольных точек, и при возникновении сомнений всегда связывались с онкологом, который назначил иммунотерапию. Такой подход позволяет минимизировать риски, связанные с врачебными ошибками, и приводит к своевременному назначению необходимой терапии.

Е.В. Шубникова и соавт. (2020) представили обзор механизмов действия препаратов иммунотерапии. Наиболее изученным в настоящее время и актуальным для противоопухолевой терапии с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек является воздействие на рецепторы CTLA-4 и PD-1. CTLA-4 – мембранный ингибирующий рецептор, который синтезируется на мембране CD4-T-лимфоци-

тов (Т-хелперы) и CD8-Т-лимфоцитов (Т-супрессоры). Одновременно на мембране Т-лимфоцита имеется рецептор CD28. Лигандами для рецепторов CD28 и CTLA-4 являются белки В7 (классические костимулирующие молекулы – белки CD80 и CD86), которые находятся на мембране антигенпрезентирующих клеток.

Для активации начала пролиферации Т-лимфоцитов нужно, чтобы молекула белка CD80 или молекула CD86 на поверхности антигенпрезентирующих клеток связалась с рецептором CD28 на Т-лимфоците, в результате активируется Т-иммунитет на уничтожение чужеродной клетки. Физиологическая роль сигнальных путей CTLA-4 и PD-1 заключается в предотвращении развития избыточно сильного иммунного ответа. Белок CTLA-4 регулирует активацию наивных Т-лимфоцитов в лимфоидных тканях, где инициируется иммунный ответ, а PD-1 ограничивает активность эффекторных Т-лимфоцитов в тканях на периферии, осуществляя контроль над реализацией иммунного ответа, запуская процессы апоптоза цитотоксических лимфоцитов и тем самым ограничивая аутоиммунитет. Но рецептор CTLA-4 Т-лимфоцитов обладает более высоким сродством для лигандов В7, чем рецептор CD28, что свидетельствует о физиологическом преобладании сигналов ингибирования при активации иммунного ответа: система работает, как «off» (выключатель), обеспечивая отсутствие аутоиммунитета к собственным тканям. Связывание рецептора CTLA-4 с лигандами В7 на поверхности антигенпрезентирующих клеток приводит к понижению Т-лимфоцитарной активности (ингибированию активации и пролиферации Т-лимфоцитов) уже на этапе инициализации иммунного ответа. Препараты – ингибиторы рецепторов CTLA-4 (ипилимумаб) блокируют этот рецептор на Т-лимфоците, что приводит к активации Т-лимфоцита на уничтожение опухолевой клетки. Белок PD-1 – мембранный рецептор, находится на поверхности уже активированных Т-лимфоцитов и осуществляет регуляцию иммунного ответа на эффекторной стадии – уничтожении опухолевой клетки. PD-1 имеет лиганды программируемой клеточной гибели PD-L1 (programmed cell death ligand 1) и PD-L2 (programmed cell death ligand 2), которые могут находиться на поверхности опухолевых клеток. Природная иммунорезистентность опухоли может быть связана с появлением на поверхности злокачественных клеток лигандов PD-L1/L2, которые, связываясь с рецептором PD-1 на Т-лимфоците, ингибируют активность цитотоксических Т-лимфоцитов и тем самым подавляют противоопухолевый

иммунный ответ. В настоящее время зарегистрированы три группы препаратов моноклональных антител иммунотерапии: ингибиторы CTLA-4 (ипилимумаб); ингибиторы PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб); ингибиторы PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб). Противоопухолевое действие этих препаратов основано на блокаде рецепторов CTLA-4 и PD-1/PD-L1, контролируемых разными этапами иммунного ответа

Препараты первой группы (ипилимумаб) блокируют рецептор CTLA-4 Т-лимфоцитов, тормозящий Т-клеточный ответ на этапе его инициализации. Блокада активности CTLA-4 ипилимумабом воссоздает иммунный ответ на опухоль.

Препараты второй группы (ниволумаб и пембролизумаб) блокируют связывание рецептора PD-1 лимфоцитов и моноцитов с лигандами PD-L1 и PD-L2, тем самым усиливая иммунный ответ.

Препараты третьей группы (атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб) селективно блокируют лиганд PD-L1. Лиганды PD-L1 и PD-L2 рецептора PD-1 находятся на поверхности клеток опухоли. Селективная блокада взаимодействий между PD-L1 и PD-1 препаратами антител приводит к усилению противоопухолевого иммунного ответа, который может привести к элиминации опухоли.

Кроме того, **Е.В. Шубникова и соавт. (2020)** провели анализ нежелательных реакций, связанных с применением ингибиторов иммунных контрольных точек. Авторы считают, что развитие иммуноопосредованных осложнений является результатом аутореактивного иммунного ответа в отношении здоровых тканей вследствие избыточной стимуляции иммунологической реактивности (гиперактивация Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и высвобождение цитокинов) препаратами, повышающими иммунную активность против всего чужеродного – клеток опухоли, и одновременно снижающими аутоиммунный контроль в отношении собственных тканей. Органами-мишенями для аутоиммунного воспаления, вызванного применением иммунотерапии, могут быть кожа, ЖКТ, печень, легкие и эндокринные железы. Кроме того, описаны случаи поражения других органов и систем, при этом аутоиммунные процессы могут быть множественными и сопровождаться развитием тяжелых угрожающих жизни осложнений: синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, пневмонит, плеврит, колит, нефрит, миастения, синдром Гийена–Барре, периферическая нейропатия, вегетативная нейропатия, асептический менингит, энцефалит, поперечный миелит, аутоиммунная гемо-

литическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, гемолитический уремический синдром, апластическая анемия, лимфопения, иммунная тромбоцитопения, приобретенная гемофилия, миокардит, перикардит, кардиомиопатия, аритмии, нарушение желудочковой функции с сердечной недостаточностью и васкулитом, венозная тромбоэмболия.

Инфузионные реакции регистрировались у 25% пациентов, получавших авелумаб, и менее чем у 10% пациентов, получавших другие ингибиторы. Ведущими симптомами при этом были лихорадка, озноб, зуд, гипотензия, одышка, дискомфорт в груди, тахикардия, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, а также развитие анафилаксии, требующей срочного медицинского вмешательства. Диарея, возникшая на фоне терапии ингибиторами, требует особого внимания, так как в некоторых случаях она может являться симптомом развивающегося аутоиммунного колита, перфорации кишки, которые могут привести к летальному исходу. Отмечены случаи развития энтерита без поражения толстой кишки, который приводил к обструкции тонкой кишки. Пневмонит сложно диагностировать, особенно у пациентов с раком легкого, у которых также имеется хроническое заболевание легких. Имеются данные о том, что пневмонит, вызванный применением блокаторов PD-1/PD-L1, и стал причиной летального исхода.

Авторы заключили, что анализ профиля безопасности препаратов иммунотерапии продемонстрировал широкий спектр ожидаемых нежелательных реакций, связанных с активацией иммунной системы. Структура иммуноопосредованных осложнений различалась в зависимости от класса препаратов и типа опухоли. В целом частота осложнений была выше при использовании ингибиторов CTLA-4, чем ингибиторов PD-1/PD-L1, и значительно возрастала на фоне комбинированной терапии препаратами этих групп.

Результаты проведенного анализа показали, что наиболее распространенными осложнениями при лечении ингибиторами CTLA-4 (ипилимумаб) являлись нарушения со стороны ЖКТ (колит, диарея), со стороны кожи (сыпь, зуд), эндокринопатии (гипофизит), а также системные нежелательные реакции (усталость). Для ингибиторов PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб) были характерны нарушения со стороны органов дыхания (пневмонит), реже встречались нарушения со стороны ЖКТ (диарея, колит), кожи (сыпь, зуд) и эндокринопатии (гипотиреоз). При применении ингибиторов PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб,

дурвалумаб) чаще встречались осложнения со стороны органов дыхания (пневмонит), а также системные нежелательные реакции (усталость, инфузионные реакции).

В.И. Один и соавт. (2020) представили данные статистики иммуноопосредованных осложнений иммунотерапии:

1. Анти-PD-1 антитела:

- а)** ниволумаб: гипофизит – 0,6–1,5%; гипотиреоз – 9,0–10,8%; гипертиреоз – 2,7%; сахарный диабет 1-го типа – 0,2%;
- б)** пембролизумаб: гипофизит – 0,6–1,0%; гипотиреоз – 7,0–9,1%; гипертиреоз – 3,4–7,8%; первичная надпочечниковая недостаточность – 1,0%; сахарный диабет 1-го типа – 0,9%.

2. Анти-PD-L1 антитела:

- а)** авелумаб: гипотиреоз – 5,0%; гипертиреоз – 0,4%; первичная надпочечниковая недостаточность – 0,5%; сахарный диабет 1-го типа – 0,1%;
- б)** атезолизумаб: гипофизит – 0,2%; гипотиреоз – 2,5–4,2%; гипертиреоз – 0,6–1,1%; первичная надпочечниковая недостаточность – 0,4%; сахарный диабет 1-го типа – 0,2–0,3%.

Авторы сообщили, что иммунотерапия ЗНО может привести к дисбалансу в иммунологической толерантности и вызвать неконтрольный иммунный ответ, что может проявляться развитием аутоиммунноподобных/воспалительных побочных реакций, которые вызывают повреждение нормальных тканей и органов, в том числе: кожи, ЖКТ, печени, легких, эндокринной системы и др. – иммуноопосредованными осложнениями. При терапии анти-PD-1/PD-L1-препаратами тяжелые иммуноопосредованные осложнения развиваются у 7–12% пациентов и проявляются усталостью, сыпью, зудом, диарей, тошнотой, снижением аппетита и артралгией; реже – со стороны следующих органов и систем:

- 1)** кожа (витилиго, псориаз, синдром Лайелла);
- 2)** ЖКТ (гастриты, панкреатиты, гепатиты);
- 3)** эндокринная система (тиреоидиты, гипофизиты, надпочечниковая недостаточность, диабет);
- 4)** легкие (пульмониты, плевральный выпот, саркоидоз);
- 5)** нервная система (периферическая нейропатия, асептический менингит, синдром Гийена–Барре, энцефалопатия, миелит, менинго-радикулоневрит, миастения);
- 6)** почки (грануломатозный интерстициальный нефрит, волчанкоподобный гломерулонефрит);
- 7)** кроветворные органы (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения, панцитопения);

- 8) мышечно-суставная система (артриты, миопатии);
- 9) сердце (перикардит, кардиомиопатия);
- 10) офтальмопатии (увеит, конъюнктивиты, блефариты, ретиниты, хореоидиты, орбитальный миозит).

По мнению авторов, представляет интерес ниволумаб-индуцированная эндокринопатия, включающая сочетание гипотиреоза и гипонатриемии с развитием психоза. При приеме ниволумаба отсроченные нежелательные явления развиваются с 10-й по 40-ю неделю, с максимальным проявлением на 25–30-й неделях от момента применения препарата. Авторы указали, что Американское общество клинической онкологии (ASCO) в 2018 году разработало рекомендации по управлению побочными эффектами, связанными с иммунитетом, у пациентов, получавших терапию ингибиторами иммунных контрольных точек. Так, в рамках рутинного клинического мониторинга или для верификации диагноза у пациентов с симптоматикой рекомендовано исследование крови на тиреотропный гормон (ТТГ) и гормон Т4 каждые 4–6 недель. Так, при выявлении уровня ТТГ <10 мМЕ/л рекомендовано продолжить применение иммунотерапии, с тщательным наблюдением и мониторингом ТТГ, Т4, Т3. При наличии симптоматики и уровне ТТГ >10 мМЕ/мл следует ограничить прием препаратов иммунотерапии, проконсультироваться с эндокринологом, также данное состояние требует назначения гормонозаместительной терапии.

Следует проводить мониторинг ТТГ каждые 6–8 недель для успешного титрования получаемой дозы гормона. Оценку уровня Т4 можно использовать для контроля в краткосрочном периоде для обеспечения адекватной терапии у пациентов с выраженным гипотиреозом, у которых этот уровень был изначально низким. Также может быть назначена инфузионная гормонозаместительная терапия при наличии признаков микседемы. При наличии тиреотоксикоза необходимо выполнить исследование крови на антитела к рецепторам ТТГ, проводить терапию β-блокаторами, в тяжелых случаях – госпитализировать пациента и провести терапию ГКС (преднизолон 1–2 мг/кг/сут) и тирозолом. С целью контроля функции надпочечников также рекомендуется определение в крови содержания адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, электролитов, показателей углеводного обмена.

Учитывая всю сложность диагностики, пациент должен быть предупрежден о необходимости сообщать лечащему врачу о возникновении любых новых симптомов. Только своевременная диагностика и раннее лечение могут предотвратить развитие тяжелых иммуноопосредованных осложнений иммунотерапии ЗНО.

Продолжение следует.

Список литературы имеется в редакции и может быть получен у авторов.

Для корреспонденции

Старченко Алексей Анатольевич

Советник генерального директора ООО «Капитал МС», д.м.н., профессор, член Совета общественных организаций по защите прав пациентов при Росздравнадзоре, президент НП «Национальное агентство по безопасности прав пациентов и независимой экспертизе», эксперт качества медпомощи

Тел.: +7 (495) 287-81-25, доб. 4079

E-mail: oms@kapmed.ru

Устюгов Антон Владимирович

Заместитель генерального директора ООО «Капитал МС», к.м.н.

Тел.: +7 (495) 287-81-25, доб. 4079

E-mail: oms@kapmed.ru

Адрес: 115035, Москва, Кадашевская набережная, д. 30