

*В.И. Один, В.В. Тишко, В.В. Клименко, О.В. Щербатюк, М.В. Васильев, В.В. Тыренко*

## **Ниволумаб-индуцированная эндокринопатия**

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

**Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ) — новая группа препаратов, применяемая для лечения больных злокачественными новообразованиями, в частности их метастатических форм. Однако при применении данной группы средств существует риск развития иммуноопосредованных нежелательных явлений со стороны ряда органов и систем. Под иммуноопосредованными нежелательными явлениями понимается побочный эффект, обусловленный избыточной активацией иммунной системы с аутоиммунным поражением нормальных тканей, что, естественно, не является целью иммунотерапии. В частности, одним из таких побочных эффектов при применении ИИКТ является развитие эндокринопатий (тиреоидит, гипопаратиреоз, аденолит, сахарный диабет 1 типа). В работе представлен обзор литературы и клинический случай развития тяжелого гипотиреоза в сочетании с гипонатриемией и психозом у пациента после применения препарата ниволумаб по поводу рецидивирующего колоректального рака спустя 3 месяца после проведения иммунотерапии.**

**Ключевые слова:** ингибиторы иммунных точек; ниволумаб; иммуноопосредованные нежелательные явления; эндокринопатии; гипотиреоз; гипонатриемия, психоз

### **Введение**

Известны различные формы гипотиреоза. Так причиной первичного (тиреогенного) гипотиреоза является разрушение или недостаток функционально активной ткани щитовидной железы различного генеза, а центральный (гипоталамо-гипофизарный, вторичный и третичный) гипотиреоз, в свою очередь, развивается вследствие анатомических или функциональных дефектов гипоталамо-гипофизарного комплекса [1].

Основной проблемой диагностики гипотиреоза является неспецифичность его клинических симптомов; ни один из них по отдельности не позволяет с точностью поставить диагноз. На практике выделяют следующие «маски» гипотиреоза: 1) гастроэнтерологическая (запоры, желчно-каменная болезнь, хронический гепатит, дискинезия желчевыводящих путей); 2) ревмато-

логическая (полиартрит, полисиновит, прогрессирующий остеоартроз); 3) дерматологическая (алопеция, онихолиз, гиперкератоз); 4) гинекологическая (дисфункциональное маточное кровотечение, бесплодие); 5) кардиологическая (диастолическая гипертензия, дислипидемия, гидроперикард); 6) психиатрическая (депрессия, деменция) и др. [2].

Наличие гипотиреоза также может быть причиной гипонатриемии с развитием соответствующей клинической симптоматики [3]. В экспериментальных условиях показано, что пациенты с гипотиреозом имеют повышенные уровни антидиуретического гормона (АДГ) и неспособны выделять свободную воду при нагрузочных пробах, что предрасполагает к гипонатриемии. Почему эти патофизиологические нарушения вызывают гипонатриемию лишь у небольшого числа пациентов с гипотиреозом, пока не совсем ясно.

Гипонатриемия — состояние, характеризующееся снижением концентрации натрия в крови  $<135$  ммоль/л и представляет собой наиболее часто встречающееся в клинической практике нарушение водно-электролитного баланса. Наблюдается она у 15-20% больных, госпитализированных по неотложным показаниям, и у 20% больных в критическом состоянии [4]. Развивается гипонатриемия вследствие трех основных причин, которые могут сочетаться, это разведение крови, потеря натрия и перераспределение его между внеклеточным и внутриклеточным секторами. Причинами разведения крови являются: 1) усиление секреции АДГ и 2) полидипсия. Избыточная потеря натрия развивается в следствие: 1) усиленного натрийуреза (неадекватное использование диуретиков, выделения эндогенных натрийуретических факторов, гипотиреоза, адреналовой недостаточности, синдромов Барттера и Гигельмана); 2) диареи; 3) рвоты. Выделение эндогенных дигиталис-подобных натрийуретиков (мозговая травма), гипоксия, длительное использование дигиталиса, избыточное потребление этанола являются причинами перераспределения натрия между внеклеточным и внутриклеточными секторами [4, 5].

В последние годы большое внимание в лекарственном лечении злокачественных опухолей уделяется иммунотерапии, особенно у больных

Таблица 1: Частота развития эндокринопатий при применении некоторых ИИКТ [9]

Моноклональные антитела	Эндокринопатия				
	Гипофизит (%)	Гипотиреоз (%)	Гипертиреоз (%)	Первичная недостаточность надпочечников (%)	СД1 (%)
Анти-PD-1					
Ниволумаб	0,6-1,5	9-10.8	2,7	1	0.9
Пембролизумаб	0,6-1	7-9.1	3.4-7.8	NR	0.2
Анти-PD-L1					
Авелумаб	NR	5	0,4	0,5	0,1
Атезолизумаб	0.2	2.5-4.2	0,6-1,1	0,4	0,2-0,3

с метастатическими формами болезни. Это обусловлено разработкой и регистрацией нового класса препаратов — блокаторов контрольных точек иммунного пути. Одним из таких препаратов является препарат ниволумаб. Ниволумаб — человеческое моноклональное антитело, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). PD-1 рецептор является негативным регулятором активности Т-клеток. Связывание PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2, которые способны экспрессироваться клетками опухолей или иными клетками микроокружения опухолей, приводит к ингибированию пролиферации Т-клеток и секреции цитокинов. Ниволумаб потенцирует иммунный ответ посредством блокады связывания PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2 [6].

Препараты ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) все чаще являются частью терапевтического арсенала как эффективная терапия для ранее неизлечимых неоплазий. Ожидается, что их использование только будет увеличиваться в ближайшем будущем, в частности, в связи с ростом числа онкологических больных. Так в 2018 г. в Российской Федерации впервые в жизни выявлено 624 709 случаев злокачественных новообразований (285 949 и 338 760 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Прирост данного показателя по сравнению с 2017 г. составил 1,2% [7].

На настоящий момент препарат ниволумаб зарегистрирован для применения в РФ по следующим показаниям: 1) неоперабельная или метастатическая меланома у взрослых; 2) монотерапия местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого; 3) монотерапия распространенного почечно-клеточного рака; 4) монотерапия рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина; 5) монотерапия рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи; 6) монотерапия местнораспространенного неоперабельного или метастатического уротелиального рака; 7) монотерапия гепатоцеллю-

лярного рака; 8) монотерапия метастатического колоректального рака после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов [8].

В то же время воздействие на иммунные контрольные точки может привести к дисбалансу в иммунологической толерантности и вызвать бесконтрольный иммунный ответ. Это может проявляться развитием аутоиммуноподобных/воспалительных побочных реакций, которые вызывают повреждение нормальных тканей и органов, в том числе: кожи, желудочно-кишечного тракта, печени, легких, эндокринной системы и др. Такие неблагоприятные реакции называются иммуноопосредованными нежелательными явлениями. При терапии анти-PD-1/PD-L1 препаратами тяжелые иммуноопосредованные нежелательные явления развиваются у 7–12% пациентов и проявляются усталостью, сыпью, зудом, диарей, тошнотой, снижением аппетита и артралгией [8]. Более редко — 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) [8, 9] (табл. 1); 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 [8].

По мнению авторов настоящего сообщения, представляет интерес случай ниволумаб-индуцированной эндокринопатии, включающей сочетание гипотиреоза и гипонатриемии с развитием психоза.

### Описание случая

Пациент В., 45 лет, обратился в клинику 30.05.2019 г. с жалобами на выраженную общую слабость, нестабильность цифр артериального давления. Постоянную гипотензивную терапию не получал, эпизодически принимал эналаприл 5 мг с положительным эффектом.

С 15.05 по 01.09.2015 г. находился в хирургической клинике на лечении по поводу первичного инфекционного эндокардита аортального клапана, было выполнено хирургическое лечение — санация камер сердца, протезирование аортального клапана двустворчатым механическим протезом в условиях искусственного кровообращения.

В апреле 2016 г. диагностирован синдром Линча, наследственный неполипозный рак, рак (умеренно дифференцированная аденокарцинома) слепой кишки рT4bN0M0, IIb стадии. В связи с этим проходил комбинированное лечение в специализированной клинике, выполнена комбинированная гемиколэктомия. В сентябре 2017 г. рецидив заболевания в области оперативного вмешательства в правой подвздошной области, в связи с чем удалено выявленное образование, устранены послеоперационные вентральные грыжи с пластикой апоневроза сетчатым имплантатом. Тогда же выполнена орхэктомия справа, в связи с развитием гангренозного орхэпидидимита. В мае 2018 г. — рецидив заболевания в наружных подвздошных лимфоузлах справа, в связи с чем проходил курс полихимиотерапии по схеме FOLFIRI. В связи с недостаточной эффективностью проводимой терапии и высоким риском рецидивов в феврале 2019 г. проводилась иммунотерапия препаратом ниволумаб в монорежиме с дальнейшей стабилизацией состояния. В апреле 2019 г. проходил плановое обследование в хирургической клинике — признаки рецидива не обнаружены.

Из анамнеза известно, что ухудшение самочувствия отмечает с начала мая, когда стала нарастать общая слабость, повысилась утомляемость. Данное состояние связывает с явлениями простуды, в связи с чем самостоятельно принимал противовирусные и антибактериальные препараты. Позже отметил появление нестабильности гемодинамики, нарастание общей слабости. 30.05.2019 г. вызвал бригаду скорой медицинской помощи, был доставлен в клинику.

При беседе с пациентом обращали на себя внимание нечёткость речи, замедленность движений, предъявляет жалобы на сонливость, головную боль. АД при измерении 110/70 мм рт.ст.

В результатах лабораторных исследований отмечались лейкопения ( $3,6 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитопения ( $131 \times 10^9/\text{л}$ ), в общем анализе мочи —

кетонурия (7,8 ммоль/л). В биохимическом анализе крови выявлено снижение мочевины и креатинина (1,5 ммоль/л и 62 мкмоль/л соответственно), общего белка (63,3 г/л), повышение уровня общего билирубина (25,9 мкмоль/л), трансаминаз (АЛТ 93 ед/л, АСТ 711,5 ед/л), ЛДГ (903,8 ед/л), гиперлипидемия (общий холестерин 6,65 ммоль/л, триглицериды 2,88 ммоль/л), гипонатриемия (98,7 ммоль/л), гипокалиемия (2,46 ммоль/л), гипохлоремия (67 ммоль/л), повышение КФК (27285,0 ед/л) и КФК-МВ (397,8 ед/л), при нормальном уровне тропонина Т и гликемии (4,6 ммоль/л). При выполнении электрокардиографии и эхокардиографии: без признаков острой кардиологической патологии. При поступлении консультирован неврологом, для исключения острого нарушения мозгового кровообращения и объёмного образования головного мозга выполнена компьютерная томография (данных за наличие внутримозговых гематом, ишемических изменений вещества головного мозга не получено). Консультация реаниматолога: состояние средней степени тяжести, обусловленное электролитными нарушениями (К — 2,46 ммоль/л, Na — 98 ммоль/л). Сознание ясное, ориентирован, речь замедленная. Гемодинамически стабилен, тенденция к гипотензии. Рекомендовано проведение коррекции электролитных нарушений. При ухудшении состояния, нарушении витальных функций продолжить лечение в условиях ОРИТ.

31.05.2019 г. выполнено УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы (структура ЩЖ неоднородная с наличием гипоехогенных участков размером от 0,1 x 0,2 см до 0,2 x 0,3 см. Объём щитовидной железы 8,22 мл. (нормированный объём щитовидной железы 6,2 мл/1,73 кв.м). Для верификации диагноза взят анализ крови на гормоны щитовидной железы. Также была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, заключение: фокусы инфильтрации лёгочной ткани по типу «матового стекла» в S1+2, S3, S4, S6 левого лёгкого, в S3, S6, S10 правого лёгкого, вероятно, воспалительного характера. Ателектаз S7 левого лёгкого. Субсегментарные ателектазы в S4, S5, S7, S10 правого лёгкого и S9, S10 левого лёгкого. Жидкость в обеих плевральных полостях. Небольшое количество жидкости в полости перикарда. Учитывая полученные данные, проводилась инфузионно-метаболическая терапия препаратами калия, натрия, магния, также были назначены гепатопротекторы, гастропротекторы и антикоагулянты.

На фоне лечения отмечалась положительная клиничко-лабораторная динамика в виде уменьшения общей слабости, утомляемости, снижения уровня КФК (до 11327,1 ед/л), КФК МВ

(до 98,1 ед/л), АЛТ (до 93,7 ед/л), АСТ (442,2 ед/л), ЛДГ (787,1 ед/л), нарастания уровня калия и натрия (на 04.05.19 К — 3,74 ммоль/л, Na — 133,4 ммоль/л).

04.06.2019 г. получены результаты исследования крови для оценки функции щитовидной железы: Т4 — 0,00 нг/мл; АТ к ТГ — 0,3 МЕ/мл. Учитывая полученные результаты, назначен L-тироксин в дозе 25 мкг/сут., преднизолон 20 мг/сут. В тот же день было отмечено резкое ухудшение самочувствия, выросла дизартрия, пациент стал тревожен, возбуждён, контакту доступен с трудом, на вопросы о местонахождении, дате и времени не отвечал, высказывал параноидные идеи, категорически отказывался от выполнения лечебных и диагностических манипуляций. Консультирован неврологом, диагностирован острый галлюцинозно-делириозный синдром, рекомендована консультация психиатра.

После консультации дежурного психиатра с диагнозом: органическое заболевание головного мозга, транзиторный симптоматический делириозный эпизод от 04.06.2019 г., был переведён для дальнейшего лечения в отделение реанимации и интенсивной терапии клиники психиатрии. При поступлении в ОРИТ состояние тяжёлое, отмечается выраженное психоэмоциональное и двигательное возбуждение, невозможно измерить артериальное давление, взять кровь на анализ. Сделаны инъекции галоперидола и феназепам, после чего больной успокоился, заснул. С 05.06. по 10.06.2019 г. в ОРИТ клиники психиатрии проводилось лечение: инфузионно-метаболическая терапия препаратами калия, магния, натрия, назначены антигипоксанты, продолжалась терапия гормональными препаратами (тироксин, преднизолон), гастропротективная и антикоагулянтная терапия. 07.06.2019 г. консультирован эндокринологом, установлен диагноз: Аутоиммунный тиреоидит. Манифестный гипотиреоз. На фоне получаемого лечения наступила стабилизация состояния, пациент контактен, ориентирован, спокоен в поведении, отмечает уменьшение общей слабости, жалобы не предъявляет. В результатах лабораторных исследований нивелированы гипонатриемия (Na от 10.06.19 — 137,5 ммоль/л) и гипокалиемия (K — 5,12 ммоль/л), отмечается снижение трансаминаз (АЛТ 74,8 ед/л, АСТ 121,6 ед/л), ЛДГ (546 ед/л), по данным от 10.06.2019 г. показатели общего анализа мочи и клинического анализа крови в пределах нормальных значений.

В связи со стабилизацией состояния в дальнейшем лечении в условиях психиатрического стационара не нуждался и для продолжения лечения 10.06.2019 г. был переведён обратно в терапевтическую клинику в удовлетворительном

состоянии. 11.06.2019 г. пациент был выписан, от дальнейшего лечения в стационарных условиях отказался.

### Обсуждение

Таким образом, у представленного нами пациента спустя 12-16 недель после введения препарата ниволумаб развились нежелательные побочные явления в виде эндокринной токсичности, поражения лёгких, мышц. В связи с техническими трудностями исследование содержания в крови кортизола, АКТГ, ТТГ, альдостерона и ренина не проводилось. Согласно клинико-лабораторной картине, данным инструментальных исследований диагностическое представление о больном должно звучать следующим образом: Ниволумаб-индуцированные: эндокринопатия (тиреоидит, гипотиреоз G3, гипонатриемия), пневмонит G1, миопатия G1. Осложнения: Транзиторный симптоматический делириозный эпизод от 04.06.2019г.

В представленном случае существенно, что гипонатриемия и расстройства сознания у пациента были купированы только после начала активной гормональной терапии, включающей гормоны щитовидной железы и коры надпочечников.

Согласно данным литературы заболевания и изменения щитовидной железы (такие как гипотиреоз, тиреотоксикоз, безболезненный тиреоидит) регистрируются у 1–6% пациентов, получавших анти-CTLA-4 и –анти-PDG антитела [10]. По данным метаанализа частота неблагоприятных эндокринных событий, спровоцированных ингибиторами PD-1 / PD-L1, в том числе дисфункции щитовидной железы, особенно гипотиреоза составляет: пембролизумаб, 8,5%; ниволумаб, 8,0%; ипилимумаб, 3,8% [10]. Так же у пациентов, которые получали анти-PD-1 агенты, была обнаружена недостаточность надпочечникового происхождения, в том числе описаны случаи пациентов с гипонатриемией, связанной с первичной недостаточностью надпочечников [11].

Первыми из симптомов гипонатриемии выявляются сонливость, тошнота, рвота, психомоторное возбуждение, слабость и головные боли. По мере прогрессирования гипонатриемии к ним присоединяются галлюцинации. Острая тяжёлая гипонатриемия вызывает судороги, кому, патологические рефлексы, псевдобульбарный паралич и дыхание Чейн-Стокса, представляющие собой следствия отека головного мозга.

Существенно, что на фоне коррекции гипонатриемии полное купирование психотических симптомов и дискинезий может быть отсрочено, несмотря на осторожную коррекцию уровня натрия в сыворотке крови, более того, состояние может даже ухудшиться на фоне лечения.



Рис. 1. Динамика изменения психического статуса на фоне коррекции гипонатриемии (адаптировано по [12])

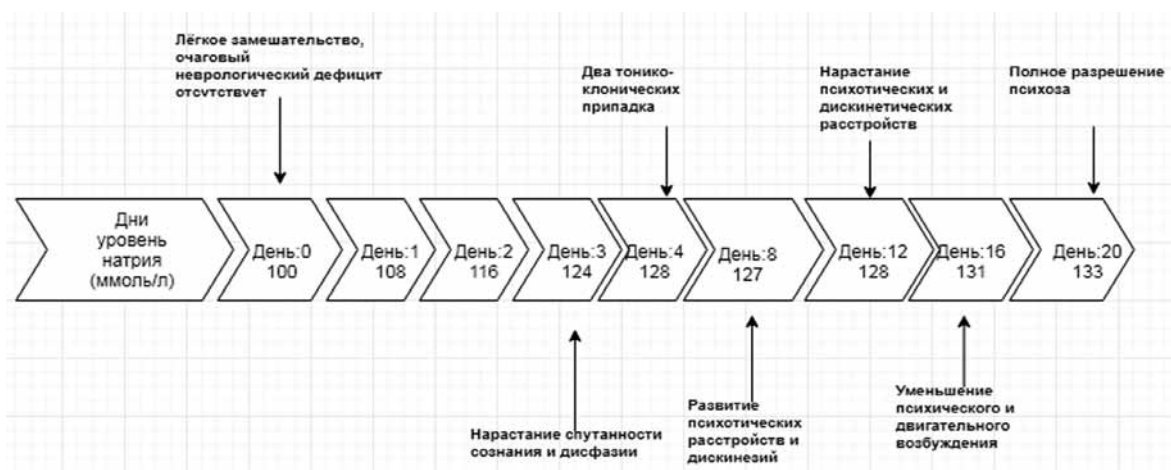


Рис. 2. Динамика изменения психического статуса на фоне коррекции гипонатриемии у пациента В

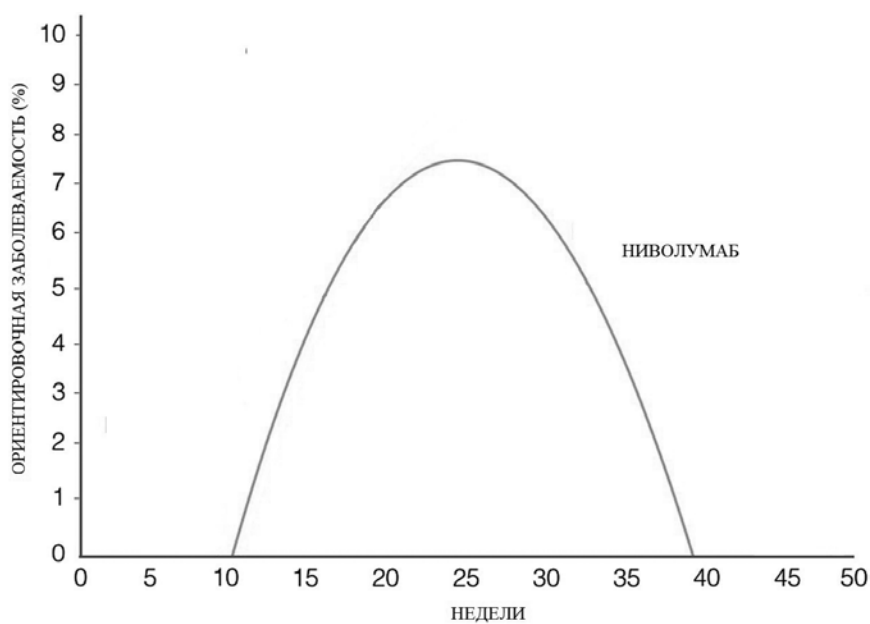


Рис. 3. Частота развития со временем иммуноопосредованных нежелательных явлений при лечении ниволумабом [13]

Так в зарубежной литературе описан следующий клинический случай: 65-летняя женщина была госпитализирована в отделение неотложной помощи с 48-часовой историей общей слабости и замешательства. При осмотре у нее отмечалась небольшая дизартрия, без признаков другой очаговой неврологической симптоматики. В анализах крови при поступлении обращала на себя внимание глубокая гипонатриемия (уровень натрия в сыворотке крови 100 ммоль / л) при поступлении, остальные метаболические параметры находились в пределах нормы. Несмотря на постепенную коррекцию уровня натрия до 130 ммоль/л, на 8-12 день лечения состояние пациентки резко ухудшилось, наблюдалось развитие психотического состояния, выросла дисфагия, пациентка стала с трудом доступна контакту, дезориентирована, апатична. После продолжения терапии по коррекции электролитных нарушений на 20-й день неврологическая симптоматика купирована, состояние стабилизировано [12] (рис. 1).

Развитие психотического состояния в данном случае авторы объясняют развитием осмотической демиелинизации в связи со слишком быстрой коррекцией низкого уровня натрия крови. У нашего пациента наблюдалась схожая динамика изменения психоневрологических симптомов на фоне коррекции гипонатриемии у пациента (рис. 2).

Данное наблюдение показывает, что в современных условиях в сложных клинических случаях требуется более тщательный сбор лекарственного анамнеза, так как в арсенале врачей появилась новая группа лекарственных препаратов, в частности ИИКТ, способная вызывать тяжёлые системные отсроченные осложнения. Так при приёме ниволумаба отсроченные нежелательные явления развиваются с 10 по 40 неделю, с максимальным проявлением на 25-30 неделях от момента применения препарата [13] (рис. 3).

Эндокринопатии при иммунотерапии ИИКТ представляют собой уникальную клиническую проблему для неэндокринологов, которые сталкиваются с возможностью развития как центральной, так и первичной эндокринной дисфункции у пациентов, получающих препараты данной группы. В связи с этим Американское общество клинической онкологии (ASCO) в 2018 г. 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 ТТГ и FT4 каждые

4-6 недель. Так при выявлении уровня ТТГ < 10 мМЕ/л рекомендовано продолжить приём ИИКТ, с тщательным наблюдением и мониторингом ТТГ, Т4, Т3. При наличии симптоматики и уровне ТТГ >10 мМЕ/мл, следует ограничить приём препаратов ИИКТ, проконсультироваться с эндокринологом, также данное состояние требует назначения гормонзаместительной 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 гормонзаместительная терапия при наличии признаков микседемы. При наличии тиреотоксикоза, необходимо выполнить исследование крови на АТ к рецепторам ТТГ, проводить терапию β-блокаторами, в тяжёлых случаях необходимо 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 АКТГ, кортизола, электролитов, показателей углеводного обмена [14].

### Заключение

Таким образом, следует отметить, что пациенты и лица, ухаживающие за больными, должны получать своевременную и новейшую информацию об иммунотерапии, в частности, ниволумабом, её механизме действия и характере возможных осложнений до начала терапии, а также в течение всего периода лечения. Учитывая всю сложность диагностики, пациент должен быть предупрежден о необходимости сообщать лечащему врачу о возникновении любых новых симптомов. А врачу, в свою очередь, рекомендуется руководствоваться при назначении этого класса препаратов соответствующими рекомендациями [14]. Только своевременная диагностика и раннее лечение могут предотвратить развитие тяжелых иммуноопосредованных нежелательных явлений.

*Согласие пациента. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.*

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Эндокринология национальное руководство/под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М. 2013: 338-339 [In: Dedov II, Melnichenko GA, editors. Endocrinology. National guidelines. Moscow; 2011:338–339 (In Russ.)].
2. Фадеев В.В. Современные принципы диагностики и лечения гипотиреоза, лекции для врачей общей практики. Журнал «Земский Врач». 2010; 2: 13-16 [Fadeev V.V. Current approach to diagnosis and treatment of hypothyroidism. Journal "Zemsky vrach". 2010;2:13-16 (in Russ.)].
3. Liamis G., Filippatos T.D., Lontos A. et al. Hypothyroidism-associated hyponatremia: mechanisms, implications and treatment. European Journal of Endocrinology. Bioscientifica. 2017;176(1): R15–R20. <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-16-0493>.
4. Spasovski G., Vanholder R., Allolio B. et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrology Dialysis Transplantation [Internet]. Oxford University Press (OUP). 2014 Feb 25;29(suppl\_2):i1–i39. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu040>.
5. Багров Я.Ю. Гипонатриемия: патогенез, клиника, лечение. Нефрология и диализ. 2005;7(4):418-419 [Bagrov J.Y. Hyponatremia: pathogenesis, clinical features, treatment. Nephrology and dialysis. 2005;7(4):418-419 (In Russ.)].
6. Реутова Е.В., Лактионов К.П., Бредер В.В. и др. Иммуноопосредованные нежелательные явления, связанные с лечением препаратами, блокирующими контрольные точки Т-лимфоцитов. Злокачественные опухоли. 2016;20(4):68-70 [Reutova E.V., Laktionov K.P., Breder V.V. et al. Immune-mediated adverse events associated with immune checkpoint inhibitors therapy. Malignant Tumours. 2016;20(4):68-70 (in Russ.)].
7. Состояние онкологической помощи населению в России в 2018 г. / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М. 2019:4. [Status of cancer assistance in the population of Russia in 2018. / in. A.D. Kaprin, V.V. Starynskiy, G.V. Petrova. Moscow. 2019: 4. (In Russ.)].
8. Опдиво — официальная инструкция по применению. Регистрационный номер — ЛП004026 — 221216.
9. Cukier P., Santini F.C., Scaranti M., Hoff A.O. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. Endocrine-Related Cancer. Bioscientifica. 2017 Dec;24(12):T331–T347. <http://dx.doi.org/10.1530/erc-17-0358>.
10. de F.J., Andreescu C., Cools F. et al. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. Endocrine Abstracts. Bioscientifica. 2018 May 8; <http://dx.doi.org/10.1530/endoabs.56.gp211>.
11. Hellmann M.D., Rizvi N.A., Goldman J.W. et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. The Lancet Oncology. Elsevier BV. 2017 Jan;18(1):31–41. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30624-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30624-6).
12. John V., Evans P., Kalhan A. Delayed dyskinesia and prolonged psychosis in a patient presenting with profound hyponatraemia. Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports. Bioscientifica. 2017 Mar 13;2017. <http://dx.doi.org/10.1530/edm-16-0147>.
13. Gonzalez-Rodriguez E., Rodriguez-Abreu D. Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. The Oncologist. Alhamed Press. 2016 Jun 15;21(7):804–16. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0509>.
14. Brahmer J.R., Lacchetti C., Thompson J.A. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. Journal of Oncology Practice. American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2018 Apr;14(4):247–9. <http://dx.doi.org/10.1200/jop.18.00005>.

Поступила в редакцию 02.07.2020 г.

*V.I. Odin, V.V. Tishko, V.V. Klimenko,  
O.V. Shcherbatyuk, M.V. Vasilyev, V.V. Tyrenko*

**Nivolumab-induced endocrinopathy**

C. M. Kirov Military Medical Academy, Russian Defense Ministry, St. Petersburg

Inhibitors of immune control points (ICP) is a new group of drugs used to treat patients with incurable neoplasias, in particular their metastatic forms. However, there is a risk of developing immune-mediated adverse events from a number of organ systems during therapy with these drugs. Immune-mediated adverse events are understood as a side effect due to excessive activation of the immune system with autoimmune damage to normal tissues of various organs and systems, and not the main goal of immunotherapy. In particular, one of these side effects when using ICP is the development of endocrinopathies (thyroiditis, hypophysitis, adrenalitis, type 1 diabetes mellitus). We present a literature review and a clinical case of the development of hypothyroidism, hyponatremia and psychosis in a patient after nivolumab therapy for recurrent colorectal cancer 3 months after immunotherapy.

Key words: inhibitors of immune control points; nivolumab; immune-mediated adverse events; endocrinopathies; hypothyroidism; hyponatremia, psychosis