

Иммуноопосредованные тиреопатии и выживаемость пациентов, получающих терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа: многоцентровое проспективное когортное исследование

К.Ю. Жеребчикова^{1,✉}, Е.В. Поддубская¹, А.П. Бондаренко², А.А. Виленский³,
Ю.П. Сыч¹, В.В. Фадеев³

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119048, Россия

² ООО «ВитаМед»

ул. Сеславинская, д. 10, г. Москва, 121309, Россия

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Ленинские Горы, д. 1, г. Москва, 119991, Россия

СЕЧЕНОВСКИЙ
ВЕСТНИК

ГРАФИЧЕСКИЙ АБСТРАКТ



Иммуноопосредованные тиреопатии и выживаемость пациентов, получающих терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа: многоцентровое проспективное когортное исследование

Выводы

Иммуноопосредованные тиреопатии при терапии ингибиторами PD-1/PD-L1 ассоциированы с улучшением выживаемости и могут служить потенциальным суррогатным маркером эффективности лечения.



Материалы и методы

Проспективное многоцентровое когортное исследование (2019–2024)

235 пациентов с ЗНО

156 мужчин / 79 женщин

Средний возраст = 60 лет

Терапия

Ингибиторы

PD-1/PD-L1

Контроль функции

щитовидной железы

Гормоны каждые

4 недели, УЗИ

Исход

СИТ

n = 52

22,1%

Без ИТ

n = 183

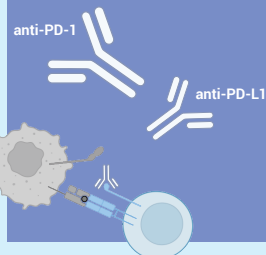
77,9%

Тиреотоксическая фаза

Гипотиреоз 1–2-й степени по СТСАЕ

Медиана времени до манифестации – 7,9 недели

Результаты



Влияние на прогноз

Параметры	Без ИТ	СИТ
Медиана выживаемости без прогрессирования, нед.	40,0 (95% ДИ: 34,0–50,8)	126,2 (95% ДИ: 109,0–259,2)
Риск прогрессирования	-	0,37; 95% ДИ: 0,25–0,55; p < 0,001
Медиана общей выживаемости, нед.	147,0 (95% ДИ: 101,0–172,5)	211,6 (95% ДИ: 161,1–259,2)
Риск летального исхода	-	0,43; 95% ДИ: 0,25–0,73; p = 0,002

Клиническая значимость ИТ

- Преимущественно легкое течение
- Отмена терапии ингибиторами PD-1/PD-L1 не требовалась
- Суррогатный маркер эффективности лечения

Жеребчикова К.Ю., Поддубская Е.В., Бондаренко А.П. и др. Иммуноопосредованные тиреопатии и выживаемость пациентов, получающих терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа: многоцентровое проспективное когортное исследование. Сеченовский вестник. 2026; 17(1): 18–29. Epub ahead of print 22.04.2026. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2026.17.1.1365>

PD-1/PD-L1 – programmed cell death protein 1/programmed death-ligand 1, рецептор программируемой клеточной гибели 1 и его лиганд, ДИ – доверительный интервал, ЗНО – злокачественные новообразования, ИТ – иммуноопосредованные тиреопатии, УЗИ – ультразвуковое исследование

20 минут
на чтение



Аннотация

Цель. Оценить ассоциацию между развитием иммуноопосредованной тиреопатии (ИТ) и показателями общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Материалы и методы. В многоцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование включены 235 пациентов (156 мужчин, средний возраст около 60 лет) с гистологически или цитологически подтвержденными злокачественными новообразованиями различной локализации, впервые начавших терапию ингибиторами рецептора программируемой клеточной гибели 1 и его лиганда (programmed cell

© Жеребчикова К.Ю., Поддубская Е.В., Бондаренко А.П., Виленский А.А., Сыч Ю.П., Фадеев В.В., 2026

death protein 1/programmed death-ligand 1, PD-1/PD-L1). Функцию щитовидной железы оценивали исходно и далее каждые 4 недели; ИТ диагностировали по стандартизированным биохимическим и ультразвуковым критериям. Степень тяжести нежелательных явлений определяли по шкале общих терминологических критериев оценки нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE). Показатели выживаемости анализировали методом Каплана–Мейера с использованием лог-рангового теста и однофакторных моделей Кокса с расчетом отношения рисков (hazard ratio, HR) и 95% доверительных интервалов (ДИ).

Результаты. ИТ развилась у 52 пациентов (22,1%); во всех случаях отмечен деструктивный тиреоидит с транзитной тиреотоксической фазой и последующим гипотиреозом 1–2-й степени по шкале CTCAE, не потребовавший отмены ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Медиана времени до манифестации ИТ составила 7,9 недели. Группы пациентов с ИТ и без ИТ были сопоставимы по полу, возрасту, стадии заболевания, предшествующему лечению и применяемым ингибиторам PD-1/PD-L1. Развитие ИТ ассоциировалось со значимым увеличением выживаемости без прогрессирования (медиана 126,2 против 40,0 недели; HR 0,37; 95% ДИ 0,25–0,55; $p < 0,001$) и общей выживаемости (211,6 против 147,0 недели; HR 0,43; 95% ДИ 0,25–0,73; $p = 0,002$).

Заключение. В проспективной многоцентровой когорте ИТ выявлялась примерно у пятой части пациентов, преимущественно в первые недели терапии, протекала в виде легких иммуноопосредованных нежелательных явлений и сопровождалась улучшением выживаемости. Эти данные позволяют рассматривать ИТ как потенциальный суррогатный маркер эффективности терапии ингибиторами PD-1/PD-L1 и подчеркивают необходимость регулярного мониторинга функции щитовидной железы при иммунотерапии.

Ключевые слова: щитовидная железа; тиреоидит; нежелательные явления; иммунная токсичность; ингибиторы PD-1/PD-L1

Рубрики MeSH:

НОВООБРАЗОВАНИЯ – ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ИНГИБИТОРЫ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК – ИММУНОЛОГИЯ

ИНГИБИТОРЫ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК – ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ТИРЕОИДИТ – ИММУНОЛОГИЯ

ТИРЕОИДИТ – ХИМИЧЕСКИ ВЫЗВАННЫЙ

ПРОГНОЗ

Для цитирования: Жеребчикова К.Ю., Поддубская Е.В., Бондаренко А.П., Виленский А.А., Сыч Ю.П., Фадеев В.В. Иммуноопосредованные тиреопатии и выживаемость пациентов, получающих терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа: многоцентровое проспективное когортное исследование. Сеченовский вестник. 2026; 17(1): 18–29. Epub ahead of print 22.04.2026. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2026.17.1.1365>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Жеребчикова Кристина Юрьевна, ассистент кафедры эндокринологии и метаболического здоровья ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119048, Россия

E-mail: k.y.zherebchikova@gmail.com

Соответствие принципам этики. Протокол исследования рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) (протокол № 03-19 от 13.02.2019). В рамках действующих соглашений о сотрудничестве между учреждениями проведение исследования в Клинической больнице АО «Группа компаний МЕДСИ», отделении противоопухолевой лекарственной терапии МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова и многопрофильном медицинском центре «ВитаМед» осуществлялось на основании указанного одобрения локального этического комитета. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Доступ к данным исследования. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у авторов по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала – сертифицированным специалистом по биостатистике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Использование искусственного интеллекта. Инструменты искусственного интеллекта не использовались при подготовке данной рукописи.

Поступила: 15.10.2025

Принята: 19.02.2026

Дата публикации онлайн: 22.04.2026

Дата печати: 29.05.2026

Immune-related thyroid dysfunction and survival in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a multicenter prospective cohort study

Kristina Yu. Zherebchikova^{1,✉}, Elena V. Poddubskaya¹, Alexey P. Bondarenko², Alexey A. Vilenskiy³, Yulia P. Sych¹, Valentin V. Fadeev³

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia

² LLC "VitaMed"

10, Seslavinskaya str., Moscow, 121309, Russia

³ Lomonosov Moscow State University

1, Leninskiye Gory, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Aim. To assess the association between immune-related thyroid dysfunction (irTD) and overall survival or progression-free survival in patients with malignant neoplasms receiving immune checkpoint inhibitor therapy.

Materials and methods. This multicenter prospective cohort study comprised 235 patients (156 men; mean age approximately 60 years) with histologically or cytologically confirmed malignancies of various localizations who were treated with programmed cell death protein 1/programmed death-ligand 1 (PD-1/PD-L1) inhibitors. Thyroid function was assessed before the treatment and every 4 weeks thereafter. irTD was diagnosed based on standardized biochemical and ultrasound criteria. Adverse events were graded according to CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Survival was analyzed using the Kaplan–Meier method, with comparisons performed using the log-rank test, and univariable Cox proportional hazards models, with hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs), were applied.

Results. irTD occurred in 52 patients (22.1%). In all cases, destructive thyroiditis with a transient thyrotoxic phase followed by hypothyroidism (CTCAE grade 1–2) was observed and did not require discontinuation of immune checkpoint inhibitors. The median time to irTD onset was 7.9 weeks. Patients with and without irTD were comparable in terms of sex, age, disease stage, previous cancer therapy, and type of PD-1/PD-L1 inhibitors. The development of irTD was associated with better progression-free survival (median 126.2 vs 40.0 weeks; HR 0.37; 95% CI: 0.25–0.55; $p < 0.001$) and better overall survival (211.6 vs 147.0 weeks; HR 0.43; 95% CI: 0.25–0.73; $p = 0.002$).

Conclusion. In this prospective multicenter cohort study, irTD occurred in approximately one-fifth of patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors, mainly during the first weeks of therapy, was generally mild, and was associated with improved survival. These findings suggest that irTD may be considered as a potential surrogate marker of treatment efficacy and support the need for regular monitoring of thyroid function during immunotherapy.

Keywords: thyroid gland; thyroiditis; adverse events; immune toxicity; PD-1/PD-L1 inhibitors

MeSH terms:

NEOPLASMS – DRUG THERAPY

IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS – IMMUNOLOGY

IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS – THERAPEUTIC USE

THYROIDITIS – IMMUNOLOGY

THYROIDITIS – CHEMICALLY INDUCED

PROGNOSIS

For citation: Zherebchikova K.Yu., Poddubskaya E.V., Bondarenko A.P., Vilenskiy A.A., Sych Yu.P., Fadeev V.V. Immune-related thyroid dysfunction and survival in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a multicenter prospective cohort study. Sechenov Medical Journal. 2026; 17(1): 18–29. Epub ahead of print 22.04.2026. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2026.17.1.1365>

CONTACT INFORMATION:

Kristina Yu. Zherebchikova, Assistant Professor, Department of Endocrinology and Metabolic Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia

E-mail: k.y.zhrebchikova@gmail.com

Ethics statements. The study protocol was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (protocol No. 03-19 dated February 13, 2019). In accordance with existing cooperation agreements between the institutions, the conduct of the study at the Clinical Hospital of JSC “MEDSI Group of Companies”, the Department of Antitumor Drug Therapy of the Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center, and the multidisciplinary medical center “VitaMed” was carried out on the basis of this ethical approval. All patients provided written informed consent to participate in the study.

Data availability. The data that support the findings of this study are available from the corresponding authors on reasonable request. Data and statistical methods used in the article were examined by a professional biostatistician on the Sechenov Medical Journal editorial staff.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financing. The study had no sponsorship (own resources).

Use of artificial intelligence. No artificial intelligence tools were used in the preparation of this manuscript.

Received: 15.10.2025

Accepted: 19.02.2026

Date of publication online: 22.04.2026

Date of publication: 29.05.2026

Список сокращений:

PD-1/PD-L1 – programmed cell death protein 1 / programmed death-ligand 1, рецептор программируемой клеточной гибели 1 и его лиганд

ДИ – доверительный интервал

ЗНО – злокачественные новообразования

ИКТИ – ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

ИТ – иммуноопосредованная тиреопатия

НЯ – нежелательные явления

свТ3 – свободный трийодтиронин

свТ4 – свободный тироксин

ТТГ – тиреотропный гормон

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

В проспективной многоцентровой когорте пациентов, получающих терапию ингибиторами рецептора программируемой клеточной гибели 1 и его лиганда, иммуноопосредованные нарушения функции щитовидной железы встречаются часто и, как правило, не требуют прекращения лечения.

Наиболее типичным сценарием является тиреоидит с транзиторной тиреотоксической фазой и последующим стойким гипотиреозом; случаев болезни Грейвса не регистрируется.

Развитие тиреопатии ассоциировано с лучшими показателями общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в общей когорте.

Онкологические заболевания остаются одной из ключевых медико-социальных проблем современного здравоохранения, занимая высокие места в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности. По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) в 2022 году в мире зарегистрировано около 20 млн новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) и свыше 9,7 млн смертей от рака [1]. По оценкам экспертов, к 2050 году число первичных случаев может превысить 35 млн, что во многом связано с глобальным старением населения, изменениями образа жизни и воздействием канцерогенных факторов окружающей среды [2].

Существенный перелом в лекарственном лечении ЗНО обеспечило внедрение ингибиторов

контрольных точек иммунного ответа (ИКТИ). В отличие от цитостатической и таргетной терапии, данные препараты не поражают опухолевую клетку напрямую, а восстанавливают способность иммунной системы распознавать и уничтожать ее. Применение моноклональных антител – ингибиторов рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) и его лиганда (programmed death-ligand 1, PD-L1) – продемонстрировало высокую эффективность при лечении различных ЗНО, включая локализованные и метастатические формы, и ассоциировано с увеличением продолжительности жизни пациентов [1, 3–5].

В то же время, активируя иммунную систему, ИКТИ могут вызывать так называемые иммуноопосредованные нежелательные явления (НЯ)

в различных органах и системах. Патология щитовидной железы является одним из наиболее распространенных НЯ, развивающихся на фоне противоопухолевой иммунотерапии [6]. Наиболее частой иммуноопосредованной тиреопатией (ИТ) является тиреоидит, протекающий с развитием тиреотоксической фазы и завершающийся формированием стойкого гипотиреоза, требующего длительной заместительной терапии [7–9]. Патогенез данного осложнения не полностью изучен, предполагаемые механизмы включают иммуноопосредованную деструкцию тироцитов, активацию аутоантител к щитовидной железе и перекрестную активность между опухолевыми антигенами и тиреоидной тканью [10, 11].

Результаты, полученные в ряде недавних исследований, свидетельствуют о том, что развитие иммуноопосредованных НЯ, в том числе со стороны щитовидной железы, может быть связано с улучшением клинических исходов у пациентов, получающих терапию ИКТИ [12–14].

Цель исследования – оценить ассоциацию между развитием ИТ и показателями общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у пациентов с ЗНО различной локализации, получающих терапию ИКТИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено многоцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование. Осуществлялся сплошной набор пациентов, обратившихся для проведения плановой системной противоопухолевой терапии по поводу солидных ЗНО в ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Клиническую больницу АО «Группа компаний МЕДСИ», Университетскую клинику МНОИ ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова» и многопрофильном медицинском центре «ВитаМед» в период с 07.10.2019 по 27.12.2024.

Расчет объема выборки

Объем выборки ($n = 235$) определен на этапе планирования исследования и выбран исходя из приемлемой точности оценки ожидаемой частоты ИТ порядка 20–25% по данным опубликованных работ по терапии ингибиторами PD-1/PD-L1 (95% доверительная погрешность $\approx \pm(5-6)$ п.п.) и достаточного числа событий для проверки связи с выживаемостью: при 91 событии исследование способно выявлять умеренный эффект (отношение рисков около 0,5) с мощностью 80% и двусторонним уровнем значимости 0,05.

Набор пациентов

Потоковая диаграмма включения пациентов представлена на рисунке 1. Для участия в исследовании оценены 258 пациентов.

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- гистологически или цитологически подтвержденный диагноз злокачественной солидной опухоли, требующий назначения ИКТИ в соответствии с клиническими рекомендациями, актуальными на период исследования;
- эутиреоз;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериям включения соответствовали 254 пациента.

Критерии невключения:

- предшествующая терапия ИКТИ ($n = 4$);
- нарушение функции щитовидной железы в анамнезе ($n = 10$);
- снижение скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м², рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ 2021 ($n = 0$);
- цирроз печени класса В или С по шкале Чайлд-Пью ($n = 0$);
- психические расстройства ($n = 0$);
- терапия амиодароном ($n = 0$);
- беременность/лактация ($n = 0$).

Критерии исключения:

- отзыв информированного согласия / отказ от продолжения участия в исследовании ($n = 0$);
- выбывание из наблюдения ($n = 4$);
- отсутствие лабораторных данных, необходимых для анализа ($n = 1$).

Критерии невключения выявлены у 14 пациентов.

Из окончательного анализа исключены 5 пациентов: по причине потери наблюдения – 4 пациента и 1 пациент из-за отсутствия лабораторных данных. В исследование включены 235 пациентов (156 мужчин и 79 женщин), впервые получавших терапию препаратами из группы ингибиторов PD-1/PD-L1.

Характеристика основного заболевания

Стадирование ЗНО проводилось в соответствии с 8-й редакцией системы TNM Американского объединенного комитета по раку (American Joint Commission on Cancer, AJCC), актуальной на период исследования [15].

Диагностика ИКТИ-ассоциированной тиреоидной дисфункции

Оценка уровня гормонов щитовидной железы проводилась исходно и в рамках обязательного скрининга осложнений каждые 4 недели после назначения терапии ИКТИ и внепланово – при появлении клинических симптомов нарушения функции щитовидной железы. Лабораторные исследования выполнялись централизованно в независимой лаборатории ООО «ИНВИТРО». Определение концентраций тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (свТ4) и свободного трийодтиронина (свТ3)

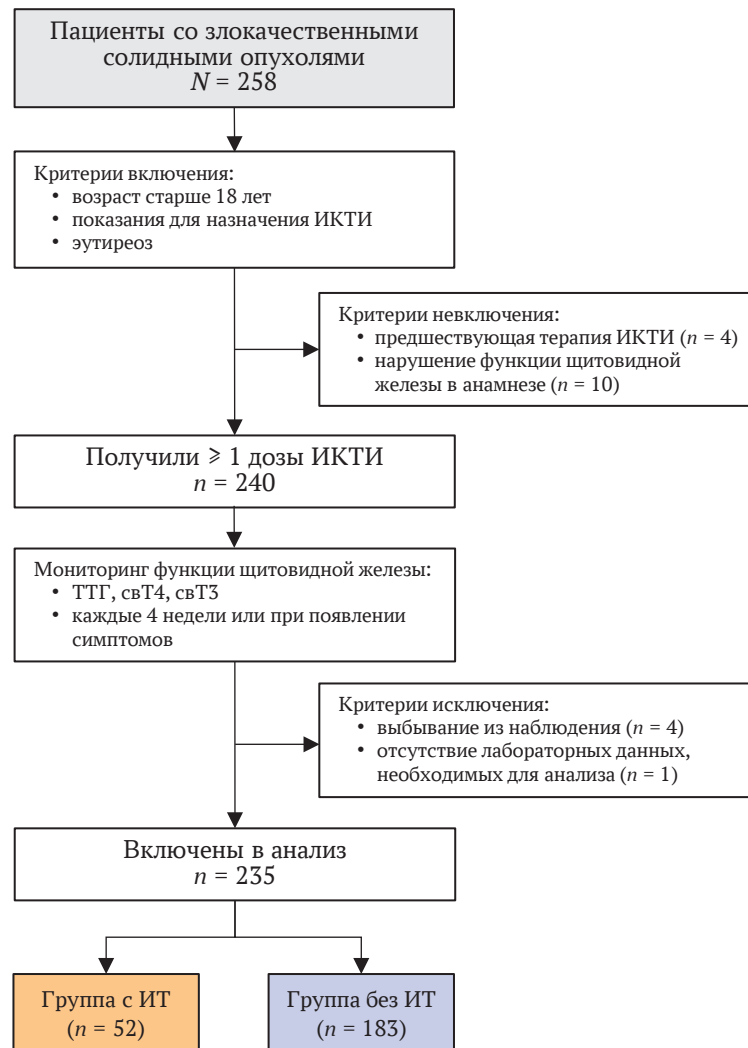


РИС. 1. Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование.

Примечание: ИКТИ – ингибиторы контрольных точек иммунного ответа; ИТ – иммуноопосредованная тиреопатия; свТ3 – свободный трийодтиронин; свТ4 – свободный тироксин; ТТГ – тиреотропный гормон.

проводилось методом иммунохемилюминесцентного анализа с использованием автоматического анализатора Alinity i (Abbott, США) и соответствующих реагентов производителя. Референсные значения составляли: ТТГ – 0,4–4,0 мкМЕ/мл, свТ4 – 9,0–19,05 пмоль/л, свТ3 – 3,0–5,6 пмоль/л.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы выполнялось централизованно на базе УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) на аппарате Voluson-I (General Electrics, США) линейным датчиком 12 МГц.

При повышении уровня ТТГ более 4 мкМЕ/мл в сочетании с нормальным или сниженным свТ4 диагностировался гипотиреоз.

Тиреодит подтверждался снижением уровня ТТГ при повышенном или нормальном уровне свТ4, свТ3 для тиреотоксической фазы или повышением

уровня ТТГ в сочетании со сниженным или нормальным уровнем свТ4, свТ3 для гипотиреоидной фазы заболевания¹.

В соответствии с рекомендациями Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network) деструктивный характер тиреотоксикоза предполагали при самостоятельном переходе транзиторного тиреотоксикоза в гипотиреоз при повторной оценке функции щитовидной железы [16]. Для исключения болезни Грейвса дополнительно учитывали отсутствие характерной клинической картины (включая орбитопатию), отсутствие усиленного внутритиреоидного кровотока по данным ультразвукового исследования с цветовым доплеровским картированием и отсутствие повышения скорости кровотока в нижней щитовидной артерии более 40 см/с.

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Гипотиреоз. 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/531_4 (дата обращения: 05.08.2025).

Оценка исходов

Выживаемость без прогрессирования оценивали как интервал от начала лечения ИКТИ до прогрессирования ЗНО в соответствии с критериями RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение) [17] или смерти пациента, в зависимости от того, что наступало раньше. Общую выживаемость оценивали как интервал от начала лечения ИКТИ до смерти от любой причины или даты последнего контакта с пациентом (цензурированное наблюдение). Оценку динамики опухолевого процесса с использованием компьютерной томографии (КТ) проводили каждые 12 недель.

Степень тяжести иммуноопосредованных НЯ оценивали в соответствии с общими терминологическими критериями оценки нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) [18]. Наблюдение завершалось при прогрессировании ЗНО, смерти или отказе пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Статистический анализ

Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении количественные показатели представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения, при отклонении от нормального распределения – в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и долей в процентах. Сравнение двух групп по количественным показателям при нормальном распределении и равенстве дисперсий выполнялось с помощью *t*-критерия Стьюдента. При отклонении распределения от нормального использовали непараметрический критерий Манна–Уитни.

Сравнение категориальных признаков выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при ожидаемых частотах более 10), при меньших ожидаемых частотах использовали двусторонний точный критерий Фишера. Анализ выживаемости выполнялся методом Каплана–Мейера. Сравнение групп по времени до развития летального исхода и прогрессирования проводилось с помощью лог-рангового теста. Для оценки риска событий применялись однофакторные модели пропорциональных рисков Кокса с расчетом отношения рисков (hazard ratio, HR) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Статистически значимыми считали различия при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Статистический анализ проводился с использованием языка R 4.5.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и компьютерной программы StatTech v. 4.6.1 (ООО «Статтех», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота возникновения иммуноопосредованных тиреопатий

За весь период наблюдения иммуноопосредованная патология щитовидной железы зарегистрирована у 52 пациентов (22,1%); при манифестации тиреотоксикоз и гипотиреоз отмечались с одинаковой частотой (по 26 случаев). Во всех случаях тиреотоксикоза была исключена болезнь Грейвса.

Тиреотоксикоз во всех случаях носил транзиторный характер и был обусловлен деструктивным тиреоидитом. У одного пациента гипотиреоз развился в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома, с сочетанием первичной надпочечниковой недостаточности и сахарного диабета. Медиана времени до манифестации ИТ от начала терапии ИКТИ составила 7,9 (6,0–9,1) недели.

Всем пациентам с гипотиреозом назначена заместительная терапия левотироксином в дозе 75–150 мкг в сутки с достижением и последующим поддержанием уровня ТТГ в пределах референсного диапазона. В тиреотоксическую фазу деструктивного тиреоидита 9 пациентам для контроля тахикардии назначали бета-блокаторы.

Все выявленные нарушения функции щитовидной железы классифицированы как НЯ 1–2-й степени по шкале CTCAE и не потребовали прекращения лечения или корректировки доз применяемых препаратов ИКТИ.

Исходные характеристики пациентов с и без иммуноопосредованных тиреопатий

В обеих группах большинство пациентов были мужчинами, средний возраст составлял около 60 лет, группы не различались по этим признакам. Почти у половины пациентов в обеих группах первичный очаг локализовался в легком (42–50%). Опухоли желудочно-кишечного тракта (пищевода, желудка, печени) отмечались у 19–25% пациентов, а меланомы кожи – у 12–19%. Более чем у половины была диагностирована 4-я стадия ЗНО (табл.).

Различий по ранее проведенному лечению между группами не установлено. У значительной части пациентов в обеих группах в анамнезе отмечалась предшествующая системная противоопухолевая терапия (54–66%). У половины пациентов первой группы и 40% пациентов второй группы ранее выполнялось хирургическое вмешательство. Лучевая терапия в анамнезе была проведена примерно четверти пациентов в обеих группах.

Большинство пациентов в обеих группах получали ингибиторы PD-1, причем наиболее часто назначался ниволумаб, за которым следовал пембролизумаб; тислезумаб применялся реже. Доля пациентов, получавших ингибиторы PD-L1 (атезолизумаб или авелумаб), была заметно ниже и составляла 9–10% в каждой группе.

Таблица. Исходные характеристики пациентов с и без иммуноопосредованных тиреопатий

Признак	Группа с ИТ (n = 52)	Группа без ИТ (n = 183)	Значение p
Мужчины / женщины	30 / 22 (57,7 / 42,3)	126 / 57 (68,9 / 31,1)	0,181
Возраст, лет	60,1 ± 12,0	60,5 ± 11,5	0,886
Локализация первичного очага			
легкое	22 (42,3)	92 (50,3)	0,220
желудочно-кишечный тракт	13 (25,0)	34 (18,6)	
меланома кожи	10 (19,3)	22 (12,0)	
другая	7 (13,5)	35 (19,1)	
Стадия ЗНО			
1	1 (1,9)	7 (3,8)	0,722
2	9 (17,3)	25 (13,7)	
3	13 (25,0)	35 (19,1)	
4	29 (55,8)	116 (63,4)	
Предшествующее лечение			
лекарственная противоопухолевая терапия	28 (53,9)	120 (65,6)	0,055
хирургическое вмешательство	26 (50,0)	73 (39,9)	0,253
лучевая терапия	15 (28,9)	46 (25,1)	0,719
Ингибиторы PD-1/PD-L1			
ниволумаб	27 (51,9)	98 (53,4)	0,901
пембролизумаб	17 (32,7)	52 (28,4)	
тислезумаб	3 (5,8)	17 (9,3)	
атезолизумаб	3 (5,8)	8 (4,4)	
авелумаб	2 (3,9)	8 (4,4)	

Примечания: количественные переменные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), категориальные переменные представлены как абсолютное число пациентов с признаком и доля в группе, выраженная в процентах (в круглых скобках).

PD-1/PD-L1 – programmed cell death protein 1 / programmed death-ligand 1, рецептор программируемой клеточной гибели 1 и его лиганд; ИТ – иммуноопосредованная тиреопатия; ЗНО – злокачественные новообразования.

Выживаемость без прогрессирования заболевания

Сравнительный анализ показал, что развитие ИТ статистически значимо ассоциировано со снижением риска прогрессирования заболевания по сравнению с пациентами без патологии щитовидной железы. Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов без тиреопатии составила 40,0 недели от начала наблюдения (95% ДИ: 34,0–50,8), тогда как у пациентов с развившейся тиреопатией – 126,2 недели (95% ДИ: 109,0–259,2).

В однофакторной модели пропорциональных рисков Кокса наличие ИТ ассоциировалось со статистически значимым снижением риска прогрессирования (HR 0,37; 95% ДИ: 0,25–0,55; $p < 0,001$), что соответствует снижению относительного риска события примерно в 2,7 раза (рис. 2).

Общая выживаемость

К моменту завершения наблюдения зарегистрирован 91 летальный исход (38,7%). Сравнительный анализ продемонстрировал статистически значимую ассоциацию развития ИТ со снижением риска смерти.

Медиана общей выживаемости в группе пациентов без тиреопатии составила 147,0 недели от начала наблюдения (95% ДИ: 101,0–172,5), тогда как в группе с развившейся тиреопатией – 211,6 недели (95% ДИ: 161,1–259,2).

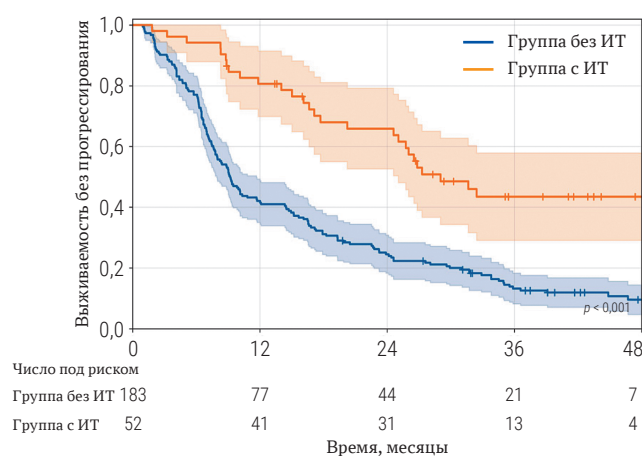


РИС. 2. Кривая Каплана–Мейера для выживаемости без прогрессирования.

Примечание: ИТ – иммуноопосредованная тиреопатия.

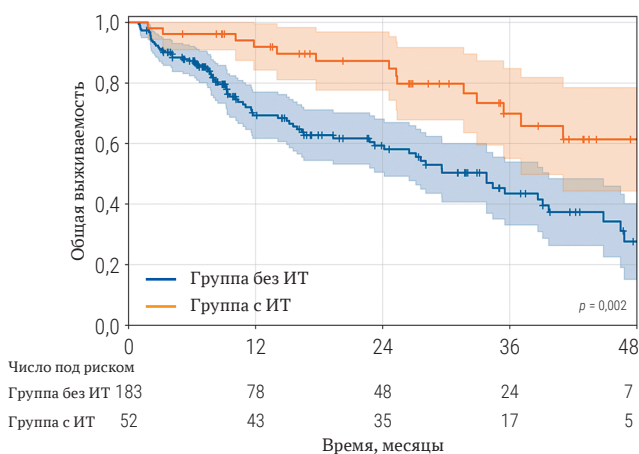


РИС. 3. Кривая Каплана–Мейера для общей выживаемости.

Примечание: ИТ – иммуноопосредованная тиреопатия.

В однофакторной модели пропорциональных рисков Кокса развитие ИТ ассоциировалось со статистически значимым снижением риска летального исхода (HR 0,43; 95% ДИ: 0,25–0,73; $p = 0,002$), что соответствует снижению относительного риска события примерно в 2,3 раза.

Однолетняя и трехлетняя общая выживаемость в группе пациентов с ИТ составила 91,9% (95% ДИ: 79,9–96,9) и 69,9% (95% ДИ: 52,4–82,0) соответственно, тогда как в группе без тиреопатии – 69,0% (95% ДИ: 60,6–76,0) и 43,9% (95% ДИ: 33,3–53,9) (лог-ранговый тест, $p = 0,002$; рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании, являющемся первым проспективным многоцентровым исследованием в Российской Федерации, показана ассоциация между развитием ИТ и улучшением общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у пациентов с различными вариантами ЗНО, получающих терапию ингибиторами PD-1/PD-L1.

Наши данные согласуются с результатами метаанализа Y.M. Cheung и соавт. [19], в котором развитие тиреоидных иммуноопосредованных НЯ на фоне терапии ИКТИ ассоциировалось со снижением риска смерти примерно на 48% и риска прогрессирования примерно на 42%. В нашем исследовании ассоциация с выживаемостью без прогрессирования была более выраженной: наличие ИТ сопровождалось трехкратным увеличением медианы выживаемости и снижением риска прогрессирования в однофакторной модели Кокса на 63%, при этом однолетняя и трехлетняя общая выживаемость у пациентов с ИТ превышала соответствующие показатели в группе без тиреоидной дисфункции на 22,9 и 26 процентных пункта соответственно.

Следует отметить, что в наше исследование была включена гетерогенная популяция пациентов

с различными ЗНО: почти у половины больных в обеих группах первичный очаг локализовался в легком, на втором месте по частоте находились опухоли желудочно-кишечного тракта (желудка, пищевода, печени), на третьем месте – меланома кожи. В исследованиях Š. Cerić и соавт. [13], M. Xiao и соавт. [20], A. Dawidowska и соавт. [14] на отдельных когортах пациентов с немелкоклеточным раком легкого, раком желудка и меланомой кожи, а также в ряде работ с когортами пациентов со смешанными ЗНО [21, 22] показано, что развитие иммуноопосредованных НЯ, в том числе тиреоидных, ассоциируется с повышением эффективности терапии ИКТИ и улучшением выживаемости. Использование модели Кокса с зависящей от времени ковариатой, учитывающей иммуноопосредованные тиреоидные нарушения как событие, возникающее в ходе наблюдения, в ряде исследований позволило минимизировать влияние «эффекта дожития» и подтвердить устойчивость выявленной ассоциации [13, 23].

Таким образом, полученные данные подтверждают, что выявленная в настоящем исследовании ассоциация носит воспроизводимый характер и наблюдается в различных группах пациентов, включая как однородные нозологические группы, так и гетерогенные когорты пациентов. В совокупности это позволяет рассматривать тиреоидные иммуноопосредованные НЯ как потенциальный суррогатный маркер эффективности терапии ингибиторами PD-1/PD-L1 у пациентов с различными ЗНО. Хотя точные биологические механизмы выявленной ассоциации остаются предметом обсуждения, предполагается, что развитие ИТ отражает активацию системного иммунного ответа, индуцированного терапией ИКТИ. В этом контексте тиреоидная дисфункция рассматривается не как самостоятельный фактор, улучшающий выживаемость, а как клинический маркер более выраженной противоопухолевой иммунной активности, что и может объяснять выявленную ассоциацию с более благоприятными онкологическими исходами [24, 25].

Считается, что ИКТИ нарушают механизмы периферической иммунологической толерантности, что приводит к активации аутореактивных Т-клеточных клонов, Т-клеточно-опосредованному повреждению тиреоидного эпителия и формированию деструктивного тиреоидита. Серологический профиль при ИКТИ-ассоциированной тиреопатии при этом отличается от классического тиреоидита Хашимото: аутоантитела к тиреоидным антигенам выявляются реже и, как правило, в более низких титрах, что указывает лишь на частичное совпадение иммунопатогенеза со спонтанной аутоиммунной патологией [24, 26].

При наблюдении пациентов в нашей когорте установлено, что общая частота ИТ составила 22,1%, что сопоставимо с данными метаанализа J. de Filette

и соавт. [10], в котором тиреоидная дисфункция наблюдалась в среднем у 20–30% пациентов, получающих ингибиторы PD-1/PD-L1. Наиболее часто тиреоидит манифестировал в течение первых 8 недель после начала терапии ИКТИ, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований Е.М. Presotto и соавт. [27] и R.M. Ruggeri и соавт. [28], в которых среднее время до манифестации НЯ со стороны щитовидной железы составляло в среднем 6–10 недель.

В нашей когорте частота тиреотоксической и гипотиреоидной фаз ИТ была сопоставимой, что отражает гетерогенность клинического течения тиреоидита, развившегося на фоне ИКТИ, описанную С.А. Muir и соавт. [26]. Все случаи тиреотоксикоза носили транзиторный характер и не требовали назначения тиреостатической терапии. Отсутствие случаев болезни Грейвса соответствует наблюдениям Н.Д. Lee и соавт. [29] и J.C. Osorio и соавт. [11], указывающим на крайне редкую ассоциацию данной нозологии с терапией ингибиторами PD-1/PD-L1. Все выявленные нарушения функции щитовидной железы относились к НЯ 1–2-й степени по шкале СТСАЕ и не потребовали ни отмены терапии, ни изменения доз ИКТИ. Это согласуется с данными международных исследований, согласно которым ИТ в большинстве случаев протекают в легкой или умеренной форме и редко требуют прекращения терапии ИКТИ.

Ограничения исследования и направления дальнейших исследований

Анализ выживаемости проводился на объединенной выборке без детальной стратификации по отдельным типам опухолей, поэтому наши результаты

ВКЛАД АВТОРОВ

К.Ю. Жеребчикова разработала концепцию и дизайн исследования. К.Ю. Жеребчикова, А.А. Виленский, А.П. Бондаренко, Е.В. Поддубская проводили сбор и обработку материала. К.Ю. Жеребчикова формировала электронную базу данных, проводила статистическую обработку, анализ полученных результатов, написание основного текста рукописи. Ю.П. Сыч и В.В. Фадеев осуществляли научное руководство проводимого исследования и редактирование рукописи. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun; 74(3): 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751
2. Filho A.M., Laversanne M., Ferlay J., et al. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. *Int J Cancer*. 2025 Apr; 156(7): 1336–1346. <https://doi.org/10.1002/ijc.35278>. Epub 2024 Dec 17. PMID: 39688499
3. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V, Gonzalez R., et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in

не отражают возможных различий между нозологиями. Кроме того, мы сознательно не применяли сложные методы учета смещения по времени, поскольку при имеющемся числе событий они могли бы привести к нестабильным и трудно интерпретируемым оценкам.

В дальнейшем целесообразно проводить исследования по отдельным нозологическим формам ЗНО с более длительным периодом наблюдения и формальным учетом временных смещений. Перспективным направлением является также интеграция клинических, иммунологических и молекулярно-генетических маркеров для разработки прогностических моделей, в которых ИТ рассматриваются в контексте общего профиля иммунного ответа на терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проспективном многоцентровом исследовании показано, что развитие ИТ у пациентов с ЗНО различной локализации, получающих терапию ИКТИ, ассоциируется с более высокими показателями выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. ИТ возникали примерно у пятой части пациентов, преимущественно в первые недели терапии, протекали в основном в виде легких НЯ и не требовали отмены или модификации иммунотерапии.

Полученные данные поддерживают концепцию рассмотрения тиреоидной дисфункции как потенциального клинического маркера более выраженного противоопухолевого иммунного ответа и подчеркивают необходимость регулярного мониторинга функции щитовидной железы на фоне терапии ИКТИ.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Kristina Yu. Zhrebchikova conceived and designed the study. Kristina Yu. Zhrebchikova, Alexey A. Vilenskiy, Alexey P. Bondarenko, and Elena V. Poddubskaya collected and processed the data. Kristina Yu. Zhrebchikova compiled the electronic database, performed the statistical analysis and interpretation of the results, and drafted the manuscript. Yulia P. Sych and Valentin V. Fadeev supervised the study and critically revised the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Oct; 377(14): 1345–1356. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684>. Epub 2017 Sep 11. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Nov; 379(22): 2185. PMID: 28889792

4. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct; 373(17): 1627–1639. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>. Epub 2015 Sep 27. PMID: 26412456
5. Overman M.J., McDermott R., Leach J.L., et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate

- 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017 Sep; 18(9): 1182–1191. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30422-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30422-9). Epub 2017 Jul 19. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2017 Sep; 18(9): 510. PMID: 28734759
6. Higham C.E., Olsson-Brown A., Carroll P., et al. Society for endocrinology endocrine emergency guidance: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy. *Endocr Connect.* 2018 Jul; 7(7): G1–G7. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0068>. PMID: 29930025
 7. Жеребчикова К.Ю., Солтанова М.О., Сыч Ю.П. и др. Распространенность, факторы риска и особенности течения дисфункции щитовидной железы, индуцированной иммунотерапией по поводу онкологических заболеваний. *Фарматека.* 2025; 32(2): 109–115. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2025.2.109-115>. EDN: NLMGAB / Zherebchikova K.Yu., Soltakhanova M.O., Sych Yu.P., et al. Prevalence, risk factors and features of the course of thyroid dysfunction induced by immunotherapy for cancer. *Farmateka.* 2025; 32(2): 109–115. (In Russian). <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2025.2.109-115>. EDN: NLMGAB
 8. Mao X., Mao C., Liu J., et al. Immune checkpoint inhibitor-induced thyroiditis and its potential mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025 Jun; 16: 1584675. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1584675>. PMID: 40535343
 9. Gong W., Zheng E., Liu M., et al. Risk factors and outcomes of thyroid immune-related adverse events following PD-1/PD-L1 inhibitors treatment in a large tertiary Chinese center. *BMC Endocr Disord.* 2025 Jul; 25(1): 171. <https://doi.org/10.1186/s12902-025-01986-1>. PMID: 40660166
 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 Mar; 51(3): 145–156. <https://doi.org/10.1055/a-0843-3366>. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30861560
 11. Osorio J.C., Ni A., Chافت J.E., et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2017 Mar; 28(3): 583–589. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw640>. PMID: 27998967
 12. Das S., Johnson D.B. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* 2019 Nov; 7(1): 306. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0805-8>. PMID: 31730012
 13. Cerić Š., Cerić T., Sokolović E., et al. Impact of thyroid immune-related adverse events on clinical outcomes in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with checkpoint inhibitor therapy: A single center study. *Biomol Biomed.* 2025 Mar; 26(1): 144–149. <https://doi.org/10.17305/bb.2025.12321>. PMID: 40154981
 14. Dawidowska A., Jagodzinska-Mucha P., Kosęta-Paterczyk H., et al. Immune-Related Thyroid Adverse Events Predict Response to PD-1 Blockade in Patients with Melanoma. *Cancers (Basel).* 2022 Feb; 14(5): 1248. <https://doi.org/10.3390/cancers14051248>. PMID: 35267557
 15. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017 Mar; 67(2): 93–99. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28094848
 16. Thompson J.A., Schneider B.J., Brahmer J., et al. NCCN Guidelines® Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024 Nov; 22(9): 582–592. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0057>. PMID: 39536465
 17. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009 Jan; 45(2): 228–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>. PMID: 19097774
 18. Freites-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021 Jan; 112(1): 90–92. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.05.009>. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32891586
 19. Cheung Y.M., Wang W., McGregor B., Hammvik O.R. Associations between immune-related thyroid dysfunction and efficacy of immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother.* 2022 Aug; 71(8): 1795–1812. <https://doi.org/10.1007/s00262-021-03128-7>. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35022907
 20. Xiao M., Qian L.L., Zhao Q., et al. Changes in thyroid hormone levels indicate immunotherapy efficacy in gastric cancer. *Oncol Lett.* 2025 May; 30(1): 364. <https://doi.org/10.3892/ol.2025.15110>. PMID: 40469917
 21. Petrelli F., Grizzi G., Ghidini M., et al. Immune-related Adverse Events and Survival in Solid Tumors Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Immunother.* 2020 Jan; 43(1): 1–7. <https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000300>. PMID: 31574022
 22. Maillot D., Corbaux P., Stelmes J.J., et al. Association between immune-related adverse events and long-term survival outcomes in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer.* 2020 Jun; 132: 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.03.017>. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32354337
 23. Ishidoya M., Makiguchi T., Tanaka H., et al. Endocrine immune-related adverse event is a prognostic biomarker independent of lead-time bias. *Lung Cancer.* 2024 Jun; 192: 107790. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2024.107790>. Epub 2024 Apr 9. PMID: 38696920
 24. Singh N., Hocking A.M., Buckner J.H. Immune-related adverse events after immune check point inhibitors: Understanding the intersection with autoimmunity. *Immunol Rev.* 2023 Sep; 318(1): 81–88. <https://doi.org/10.1111/imr.13247>. Epub 2023 Jul 26. PMID: 37493210
 25. Karaviti D., Kani E.R., Karaviti E., et al. Thyroid disorders induced by immune checkpoint inhibitors. *Endocrine.* 2024 Jul; 85(1): 67–79. <https://doi.org/10.1007/s12020-024-03718-2>. Epub 2024 Feb 12. PMID: 38345684
 26. Muir C.A., Clifton-Bligh R.J., Long G.V., et al. Thyroid Immune-related Adverse Events Following Immune Checkpoint Inhibitor Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Aug; 106(9): e3704–e3713. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab263>. PMID: 33878162
 27. Presotto E.M., Rastrelli G., Desideri I., et al. Endocrine toxicity in cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: results of a large multicentre study. *J Endocrinol Invest.* 2020 Mar; 43(3): 337–345. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01112-8>. Epub 2019 Sep 21. PMID: 31542865
 28. Ruggeri R.M., Spagnolo C.C., Alibrandi A., et al. Predictors of thyroid adverse events during cancer immunotherapy: a real-life experience at a single center. *J Endocrinol Invest.* 2023 Nov; 46(11): 2399–2409. <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02096-2>. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37076759
 29. Lee H.J., Manavalan A., Stefan-Lifshitz M., et al. Permanent hypothyroidism following immune checkpoint inhibitors induced thyroiditis may be associated with improved survival: results of an exploratory study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Apr; 14: 1169173. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1169173>. PMID: 37168978

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Жеребчикова Кристина Юрьевна[✉], ассистент кафедры эндокринологии и метаболического здоровья ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0292-5907>

Поддубская Елена Владимировна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник Института персонализированной онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6476-6337>

Бондаренко Алексей Павлович, врач-онколог, заведующий дневным стационаром ООО «ВитаМед».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9745-2916>

Виленский Алексей Александрович, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии Университетской клиники МНОИ ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3094-7671>

Сыч Юлия Петровна, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и метаболического здоровья ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7000-0095>

Фадеев Валентин Викторович, д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, профессор кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МНОИ ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2504-7468>

Kristina Yu. Zherebchikova[✉], Assistant Professor, Department of Endocrinology and Metabolic Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0292-5907>

Elena V. Poddubskaya, Cand. of Sci. (Medicine), senior researcher, Institute for Personalized Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6476-6337>

Alexey P. Bondarenko, oncologist, Head of the Day Hospital, LLC "VitaMed".
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9745-2916>

Alexey A. Vilenskiy, oncologist, Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, University Clinic, Lomonosov Moscow State University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3094-7671>

Yulia P. Sych, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Endocrinology and Metabolic Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7000-0095>

Valentin V. Fadeev, Dr. of Sci. (Medicine), corresponding member of RAS, Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2504-7468>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author