

РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В РАЗВИТИИ И ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ

Д.А. Мустафина¹, А.Н. Багаутдинова¹, М.М. Зинатуллина¹, Н.А. Горбунов²,
Э.Т. Зайнетдинова¹, Д.И. Бухарметова¹, Д.Ю. Леонов³, А.Г. Пирмагомедова⁴,
А.Е. Чернышова¹, М.П. Марханос⁵, А.Г. Абгарян⁶, А.С. Арустамян⁷,
К.С. Чавро⁸, Ф. Мирзоджонova⁹

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁵ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация

⁶ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

⁸ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

⁹ Обнинский институт атомной энергетики — филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ», Обнинск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Заболеваемость и распространённость онкологических заболеваний, которые находятся на втором месте по частоте причин смерти, неуклонно растёт среди населения Российской Федерации. Достижения в области трансляционной медицины, включая иммунотерапию, произвели революцию в стратегиях лечения онкологических заболеваний. Особенный прорыв был достигнут в двух областях иммунотерапии, которые модернизировали лечение рака, — химерных T-клеточных рецепторов и антител, известных как ингибиторы иммунных контрольных точек, блокирующие цитотоксический T-лимфоцит-ассоциированный протеин 4 (CTLA-4), белок запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1) и лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели (PD-L1). Ингибиторы иммунных контрольных точек усиливают иммунный ответ опухоли и могут вызывать неблагоприятные последствия в результате гиперактивации T-клеток. В свою очередь, иммуносупрессивные препараты, которые часто назначаются для смягчения побочных эффектов, связанных с ингибиторами иммунных контрольных точек, являются фактором риска развития инфекционных процессов. Цель обзора — проанализировать специальную научную литературу о возможных взаимосвязях между ингибиторами иммунных контрольных точек и риском развития инфекций, а также рассмотреть возможные преимущества ингибиторов иммунных контрольных точек в качестве средства лечения различных типов

инфекций, включая вирусные, паразитарные и грибковые, а также сепсиса. Хотя ингибиторы иммунных контрольных точек продемонстрировали способность значительно продлевать продолжительность жизни пациентов с запущенными онкологическими заболеваниями, они часто приводят к нежелательным явлениям, требующим лечения иммуносупрессивными препаратами, включая кортикостероиды, антифактор некроза опухоли и другие биологические агенты. Общее воздействие ингибиторов иммунных контрольных точек на инфекции у людей остаётся недостаточно изученным. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять основные механизмы иммунологического воздействия ингибиторов иммунных контрольных точек на различные типы инфекций, которые в некоторых случаях могут быть полезными.

Ключевые слова: иммунные контрольные точки; инфекция; инфекционный процесс; онкология; рак; ингибиторы иммунных контрольных точек; вирус иммунодефицита человека; ВИЧ; гепатит С; гепатит В; туберкулёз.

Для цитирования:

Мустафина Д.А., Багаутдинова А.Н., Зинатуллина М.М., Горбунов Н.А., Зайнетдинова Э.Т., Бухарметова Д.И., Леонов Д.Ю., Пирмагомедова А.Г., Чернышова А.Е., Марханос М.П., Абгарян А.Г., Арустамян А.С., Чавро К.С., Мирзоджонова Ф. Роль ингибиторов иммунных контрольных точек в развитии и лечении инфекционных процессов. *Клиническая практика*. 2024;15(1):IN PRINT. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract627504>

Поступила 26.02.2024

Принята 02.03.2024

Опубликована 18.03.2024

THE ROLE OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS IN THE DEVELOPMENT AND TREATMENT OF INFECTIOUS PROCESSES

D.A. Mustafina¹, A.N. Bagautdinova¹, M.M. Zinatullina¹, N.A. Gorbunov², E.T. Zainetdinova¹, D.I. Bukharmetova¹, D.Yu. Leonov³, A.G. Pirmagomedova⁴, A.E. Chernyshova¹, M.P. Markhanos⁵, A.G. Abgaryan⁶, A.S. Arustamyan⁷, K.S. Chavro⁸, F. Mirzozhonova⁹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

⁵ Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

⁶ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁷ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁸ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁹ Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering — National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Obninsk, Russian Federation

ABSTRACT

The incidence and prevalence of oncological diseases, which are in second place in terms of the frequency of causes of death, is steadily increasing among the population of the Russian Federation. Advances in translational medicine, including immunotherapy, have revolutionized cancer treatment strategies. A special breakthrough has been achieved in

two areas of immunotherapy that have modernized cancer treatment: chimeric T-cell receptors and antibodies known as immune checkpoint inhibitors blocking cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), programmed cell death protein-1 (PD-1) and ligand programmed cell death receptor (PD-L1). Immune checkpoint inhibitors enhance the immune response of the tumor and can cause adverse effects as a result of hyperactivation of T cells. In turn, immunosuppressive drugs, which are often prescribed to mitigate the side effects associated with immune checkpoint inhibitors, are a risk factor for the development of infectious processes. The purpose of the review is to analyze the literature on possible relationships between immune checkpoint inhibitors and the risk of infection, as well as to consider the possible benefits of immune checkpoint inhibitors as a treatment for various types of infections, including viral, parasitic and fungal, as well as sepsis. Although immune checkpoint inhibitors have demonstrated the ability to significantly prolong the life expectancy of patients with advanced cancer, they often lead to adverse events, which often requires treatment with immunosuppressive drugs, including corticosteroids, anti-TNF and other biological agents. The overall effect of immune checkpoint inhibitors on human infections remains poorly understood. Further research is needed to understand the basic mechanisms of the immunological effects of immune checkpoint inhibitors on various types of infections, which in some cases may be beneficial.

Keywords: immune checkpoints; infection; infectious process; oncology; cancer; immune checkpoint inhibitors; human immunodeficiency virus; HIV; hepatitis C; hepatitis B; tuberculosis.

For citation:

Mustafina DA, Bagautdinova AN, Zinatullina MM, Gorbunov NA, Zainetdinova ET, Bukharmetova DI, Leonov DYU, Pirmagomedova AG, Chernyshova AE, Markhanos MP, Abgaryan AG, Arustamyan AS, Chavro KS, Mirzjonova F. The Role of Immune Checkpoint Inhibitors in the Development and Treatment of Infectious Processes. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(1): IN PRINT. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract627504>

Submitted 26.02.2024

Revised 02.03.2024

Published online 18.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость и распространённость онкологических заболеваний, которые находятся на втором месте по частоте причин смерти, неуклонно растёт среди населения Российской Федерации [1]. В 2022 году в Российской Федерации было выявлено 624 835 новых случаев злокачественных новообразований, что на 7,6% выше, чем в 2021 году [2]. Показатель распространённости злокачественных новообразований в массиве населения России в 2022 году составил 2742,4 на 100 тыс. населения, прирост показателя за 10 лет — 33,9% [2]. В 2022 году во всём мире было зарегистрировано 20 млн новых случаев злокачественных новообразований, и, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, к 2050 году эта цифра вырастет на 77% и достигнет 35 млн [3].

Достижения в области трансляционной медицины, включая иммунотерапию, произвели революцию в стратегиях лечения онкологических заболеваний. Использование терапевтического потенциала адаптивного иммунитета получило признание к концу прошлого столетия, когда было продемонстрировано, что применение высоких доз рекомбинантного интерлейкина-2 (IL-2) было полезным для отдельных пациентов с метастатической меланомой и почечно-клеточным раком [4, 5].

Особенный прорыв был достигнут в двух областях иммунотерапии, которые модернизировали лечение рака, — химерные Т-клеточные рецепторы и антитела, известные как ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ), блокирующие цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4), белок запрограммированной клеточной гибели-1 (programmed cell death protein 1, PD-1) и лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели (programmed death-ligand 1, PD-L1) [6]. В 2018 году Джеймс Эллисон (James Allison) и Тасуку Хондзё (Tasuku Honjo) были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине за свои инновационные открытия, указывающие на преимущество ингибирования негативной иммунной регуляции, вызванной целенаправленной блокадой PD-1 и CTLA-4 [7]. Это стало поворотным моментом в иммунотерапии рака благодаря значительному терапевтическому преимуществу блокады ИКТ при различных типах рака, включая рак лёгких, меланому, почечно-клеточный рак и рак поджелудочной железы [8].

Ингибиторы ИКТ усиливают иммунный ответ опухоли и могут вызывать неблагоприятные последствия в результате гиперактивации Т-клеток [9]. В свою очередь, иммуносупрессивные препараты, которые часто назначаются для смягчения побочных эффектов, связанных с ингибиторами ИКТ, являются фактором риска развития инфекционных процессов [10].

Цель обзора — проанализировать литературу о возможных взаимосвязях между ингибиторами ИКТ и риском развития инфекций, а также рассмотреть возможные преимущества ингибиторов ИКТ в качестве средства лечения различных типов инфекций, включая вирусные, паразитарные и грибковые, а также сепсиса.

Алгоритм поиска публикаций

Авторы провели поиск публикаций в электронных базах данных PubMed и eLibrary. Алгоритм поиска публикаций включал в себя использование следующих ключевых слов и их сочетаний на русском и английском языках: «ингибиторы иммунных контрольных точек», «иммунные контрольные точки», «инфекционные заболевания», «оппортунистические инфекции», «злокачественные новообразования», «побочные эффекты», «ВИЧ-инфекция», «гепатит В», «гепатит С», «вирус Джона Каннингема», «прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия», «immune checkpoint inhibitors», «immune chekpoint», «infectious diseases», «opportunistic infections», «malignant neoplasms», «adverse effects», «HIV infection», «hepatitis B», «hepatitis C», «John Cunningham virus», «progressive multifocal leukoencephalopathy». Авторы независимо друг от друга анализировали названия и аннотации статей, после чего извлекали полный текст релевантных исследований. В обзор включались экспериментальные и клинические исследования, соответствующие теме настоящего обзора, опубликованные на русском и английском языках.

Отбор публикаций осуществляли в соответствии с рекомендациями PRISMA. Все соответствующие статьи, опубликованные до января 2024 года, были включены в настоящий обзор. В результате поиска было извлечено 4350 публикаций из PubMed и 357 публикаций из eLibrary. Дубликаты и неполнотекстовые версии статей были исключены. Публикации оценивались на соответствие следующим критериям включения: исследование опубликовано на русском или английском языке, в исследовании описывается влияние ИКТ на иммунитет человека и в эксперименте.

Авторы независимо друг от друга оценили названия и аннотации всех выявленных публикаций. Полный текст потенциально подходящих публикаций вычитывался для окончательного отбора. Разногласия между авторами разрешались путём консенсуса. Алгоритм поиска представлен на **рис. 1**.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Молекулы ИКТ включают группу ингибирующих рецепторов, экспрессируемых на иммунных клетках, играющих ключевую роль в подавлении и регуляции клеточного иммунного ответа, тем самым предотвращая аутоиммунное повреждение эффекторными клетками [11]. Более конкретно, активация этих самоингибирующих сигнальных путей способствует истощению Т-клеток — процессу, характеризующемуся нарушением эффекторной функции Т-клеток (т.е. цитотоксичностью или продукцией цитокинов), уменьшенной пролиферацией, повышенной экспрессией коингибирующих рецепторов и апоптозом клеток [12].

CTLA-4 является ингибирующим рецептором, экспрессируемым на Т-клетках вторично по отношению к связыванию Т-клеточного рецептора CD28 с лигандом CD80/86 на антигенпрезентирующих клетках [13]. CTLA-4 связывается с CD80/86 с большей аффинностью, сводя к минимуму эффекторную функцию Т-клеток за счёт ингибирования ядерного фактора каппа-усилителя лёгкой цепи передачи сигналов активированными В-клетками и снижая выработку IL-2 [14]. PD-1 также является поверхностным рецептором Т-клеток, который служит для подавления цитотоксического уничтожения Т-клеток путём связывания с белком, запрограммированным лигандом клеточной гибели 1 (PD-L1) [15]. Экспрессия PD-L1 в периферических тканях стимулируется секрецией гамма-интерферона (IFN- γ) Т-клетками в микроокружении опухоли [12].

Было высказано предположение, что опухоли возникают из уже установленных клонов раковых клеток, которые эволюционировали, чтобы избежать иммунного надзора с помощью процесса, называемого иммунным редактированием опухоли [16]. Повышенная экспрессия молекул ИКТ в микроокружении опухоли является одним из механизмов, используемых опухолевыми клетками для уклонения от активного иммунного надзора, при этом предполагается, что последующее истощение Т-клеток играет критическую роль в прогрессировании опухоли [16–18].

Ингибиторы ИКТ — это терапевтические агенты, разработанные для воздействия на известные ИКТ, включая PD-1/PD-L1, CTLA-4, Т-клеточный иммуноглобулин и муцинсодержащий домен белка 3 (T cell immunoglobulin and mucin domain 3, TIM-3), ген активации лимфоцитов 3 (lymphocyte-activation gene 3, LAG-3), и предназначенные для восстановления истощённых Т-клеток с целью устранения «иммунных нарушений» при раке [19, 20]. Ипилимумаб, человеческое антитело IgG1 к CTLA-4, было первым препаратом, одобренным Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA) в 2011 году для лечения первой или второй линии неоперабельной меланомы [21, 22]. В настоящее время девять ингибиторов ИКТ были одобрены FDA для лечения различных типов рака [20, 23, 24].

Иммунный рецептор, презентруемый на поверхности определённых Т-клеток и натуральных киллеров (NK) — TIGIT (T cell immunoglobulin and ITIM domain), представляет собой ещё одну поверхностную молекулу, которая вносит вклад в сложный механизм истощения Т-клеток [25]. Было признано, что совместное ингибирование TIGIT и PD-1/PD-L1 усиливает противоопухолевый адаптивный иммунный ответ и улучшает исходы пациентов как при солидных, так и гематологических злокачественных новообразованиях [26, 27]. Ингибиторы ИКТ не только обеспечивают перспективу долгосрочной выживаемости у пациентов с прогрессирующим заболеванием, но также активно внедряются в процесс раннего лечения онкологических заболеваний [28, 29].

РИСК РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ КОРРЕКЦИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ИНГИБИТОРАМИ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Несмотря на то, что ингибиторы ИКТ являются прорывом в области онкологии, токсичность, связанная с иммунитетом, встречается у большого процента пациентов, и выявляется примерно у 40% лиц, получавших ингибиторы ИКТ [6, 9, 28]. Точный механизм развития иммуноопосредованных нежелательных явлений, ещё полностью не изучен, хотя было выдвинуто предположение, что это та же самая иммунная активация, которая провоцирует противоопухолевые реакции [29]. Кроме того, большое разнообразие иммуноопосредованных нежелательных явлений предполагает существование различных механизмов, не связанных с опухолевой активностью, таких как вирусные факторы, тканеспецифические факторы или факторы, связанные с микробиомом человека [30]. Современный клинический опыт показывает, что различные ингибиторы ИКТ имеют разные и отчётливые профили токсичности: например, ингибирование CTLA-4 приводит к высокой дозозависимой токсичности, в то время как введение ингибиторов PD-1 или PD-L1 связано с низкой частотой клинически значимых иммуноопосредованных нежелательных реакций. Разумно предположить, что одновременное применение различных ингибиторов ИКТ повышает риск аутоиммунной токсичности [28, 31]. Хотя ингибиторы ИКТ могут поражать любой орган, в основном сообщалось, что они поражают кожу, лёгкие, печень, желудочно-кишечный тракт, щитовидную железу и суставы [28, 32, 33]. Интересно, что их появление может произойти в любое время с момента первоначального введения ингибиторов ИКТ, даже после прекращения лечения, однако наиболее часто они появляются в течение первых 5 месяцев терапии [12, 28].

Лечение осложнений, вызванных ингибиторами ИКТ, в значительной степени основано на применении иммунодепрессантов. Первая линия терапии включает использование высоких доз кортикостероидов (т.е. эквивалент 0,5 мг/кг в сутки преднизолона при лёгкой и 1–2 мг/кг в сутки при тяжёлой форме иммуноопосредованных нежелательных реакций); в случае их резистентности к введению кортикостероидов можно использовать более мощные иммунодепрессанты, например ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) [12, 27, 34]. Однако следует отметить, что такие иммуносупрессивные вмешательства повышают риск развития инфекции [34].

На сегодняшний день данные о риске инфицирования у пациентов, получавших лечение ингибиторами ИКТ, крайне ограничены [25]. Наиболее полное исследование было проведено М. Del Castillo и соавт. [35], которые обследовали 740 пациентов с меланомой на предмет частоты серьёзных инфекций как осложнений в течение первого года от начала терапии ингибиторами ИКТ. Интересно, что серьёзные инфекции имели место у 7% пациентов, большинство из которых (85%) были вызваны бактериями, при этом наиболее распространёнными типами инфекционных процессов были пневмония, внутрибрюшинные инфекции и сепсис [35]. Среди остальных зарегистрированных инфекционных агентов также были идентифицированы вирусы (ветряная оспа, цитомегаловирус и вирус Эпштейна–Барр) и условно-патогенные грибы (*Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus* spp. и *Candida* spp). Примечательно, что у большинства пациентов с серьёзными инфекциями сообщалось о воздействии кортикостероидов (преднизолон в дозе ≥ 10 мг/сут в течение ≥ 10 дней) [35]. Более того, расхождение в частоте инфицирования, связанное с различными ингибиторами ИКТ, было объяснено их различной склонностью к развитию иммуноопосредованных нежелательных явлений, которые потребовали бы иммуносупрессивной терапии [35].

Аналогичные данные были получены по результатам других исследований, которые показали, что частота серьёзных инфекций среди пациентов, получающих ингибиторы ИКТ, коррелирует с дозой и продолжительностью использования стероидов [36]. Аналогично вышеописанному исследованию было продемонстрировано, что бактериальные инфекции были основной причиной инфицирования на фоне лечения ингибиторами ИКТ, причём наиболее часто поражались мочевыводящие пути, за которыми следовали пневмония, инфекции кожи и мягких тканей [36]. Использование кортикостероидов для лечения иммуноопосредованных нежелательных реакций было в значительной степени связано с риском развития этих инфекций. Кроме того, использование других иммунодепрессантов (например, алемтузумаба, абатацепта) для лечения тяжёлых иммуноопосредованных нежелательных явлений также может увеличить риск оппортунистических инфекций и требует высокой клинической осведомлённости [37, 38].

В исследовании пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого, получавших ингибитор PD-1 ниволумаб, частота инфекций составила 19% [39], наиболее распространёнными были лёгочные инфекции, обычно вызываемые внебольничными бактериями, такими как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, золотистый стафилококк или вирусы гриппа. Интересно, что применение кортикостероидов для лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений (≥ 5 мг/сут) было зарегистрировано примерно у 50% пациентов и не было достоверно связано с развитием инфекции [39]. Кроме того, цитомегаловирусные инфекции также наблюдались у пациентов с колитом, вызванным ингибиторами ИКТ, которые получали лечение кортикостероидами и инфликсимабом [22, 29] и были рефрактерными [28, 40].

Инфекции, индуцированные применением ингибиторов иммунных контрольных точек

Применение ингибиторов ИКТ само по себе, по-видимому, не увеличивает общего риска развития инфекции [41], однако может предрасполагать к определённым инфекциям, включая туберкулёз [28]. Это было показано в экспериментальных моделях животных с дефицитом PD-1, которые были крайне восприимчивы к инфицированию микобактериями туберкулёза [28]. Повышенная смертность у этих животных была вызвана избыточной продукцией IFN- γ клетками Th1. Высказывалось предположение, что путь PD-1 оказывает протективное действие в отношении *Mycobacterium tuberculosis*. Блокада оси PD-1/PD-L1 при лечении рака может нарушить иммунный надзор, что приводит к риску возникновения туберкулёза даже у пациентов, которые не получают иммуносупрессивного лечения [42]. Следует отметить, что у пациентов, получавших лечение ингибиторами PD-1, отмечались как впервые возникшие острые формы туберкулёза, так и реактивации неактивных форм [43]. Количественная оценка риска реактивации *M. tuberculosis* при введении ингибиторов ИКТ пациентам с онкологическими заболеваниями затруднена иммуносупрессивными эффектами самих злокачественных новообразований, а также проводимой химиотерапией [43]. Кроме того, появление иммуноопосредованных нежелательных реакций в виде пневмонита во время терапии ингибиторами ИКТ оказывает иммуномодулирующее действие на лёгочные Т-клетки и может способствовать повышению восприимчивости к *M. tuberculosis* [43]. В совокупности представляется, что как

реактивация туберкулёза, так и впервые возникшая инфекция могут представлять собой прямое следствие применения ингибиторов ИКТ [42–44]. Однако существующих данных, подтверждающих эту связь, пока недостаточно, и взаимодействие между иммунной системой человека и микобактериями во время терапии ингибиторами ИКТ ещё предстоит расшифровать. Врачи должны быть осведомлены о риске первичной инфекции или реактивации туберкулёза во время терапии ингибиторами ИКТ. Рутинный скрининг на выявление туберкулёза перед назначением ингибиторов ИКТ считается подходящей стратегией [44].

Примечательно, что инфекции могут быть стимулятором иммуноопосредованных нежелательных явлений в отсутствие иммуносупрессивной терапии. Инфекции могут возникать либо случайно, либо из-за нарушения регуляции иммунного ответа, спровоцированного ингибиторами ИКТ [45]. Исследование, проведённое М. Del Castillo и соавт. [35], продемонстрировало 10 случаев *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи у пациентов, получавших ингибиторы ИКТ. Дополнительные данные из другой серии случаев, где 4 из 5 обследованных пациентов не сообщали о каком-либо воздействии антибиотиков до возникновения *C. difficile*-ассоциированной диареи, предполагают потенциальную связь *C. difficile*-ассоциированной диареи и иммуноопосредованного колита с применением ингибиторов ИКТ [46]. Однако всё ещё остаются вопросы в отношении данной взаимосвязи, поскольку пациенты с онкологическими заболеваниями априори имеют повышенный риск возникновения *C. difficile*-ассоциированных инфекций [47].

Применение ингибиторов ИКТ также было связано с гематологическими осложнениями. В литературе сообщалось о нейтропении, вызванной ингибиторами ИКТ. Нейтропения, как правило, была значительной и в 55% случаев сопровождалась развитием инфекционного процесса [48]. Иммуноопосредованная нейтропения, вызванная ингибиторами ИКТ, также может способствовать развитию инвазивной грибковой инфекции, хотя такие явления, по-видимому, редки [49].

О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ

Многие патогены способны ускользать от иммунного надзора хозяина, стимулируя ингибирующие взаимодействия между иммунными клетками посредством молекул ИКТ аналогично опухолевым клеткам [50]. Были проведены доклинические и клинические исследования с целью оценки возможного положительного терапевтического воздействия ингибиторов ИКТ на реакции иммунных клеток и клиренс патогенов в организме, острые и хронические инфекции [12, 51, 52]. Цель этих исследований состояла в том, чтобы заложить основу для разработки будущих рандомизированных контролируемых исследований, касающихся потенциального применения ингибиторов ИКТ у пациентов с инфекциями, трудно поддающимися лечению.

ВИЧ-инфекция

В результате экстремальных темпов роста смертности от вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция) эта причина вышла на первое место в классе «Инфекционные и паразитарные болезни»: в 2021 году на ВИЧ пришлось 61% случаев смерти в данном классе причин [53]. Лечение ВИЧ-инфекции представляет собой серьёзную проблему для клиницистов из-за способности вируса сохраняться в латентной фазе в CD4+ Т-клетках и восстанавливаться после

прекращения антиретровирусной терапии [54]. Широко изучалась возможная роль блокады ИКТ в активации ВИЧ-специфических Т-клеточных реакций [55–57]. Логическим обоснованием этих исследований является то, что при ВИЧ-инфекции повышенная экспрессия молекул ИКТ может привести к истощению Т-клеток и снижению их цитолитической активности [58–60].

Исследования *in vitro* показали, что сверхэкспрессия PD-1 как на CD4+, так и на CD8+ Т-клетках положительно коррелирует с вирусной нагрузкой ВИЧ в плазме крови и обратно пропорциональна специфической для ВИЧ функции CD8+ Т-клеток и количеству CD4+ Т-клеток [59]. Таким образом, блокада PD-1 может способствовать выживанию и пролиферации специфических для ВИЧ CD8+ Т-клеток, что приводит к улучшению эффекторных функций [60]. Кроме того, ингибирующие эффекты PD-1 на активацию Т-клеток могут ослаблять вирусную транскрипцию и трансляцию РНК, обеспечивая основу для латентности ВИЧ [11]. Это согласуется с данными, полученными *ex vivo*, согласно которым блокирование PD-1 в CD4+ Т-клетках у лиц с вирусной супрессией усиливало реактивацию ВИЧ [55]. Стоит также отметить, что блокада пути PD-1 оказывала положительное влияние на защиту макаков от вируса иммунодефицита обезьян (simian immunodeficiency virus, SIV) [61].

В отличие от экспрессии PD-1, CTLA-4 не активируется в ВИЧ-специфических CD8+ Т-клетках при ВИЧ-инфекции, однако его повышенная регуляция значительно усиливается в ВИЧ-специфических CD4+ Т-клетках при наличии вiremии, даже в случаях подавления вирусной нагрузки после применения антиретровирусной терапии. Эта сверхэкспрессия коррелирует с прогрессированием заболевания, и было показано, что блокада CTLA-4 *in vitro* существенно увеличивает пролиферацию ВИЧ-специфических Т-клеток [62]. Кроме того, блокада CTLA-4 у макаков, инфицированных SIV, приводила к снижению уровня вирусной РНК в лимфатических узлах и улучшению эффекторной функции SIV-специфических CD4+ и CD8+ Т-клеток [63]. Интересно, что ингибирование пути CTLA-4 в сочетании с вакциной из вирусоподобных частиц ВИЧ в экспериментальной модели с использованием мышей приводило к повышенной активации CD4+ Т-клеток, модифицированным ВИЧ-специфическим В-клеточным реакциям и выработке антител к ВИЧ с более высокой авидностью, подходящих для антителозависимой клеточной цитотоксичности [56].

Данные о других молекулах ИКТ, которые, возможно, могут быть использованы в контексте лечения активной ВИЧ-инфекции, ограничены. Экспрессия LAG-3 и TIM-3 усиливается как в CD4+, так и в CD8+ Т-клетках при ВИЧ-инфекции, что напрямую коррелирует с вирусной нагрузкой ВИЧ и прогрессированием заболевания [64]. Более того, совместная экспрессия TIGIT с PD-1 или LAG-3 в CD4+ Т-клетках была достоверно связана с более высокой частотой интегрированной ДНК ВИЧ в этих клетках [65].

Несмотря на недавние данные о том, что ингибиторы ИКТ могут быть безопасными и эффективными в качестве противоопухолевой терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией [66], эта подгруппа пациентов обычно исключается из исследований, посвящённых ингибиторам ИКТ при лечении онкологических заболеваний, даже если их вирусная нагрузка эффективно подавляется с помощью антиретровирусной терапии [67]. Вследствие этого существует недостаточно клинических данных относительно возможной роли ингибиторов ИКТ в специфической для ВИЧ функции Т-клеток, персистенции ВИЧ или других исходах. F. Wightman и соавт. [68] описали клинический случай пациента с ВИЧ-инфекцией, находящегося на антиретровирусной терапии, который получал анти-CTLA-4 с целью терапии метастатической меланомы, и у которого после первой и второй

инфузии наблюдалось увеличение связанной с клетками нерасщеплённой РНК ВИЧ. У другого ВИЧ-инфицированного пациента, получавшего антиретровирусную терапию, лечение рака лёгких с использованием анти-PD-1 привело к временному увеличению вирусной нагрузки ВИЧ в плазме крови, значительному и стойкому снижению клеточно-ассоциированной ДНК ВИЧ и умеренной активации Т-клеток [69]. Более того, у 32 пациентов с ВИЧ, страдающих онкологическим заболеванием и получавших антиретровирусную терапию, введение пембролизумаба (анти-PD-1) было связано с увеличением нерасщеплённой РНК ВИЧ через одну неделю после инфузии и более высокой частотой CD4+ Т-клеток с индуцируемым вирусом после шести циклов лечения [70]. В другом исследовании с участием 40 онкологических пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших антиретровирусную терапию и анти-PD-1 в качестве монотерапии или в комбинации с анти-CTLA-4, клеточно-ассоциированная РНК ВИЧ увеличилась после первой дозы только в субпопуляции, получавшей комбинированную терапию ингибиторами ИКТ [71]. У пациентов с ВИЧ, которые получали анти-CTLA-4 в комбинации с анти-PD-1 по поводу метастатической меланомы, были отмечены не только повышенные уровни клеточно-ассоциированной нерасщеплённой РНК ВИЧ, но и более высокая частота ВИЧ-специфичных CD8+ Т-клеток, продуцирующих IFN- γ , TNF- α и CD107a [72]. Что касается исследований с участием пациентов с ВИЧ-инфекцией без злокачественных новообразований, введение анти-CTLA-4 пациентам с вирусемией вызывало увеличение содержания РНК ВИЧ в плазме крови [73]. Другие исследования, посвящённые применению ингибиторов ИКТ у пациентов с ВИЧ без рака, были поспешно прерваны из-за возможных иммуноопосредованных нежелательных реакций [74, 75]. Однако в одном исследовании после первой дозы анти-PD-L1 у 2 пациентов отмечалось увеличение среднего процента специфичных к ВИЧ-1 CD8+ Т-клеток, экспрессирующих IFN- γ [74]. Вышеупомянутые клинические данные наводят на мысль о возможном положительном влиянии ингибиторов ИКТ преимущественно на обращение вспять латентного периода ВИЧ и, во вторую очередь, на усиление специфических для ВИЧ Т-клеточных реакций.

Ингибиторы ИКТ потенциально могут стимулировать инфицированные CD4+ Т-клетки к высвобождению ВИЧ, а ВИЧ-специфичные CD8+ Т-клетки — к уничтожению инфицированных клеток посредством литических и нелитических процессов, что указывает на дополнительную терапевтическую ценность при совместном использовании с антиретровирусной терапией. На исход влияет множество параметров, таких как исходное количество CD4 и вирусная нагрузка, а также сопутствующая антиретровирусная терапия, другие сопутствующие заболевания, одновременное применение иммуносупрессивных препаратов, время начала приёма и комбинация различных ингибиторов ИКТ. Следовательно, блокада ИКТ может быть эффективной только у небольшой группы пациентов, что согласуется с результатами систематического обзора, посвящённого эффективности ингибиторов ИКТ у людей с ВИЧ-инфекцией, в котором сообщалось о временном повышении вирусной нагрузки в плазме крови с последующим увеличением количества ВИЧ-специфичных CD8+ Т-клеток и снижением клеточно-ассоциированной ДНК ВИЧ на фоне терапии ингибиторами ИКТ, только у 1 пациента из 176 участников [76]. Требуется проведение масштабных когортных исследований, посвящённых расширению понимания иммунопатологии ВИЧ-инфекции на фоне введения ингибиторов ИКТ.

Вирус Джона Каннингема

Вирус Джона Каннингема (John Cunningham virus, JCV) обычно остаётся в латентной фазе в клетках иммунокомпетентных людей [77], однако в случае нарушений клеточного иммунитета вирусные геномные перестройки могут стимулировать JCV к развитию потенциально смертельной инфекции центральной нервной системы, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии [78]. Восстановление иммунитета остаётся краеугольным камнем лечения прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии [78]. Уже более 10 лет ясно, что экспрессия PD-1 повышается как на CD4+, так и на CD8+ Т-клетках у пациентов с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией, и что блокада PD-1 усиливает специфичные для JCV Т-клеточные ответы у подгруппы этих пациентов [79]. PD-1 сверхэкспрессируется на лимфоцитах крови и в спинномозговой жидкости [80]. Эти наблюдения привели к росту научного интереса к использованию ингибиторов ИКТ, а именно анти-PD-1, для улучшения вирусного клиренса при прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. В небольшом исследовании с участием 8 пациентов с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией, получавших пембролизумаб, у 5 из них после лечения была снижена вирусная нагрузка JCV, а также отмечалось клиническое и рентгенологическое улучшение [80]. Пембролизумаб как терапевтическая стратегия при прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии также был описан во многих клинических случаях с обнадеживающими результатами в одних [81] и неблагоприятными — в других [82]. Эти противоречивые исходы могут быть связаны с несколькими факторами, такими как время постановки диагноза, лежащий в основе иммунодефицит, исходная вирусная нагрузка JCV, тяжесть неврологического дефицита до начала терапии, доза пембролизумаба и время начала лечения. Таким образом, необходимы более тщательно спланированные исследования для выяснения роли блокады PD-1 при прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии.

Вирус гепатита В

Вирус гепатита В (ВГВ) проникает в гепатоциты и высвобождает свою ДНК, которая преобразуется в более стабильную форму и интегрируется в геном хозяина в ядре, образуя резервуар для репликации вируса и вызывая хроническую инфекцию. Хроническая ВГВ-инфекция остаётся серьёзной проблемой здравоохранения во всём мире с высоким риском прогрессирования до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [83]. Экспрессия PD-1 повышается на периферических и внутрипечёночных CD8+ Т-клетках во время острой ВГВ-инфекции [83, 84]. При хронической инфекции ВГВ-специфичные CD8+ Т-клетки экспрессируют высокие уровни PD-1, CTLA-4 и TIM-3 [85, 86], тогда как в CD4+ Т-клетках сверхэкспрессируется только путь PD-1 [87]. Повышенная экспрессия CTLA-4 была связана с апоптозом цитотоксических лимфоцитов [87]. Ингибирование молекул ИКТ *ex vivo* усиливает специфичные для ВГВ Т-клеточные ответы [85–87]. Что касается блокады пути PD-1 *in vivo*, исследование на животных, инфицированных вирусом гепатита сурка, показало, что анти-PD-L1 в сочетании с энтекавиром и терапевтической ДНК-вакцинацией приводило к активизации функции Т-клеток и стойкому подавлению репликации вируса гепатита сурка [88].

В клиническом исследовании, посвящённом применению ниволумаба у взрослых, инфицированных ВГВ или вирусом гепатита С (ВГС), с прогрессирующей

гепатоцеллюлярной карциномой, был продемонстрирован приемлемый профиль безопасности этого ингибитора ИКТ с сопоставимыми результатами в отношении нежелательных побочных явлений [89]. Кроме того, у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией лечение ниволумабом с терапевтической вакцинацией против ВГВ или без неё коррелировало со снижением титров поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) у большинства пациентов и сероконверсией у одного пациента, у которого также наблюдались максимальные Т-клеточные ответы [90]. В другом исследовании с участием HBsAg-положительных пациентов, проходивших терапию ингибиторами ИКТ, было обследовано 24 пациента, и только у одного была реактивация ВГВ, тогда как у 15 пациентов было показано снижение количества HBsAg по сравнению с исходным уровнем через 48 недель от начала лечения [91].

Необходимы дополнительные клинические исследования, чтобы подтвердить потенциальную роль ингибиторов ИКТ в клиренсе вируса при хронической ВГВ-инфекции и возможный риск тяжёлого воспаления печени или даже молниеносного гепатита в результате изменений иммунопатологии под действием этих препаратов.

Вирус гепатита С

Экспрессия PD-1 значительно повышается на циркулирующих, и особенно на внутрипечёночных, специфичных к ВГС CD8⁺ и CD4⁺ Т-клетках во время острой и хронической ВГС-инфекции, что приводит к истощению Т-клеток [83]. Эта ситуация обратима, поскольку блокада пути PD-1 *in vitro* восстанавливает пролиферацию и функцию ВГС-специфичных Т-клеток [83, 92]. Эти данные привели к повышенному интересу к изучению возможных вирусологических эффектов ингибиторов ИКТ у пациентов с раком и ВГС-инфекцией. Примечательно, что показатели побочных эффектов у пациентов с нелеченной или разрешившейся ВГС-инфекцией, получавших лечение ингибиторами ИКТ при онкологических заболеваниях, сопоставимы с показателями, наблюдаемыми у пациентов без ВГС-инфекции [93].

В клиническом исследовании с участием 20 пациентов с хронической ВГС-инфекцией, которые получали анти-CTLA-4 с целью терапии гепатоцеллюлярной карциномы, сообщалось о контролируемом профиле безопасности, существенном снижении вирусной нагрузки и усилении специфического иммунного ответа против ВГС [94]. В другом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании в когорте из 45 пациентов с хронической ВГС-инфекцией, получавших моноклональное антитело к PD-1, снижение уровня РНК ВГС наблюдалось в 11,1% случаев [52]. Дальнейшие исследования предоставят больше информации о роли ингибиторов ИКТ отдельно или в комбинации с противовирусной терапией в лечении пациентов, инфицированных ВГС.

Другие инфекции

На сегодняшний день имеется недостаточно данных о возможном положительном воздействии ингибиторов ИКТ на другие вирусные, бактериальные, грибковые или паразитарные инфекции. Современные данные, в большей степени основанные на доклинических моделях, свидетельствуют о том, что блокада ИКТ потенциально может оказывать благотворное влияние на клиренс патогенов и восстановление иммунной функции при нескольких инфекционных заболеваниях, таких как вирус простого герпеса 1 [95], цитомегаловирус [96], вирус гриппа А [97], малярия [98] и гистоплазмоз [99]. Что касается клинических данных, то в 2017 году был зарегистрирован случай пациента с обширным мукормикозом брюшной

полости, который прошёл терапию ниволумабом в комбинации с IFN- γ с благоприятным клиническим исходом [100]. Проведение будущих клинических исследований даст возможность оценить эффекты ингибиторов ИКТ в терапии людей.

Сепсис

Определение сепсиса со временем изменилось, и теперь сепсис определяется как опасная для жизни органная недостаточность, вызванная неадекватной реакцией организма на инфекцию различной природы [101]. Смягчение индуцированной сепсисом иммуносупрессии с помощью ингибиторов ИКТ может быть дополнительной терапевтической стратегией, ведущей к снижению заболеваемости и смертности [102]. В крови, полученной от пациентов с сепсисом, наблюдалась сверхэкспрессия PD-1 в CD8⁺ Т-клетках и одновременное снижение продукции IFN- γ и IL-2, а также повышенная экспрессия PD-L1 в моноцитах. Блокада пути PD-1/PD-L1 *in vitro* приводила к снижению апоптоза этих клеток и восстановлению функции иммунных клеток во время сепсиса [103]. Более того, в мышинной модели экспрессия CTLA-4 на CD4⁺, CD8⁺ и регуляторных Т-клетках повышалась во время сепсиса. Лечение анти-CTLA-4 снижало индуцированный сепсисом апоптоз лимфоцитов, в то время как оно оказывало лишь незначительное влияние на выработку цитокинов. Более низкие дозы были связаны со значительным улучшением выживаемости, хотя более высокие дозы коррелировали с ухудшением исхода, указывая на то, что выживание мышей с сепсисом было результатом тонкого баланса между про- и противовоспалительными иммунными реакциями [104]. В метаанализе доклинических исследований, посвящённых терапии ингибиторами ИКТ у мышей с сепсисом, сообщалось о возможной пользе, поскольку данное лечение в целом увеличивало шансы на выживание. Однако эти результаты следует рассматривать как обнадеживающие с осторожностью, поскольку доклинические модели имеют ряд ограничений [105].

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании 1-й фазы терапии анти-PD-L1 у пациентов с сепсисом введение ингибиторов ИКТ переносилось хорошо, не было признаков цитокинового шторма, а при максимальных дозах отмечалась связь с увеличением изоформа DR моноцитарного человеческого лейкоцитарного антигена, что свидетельствует о состоянии усиленного иммунного надзора [106]. В многоцентровом открытом исследовании, включающем японских пациентов с сепсисом, получавших ниволумаб, сообщалось о приемлемой переносимости препарата и связи продолжительности лечения с увеличением абсолютного количества лимфоцитов и уровня экспрессии изоформа DR моноцитарного человеческого лейкоцитарного антигена [107]. Однако в другом исследовании пациентов с онкологическими заболеваниями, поступивших в отделение интенсивной терапии, предшествующая терапия ингибиторами ИКТ, по-видимому, не привела к значительному снижению смертности, вызванной септическим шоком [108]. Индивидуальный подход в отношении времени введения ингибиторов ИКТ, тяжести сепсиса, сопутствующей органной недостаточности, типа бактериальной или грибковой инфекции и одновременного применения противомикробных препаратов, а также более масштабные клинические испытания, изучающие эти факторы, могут дать ответы на вопрос о том, могут ли ингибиторы ИКТ представлять собой дополнительную терапевтическую перспективу к традиционным стратегиям лечения сепсиса.

Таким образом, доклинические и клинические данные свидетельствуют о

существовании терапевтического потенциала ингибиторов ИКТ в отношении некоторых инфекционных заболеваний, особенно в случае персистирующих вирусных инфекций, оппортунистических инфекций, таких как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, и сепсиса. Проблема заключается в том, что только подгруппа пациентов, страдающих этими инфекциями, вероятно, получит пользу от такого лечения, при этом необходим индивидуальный подход. Требуются дальнейшие клинические исследования для изучения роли ингибиторов ИКТ в лечении инфекций в сочетании с другими параметрами, такими как время начала лечения, дозировка, сопутствующая антимикробная терапия, микробиом хозяина, побочные эффекты, связанные с ингибиторами ИКТ, и другие сопутствующие заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя ингибиторы ИКТ продемонстрировали способность значительно продлевать продолжительность жизни пациентов с запущенными онкологическими заболеваниями, они часто приводят к нежелательным явлениям, что требует лечения иммуносупрессивными препаратами, включая кортикостероиды, анти-TNF и другие биологические агенты. Как и при их использовании в других медицинских целях, эти препараты представляют повышенный риск развития инфекционных процессов. Таким образом, осуществление тщательного мониторинга и антимикробной профилактики, когда это необходимо, потенциально может улучшить результаты.

Помимо инфекций, возникающих на фоне иммуносупрессии, имеются некоторые доказательства того, что применение ингибиторов ИКТ непосредственно повышает восприимчивость к специфическим инфекциям, таким как туберкулёз, у некоторых пациентов. Бдительный эпиднадзор за инфекциями у лиц, проходящих лечение ингибиторами ИКТ, и всесторонняя отчётность о таких случаях будут иметь решающее значение для выявления клинических обстоятельств, при которых данные препараты могут оказывать негативное воздействие на пациентов. Однако общее воздействие ингибиторов ИКТ на инфекции у людей остаётся недостаточно изученным. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять основные механизмы иммунологического воздействия ингибиторов ИКТ на различные типы инфекций, которые в некоторых случаях могут быть полезными.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива. Обзор выполнен в рамках научного межвузовского взаимодействия по научному кружку кафедры патологической физиологии Башкирского государственного медицинского университета.

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

Вклад авторов. *Д.А. Мустафина* — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; *А.Н. Багаутдинова* — научная редакция рукописи, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; *М.М. Зинатуллина* — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; *Н.А. Горбунов* — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; *Э.Т. Зайнетдинова* — поиск и анализ литературы, написание текста статьи; *Д.И. Бухарметова*, *А.Г. Пирмагомедова*, *А.Е. Чернышова*, *М.П. Марханос*,

К.С. Чавро, Ф. Мирзоджонова — сбор и анализ данных, редактирование рукописи; *Д.Ю. Леонов* — сбор и анализ данных, участие в написании рукописи; *А.Г. Абгарян, А.С. Арустамян* — сбор и анализ данных, написание текста рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study had no sponsorship. The review was carried out within the framework of scientific interuniversity cooperation according to the scientific circle of the Department of Pathological Physiology of the Bashkir State Medical University.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. *D.A. Mustafina* — concept and design of the study, editing of the article; *A.N. Bagautdinova* — scientific revision of the manuscript, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; *M.M. Zinatullina* — collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; *N.A. Gorbunov* — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; *E.T. Zainetdinova* — search and analysis of literature, writing the text of the article; *D.I. Bukharmetova, A.G. Pirmagomedova, A.E. Chernyshova, M.P. Markanos, K.S. Chavro, F. Mirzohonova* — data collection and analysis, editing the manuscript; *D.Yu. Leonov* — data collection and analysis, participation in writing the manuscript; *A.G. Abgaryan, A.S. Arustamyan* — data collection and analysis, writing the text of the manuscript. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями (однолетняя и пятилетняя) по всем локализациям опухолей. Влияние пандемии коронавируса (популяционное исследование) // *Злокачественные опухоли*. 2023. Т. 13, № 3s1. С. 85-96. [Merabishvili VM. The state of oncological care in Russia: Epidemiology and survival of patients with malignant neoplasms (one-year and five-year) in all tumor localities. The impact of the coronavirus pandemic (population-based study). *Malignant tumors*. 2023;13(3s1):85-96. (In Russ).] EDN: EEHZOA doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-85-96
2. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году // *Сибирский онкологический журнал*. 2023. Т. 22, № 5. С. 5-13. [Shakhzadova AO, Starinsky VV, Lisichnikova IV. Cancer care to the population of Russia in 2022. *Siberian journal of oncology*. 2023;22(5):5-13. (In Russ).] EDN: PESHHL doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13
3. IARC. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer observatory: Cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. Режим доступа: <https://gco.iarc.who.int/today>. Дата обращения: 15.01.2024.
4. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*. 1995;13(3):688-696. doi: 10.1200/JCO.1995.13.3.688

5. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: Analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*. 1999;17(7):2105-2105. doi: 10.1200/JCO.1999.17.7.2105
6. Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Вельц Н.Ю., и др. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств // *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020. Т. 8, № 1. С. 9-22. [Shubnikova EV, Bukatina TM, Velts NYu, et al. Immune response checkpoint inhibitors: New risks of a new class of antitumor agents. *Safety and risk of pharmacotherapy*. 2020;8(1):9-22. (In Russ).] EDN: EEVXRX doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22
7. Smyth MJ, Teng MW. 2018 Nobel Prize in physiology or medicine. *Clin Transl Immunology*. 2018;7(10):e1041. doi: 10.1002/cti2.1041
8. Янус Г.А., Иевлева А.Г., Суспицын Е.Н., и др. Предиктивные маркеры ответа на блокаторы контрольных точек иммунного ответа // *Сибирский онкологический журнал*. 2020. Т. 19, № 4. С. 123-131. [Janus GA, Ievleva AG, Suspitsyn EN, et al. Predictive response markers for immune response blocks. *Siberian journal of oncology*. 2020;19(4):123-131. (In Russ).] EDN: EXTOPK doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-123-131
9. Федянин М.Ю., Снеговой А.В., Бредер В.В., и др. Токсичность, ассоциированная с ингибиторами иммунных контрольных точек: анализ иммуноопосредованных нежелательных явлений при применении биоаналога пембролизумаба (Пемброриа) // *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023. Т. 11, № 2. С. 215-230. [Fedyanin MYu, Snegovoy AV, Breder VV, et al. Toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: Analysis of immune-related adverse events with a pembrolizumab biosimilar (Pembroria). *Safety and risk of pharmacotherapy*. 2023;11(2):215-230. (In Russ).] EDN: YOINBP doi: 10.30895/2312-7821-2023-11-2-360
10. Логинова Е.Н., Лялюкова Е.А., Надей Е.В., Семенова Е.В. Основы иммуноонкологии и иммунотерапии в онкологии // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022. № 9. С. 129-139. [Loginova EN, Lyalyukova EA, Nadey EV, Semenova EV. Basics of immunooncology and immunotherapy in oncology. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2022;(9):129-139. (In Russ).] EDN: ZDJEGU doi: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-129-139
11. Wykes MN, Lewin SR. Immune checkpoint blockade in infectious diseases. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(2):91-104. doi: 10.1038/nri.2017.112
12. Abers MS, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Checkpoint inhibition and infectious diseases: A good thing? *Trends Mol Med*. 2019;25(12):1080-1093. doi: 10.1016/j.molmed.2019.08.004
13. Белова М.В. Фармакотерапия онкозаболеваний: поиск новых препаратов и подходов // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023. Т. 12, № 2. С. 212-221. [Belova MV. Pharmacotherapy of oncological diseases: Search for new drugs and approaches. *Drug development & registration*. 2023;12(2):212-221. (In Russ).]
14. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: Epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(9):563-580. doi: 10.1038/s41571-019-0218-0
15. Левчук К.А., Голдаева А.А., Столярова Е.А. и др. Классические и активирующие химерные антигенные рецепторы PD-1 как элемент мультитаргетного подхода в лечении гематологических и солидных новообразований // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2023. Т. 16, № 3. С. 268-279. [Levchuk KA, Goldaeva AA, Stolyarova EA, et al. Classic and activating chimeric antigen receptors pd-1 as an element of multi-target approach to the treatment of hematological and solid neoplasms. *Clinical Oncohematology. Basic research*

and clinical practice. 2023;16(3):268-279. (In Russ).] EDN: JTEISP doi: 10.21320/2500-2139-2023-16-3-268-279

16. Зиби́ров Р.Ф., Мозеров С.А. Характеристика клеточного микроокружения опухоли // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2018;7(2):67-72. [Zibirov RF, Mozerov SA. Characterization of the tumor cell microenvironment. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena.* 2018;7(2):67-72. (In Russ).] EDN: XNRZSH doi: 10.17116/onkolog20187267-72

17. Олейник Е.К., Шибаетов М.И., Игнатиев К.С., и др. Микроокружение опухоли: формирование иммунного профиля // *Медицинская иммунология.* 2020. Т. 22, № 2. С. 207-220. [Oleinik EK, Shibaev MI, Ignatiev KS, et al. Tumor microenvironment: The formation of the immune profile. *Medical Immunology.* 2020;22(2):207-220. (In Russ).] EDN: QEZBBN doi: 10.15789/1563-0625-TMT-1909.

18. Heinzerling L, de Toni EN, Schett G, et al. Checkpoint inhibitors. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(8):119-126. doi: 10.3238/arztebl.2019.0119

19. Саевец В.В., Шаманова А.Ю., Ростовцев Д.М. Противоопухолевое воздействие на контрольные иммунные точки (PD-1/PD-L1) при злокачественных новообразованиях // *Уральский медицинский журнал.* 2021. Т. 20, № 4. С. 78-84. [Saevets VV, Shamanova AYU, Rostovtsev DM. Antitumor effect on immune control points (PD-1/PD-L1) in malignant neoplasms. *Ural Med J.* 2021;20(4):78-84. (In Russ).] EDN: QVCRVI

20. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, et al. Review of indications of FDA-approved immune checkpoint inhibitors per NCCN guidelines with the level of evidence. *Cancers (Basel).* 2020;12(3):738. doi: 10.3390/cancers12030738

21. Харкевич Г.Ю., Демидов Л.В. Эффективность ниволумаба в лечении метастатической меланомы // *Злокачественные опухоли.* 2017. Т. 7, № 3. С. 62-70. [Harkevich GYu, Demidov LV. Efficacy of nivolumab in advanced melanoma. *Malignant tumors.* 2017;7(3):62-70. (In Russ).] EDN: ZXJONB doi: 10.18027/2224-5057-2017-3-62-69

22. Cameron F, Whiteside G, Perry C. Ipilimumab: first global approval. *Drugs.* 2011;71(8):1093-1104. doi: 10.2165/11594010-000000000-00000

23. Food Drug Administration Center for Drug Evaluation Research: FDA approves opduvalag for unresectable or metastatic melanoma. FDA, 2022. Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-opduvalag-unresectable-or-metastatic-melanoma>. Дата обращения: 15.12.2022.

24. Food Drug Administration Center for Drug Evaluation Research: FDA approves tremelimumab in combination with durvalumab for unresectable hepatocellular carcinoma. Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tremelimumab-combination-durvalumab-unresectable-hepatocellular-carcinoma>. Дата обращения: 15.12.2022.

25. Hartigan CR, Tong KP, Liu D, et al. TIGIT agonism alleviates costimulation blockade-resistant rejection in a regulatory T cell-dependent manner. *Am J Transplant.* 2023;23(2):180-189. doi: 10.1016/j.ajt.2022.12.011

26. Грибкова И.В. Ингибиторы иммунных контрольных точек при опухолевых заболеваниях системы крови у детей // *Онкогематология.* 2023. Т. 18, № 2. С. 25-34. [Gribkova IV. Immune checkpoint inhibitors in pediatric hematologic malignancies. *Oncohematology.* 2023;18(2):25-34. (In Russ).] EDN: QBBNTG doi: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-25-34

27. Chu X, Tian W, Wang Z, et al. Co-inhibition of TIGIT and PD-1/PD-L1 in cancer immunotherapy: Mechanisms and clinical trials. *Mol Cancer.* 2023;22(1):93. doi: 10.1186/s12943-023-01800-3

28. Abers MS, Lionakis MS. Infectious complications of immune checkpoint inhibitors. *Infect Dis Clin North Am.* 2020;34(2):235-243. doi: 10.1016/j.idc.2020.02.004
29. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: Long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(4):254-267. doi: 10.1038/s41571-022-00600-w
30. 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. № 4. С. 68-76. [Reutova EV, Laktionov KP, Breder VV, et al. Immune-mediated adverse events associated with immune checkpoint inhibitors therapy. *Malignant tumours.* 2016;(4):68-76. (In Russ).] EDN: ZCDWKN doi: 10.18027/2224-5057-2016-4-68-76
31. Мещерина Н.С., Степченко М.А., Леонтьева Т.С., и др. Подходы к ранней диагностике и профилактике кардиоваскулярной токсичности, индуцированной таргетными препаратами и ингибиторами контрольных точек иммунитета, в онкогематологии (обзор литературы) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023. Т. 22, № 1. С. 81-93. [Meshcherina NS, Stepchenko MA, Leontyeva TS, et al. Approaches to early diagnosis and prevention of cardiovascular toxicity induced by targeted drugs and immune checkpoint inhibitors in oncohematology: A literature review. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2023;22(1):81-93. (In Russ).] EDN: NFLIGQ doi: 10.15829/1728-8800-2023-3337
32. Поддубская Е.В., Секачева М.И., Гурьянова А.А. Эндокринологические осложнения ингибиторов контрольных точек иммунитета: результаты одноцентрового исследования // *Сеченовский вестник.* 2019. Т. 10, № 4. С. 4-11. [Poddubskaya EV, Sekacheva MI, Guryanova AA. Endocrine adverse events of immune checkpoint inhibitors: Results of a single-center study. *Sechenov Med J.* 2019;10(4):4-11. (In Russ).] EDN: OZGCEU doi: 10.26442/22187332.2019.4.4-11
33. Владимирова Л.Ю., Теплякова М.А., Попова И.Л., и др. Современные аспекты иммунотерапии ингибиторами контрольных точек при меланоме // *Медицинский алфавит.* 2022. № 26. С. 35-40. [Vladimirova LYu, Teplyakova MA, Popova IL, et al. Modern aspects of immunotherapy with checkpoint inhibitors in melanoma. *Medical alphabet.* 2022;(26):35-40. (In Russ).] EDN: YDIYRH doi: 10.33667/2078-5631-2022-26-35-40
34. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. National comprehensive cancer network. management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1714-1768. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385
35. Del Castillo M, Romero FA, Argüello E, et al. The spectrum of serious infections among patients receiving immune checkpoint blockade for the treatment of melanoma. *Clin Infect Dis.* 2016;63(11):1490-1493. doi: 10.1093/cid/ciw539
36. Ross JA, Komoda K, Pal S, et al. Infectious complications of immune checkpoint inhibitors in solid organ malignancies. *Cancer Med.* 2022;11(1):21-27. doi: 10.1002/cam4.4393
37. Esfahani K, Buhlaiga N, Thébault P, et al. Alemtuzumab for immune-related myocarditis due to PD-1 therapy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2375-2376. doi: 10.1056/NEJMc1903064
38. Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, et al. Abatacept for severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2377-2379. doi: 10.1056/NEJMc1901677
39. Fujita K, Kim YH, Kanai O, et al. Emerging concerns of infectious diseases in lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *Respir Med.*

2019;(146):66-70. doi: 10.1016/j.rmed.2018.11.021

40. Franklin C, Rooms I, Fiedler M, et al. Cytomegalovirus reactivation in patients with refractory checkpoint inhibitor-induced colitis. *Eur J Cancer*. 2017;(86):248-256. doi: 10.1016/j.ejca.2017.09.019

41. Fernández-Ruiz M, Meije Y, Manuel O, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: An infectious diseases perspective (Introduction). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(2):2-9. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.029

42. Anastasopoulou A, Ziogas DC, Samarkos M, et al. Reactivation of tuberculosis in cancer patients following administration of immune checkpoint inhibitors: Current evidence and clinical practice recommendations. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):239. doi: 10.1186/s40425-019-0717-7

43. Langan EA, Graetz V, Allerheiligen J, et al. Immune checkpoint inhibitors and tuberculosis: An old disease in a new context. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):e55-e65. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30674-6

44. Davis JS, Ferreira D, Paige E, et al. Infectious complications of biological and small molecule targeted immunomodulatory therapies. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(3):e00035-19. doi: 10.1128/CMR.00035-19

45. Gudiol C, Hicklen RS, Okhyusen PC, et al. Infections simulating immune checkpoint inhibitor toxicities: Uncommon and deceptive. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(11):ofac570. doi: 10.1093/ofid/ofac570

46. Babacan NA, Tanvetyanon T. Superimposed clostridium difficile infection during checkpoint inhibitor immunotherapy-induced colitis. *J Immunother*. 2019;42(9):350-353. doi: 10.1097/CJI.0000000000000270

47. Николаева И.В., Шестакова И.В., Муртазина Г.Х. Современные стратегии диагностики и лечения Clostridium difficile-инфекции (обзор литературы) // *Acta Biomedica Scientifica*. 2018. Т. 3, № 1. С. 34-42. [Nikolaeva IV, Shestakova IV, Murtazina GK. Current strategies for diagnosis and treatment of Clostridium difficile-infection (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(1):34-42. (In Russ.)] EDN: YSMBUA doi: 10.29413/ABS.2018-3.1.5

48. Michot JM, Lazarovici J, Tieu A, et al. Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage? *Eur J Cancer*. 2019;(122):72-90. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.014

49. Tokumo K, Masuda T, Miyama T, et al. Nivolumab-induced severe pancytopenia in a patient with lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2018;(119):21-24. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.02.018

50. Dyck L, Mills KH. Immune checkpoints and their inhibition in cancer and infectious diseases. *Eur J Immunol*. 2017;47(5):765-779. doi: 10.1002/eji.201646875

51. Schurich A, Khanna P, Lopes AR, et al. Role of the coinhibitory receptor cytotoxic T lymphocyte antigen-4 on apoptosis-prone CD8 T cells in persistent hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2011;53(5):1494-1503. doi: 10.1002/hep.24249

52. Gardiner D, Lalezari J, Lawitz E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled assessment of BMS-936558, a fully human monoclonal antibody to programmed death-1 (PD-1), in patients with chronic hepatitis C virus infection. *PLoS One*. 2013;8(5):e63818. doi: 10.1371/journal.pone.0063818

53. Савина А.А., Лукманов А.С., Землянова Е.В. Тенденции смертности от ВИЧ-инфекции в регионах Российской Федерации // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 2. С. 81-89. [Savina AA, Lukmanov AS, Zemlyanova EV. HIV-mortality trends in the regions of Russian Federation. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023;15(2):81-89. (In Russ.)] EDN: NATKIB doi: 10.22328/2077-9828-2023-

15-2-81-89

54. Сайдакова Е.В. Современное понимание проблемы иммунологического неответа на терапию ВИЧ-инфекции // *Вестник Пермского федерального исследовательского центра*. 2023. № 1. С. 25-31. [Saidakova EV. Modern understanding of the problem of immunological non-response to HIV infection therapy. *Perm federal research center journal*. 2023;(1):25-31. (In Russ).] EDN: FGVIHA doi: 10.7242/2658-705X/2023.1.3
55. Fromentin R, Da Fonseca S, Costiniuk CT, et al. PD-1 blockade potentiates HIV latency reversal ex vivo in CD4⁺ T cells from ART-suppressed individuals. *Nat Commun*. 2019;10(1):814. doi: 10.1038/s41467-019-08798-7
56. Lewis PE, Poteet EC, Liu D, et al. CTLA-4 blockade, during HIV virus-like particles immunization, alters HIV-specific B-cell responses. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2):284. doi: 10.3390/vaccines8020284
57. Gubser C, Chiu C, Lewin SR, Rasmussen TA. Immune checkpoint blockade in HIV. *EBioMedicine*. 2022;(76):103840. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103840
58. Rausch JW, Parvez S, Pathak S, et al. HIV expression in infected T cell clones. *Viruses*. 2024;16(1):108. doi: 10.3390/v16010108
59. Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, et al. PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression. *Nature*. 2006;443(7109):350-354. doi: 10.1038/nature05115
60. Trautmann L, Janbazian L, Chomont N, et al. Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8⁺ T cells leads to reversible immune dysfunction. *Nat Med*. 2006;12(10):1198-1202. doi: 10.1038/nm1482
61. Pan E, Feng F, Li P, et al. Immune protection of SIV challenge by PD-1 blockade during vaccination in rhesus monkeys. *Front Immunol*. 2018;(9):2415. doi: 10.3389/fimmu.2018.02415
62. Kaufmann DE, Kavanagh DG, Pereyra F, et al. Upregulation of CTLA-4 by HIV-specific CD4⁺ T cells correlates with disease progression and defines a reversible immune dysfunction. *Nat Immunol*. 2007;8(11):1246-1254. doi: 10.1038/ni1515
63. Hryniewicz A, Boasso A, Edghill-Smith Y, et al. CTLA-4 blockade decreases TGF-beta, IDO, and viral RNA expression in tissues of SIVmac251-infected macaques. *Blood*. 2006;108(12):3834-3842. doi: 10.1182/blood-2006-04-010637
64. Tian X, Zhang A, Qiu C, et al. The upregulation of LAG-3 on T cells defines a subpopulation with functional exhaustion and correlates with disease progression in HIV-infected subjects. *J Immunol*. 2015;194(8):3873-3882. doi: 10.4049/jimmunol.1402176
65. Fromentin R, Bakeman W, Lawani MB, et al. CD4⁺ T cells expressing PD-1, TIGIT and LAG-3 contribute to HIV persistence during ART. *PLoS Pathog*. 2016;12(7):e1005761. doi: 10.1371/journal.ppat.1005761
66. Дегтярёва Е.А., Проценко С.А., Имянитов Е.Н. Лечение солидных опухолей ингибиторами контрольных точек на фоне сопутствующей ВИЧ-инфекции: стоит ли рисковать? // *Сибирский онкологический журнал*. 2023. Т. 22, № 1. С. 141-150. [Degtiareva EA, Protsenko SA, Imyanitov EN. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of solid tumors in HIV-infected patients: Is it worth the risk? *Siberian J Oncol*. 2023;22(1):141-150. (In Russ).] EDN: NDIXBM doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-141-150
67. Vora KB, Ricciuti B, Awad MM. Exclusion of patients living with HIV from cancer immune checkpoint inhibitor trials. *Sci Rep*. 2021;11(1):6637. doi: 10.1038/s41598-021-86081-w
68. Wightman F, Solomon A, Kumar SS, et al. Effect of ipilimumab on the HIV reservoir in an HIV-infected individual with metastatic melanoma. *AIDS*. 2015;29(4):504-

506. doi: 10.1097/QAD.0000000000000562

69. Guihot A, Marcelin AG, Massiani MA, et al. Drastic decrease of the HIV reservoir in a patient treated with nivolumab for lung cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(2):517-518. doi: 10.1093/annonc/mdx696

70. Uldrick TS, Adams SV, Fromentin R, et al. Pembrolizumab induces HIV latency reversal in people living with HIV and cancer on antiretroviral therapy. *Sci Transl Med*. 2022;14(629):eabl3836. doi: 10.1126/scitranslmed.abl3836

71. Rasmussen TA, Rajdev L, Rhodes A, et al. Impact of anti-PD-1 and anti-CTLA-4 on the Human Immunodeficiency Virus (HIV) reservoir in people living with HIV with cancer on antiretroviral therapy: The AIDS malignancy consortium 095 study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):1973-1981. doi: 10.1093/cid/ciaa1530

72. Lau JS, McMahon JH, Gubser C, et al. The impact of immune checkpoint therapy on the latent reservoir in HIV-infected individuals with cancer on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2021;35(10):1631-1636. doi: 10.1097/QAD.0000000000002919

73. Colston E, Grasela D, Gardiner D, et al. An open-label, multiple ascending dose study of the anti-CTLA-4 antibody ipilimumab in viremic HIV patients. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198158. doi: 10.1371/journal.pone.0198158

74. Gay CL, Bosch RJ, Ritz J, et al. AIDS clinical trials 5326 study team. Clinical trial of the anti-PD-L1 antibody BMS-936559 in HIV-1 infected participants on suppressive antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2017;215(11):1725-1733. doi: 10.1093/infdis/jix191

75. Gay CL, Bosch RJ, McKhann A, et al. Suspected immune-related adverse events with an anti-PD-1 inhibitor in otherwise healthy people with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2021;87(5):234-236. doi: 10.1097/QAI.0000000000002716

76. Abbar B, Baron M, Katlama C, et al. Immune checkpoint inhibitors in people living with HIV: What about anti-HIV effects? *AIDS*. 2020;34(2):167-175. doi: 10.1097/QAD.0000000000002397

77. Тюменцева М.А., Тюменцев А.И., Захарова М.Н., и др. Анализ последовательностей некодирующей контрольной области ДНК изолятов вируса Джона Каннингема у пациентов с рассеянным склерозом, получавших натализумаб // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2023. Т. 100, № 1. С. 7-25. [Tyumentseva MA, Tyumentsev AI, Zakharova MN, et al. Sequence analysis of the non-coding control region of John Cunningham virus isolates from patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *J Microbiol Epidemiol Immunobiol = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. 2023;100(1):7-25. (In Russ).] EDN: GLEXZO doi: 10.36233/0372-9311-341

78. Худойбердиева Д.И., Рахмиддинов Ш., Турсунов М. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) // *Научный импульс*. 2023. Т. 2, № 16. С. 1110-1114. [Khudoiberdieva DI, Rakhmiddinov Sh, Tursunov M. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). *Scientific Impulse*. 2023;2(16):1110–1114. (In Russ.)]

79. Tan CS, Bord E, Broge TA Jr, et al. Increased program cell death-1 expression on T lymphocytes of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60(3):244-248. doi: 10.1097/QAI.0b013e31825a313c

80. Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, et al. Pembrolizumab treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2019;380(17):1597-1605. doi: 10.1056/NEJMoa1815039

81. Kapadia RK, Ney D. Stabilization of progressive multifocal leukoencephalopathy after pembrolizumab treatment. *Neurohospitalist*. 2020;10(3):238-239. doi: 10.1177/1941874420902872

82. Chatterjee T, Roy M, Lin RC, et al. Pembrolizumab for the treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) in a patient with AIDS: A case report

- and literature review. *IDCases*. 2022;(28):e01514. doi: 10.1016/j.idcr.2022.e01514
83. Феоктистова П.С., Винницкая Е.В., Нурмухаметова Е.А., Тихонов И.Н. Практические рекомендации по профилактике и лечению реактивации/обострения хронических вирусных гепатитов у пациентов, получающих противоопухолевую терапию. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2 // *Злокачественные опухоли*. 2023. Т. 13, № 2. С. 292-299. [Feoktistova PS, Vinnitskaya EV, Nurmukhametova EA, Tikhonov IN. Practical recommendations for the prevention and treatment of reactivation/exacerbation of chronic viral hepatitis in patients receiving antitumor therapy. Practical recommendations of RUSSCO, part 2. *Malignant Tumors*. 2023;13(2):292-299. (In Russ).] doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-292-299
84. Zhang Z, Zhang JY, Wherry EJ, et al. Dynamic programmed death 1 expression by virus-specific CD8 T cells correlates with the outcome of acute hepatitis B. *Gastroenterology*. 2008;134(7):1938-1949. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.037
85. Bengsch B, Martin B, Thimme R. Restoration of HBV-specific CD8+ T cell function by PD-1 blockade in inactive carrier patients is linked to T cell differentiation. *J Hepatol*. 2014;61(6):1212-1219. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.005
86. Nebbia G, Peppas D, Schurich A, et al. Upregulation of the Tim-3/galectin-9 pathway of T cell exhaustion in chronic hepatitis B virus infection. *PLoS One*. 2012;7(10):e47648. doi: 10.1371/journal.pone.0047648
87. Raziorrouh B, Heeg M, Kurkschiev P, et al. Inhibitory phenotype of HBV-specific CD4+ T-cells is characterized by high PD-1 expression but absent coregulation of multiple inhibitory molecules. *PLoS One*. 2014;9(8):e105703. doi: 10.1371/journal.pone.0105703
88. Liu J, Zhang E, Ma Z, et al. Enhancing virus-specific immunity in vivo by combining therapeutic vaccination and PD-L1 blockade in chronic hepadnaviral infection. *PLoS Pathog*. 2014;10(1):e1003856. doi: 10.1371/journal.ppat.1003856
89. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017;389(10088):2492-2502. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2
90. Gane E, Verdon DJ, Brooks AE, et al. Anti-PD-1 blockade with nivolumab with and without therapeutic vaccination for virally suppressed chronic hepatitis B: A pilot study. *J Hepatol*. 2019;71(5):900-907. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.028
91. Hagiwara S, Nishida N, Ida H, et al. Clinical implication of immune checkpoint inhibitor on the chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res*. 2022;52(9):754-761. doi: 10.1111/hepr.13798
92. Golden-Mason L, Palmer B, Klarquist J, et al. Upregulation of PD-1 expression on circulating and intrahepatic hepatitis C virus-specific CD8+ T cells associated with reversible immune dysfunction. *J Virol*. 2007;81(17):9249-9258. doi: 10.1128/JVI.00409-07
93. Alkrekshi A, Tamaskar I. Safety of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer and hepatitis C virus infection. *Oncologist*. 2021;26(5):827-830. doi: 10.1002/onco.13739
94. Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2013;59(1):81-88. doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.022
95. Channappanavar R, Twardy BS, Suvas S. Blocking of PDL-1 interaction enhances primary and secondary CD8 T cell response to herpes simplex virus-1 infection. *PLoS One*. 2012;7(7):e39757. doi: 10.1371/journal.pone.0039757
96. Sester U, Presser D, Dirks J, et al. PD-1 expression and IL-2 loss of cytomegalovirus-specific T cells correlates with viremia and reversible functional anergy.

- Am J Transplant.* 2008;8(7):1486-1497. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02279.x
97. Rutigliano JA, Sharma S, Morris MY, et al. Highly pathological influenza A virus infection is associated with augmented expression of PD-1 by functionally compromised virus-specific CD8+ T cells. *J Virol.* 2014;88(3):1636-1651. doi: 10.1128/JVI.02851-13
98. Butler NS, Moebius J, Pewe LL, et al. Therapeutic blockade of PD-L1 and LAG-3 rapidly clears established blood-stage Plasmodium infection. *Nat Immunol.* 2011;13(2):188-195. doi: 10.1038/ni.2180
99. Lázár-Molnár E, Gácsér A, Freeman GJ, et al. The PD-1/PD-L costimulatory pathway critically affects host resistance to the pathogenic fungus *Histoplasma capsulatum*. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2008;105(7):2658-2663. doi: 10.1073/pnas.0711918105
100. Grimaldi D, Pradier O, Hotchkiss RS, Vincent JL. Nivolumab plus interferon- γ in the treatment of intractable mucormycosis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(1):18. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30541-2
101. Суровой Ю.А., Царенко С.В. Сепсис-индуцированная иммуносупрессия // *Иммунология.* 2019. Т. 40, № 3. С. 93-101. [Surovoy YA, Tsarenko SV. Sepsis-induced immunosuppression. *Immunologiya.* 2019;40(3):93-101. (In Russ).] EDN: CQSZAE doi: 10.24411/0206-4952-2019-13010
102. McBride MA, Patil TK, Bohannon JK, et al. Immune checkpoints: Novel therapeutic targets to attenuate sepsis-induced immunosuppression. *Front Immunol.* 2021;(11):624272. doi: 10.3389/fimmu.2020.624272
103. Chang K, Svabek C, Vazquez-Guillamet C, et al. Targeting the programmed cell death 1: Programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis. *Crit Care.* 2014;18(1):R3. doi: 10.1186/cc13176
104. Inoue S, Bo L, Bian J, et al. Dose-dependent effect of anti-CTLA-4 on survival in sepsis. *Shock.* 2011;36(1):38-44. doi: 10.1097/SHK.0b013e3182168cce
105. Busch LM, Sun J, Cui X, et al. Checkpoint inhibitor therapy in preclinical sepsis models: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med Exp.* 2020;8(1):7. doi: 10.1186/s40635-019-0290-x
106. Hotchkiss RS, Colston E, Yende S, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: A Phase 1b randomized, placebo-controlled, single ascending dose study of antiprogrammed cell death-ligand 1 antibody (BMS-936559). *Crit Care Med.* 2019;47(5):632-642. doi: 10.1097/CCM.0000000000003685
107. Watanabe E, Nishida O, Kakihana Y, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of nivolumab in patients with sepsis-induced immunosuppression: A multicenter, open-label phase 1/2 study. *Shock.* 2020;53(6):686-694. doi: 10.1097/SHK.0000000000001443
108. Cuenca J, Gutierrez C, Manjappachar N, et al. Effects of recent use of checkpoint inhibitors on outcomes of cancer patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2022;50(1):711-711. doi: 10.1097/01.ccm.0000811996.34641.d6

ОБ АВТОРАХ	AUTHORS' INFO
Автор, ответственный за переписку:	The author responsible for the correspondence:
Мустафина Диля Азаматовна; адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина д. 3; ORCID: 0009-0006-1040-9530; e-mail: secretplace@internet.ru	Dilya A. Mustafina; address: 3 Lenin street, 450008 Ufa, Russia; ORCID: 0009-0006-1040-9530; e-mail: secretplace@internet.ru
Соавторы:	Co-authors:
Багаутдинова Айсылу Науфаловна;	Aisylu N. Bagautdinova;

ORCID: 0009-0008-1760-4130; e-mail: auculy125.ab@gmail.com	ORCID: 0009-0008-1760-4130; e-mail: auculy125.ab@gmail.com
Зинатуллина Миляуша Мияссаровна; ORCID: 0009-0004-8557-2098; e-mail: zinatullinamilyaushamiassarovna@mail.ru	Milyausha M. Zinatullina; ORCID: 0009-0004-8557-2098; e-mail: zinatullinamilyaushamiassarovna@mail.ru
Горбунов Никита Анатольевич; ORCID: 0009-0004-3289-1140; e-mail: MakerSo@yandex.ru	Nikita A. Gorbunov; ORCID: 0009-0004-3289-1140; e-mail: MakerSo@yandex.ru
Зайнетдинова Эльвина Тагировна; ORCID: 0009-0002-4273-7097; e-mail: ezajnetdinova@list.ru	Elvina T. Zainetdinova; ORCID: 0009-0002-4273-7097; e-mail: ezajnetdinova@list.ru
Бухарметова Диана Ириковна; ORCID: 0009-0005-7545-3615; e-mail: kamaeva.diana@gmail.com	Diana I. Bukharmetova; ORCID: 0009-0005-7545-3615; e-mail: kamaeva.diana@gmail.com
Леонов Даниил Юрьевич; ORCID: 0009-0001-1682-8975; e-mail: leonovdaniil95@gmail.com	Daniil Yu. Leonov; ORCID: 0009-0001-1682-8975; e-mail: leonovdaniil95@gmail.com
Пирмагомедова Айбике Гашимовна; ORCID: 0009-0006-2229-5067; e-mail: dont_a@mail.ru	Aibike G. Pirmagomedova; ORCID: 0009-0006-2229-5067; e-mail: dont_a@mail.ru
Чернышова Анна Евгеньевна; ORCID: 0009-0007-7149-4510; e-mail: chernyshann.99@mail.ru	Anna E. Chernyshova; ORCID: 0009-0007-7149-4510; e-mail: chernyshann.99@mail.ru
Марханос Мария Павловна; ORCID: 0009-0005-2964-1973; e-mail: markhanosm@mail.ru	Maria P. Markhanos; ORCID: 0009-0005-2964-1973; e-mail: markhanosm@mail.ru
Абгарян Анна Григоровна; ORCID: 0009-0009-8681-0138; e-mail: annaabg1999@mail.ru	Anna G. Abgaryan; ORCID: 0009-0009-8681-0138; e-mail: annaabg1999@mail.ru
Арустамян Арина Суреновна; ORCID: 0009-0005-7859-6419; e-mail: irina-arus@mail.ru	Arina S. Arustamyan; ORCID: 0009-0005-7859-6419; e-mail: irina-arus@mail.ru
Чавро Константин Сергеевич; ORCID: 0009-0007-3441-6011; e-mail: ks.chavro00@gmail.com	Konstantin S. Chavro; ORCID: 0009-0007-3441-6011; e-mail: ks.chavro00@gmail.com
Мирзоджонова Фарзонахон; ORCID: 0009-0003-7255-4192; e-mail: nani_v@inbox.ru	Farzonakhon Mirzojonova; ORCID: 0009-0003-7255-4192; e-mail: nani_v@inbox.ru

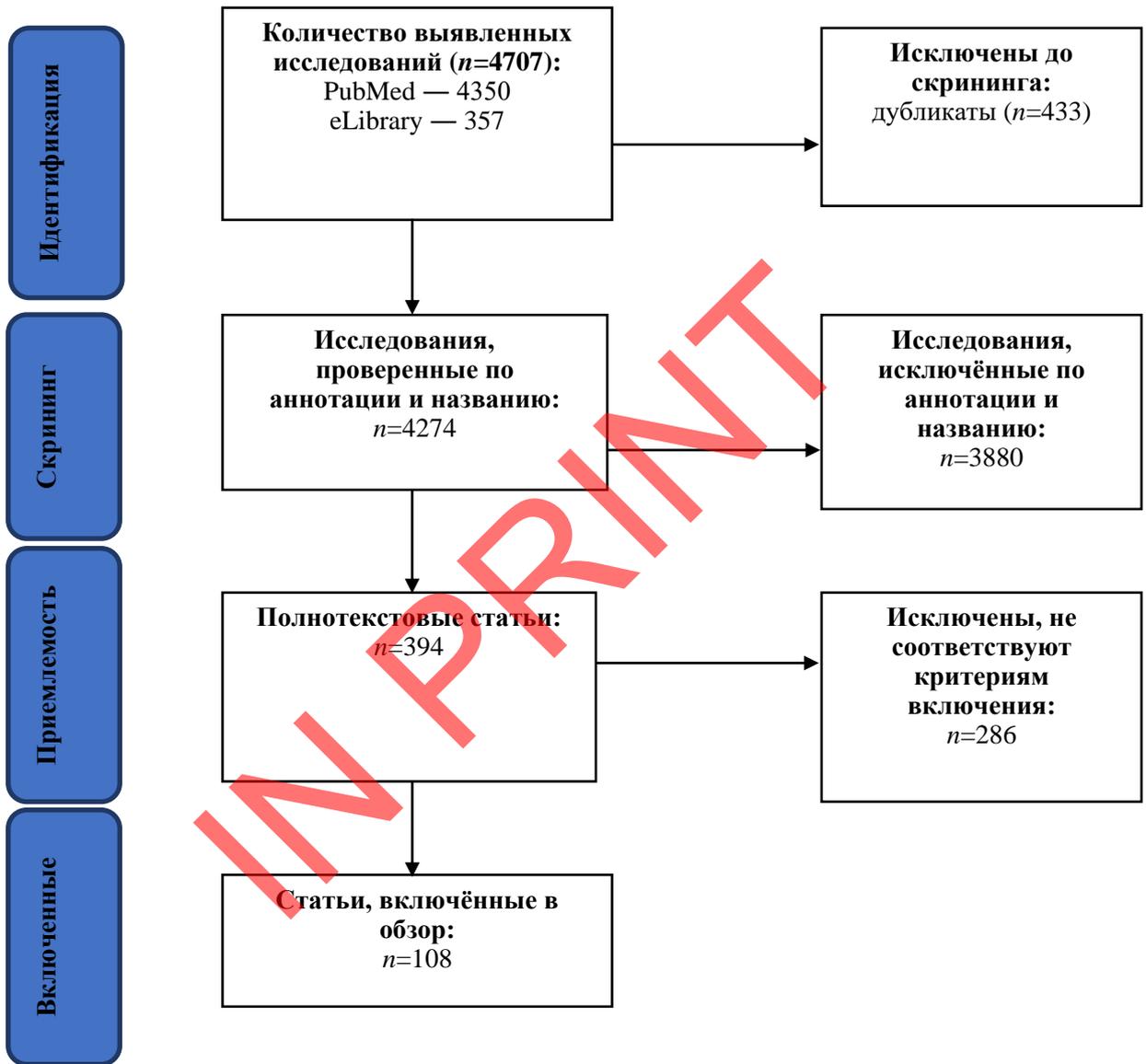


Рис. 1. Алгоритм поиска исследований.

Fig. 1. Research search algorithm.