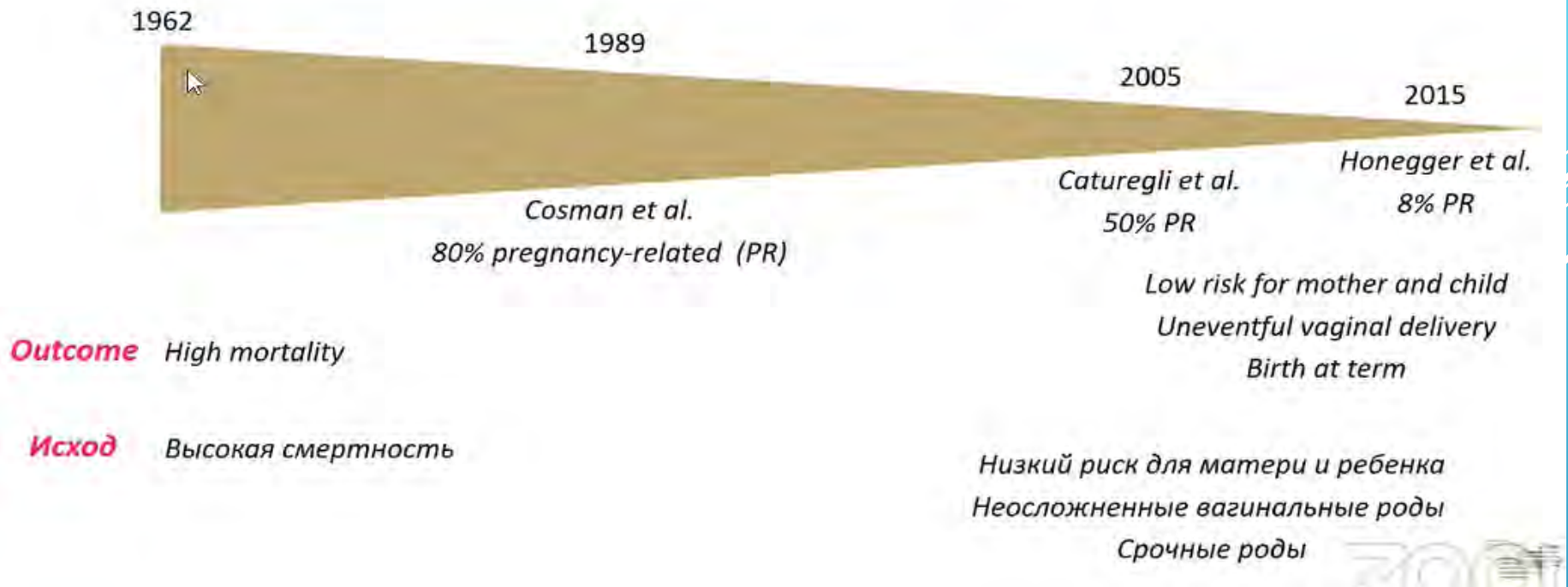


ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО

Аутоиммунный гипофизит, его разновидности, клиническая картина, дифференциальная диагностика. Клинический случай с разбором клинических протоколов диагностики и лечения аутоиммунного гипофизита (Данные немецкой ассоциации по изучению заболеваний гипофиза).

Кафедра внутренних болезней № 4,
ассистент кафедры Пушкарук В.В.,
студенка 6 курса 1 лечебного факультета Пушкарук Е.А.

Донецк-2023



Исторически считалось, что аутоиммунный гипофизит встречается только у беременных женщин. В 1962 году описан первый случай аутоиммунного гипофизита, развившегося у пациентки в послеродовом периоде, от которого она и погибла. В 1989 году в обзоре Cosman и коллег указано, что 80% аутоиммунных гипофизитов связано с беременностью. В 2015 году профессор-нейрохирург Honegger с коллегами из Тюбингена (Германия) опубликовал свои данные, говорящие о том, что только 8% аутоиммунных гипофизитов наблюдались во время беременности или развивались в послеродовом периоде.

- Lymphocytic hypophysitis induced experimentally
- Association with other autoimmune disorders
- Detection of anti-pituitary antibodies (APA)
- Several candidate pituitary antigens have been described
- Association with pregnancy
 - Joint target auto-antigen in pituitary and placenta

Lymphocytic hypophysitis



- Лимфоцитарный гипофизит может быть вызван экспериментально
- Ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями
- Определяются анти-гипофизарные антитела (АПА)
- Были описаны несколько кандидатов- гипофизарных антигенов
- Ассоциация с беременностью
 - Совместная цель – ауто-антиген гипофиза и плаценты

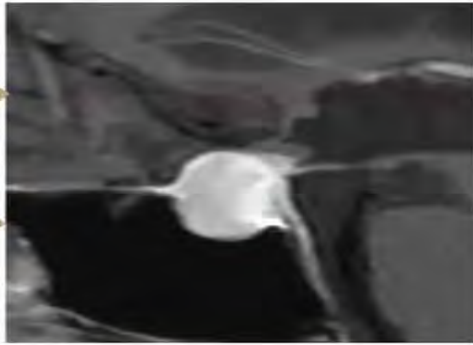
ГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ, ПОЛУЧЕННЫЙ ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ У ПАЦИЕНТКИ С ЛИМФОЦИТАРНЫМ ГИПОФИЗИТОМ. БЫЛА ПРОВЕДЕНА ОКРАСКА ТКАНЕЙ НА Т-ЛИМФОЦИТЫ. ОТМЕЧЕНА ТАКЖЕ ИНФИЛЬТРАЦИЯ ТКАНИ ГИПОФИЗА ПЛАЗМАТИЧЕСКИМИ КЛЕТКАМИ, В- И Т- ЛИМФОЦИТАМИ.

БОЛЬШИНСТВО СЛУЧАЕВ АУТОИММУННЫХ ГИПОФИЗИТОВ, КАК СВЯЗАННЫХ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ, ТАК НАБЛЮДАЮЩИХСЯ ВНЕ БЕРЕМЕННОСТИ, ПРИНАДЛЕЖАТ К ЛИМФОЦИТАРНЫМ ГИПОФИЗИТАМ.

ПРИ ЛИМФОЦИТАРНОМ ГИПОФИЗИТЕ В 50% СЛУЧАЕВ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ НАЛИЧИЕ АНТИГИПОФИЗАРНЫХ АНТИТЕЛ. И В БОЛЬШИНСТВЕ СЛУЧАЕВ У ТАКИХ ПАЦИЕНТОВ НАБЛЮДАЮТСЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. К СОЖАЛЕНИЮ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГИПОФИЗАРНЫХ АНТИТЕЛ НЕ ОБЛАДАЕТ ВЫСОКОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ И СПЕЦИФИЧНОСТЬЮ, ПОЭТОМУ ЕГО ТРУДНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ В ЕЖЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.

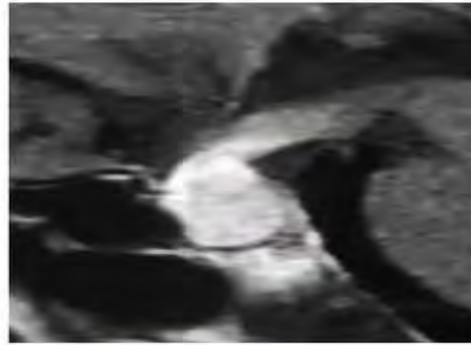
БЕРЕМЕННОСТЬ МОЖЕТ ЯВЛЯТЬСЯ ТРИГГЕРНЫМ ФАКТОРОМ ДЛЯ ЗАПУСКА КАСКАДА АУТОИММУННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИВОДЯЩИХ К АУТОИММУННОМУ ЗАБОЛЕВАНИЮ. ОПИСАНЫ СОВМЕСТНЫЕ АУТОАНТИГЕНЫ, ПРИСУТСТВУЮЩИЕ КАК В ГИПОФИЗЕ, ТАК И В ПЛАЦЕНТЕ.

Lymphocytic
Adenohypophysitis



Лимфоцитарный
аденогипофизит

Lymphocytic
Infundibulo-Panhypophysitis



Лимфоцитарный
инфундибуло-пангипофизит

Lymphocytic
Infundibulo-Neurohypophysitis



Лимфоцитарный
инфундибуло-нейрогипофизит

Pregnancy
-related

Ассоци
ирован с
беремен
ностью

Лимфоцитарный гипофизит . Подтипы

Необходимо дифференцировать 3 различных субтипа лимфоцитарного гипофизита, в зависимости от зоны повреждения гипофиза.

У пациентов с лимфоцитарным аденогипофизитом наблюдается вовлечение передней доли гипофиза. Данный подтип гипофизита мы наблюдаем в большинстве случаев у беременных. Особенности течения данного заболевания является отсутствие несахарного диабета и отсутствие вовлечения ножки гипофиза.

Лимфоцитарный инфундибульный пангипофизит наблюдается наиболее часто. У пациентов с данным заболеванием в процесс вовлечены передняя, задняя доли гипофиза и ножка.

Очень специфическим вариантом является лимфоцитарный нейрогипофизит. Он может проявляться у пациентов только присутствием несахарного диабета. И итальянская группа исследователей показала, что наблюдается присутствие аутоиммунных антител не только к клеткам гипофиза, но также и к клеткам гипоталамуса.

- (Primary) Autoimmune Hypophysitis
 - Lymphocytic hypophysitis (LyHy)
 - Granulomatous hypophysitis (GrHy)
 - IgG4-related hypophysitis

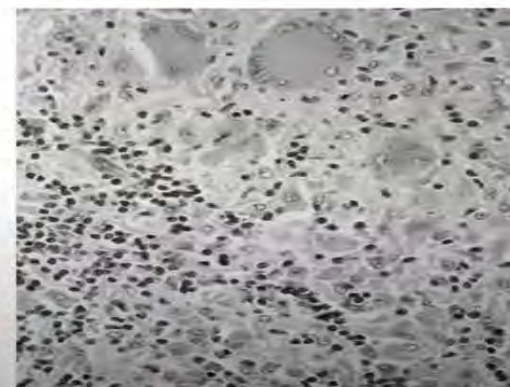
- (Первичный) аутоиммунный гипофизит

- Лимфоцитарный гипофизит
- Гранулематозный гипофизит
- IgG4-опосредованный гипофизит

Lymphocytic hypophysitis
Лимфоцитарный гипофизит



Granulomatous hypophysitis
Гранулематозный гипофизит



Также мы должны выделить среди подтипов аутоиммунного гипофизита лимфоцитарный гипофизит и гранулематозный гипофизит.

На гистологическом препарате гранулематозного гипофизита можно увидеть скопление клеток с ярко выраженными ядрами. Пациенты с гранулематозным гипофизитом обладают более тяжелым течением заболевания. В клинической картине доминирует выраженная головная боль, и также может наблюдаться поражение всех гипофизарных гормональных осей.

Среди последних выявленных подтипов гипофизита мы можем назвать иммуноглобулин G4- опосредованный гипофизит. У пациентов с данным подтипом гипофизита в клинической картине наблюдается мультиорганное поражение из-за выработки большого количества комплексов иммуноглобулин G4. У пациентов с иммуноглобулин G4- опосредованным гипофизитом может наблюдаться картина изолированного гипофизита. На основании данных обширной клинической практики можно G4- опосредованный гипофизит отнести к лимфоцитарным гипофизитам.

Эндокринологические симптомы

- Diabetes insipidus
- **Severe pituitary insufficiency** / small "tumor"
- Panhypopituitarism
- Early/isolated adrenal failure
- Late growth hormone deficiency
- Несахарный диабет
- **Тяжелая гипофизарная недостаточность** / небольшая "опухоль"
- Пангипопитуитаризм
- Ранний/изолированный гипокортицизм
- Поздняя соматотропная недостаточность

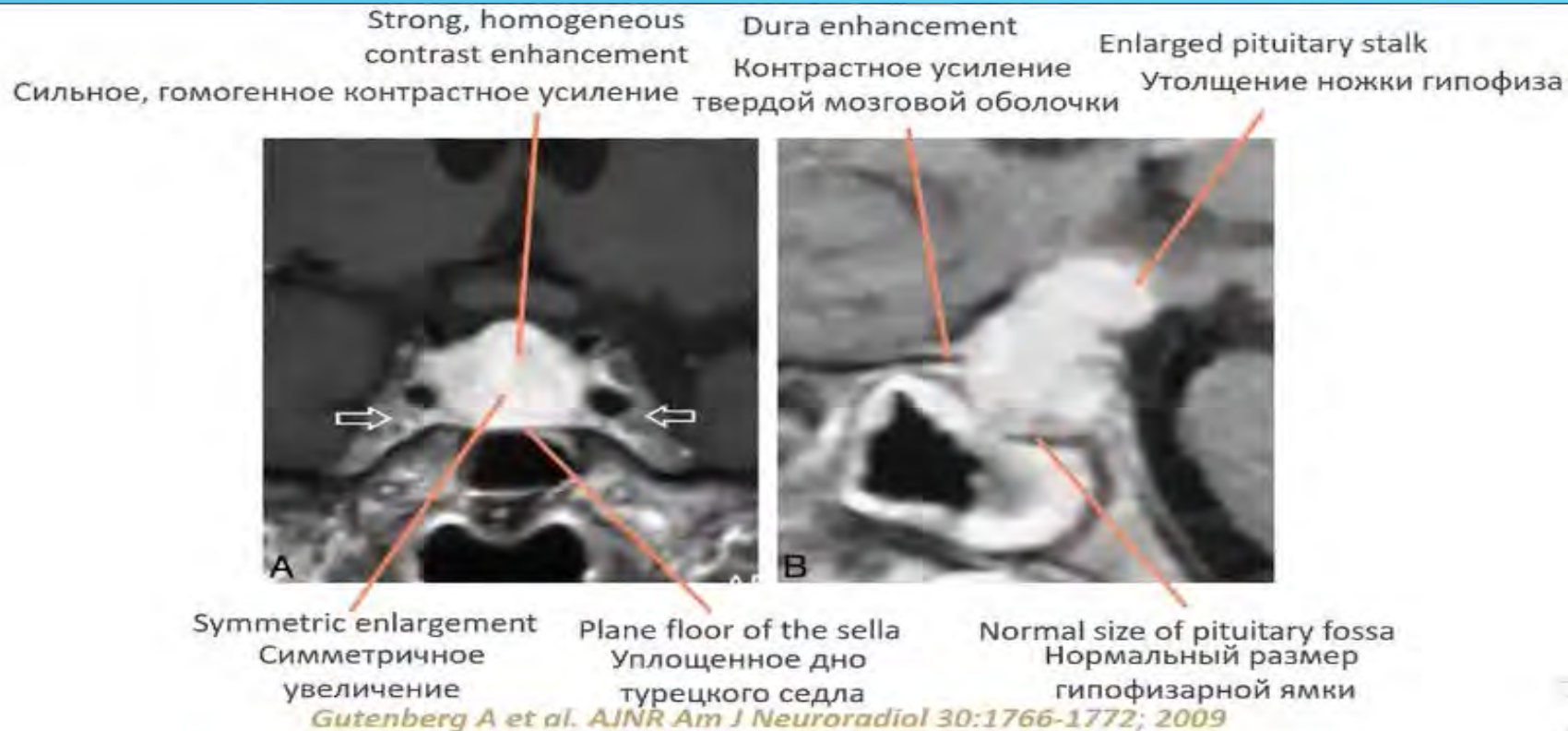
У пациентов с предположительным диагнозом: Аутоиммунный гипофизит необходимо проводить дифференциальную диагностику с аденомой гипофиза, которая встречается гораздо чаще.

У пациентов с аутоиммунным гипофизитом в клинической картине присутствуют эндокринологические симптомы, на первом месте это проявления несахарного диабета, что крайне редко встречается у пациентов с аденомой гипофиза. Очень важным является несоответствие тяжелой гипофизарной недостаточности при наличии небольшого повреждения гипофиза.

Довольно часто наблюдается изолированный гипокортицизм, который проявляется рано, на момент постановки диагноза у пациентов с аутоиммунным гипофизитом, который практически не наблюдается у пациентов с аденомой гипофиза.

Часто наблюдается поздняя соматотропная недостаточность, которая встречается чаще по сравнению с дефицитом других гипофизарных гормональных осей. Существуют данные, что процесс направлен против специфических клеток гипофиза и не захватывает полностью всю железу.

МРТ головного мозга. Лучевые симптомы аутоиммунного гипопизита



Сильное гомогенное контрастное усиление гипофиза. Признаки некротизации части тканей гипофиза.

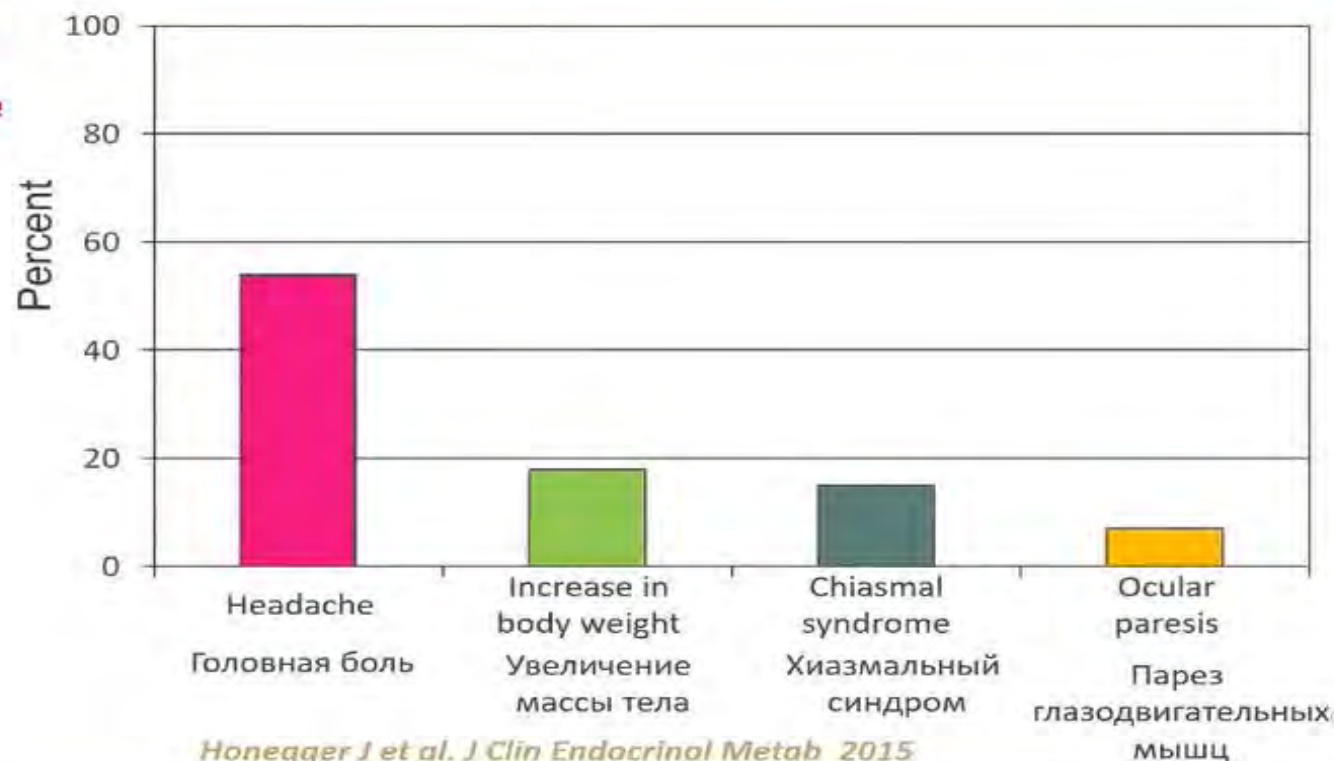
Т.к. аутоиммунный гипопизит является острым воспалительным заболеванием, мы можем наблюдать симметричное увеличение железы и нормальный размер гипофизарной ямки. Также мы можем видеть уплощенное дно турецкого седла, и по контрасту у пациентов с аденомой гипофиза практически всегда наблюдается латерализация, мы можем увидеть образование несимметричное. И достаточно редко мы можем увидеть уплощенное дно турецкого седла у таких пациентов. Наиболее часто встречающиеся характеристики аутоиммунного гипопизита- это увеличение, утолщение ножки гипофиза.

Clinical symptoms

Клиническая картина

German Survey (N=76)

Немецкое исследование
(N=76)



Наиболее часто у пациентов с аутоиммунным гипофизитом встречается головная боль, которая может обладать как острым течением так и подострым, может нарастать, усиливаться как в течение нескольких часов, так и в течение нескольких суток.

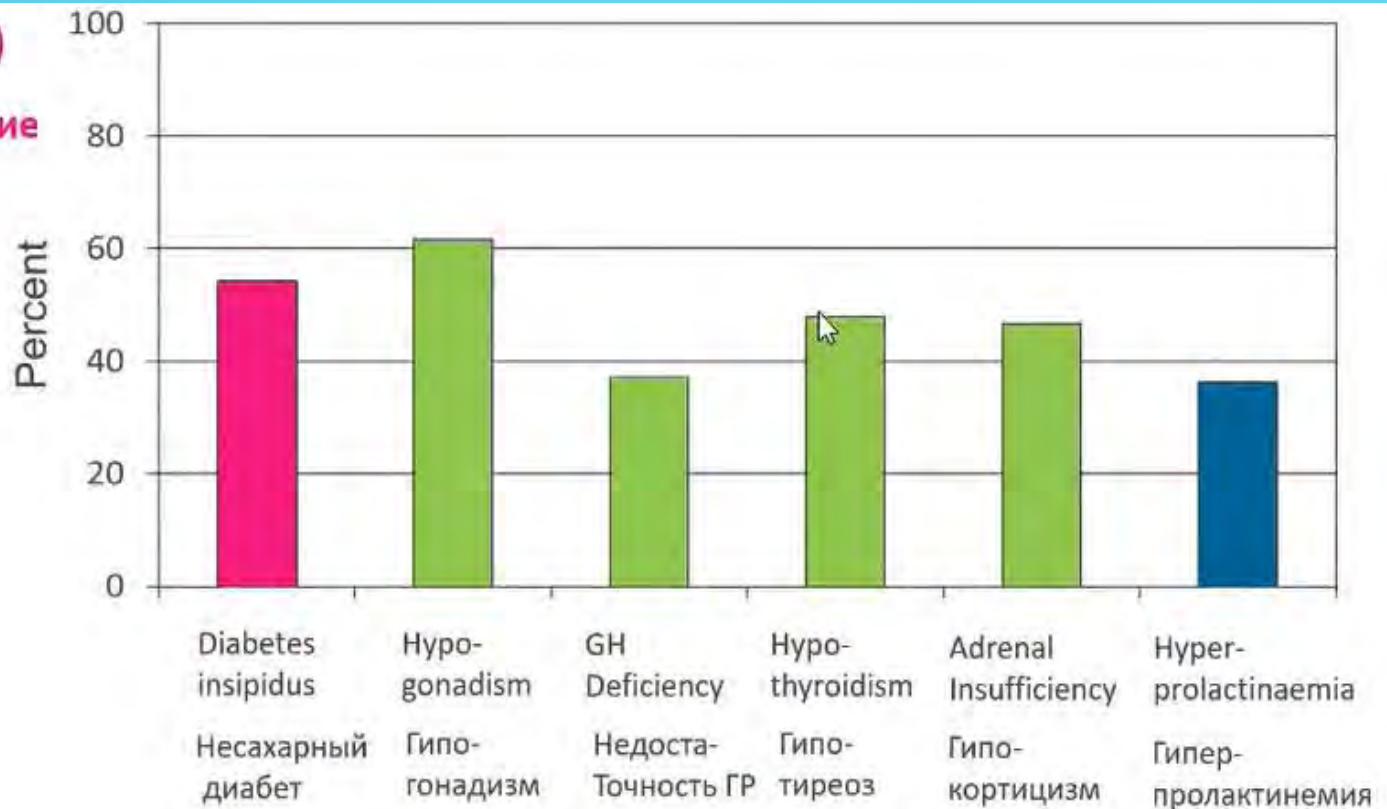
В 20 % случаев происходит увеличение массы тела у пациентов с вовлечением гипоталамуса.

В 16% случаев встречается хиазмальный синдром.

При вовлечении в процесс кавернозных синусов у пациентов будет наблюдаться парез глазодвигательных мышц.

German Survey (N=76)

Немецкое исследование
(N=76)



Honegger J et al. J Clin Endocrinol Metab 2015

В когорте пациентов более чем в 50% случаев наблюдается несахарный диабет, часто гипокортицизм и гипотиреоз с гиперпролактинемией. У пациентов с аутоиммунным гипофизитом наблюдается вовлечение ножки гипофиза, что не позволяет поступать дофамину к гипофизу и не подавлять секрецию пролактина. Поэтому мы наблюдаем гиперпролактинемия. В то время как у беременных женщин с гипофизитом мы, наоборот, наблюдаем агалактию за счет гипопролактинемии.

Клинический случай.

ЖЕНЩИНА 34 ЛЕТ В МАЕ 2008 ГОДА ВЫПИВАЛА ДО 10 ЛИТРОВ ЖИДКОСТИ В СУТКИ. ПОСТАВЛЕН ДИАГНОЗ: НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ. ТАКЖЕ У ПАЦИЕНТКИ НАБЛЮДАЛАСЬ АМЕНОРЕЯ, УВЕЛИЧЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА НА 10 КГ ЗА ПЕРИОД МЕНЕЕ ГОДА. МРТ ГМ: ПОВРЕЖДЕНИЕ БАЗАЛЬНЫХ ОТЕЛОВ И НОЖКИ ГИПОФИЗА. DS: АУТОИММУННЫЙ ИНФУНДИБУЛЯРНЫЙ ГИПОФИЗИТ.



coronal



sagittal

■ Tumors

- Craniopharyngioma
- Germinoma
- Pituicytoma
- Metastasis
- Lymphoma

■ Опухоли

- Краниофарингиома
- Герминома
- Питуицитома
- Метастаз
- Лимфома

При постановке диагноза необходимо было произвести дифференциальную диагностику с опухолями гипофиза, такими как краниофарингиома, герминома, питуицитома, метастазами какой-либо первичной опухоли, лимфомой.

На саггитальном срезе МРТ видно, что образование не может являться аденомой гипофиза, поскольку также видно вовлечение гипоталамуса и равномерное увеличение гипофиза.



coronal



sagittal

■ Inflammatory/Granulomatous lesions

- Neurosarkoidosis
- Langerhans cell histiocytosis
- Non-Langerhans cell histiocytosis
 - Erdheim-Chester disease
 - Rosai-Dorfman disease
- Granulomatosis with polyangiitis
- Tuberculosis

■ Воспалительные/ гранулематозные заболевания

- Нейросаркоидоз
- Гистиоцитоз из клеток Лангерганса
- Нелангергансоклеточный гистиоцитоз
 - Болезнь Эрдгейма-Честера
 - Болезнь Розаи-Дорфмана
- Гранулематоз с полиангиитом
- Туберкулез

Необходимо также проведение дифференциальной диагностики с другими воспалительными заболеваниями, такими как нейросаркоидоз, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, подтипы нелангергансоклеточного гистиоцитоза, гранулематоз с полиангиитом, туберкулез.

■ May 2008

- Increased thirst for 3 years
- Amenorrhea
- Hair loss
- Increase in body weight



■ Май 2008

- Усиление жажды в течение 3 лет
- Аменорея
- Повышенное выпадение волос
- Повышение массы тела



2008

■ Diagnostic work-up

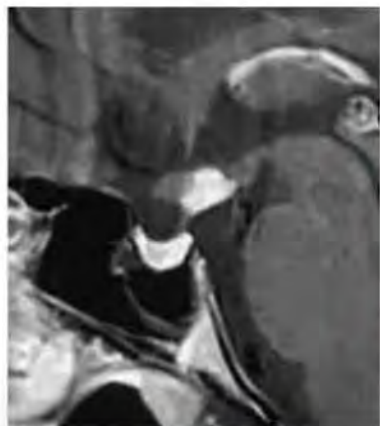
- Prolactin 36 ng/mL, Hypogonadism
- Diabetes insipidus
- Angiotension-converting enzyme normal
- Chest X-ray no lesion
- Thyroid antibodies negative
- CSF cell count 40 cells (lymphocytic)

■ Обследование

- Пролактин 36 нг/мл, гипогонадизм
- Несахарный диабет
- Уровень АПФ в пределах референсных значений
- Рентгенография ОГП – без патологии
- Отсутствуют АТ к ткани ЩЖ
- Цереброспинальная жидкость 40 клеток/мкл (лимфоциты)

При обследовании выявлено повышение уровня пролактина, гипогонадизм, проявления несахарного диабета, уровень ангиотензинпревращающего фермента находился в пределах референсных значений, что позволило исключить саркоидоз. При проведении рентгенографии ОГП патологии не обнаружено. В цереброспинальной жидкости – лимфоцитарный плейоцитоз, который характерен для острой фазы аутоиммунного заболевания лимфоцитарного гипофизита.

После обнаружения вышеперечисленных изменений пациентке назначена симптоматическая терапия и наблюдением за изменениями в гипофизе.



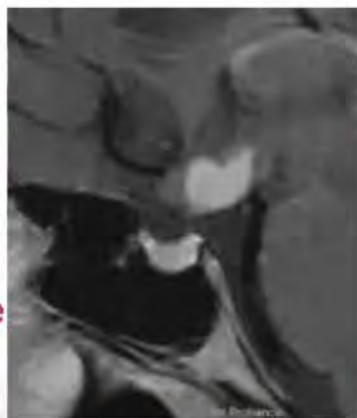
May 2008

Май 2008

Observation



Наблюдение



August 2008

Август 2008

Glucocorticoid
Pulse Therapy
Пульс-терапия
глюкокортикоидами



Methyl-Prednisolone
Метилпреднизолон

120 mg 2 weeks

80 mg 1 week

60 mg 1 week

40 mg 1 week

20 mg 1 week

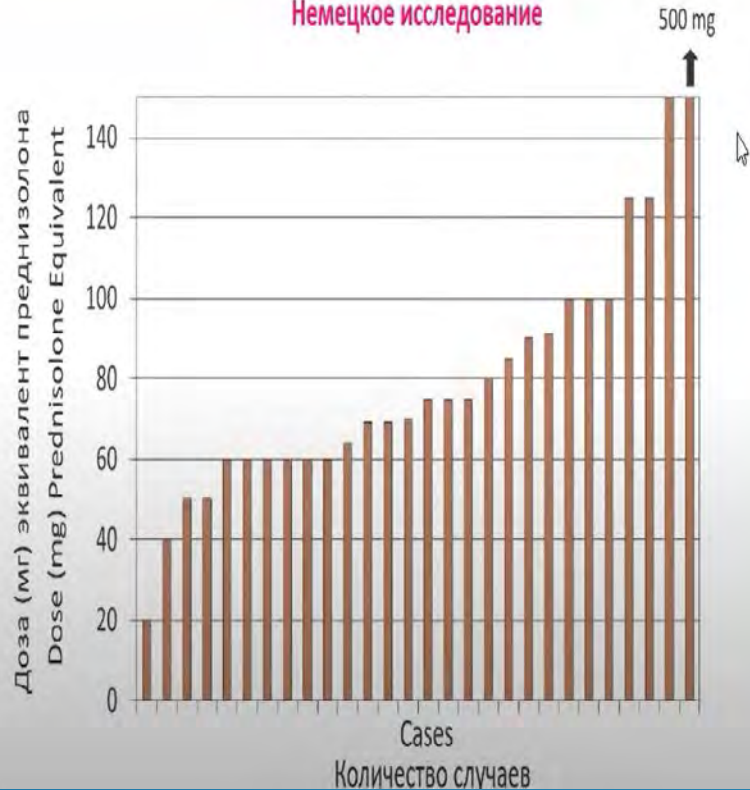
10 mg 2 weeks

У данной пациентки гипофиз в динамике увеличился в размерах. Назначена пульс-глюкокортикоидная терапия с хорошим начальным ответом, у данной пациентки и у 50% пациентов в когорте исследования. В настоящий момент не существует стандартов по применяемой дозе глюкокортикоидов при пульс-терапии. Доза варьирует от 20 до 500 мг, длительность терапии была также различная, от 0 до 1 года. Рецидивирование заболевания зависело от дозы и длительности пульс-терапии глюкокортикоидами. У данной пациентки пульс-терапия продолжалась с августа до ноября 2008 года. Пульс-терапия прекращена из-за побочных эффектов глюкокортикоидов, развития медикаментозного синдрома Иценко-Кушинга.

Autoimmune Hypophysitis Glucocorticoid pulse therapy

Пульс-терапия
глюкокортикоидами

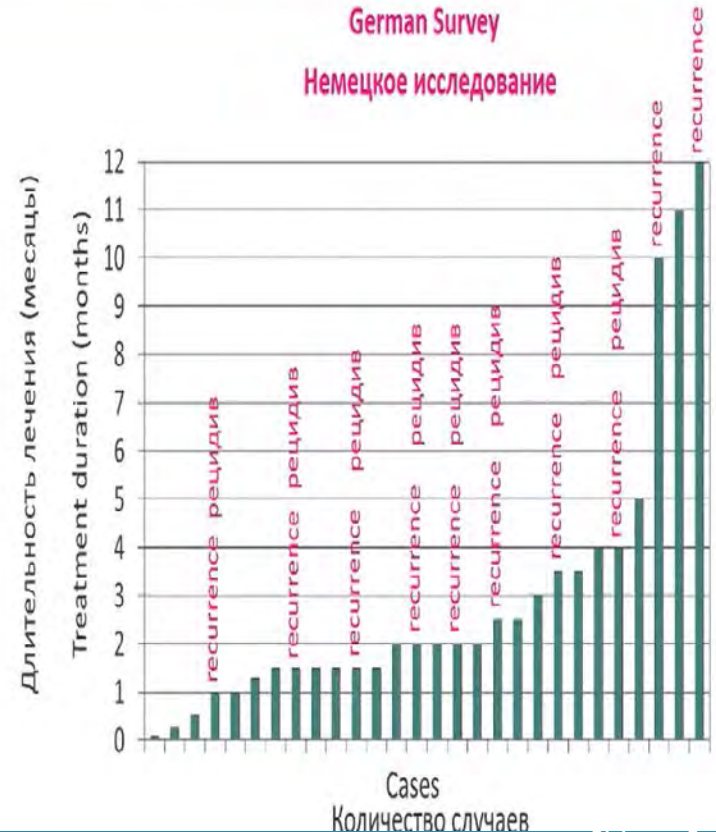
German Survey
Немецкое исследование



Autoimmune Hypophysitis Glucocorticoid pulse therapy

Пульс-терапия
глюкокортикоидами

German Survey
Немецкое исследование



Немецкий опыт по наблюдению за когортой из 76 пациентов с аутоиммунным гипопизитом показал, что в 50% случаев наблюдалась регрессия заболевания и только у каждого четвертого наблюдалась прогрессия. Но даже и в этом случае есть время, чтобы прооперировать пациента.



Observation



Наблюдение



Glucocorticoid
Pulse Therapy



Пульс-терапия
глюкокорти-
коидами



May 2008

August 2008

November 2008

September 2010

End of GC pulse therapy

Май 2008

Август 2008

Ноябрь 2008

Сентябрь 2010

Пульс-терапия завершена

С ноября 2008 по сентябрь 2010 года пациентка находилась под наблюдением. Образование увеличилось за этот промежуток времени. Появились опасения о наличии другого заболевания. Проведена транскраниальная биопсия. Диагноз лимфоцитарного гипопизита был подтвержден.

- Approach

- Transcranial N=2
- Transsphenoidal N=30
- Not provided N=1

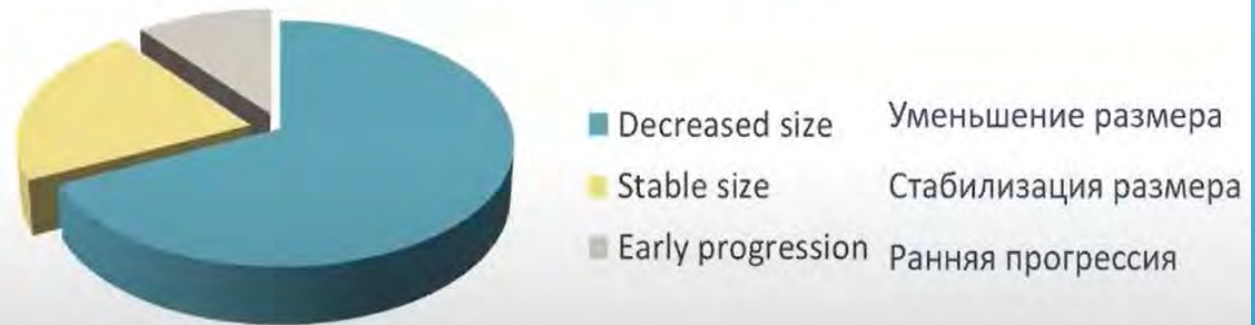
- Доступ

- Транскраниальный N=2
- Транссфеноидальный N=30
- Неизвестно N=1

German Survey
Немецкое исследование

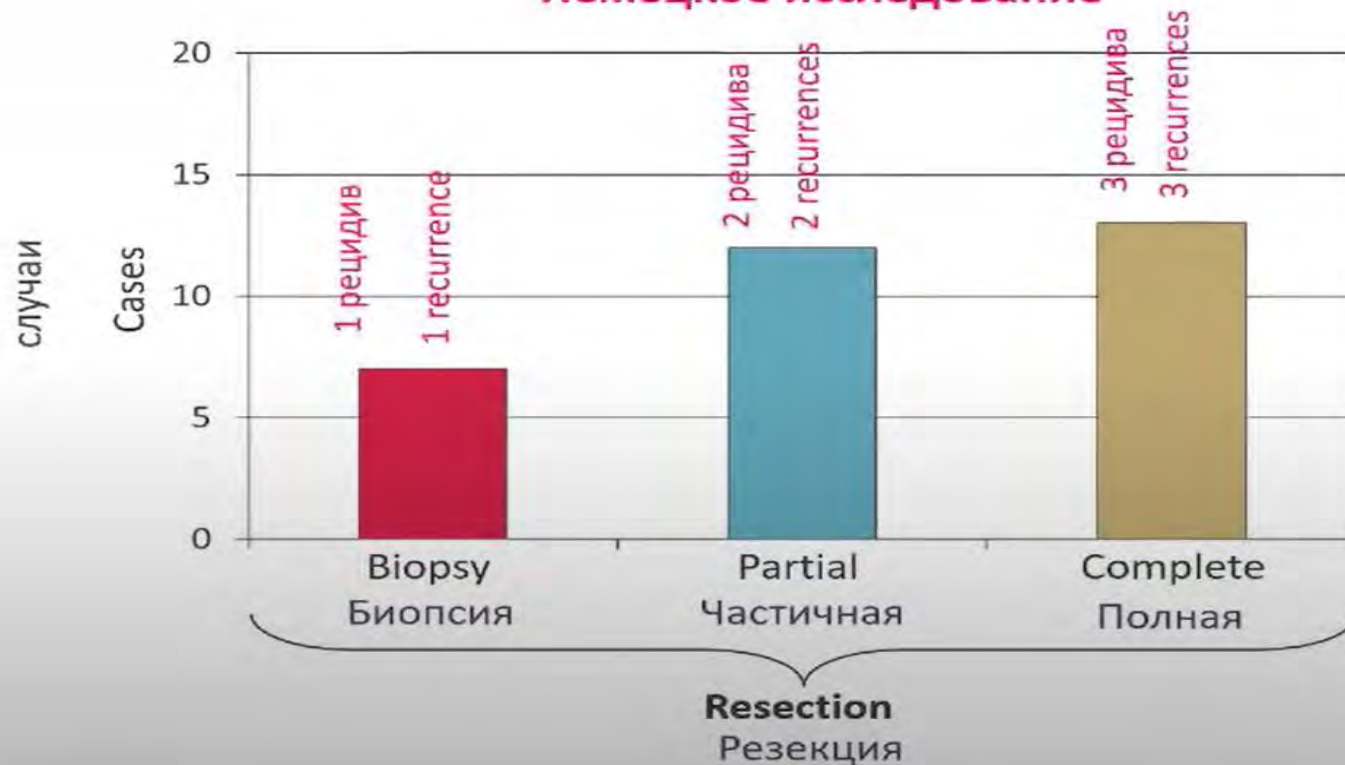
3-6 months postop

3-6 месяцев после оперативного лечения



Опыт профессора Хонекера, объединяющий пациентов, прошедших хирургическое лечение трансфеноидальным доступом, показывает, что в раннем послеоперационном периоде (через 3-6 месяцев после операции) у большинства пациентов наблюдалось уменьшение размеров повреждения гипофиза.

German Survey Немецкое исследование



Основным показанием к проведению биопсии является появление острой симптоматики (резкое снижение зрения, интенсивная головная боль). При проведении биопсии мы надеемся на удаление инфильтрата, что поможет устранить острую симптоматику. Однако как после проведения биопсии, так и после частичной резекции образования, так и после полной резекции образования наблюдается определенное количество рецидивов у пациентов. Поэтому можно сделать вывод, что хирургическое лечение не может излечить заболевание. Оно проводится для ликвидации острых симптомов и для постановки диагноза в трудных диагностических случаях.

Оперативное лечение.

Микроскопическая
трансфеноидальная
операция



Endoscopic TSS



Эндоскопическая
трансфеноидальная
операция

Существует два вида трансфеноидальных вмешательств: микроскопическая трансфеноидальная операция и эндоскопическое трансфеноидальное оперативное вмешательство.

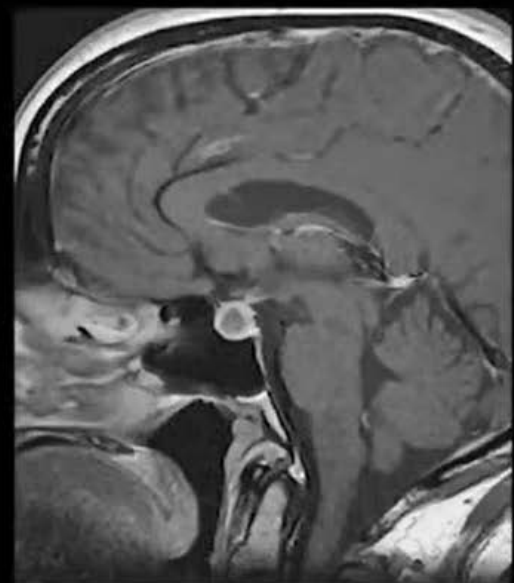
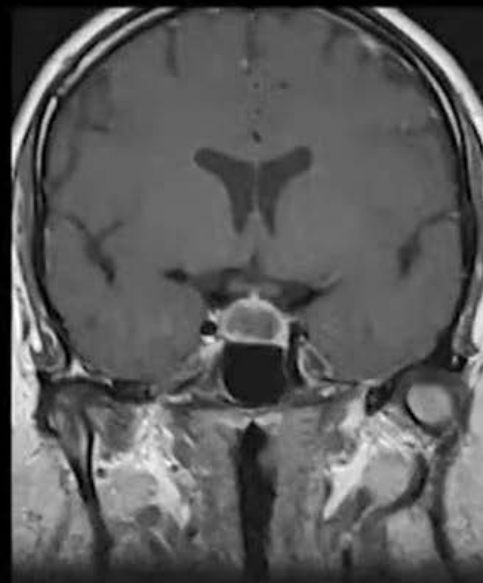
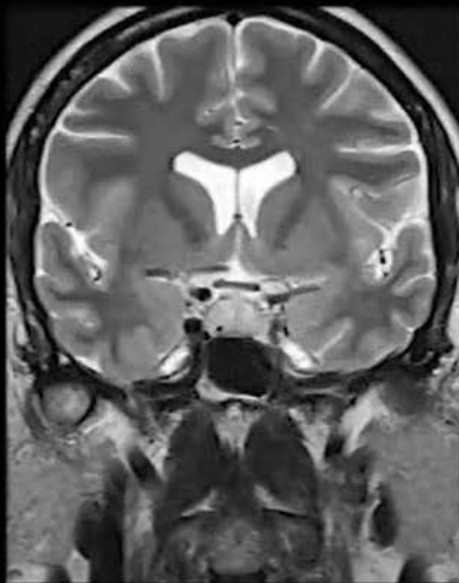
Основными показаниями к проведению оперативного вмешательства являются появление острой симптоматики (резкое снижение зрения, интенсивная головная боль) и наличие бактериального воспаления ткани гипофиза (абсцесса гипофиза).

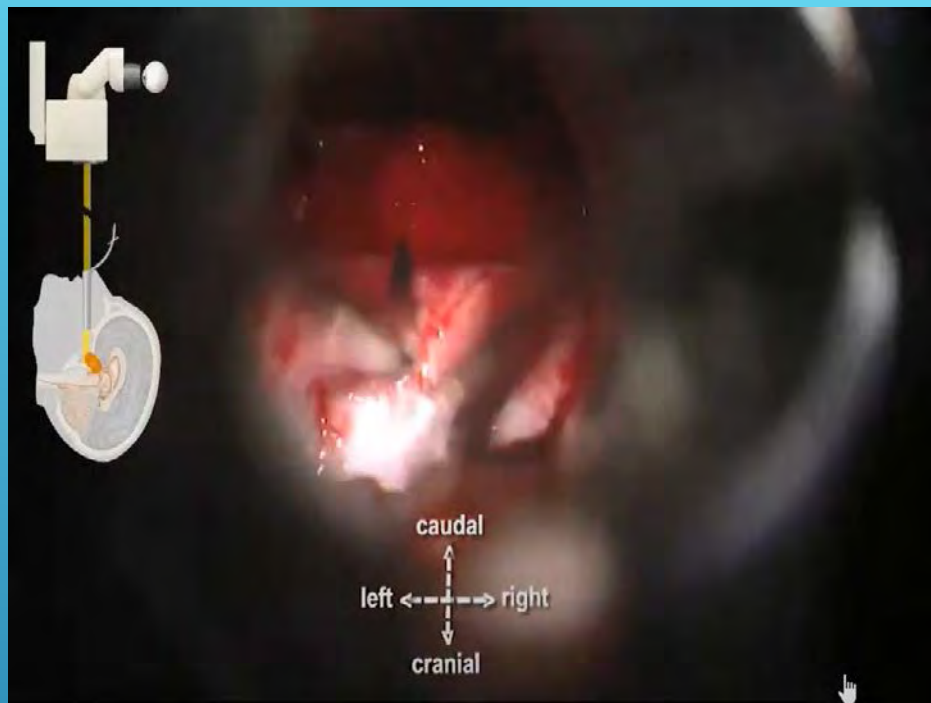
Transsphenoidal Microsurgery

Lymphocytic hypophysitis

Jürgen Honegger, Keith Kamysiak, Rocío Evangelista Zamora

Preoperative MR imaging





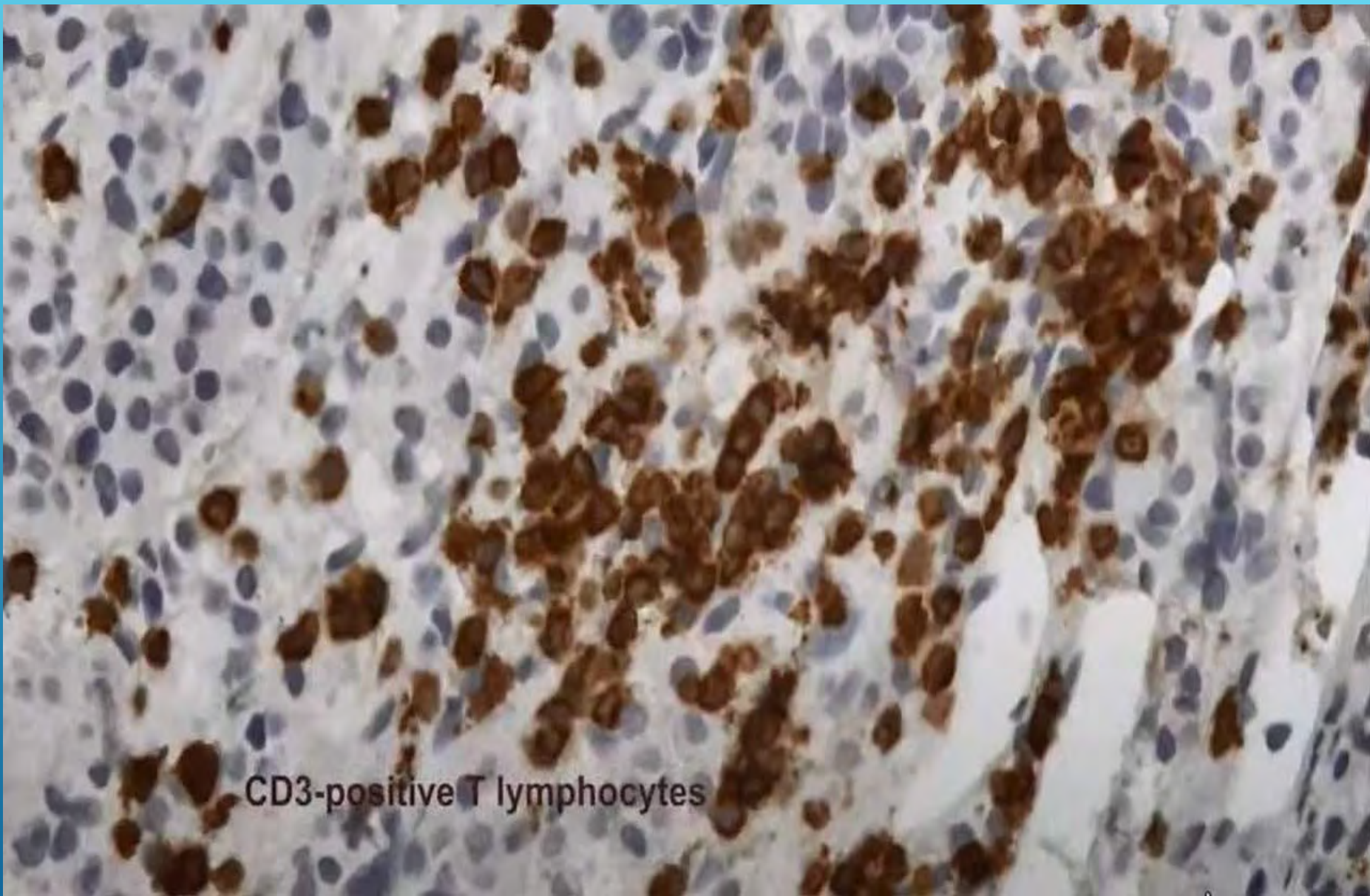
An intraoperative photograph showing a surgical field. A white line points to a central, yellowish, necrotic mass within a cavity. The surrounding tissue is red and vascularized.

cyst cavity

An intraoperative photograph showing a surgical field. A white line points to a dark, irregular, and inflamed glandular structure. The surrounding tissue is red and vascularized.

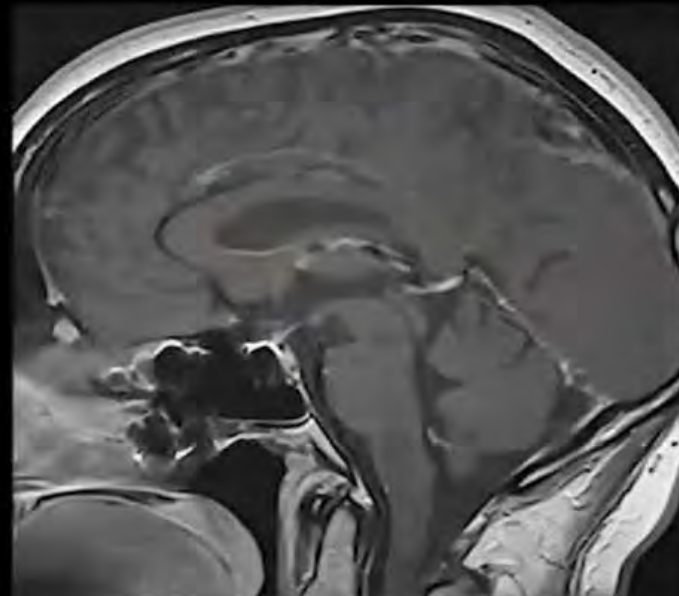
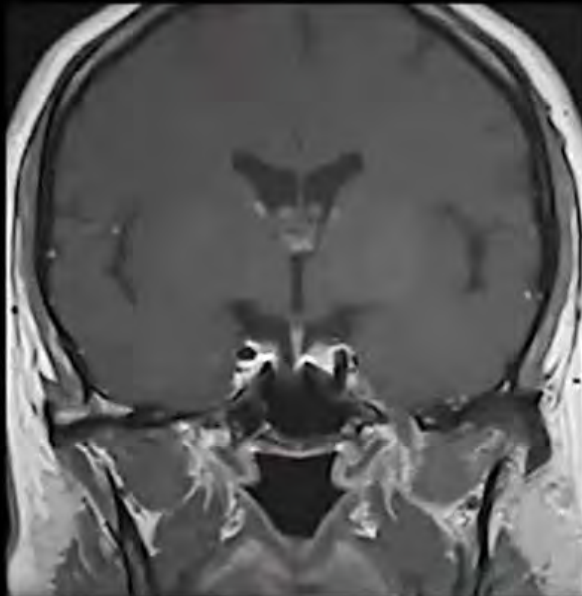
inflamed gland

Кистозный компонент представлял некротизированные массы гипофиза. Они были убраны. Т.к. не было капсулы у кистозного образования, это не киста кармана Ратке.



При гистологическом исследовании ткани гипофиза и содержимого кисты бактериального процесса подтверждено не было.

Postoperative MR imaging



В послеоперационном периоде произошла регрессия цефалгии без какого-либо дополнительного лечения. На последующих МРТ-исследованиях рецидива заболевания выявлено не было.

Пациентке была назначена иммуно-супрессивная терапия азатиоприном, т.к. в литературе существует достаточно большое количество данных о положительном применении азатиоприна при аутоиммунном гипопизите. Он подавляет пролиферацию CD-положительных лимфоцитов, тем самым подавляет дальнейших процесс аутоиммунного повреждения гипофиза.



September 2010

Сентябрь 2010

Transcranial
Biopsy



Транскра-
ниальная
биопсия



Azathioprine



Азатиоприн



until November 2015

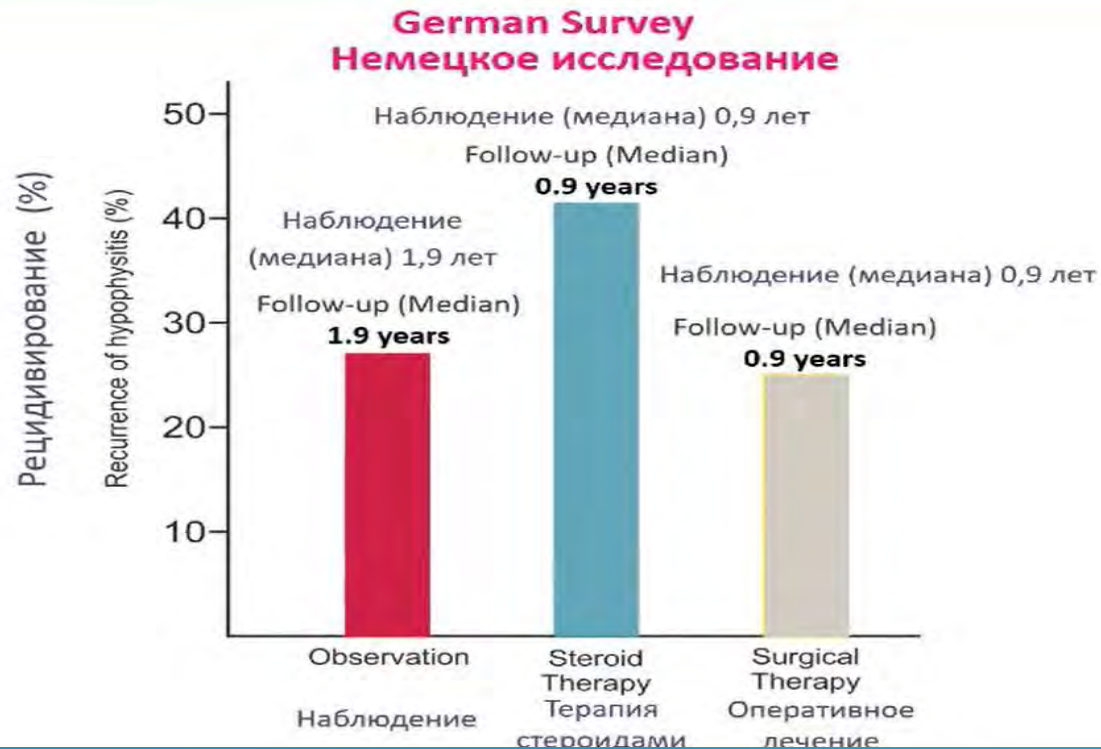
до ноября 2015



Follow-up
June 2018

Наблюдение
июнь 2018

На последней МРТ в июне 2018 году- уменьшение размеров образования. Пациентка чувствует себя прекрасно. В течение трех лет она не получает иммуносупрессивную терапию. Наблюдается снижение массы тела. Получает заместительную гормональную терапию гормоном роста.



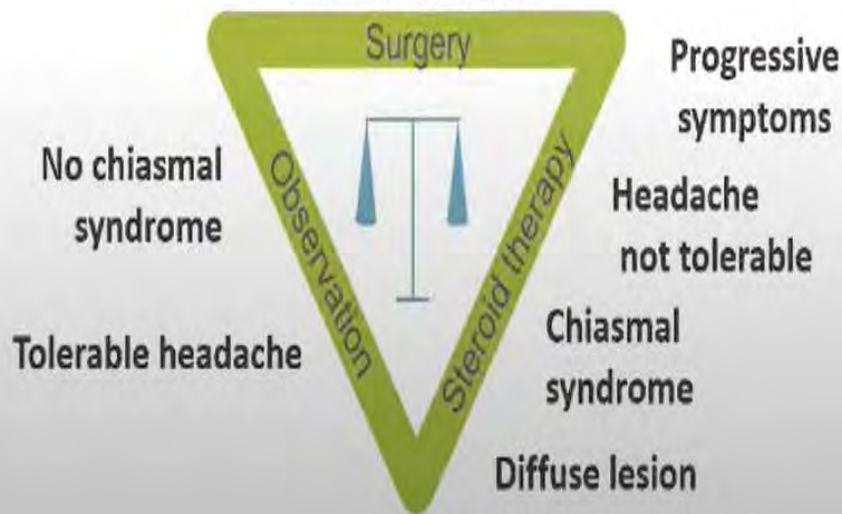
Исходы аутоиммунного гипофизита в зависимости от проводимого лечения или наблюдения за пациентом.

В 25% случаев как у пациентов, которые просто наблюдались, так и прооперированных пациентов произошел рецидив заболевания.

У 43% пациентов, получавших глюкокортикоидную терапию наблюдался рецидив заболевания. Поэтому всегда вызывает сомнения назначение пульс-терапии глюкокортикоидами при данном заболевании, из-за высокого процента рецидивов и большого количества побочных эффектов.

Promising second-line treatment:
Immuno-suppressive treatment
Monoclonal antibodies

Progressive symptoms
Uncertain diagnosis
Chiasmal syndrome
Resectable lesion



2 линия лечения:
Иммуносупрессия
Моноклональные антитела

Прогрессирующая симптоматика
Неясный диагноз
Хиазмальный синдром
Возможность резекции
Хирургическое лечение



Иммуносупрессивная терапия дает положительные результаты. Наряду с азатиоприном применяется ритуксимаб, который вызывает апоптоз лимфоцитов.

■ (Первичный) аутоиммунный гипофизит

- Лимфоцитарный гипофизит
- Гранулематозный гипофизит
- IgG4-опосредованный гипофизит

■ Вторичный гипофизит

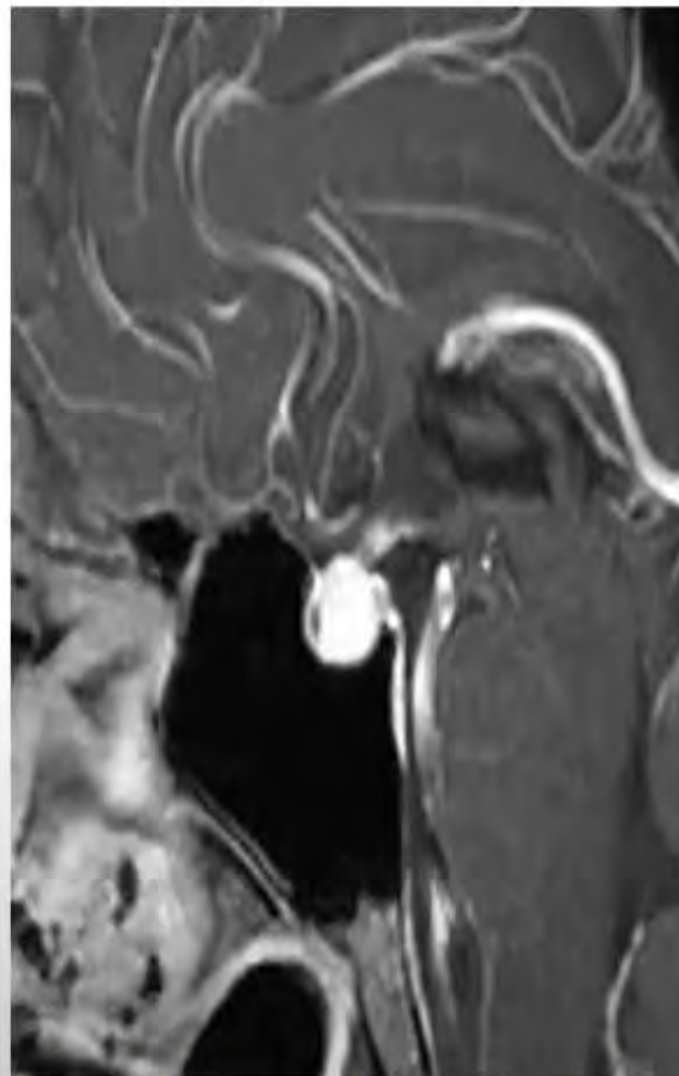
- У пациентов с опухолями гипофиза
- Ксантаматозный гипофизит
 - У пациентов с кистой кармана Ратке
- Гипофизит, индуцированный применением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа
- Гипофизит, вызванный присутствием анти-PIT1

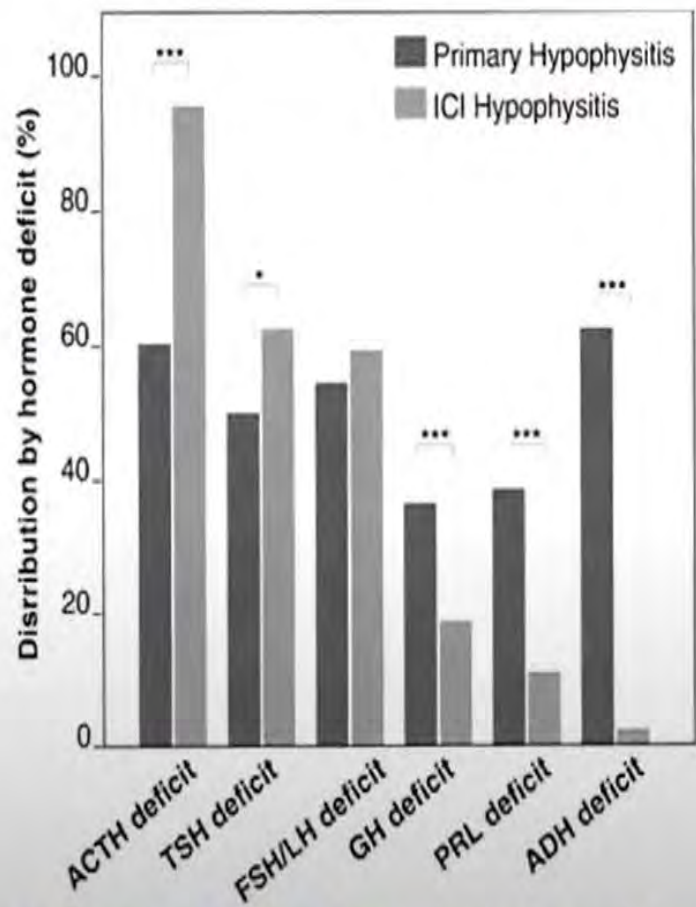
Ксантематозный гипофизит не является аутоиммунным.

Гипофизит, индуцированный применением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, в последнее время встречается чаще, т.к. эти препараты активно применяются для лечения онкологических заболеваний. Этот тип гипофизитов по патогенезу совершенно отличен от аутоиммунных гипофизитом. Здесь преобладающим повреждением тканей является некроз.

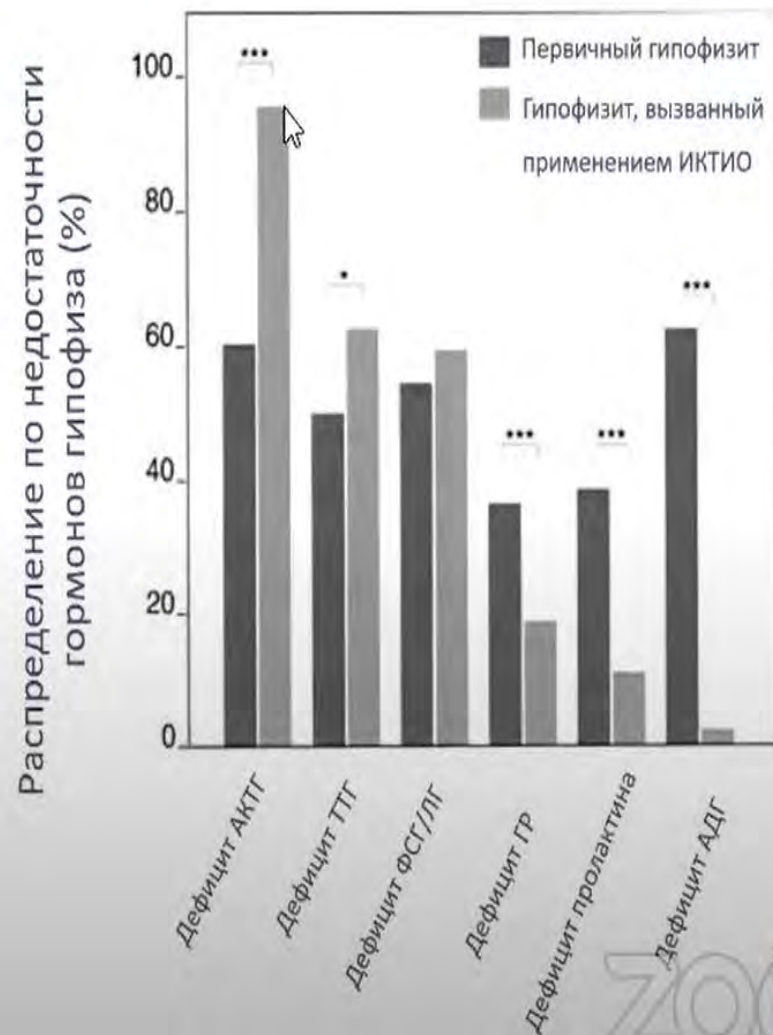
Гипофизит, индуцированный применением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа

- Male preponderance
 - Older age
 - Rarely visual impairment
-
- Преобладание мужчин
 - Более старший возраст
 - Редко – нарушение зрения





Di Dalmazi et al. Expert Rev Endocrinol Metab 2019



У пациентов с гипофизитом, вызванным применением ИКТИО в 100% случаев наблюдается гипокортицизм, гораздо чаще наблюдается дефицит ТТГ, ФСГ, ЛГ по сравнению с пациентами с первичным гипофизитом, и очень редко наблюдаются проявления несахарного диабета.

- Развитие гипофизита является благоприятным прогностическим фактором в отношении опухоли
- Терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа должна быть продолжена
- Высокодозовая терапия глюкокортикоидами неэффективна
- Данные по неблагоприятному воздействию на противоопухолевую терапию
- Гормональная заместительная терапия является необходимой

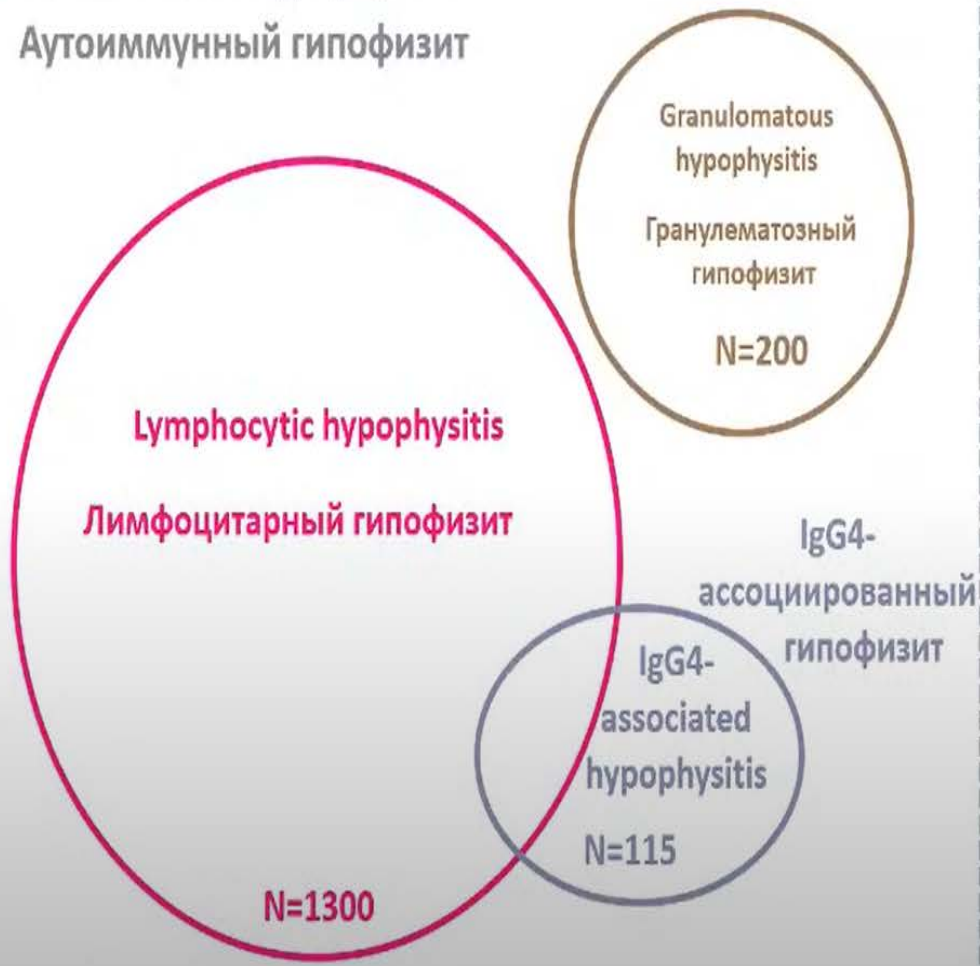
Развитие гипофизита является характерной чертой лучшего ответа иммунной системы, что относится к благоприятному прогностическому признаку онкологических заболеваний.

Развитие гипофизита не является показанием для отмены ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, т.к. эти препараты направлены на лечение онкологического заболевания.

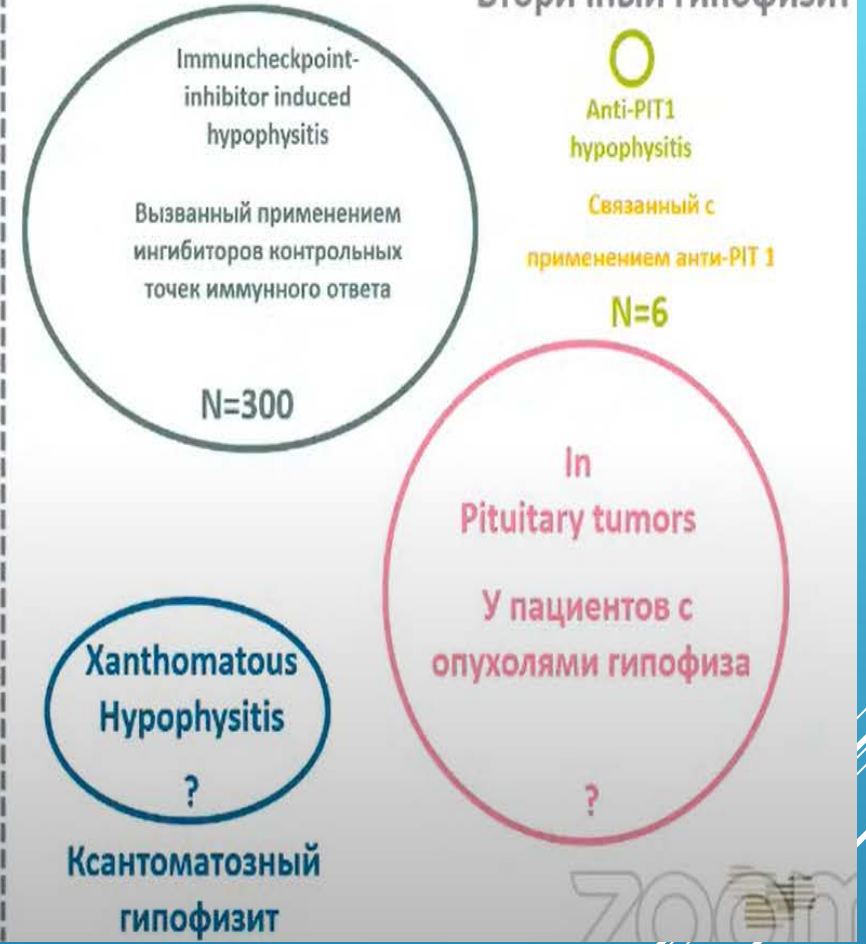
Стоит отметить, что применение глюкокортикоидной терапии вторичных гипофизитов является неэффективной и одновременно с этим снижается эффективность противоопухолевой терапии, в результате снижения иммунного ответа.

В данном случае необходимой является заместительная гормональная терапия при наличии дефицитов гормональных гипофизарных осей при развитии вторичного гипофизита. Надо отметить важность контроля функционирования данных осей перед применением ИКТИО, т.к. проявления вторичного гипофизита неспецифичны и их можно спутать с симптомами интоксикации при онкологическом заболевании.

Autoimmune hypophysitis
Аутоиммунный гипофизит



Secondary Hypophysitis
Вторичный гипофизит



Наиболее часто в клинической практике встречается аутоиммунный лимфоцитарный гипофизит. Гипофизиты, вызванные применением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа также будет встречаться все чаще, в связи более частого применения этой группы препаратов в лечении онкологических заболеваний. Поэтому тема изучения данной патологии является весьма актуальной.

**Спасибо за
внимание!**