

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-16>

Цитирование: Новик А.В., Баллюзек М.Ф., Васильев Д.А. и соавт. Иммуноопосредованные нежелательные явления. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):271–329.

ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Коллектив авторов: Новик А.В., Баллюзек М.Ф., Васильев Д.А., Жукова Н.В., Маслова Д.А., Носов Д.А., Петенко Н.Н., Семенова А.И., Харкевич Г.Ю., Юдин Д.И.

Ключевые слова: иммунотерапия, иммуноопосредованные нежелательные явления, лечение

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ

Иммуноопосредованные нежелательные явления (иНЯ) — особый класс нежелательных явлений, возникающих при иммунотерапии злокачественных новообразований.

Механизмы развития подобных осложнений весьма схожи между собой, что позволяет рассматривать лечение иНЯ в рамках одних рекомендаций. Под иНЯ понимается побочный эффект, обусловленный избыточной активацией иммунной системы с иммуноопосредованным поражением нормальных тканей различных органов и систем на фоне иммунотерапии и не являющийся ее основной целью. К препаратам, применение которых ассоциируется с иНЯ, относятся анти-CTLA-4, анти-PD-1 и анти-PDL-1 препараты, цитокины (ИФН и ИЛ-2 и др.) и отдельные моноклональные антитела (блинатумомаб). Нежелательные явления, которые могут являться иммуноопосредованными, и их симптомы, приведены в табл. 1. Иммуноопосредованное поражение может коснуться любого органа и системы, включая не перечисленные в табл. 1. В связи с этим во время современной иммуноонкологической терапии пациент нуждается в наблюдении для адекватного контроля иНЯ. После пандемии COVID-19 риск развития отдельных иНЯ (например, пульмониты, синдром выброса цитокинов) значительно увеличивается, что требует от врача повышенной бдительности во время проведения иммунотерапии.

Таблица 1. Иммуноопосредованные НЯ

иНЯ (синдром, заболевание)	Определение	Симптомы
Общие синдромы		
Гриппоподобный синдром	Симптомокомплекс, похожий на простуду	Озноб, лихорадка, субфебрильная температура, артриты, миалгии, головная боль, ринорея, снижение аппетита, сухой кашель, общая слабость



иНЯ (синдром, заболевание)	Определение	Симптомы
Слабость, утомляемость	Чувство усталости или истощения, требующее дополнительного отдыха; отсутствие физических сил, для выполнения задачи требуется дополнительное усилие	Быстрая утомляемость, снижение работоспособности, отсутствие сил
Синдром выброса цитокинов	Состояние, обусловленное системным выбросом большого числа провоспалительных цитокинов (т. н. цитокиновый шторм, наблюдающийся при COVID-19)	Лихорадка, гипотония, тошнота, рвота, озноб, сыпь, одышка
Синдром повышенной проницаемости капилляров	Синдром, обусловленный выходом жидкости во внесосудистое пространство	Одышка, интерстициальный отек легких, периферические отеки, задержка жидкости (до олигоанурии), повышение веса, лихорадка, ознобы, тошнота, рвота, диарея, гипоальбуминемия, гемоконцентрация
Нарушения функции ЖКТ		
Гепатит	Иммуноопосредованное поражение печени	Синдром цитолиза, включающий повышение АЛТ, АСТ, билирубина и др. ферментов печени, печеночную недостаточность. Может сопровождаться иктеричностью кожи и склер, тошнотой, рвотой, снижением аппетита, болями в правом подреберье, сонливостью, апатией, патологией мочи, осветлением кала, кожным зудом, повышением температуры тела, повышением кровоточивости, появлением экхимозов и гематом
Гастроэнтероколит	Иммуноопосредованное поражение слизистой ЖКТ, чаще — дистальных отделов	Диарея, боли в животе, нарушение водно-электролитного обмена. Возможна перфорация кишки с развитием кровотечения и перитонита
Поражение легких		
Пульмонит	Очаговая или диффузная инфильтрация легочной паренхимы	Одышка, сухой кашель (вновь возникший или ухудшившийся), симптомы интерстициальной пневмонии, боль в грудной клетке, слабость, редко — повышение температуры тела
Поражение кожи		
Экзантемы	Высыпания на коже, зуд	Розеолезная, пятнистая (реже — пятнистопапулезная, уртикарная, петехиальная) сыпь преимущественно на туловище и конечностях, зуд кожи с элементами сыпи или без них
Синдром Лайеля	Крайняя форма кожной токсичности — токсический эпидермальный некролиз	Буллезные сливающиеся элементы, как правило эритема, пурпур, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых

иНЯ (синдром, заболевание)	Определение	Симптомы
Синдром Стивенса–Джонсона	Тяжелый пузырный кожно-слизистый синдром, вызывающий поражение как минимум двух участков слизистой оболочки	Эритематозные папулы, везикулы темного цвета, пурпур, мишеневидные очаги, чаще на лице и туловище. Отмечается также поражение слизистых, иногда — конъюнктивы
Поражение нервной системы		
Периферическая полинейропатия	Воспаление и повреждение периферической нервной системы	Периферические симметричные нарушения чувствительности, в тяжелых случаях — нарушение двигательной функции
Миастения Гравис	Патологическая слабость и утомляемость произвольной мускулатуры, связанная с поражением периферического нейро-мышечного аппарата	Слабость мышц конечностей, шеи, жевательных мышц; опущение век; двоение; осиплость голоса; нечеткость речи, затрудненное глотание, слабость дыхательных мышц и сердечной деятельности
Синдром Гийена–Барре	Воспаление и повреждение миелиновой оболочки периферических нервов	Острый вялый тетрапарез, прогрессирующая симметрическая восходящая слабость мышц, болевой синдром в спине и конечностях; вегетативные нарушения
Асептический менингит	Поражение оболочек головного и спинного мозга	Головная боль, светобоязнь, ригидность затылочных мышц, тошнота или рвота, лихорадка
Энцефалит	Воспаление паренхимы головного мозга	Спонтанность сознания, изменение психического состояния, поведения, головная боль, судороги, шаткость походки
Демиелинизирующие заболевания (оптикомиелит, поперечный миелит)	Демиелинизация и аксональное повреждение спинного мозга, зрительных нервов и ствола головного мозга	Утрата остроты зрения, двоение, выпадение полей зрения, потеря слуха, двусторонние симметричные и асимметричные парезы, чувствительные нарушения, расстройства функции тазовых органов, болевой синдром, головокружение
Психические нарушения	Нарушения поведения, настроения, памяти	Депрессии, нарушения памяти, «туман в голове», сложность сосредоточения
Поражение мышечной системы		
Миозит	Иммunoопосредованное повреждение поперечно-полосатой мышечной ткани	Мышечная слабость, миалгии
Нарушение функции почек		
Повреждение почек	Иммunoопосредованное повреждение почек	Острая почечная недостаточность, повышение уровня креатинина в крови, нарушение водно-электролитного обмена, протеинурия

иНЯ (синдром, заболевание)

Определение

Симптомы

Поражение органов эндокринной системы

Аутоиммунный тиреоидит	Иммуноопосредованное воспаление ткани щитовидной железы	Симптомы чаще проходят фазы воспаления: сначала гипертиреоза легкой степени, не требующие лечения, затем эутиреоза с после- дующим развитием стойкого гипотиреоза. Гипотиреоз может протекать под различными масками
Гипофизит	Иммуноопосредованное воспаление гипофиза	Следствие недостаточности гипофизарных гормонов: головная боль, усталость, слабость, гипотония, тошнота, сонливость, потеря либидо, эректильная дисфункция
Несахарное мочеизнурение (несахарный диабет)	Следствие иммуноопосредован- ного повреждения задней доли гипофиза, в которой в норме накапливается антидиуретический гормон/вазопрессин	Повышенное потребление жидкости, усиленный диурез (не менее 4–5 л/сут), низкий удельный вес мочи
Надпочечниковая недостаточность	Следствие иммуноопосредованного поражения надпочечников	Слабость, быстрая утомляемость, тошнота, потеря веса, снижение аппетита, гипотония, гипогликемия, иногда боли в области живота
Сахарный диабет 1 типа (инсулин- зависимый)	Следствие аутоиммунного повре- ждения островкового аппарата поджелудочной железы	Похудание, гипергликемия, сухость во рту, жажды, учащенное мочеиспускание, кожный зуд, возможно обнаружение глюкозы и кетоновых тел (ациетона) в моче
Сахарный диабет 2 типа	Следствие многих факторов: генетическая предрасположенность, избыточная масса тела, иммуно- опосредованное повреждение бета-клеток дефицита и снижения их функции	Гипергликемия, сухость во рту, жажды, учащен- ное мочеиспускание, кожный зуд, возможно обнаружение глюкозы в моче
Гипопаратиреоз	Следствие иммуноопосредованного повреждения околощитовидных желез	Гипокальциемия различной степени (оправ- дано определение ионизированного кальция), тенденция к снижению уровня паратгормона, парестезии в пальцах рук и ног, мышечные подергивания
Поражение сердечно-сосудистой системы		
Миокардит	Следствие иммуноопосредованного воспалительного повреждения миокарда	Одышка или ее усиление относительно имевшейся, удушье с ортопноз, сердцебиение, аритмия, боли в области сердца, синкопальные состояния
Перикардит, миoperикардит	Следствие иммуноопосредованного воспалительного повреждения перикарда иногда с вовлечением миокарда	Боль в грудной клетке длительная, зависит от положения тела, усиливается при кашле, одышка, удушье без ортопноз, слабость, периферические отеки, синкопальные состояния

иНЯ (синдром, заболевание)	Определение	Симптомы
Острый коронарный синдром: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, в том числе, и без обструкции коронарных артерий	Иммunoопосредованный атеротромбоз коронарных артерий или микроваскулярная дисфункция; прогрессирование атеросклероза, разрыв бляшки	Частые кратковременные боли, ощущения сдавления в области сердца при нагрузках, или приступы длительной боли в левой половине грудной клетки возможно с иррадиацией в шею, челюсть, спину, руки, сердцебиения, аритмия, одышка, удушье с ортопноэ, слабость
Нарушения ритма сердца: блокады, удлинение QRS; наджелудочковые тахиаритмии, фибрилляция и трепетание предсердий; желудочковые аритмии	Следствие иммunoопосредованного воспалительного или невоспалительного повреждения миокарда, непрямая кардиотоксичность при иммunoопосредованных дисфункциях щитовидной железы	Перебои в работе сердца, сердцебиения, головокружения, пресинкопальные и синкопальные состояния

Среди всего разнообразия методов иммунотерапии, существующих сегодня, лишь некоторые сопровождаются выраженным иНЯ, требующими внимания врача и правильной и своевременной коррекции. К препаратам, применение которых сравнительно часто ассоциируется с иНЯ, относятся ингибиторы иммунологических контрольных точек (CTLA-4 и PD-1/PDL-1), цитокины (ИФН и ИЛ-2, особенно при использовании в высоких дозах) и отдельные моноклональные антитела (блинатумомаб). Другие методы иммунотерапии в онкологии редко приводят к развитию иНЯ. Профиль безопасности препаратов различных групп существенно различается по частоте, но не по перечню вызываемых ими иНЯ. Многие симптомы могут появляться самостоятельно или в составе какого-либо синдрома, как правило, характеризующегося более тяжелым течением. Некоторые состояния представлены различными терминами (например, синдром выброса цитокинов и синдром повышенной проницаемости капилляров), являются следствием одного типа патологического процесса — массивного выброса провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-11, ИЛ-12, TNF- α , ИФН- γ . Поскольку в рамках современных клинических исследований чаще сообщается о возникновении отдельных симптомов, а не синдромов, истинную частоту того или иного иНЯ оценить сложно. В связи с этим возможность развития иНЯ рекомендуется допускать при назначении любого вида иммунотерапии, а также при появлении симптомов, характерных для этой группы НЯ.

иНЯ могут быть разделены по времени их возникновения на острые (возникают в процессе лечения ингибиторами контрольных точек и сохраняются менее 12 недель),



хронические (возникают на фоне лечения и сохраняются в течение ≥ 12 недель) и отсроченные (возникают от 12 месяцев после прекращения иммунотерапии).

Оценка степени тяжести иНЯ проводится с помощью универсальной шкалы токсичности CTC AE. В настоящее время действует 5 версия данной классификации. Описание иНЯ на основе данной шкалы представлено в табл. 2.

Таблица 2. Клинические симптомы иНЯ и принципы оценки степени их тяжести

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (средне-тяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
АЛТ	ВГН — 3 ВГН	3 ВГН — 5 ВГН	5 ВГН — 20 ВГН	> 20 ВГН
АСТ	ВГН — 3 ВГН	3 ВГН — 5 ВГН	5 ВГН — 20 ВГН	> 20 ВГН
Гипергликемия	Значения глюкозы натощак $>$ ВГН, не требует лечения	Изменение ежедневной терапии для больных диабетом, показаны пероральные антидиабетические средства, обследование для диагностики диабета	Показана инсулиновая терапия; госпитализация	Жизнеугрожающие последствия; показано неотложное вмешательство
Гиперкалиемия	ВГН — 5,5 ммоль/л	5,5–6 ммоль/л	6–7 ммоль/л	> 7 ммоль/л, жизнеугрожающие последствия
Гипертиреоз	Отсутствие симптомов, показано только клиническое и диагностическое наблюдение	Наличие симптомов; показаны терапия, подавляющая функцию щитовидной железы, ограничение ежедневной активности	Тяжелые симптомы; ограничение в самообслуживании; показана госпитализация	Жизнеугрожающие последствия; показано срочное вмешательство в условиях стационара
Гиперурикемия (повышение уровня мочевой кислоты в крови)	< 590 мкмоль/л (10 мг/дл) без физиологических последствий	—	< 590 мкмоль/л (10 мг/дл) с физиологическими последствиями	> 590 мкмоль/л (10 мг/дл), жизнеугрожающее состояние
Гипоальбуминемия	НГН — 30 г/л	30–20 г/л	< 20 г/л	Жизнеугрожающие последствия, неотложная терапия
Гипонатриемия	НГН — 130 ммоль/л	—	120–130 ммоль/л	< 120 ммоль/л, жизнеугрожающие последствия

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (средне-тяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Гипотиреоз	Отсутствие симптомов, показано только клиническое и диагностическое наблюдение	Наличие симптомов; заместительная гормональная терапия, ограничение ежедневной активности	Тяжелые симптомы; ограничение в самообслуживании; показана госпитализация	Жизнеугрожающие последствия; показано срочное вмешательство в условиях стационара
Гипотония	Бессимптомная, не требующая лечения	Умеренные симптомы, требующие планового лечения	Выраженные симптомы, показаны срочное вмешательство и/или госпитализация	Жизнеугрожающая, требующая неотложной терапии
Гипофизит	Отсутствие симптомов или слабо выраженные симптомы, показано только клиническое и диагностическое наблюдение	Умеренно выраженные симптомы; показано минимальное вмешательство; ограничение ежедневной активности	Состояние тяжелое, но не являющееся жизнеугрожающим, требует немедленной госпитализации; потеря трудоспособности; ограничения в самообслуживании	Жизнеугрожающие последствия; показано срочное вмешательство в условиях стационара
Гриппоподобный синдром	Легкие гриппоподобные симптомы	Умеренные симптомы, снижающие работоспособность	Выраженные симптомы, затрудняющие самообслуживание	
Депрессия	Легкие симптомы	Умеренные симптомы, нарушает повседневную активность	Выраженные симптомы, нарушает способность к самообслуживанию	Жизнеугрожающие симптомы, опасность для себя (суицид) или окружающих, показана госпитализация
Диабетический кетоацидоз	pH < нормы, но $\geq 7,3$		pH < 7,3	Жизнеугрожающие последствия
Диарея	Учащение стула на 1–3 раза за сутки по сравнению с исходным уровнем	Учащение стула на 4–6 раз в сутки по сравнению с исходным уровнем; не нарушает повседневной активности	Учащение стула на 7–10 раз в сутки по сравнению с исходным уровнем; недержание кала; препятствует повседневной активности. Показана госпитализация	Учащение стула более чем на 10 раз в сутки по сравнению с исходным уровнем; показана интенсивная терапия

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (средне-тяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Колит (гастро-энтероколит)	Бессимптомный, лечение не требуется	Боли в животе, слизь или кровь в стуле	Выраженные боли в животе, перитонеальные симптомы, изменение работы кишечника, показано медицинское вмешательство	Жизнеугрожающие последствия, показана срочная терапия
Лихорадка	38–39 °C	39–40 °C	> 40 °C менее 24 ч.	> 40 °C более 24 ч.
Моторная нейропатия	Бессимптомная; показано наблюдение	Умеренные симптомы, нарушение работоспособности	Выраженные симптомы, нарушение самообслуживания	Жизнеугрожающие последствия, показано неотложное лечение
Недостаточность надпочечников	Отсутствие симптомов или слабо выраженные симптомы, показано только клиническое и диагностическое (лабораторное) наблюдение	Умеренно выраженные симптомы; показано медицинское вмешательство	Тяжелые симптомы; показана госпитализация	Жизнеугрожающие последствия; показано срочное вмешательство в условиях стационара
Общий билирубин	ВГН — 1,5 ВГН	1,5 ВГН — 3 ВГН	3 ВГН — 10 ВГН	> 10 ВГН
Острая почечная недостаточность	ВГН до 1,5 ВГН	Повышение креатинина > 1,5–3 ВГН или в 1,5–3 раза от исходного значения	Повышение креатинина > 3 ВГН или более 3 и до 6 раз от исходного значения	Жизнеугрожающие последствия, показан диализ ¹
Повышение креатинина	ВГН до 1,5 ВГН	1,5 ВГН — 3 ВГН	3 ВГН — 6 ВГН	> 10 ВГН
Пульмонит	Отсутствие симптомов; только рентгенологические изменения; только клиническое и диагностическое наблюдение; вмешательство не показано	Появление симптомов; ограничение работоспособности. Показано медицинское вмешательство	Тяжелые симптомы; ограничение в самообслуживании; необходимы кислородные ингаляции	Жизнеугрожающая дыхательная недостаточность; гипоксия; показано срочное вмешательство (трахеотомия или интубация)

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (средне-тяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Синдром выброса цитокинов	Умеренные симптомы (гриппоподобный синдром лихорадка, гипотония), не требующие лечения	Требует лечения, быстро отвечает на инфузионную терапию или однократное введение низкой дозы вазопрессоров	Снижение АД > 20% от исходного > 24 ч, несмотря на инфузионную терапию, почечная недостаточность 3 ст. или печеночная недостаточность 3 ст. или дыхательная недостаточность 3 ст.	Жизнеугрожающее состояние, требующее постоянного применения вазопрессоров или ИВЛ
Синдром Лайела, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)				Отслойка кожных покровов, покрывающая > 30% площади поверхности тела, с сопутствующими симптомами (эритема, пурпурная или отслоение кожи)
Миозит	Миалгии, мышечная слабость легкой степени выраженности	Умеренная мышечная слабость, миалгии, ограничения на активные нагрузки	Выраженные мышечная слабость, миалгии, ограничения на повседневные нагрузки	Обездвиженность из-за миалгий и мышечной слабости
Асептический менингит	Легкие симптомы	Умеренные симптомы, нарушение работоспособности	Выраженные симптомы, нарушение самообслуживания	Жизнеугрожающие последствия, показано неотложное лечение
Моторная нейропатия	Бессимптомная; показано наблюдение	Умеренные симптомы, нарушение работоспособности	Выраженные симптомы, нарушение самообслуживания — следует расценивать как синдром Гийена–Барре	Жизнеугрожающие последствия, показано неотложное лечение — следует расценивать как синдром Гийена–Барре
Сенсорная нейропатия	Бессимптомная; потеря глубоких сухожильных рефлексов или парестезии	Умеренные симптомы, нарушение работоспособности	Выраженные симптомы, нарушение самообслуживания	Жизнеугрожающие последствия, показано неотложное лечение — следует расценивать как синдром Гийена–Барре



Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (средне-тяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Синдром Гийена–Барре		Умеренные симптомы, нарушение работоспособности	Выраженные симптомы, ограничивающие самообслуживание	Жизнеугрожающие последствия, показано неотложное лечение, интубация
Энцефалит	Легкие симптомы, отдельные симптомы, не требуют терапии	Нарастание симптомов, требуется лечение. Симптомы нарушают работоспособность	Выраженные симптомы, нарушение самообслуживания	Жизнеугрожающие последствия, показано неотложное лечение
Оптикомиелит, поперечный миелит	Легкие симптомы, отдельные симптомы, не требуют терапии	Нарастание симптомов, требуется лечение. Симптомы нарушают работоспособность	Выраженные симптомы, нарушение самообслуживания	Жизнеугрожающие последствия, показано неотложное лечение
Миастения Гравис	Бессимптомное или легкие симптомы; только диагностическое наблюдения; вмешательство не показано	Умеренные симптомы, нарушающие работоспособность; показано локальное или неинвазивное вмешательство	Тяжелые или клинически значимые но не угрожающие жизни последствия; показана госпитализация	Жизнеугрожающие последствия, показано неотложное лечение
Синдром повышенной проницаемости капилляров	–	Наличие симптомов, показано лечение	Выраженные симптомы, показано лечение	Жизнеугрожающие последствия, необходима неотложная терапия
Синдром Стивенса–Джонсона (ССД)			Отслойка кожи менее 10% поверхности тела с сопутствующими симптомами (эритема, пурпур, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых)	Отслойка 10–30% поверхности тела с сопутствующими симптомами (эритема, пурпур, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых)
Слабость (утомляемость, астения)	Слабость проходит после отдыха	Слабость не проходит после отдыха, нарушается работоспособность	Слабость не проходит после отдыха, нарушается самообслуживание	

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (средне-тяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Сыпь	Элементы сыпи покрывают < 10% площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью	Элементы сыпи покрывают 10–30% площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью, связаны с психологическим воздействием; ограничением работоспособности	Элементы сыпи покрывают > 30% площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью, связаны с психологическим воздействием; ограничение самообслуживания, показаны пероральные антибиотики при локальных суперинфекциях	Папулы и/или пустулы, покрывающие любой % площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью, сопровождаются распространенной суперинфекцией, при которой показаны внутривенные антибиотики; жизнеугрожающие последствия
Хроническая болезнь почек	Оценочная скорость клубочковой фильтрации ² (СКФ) 89–60 мл/мин/1,73 м ² или присутствие протеинурии 2+; в моче отношение белка к креатинину > 0,5	СКФ 59–30 мл/мин/1,73 м ²	СКФ 29–15 мл/мин/1,73 м ²	СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м ² . Показаны гемодиализ или трансплантация почки ³
Миокардит	Бессимптомное течение. Небольшие отклонения в сердечных биомаркерах и ЭКГ. ФВЛЖ > 50%	Умеренно выраженные симптомы, отклонения в сердечных биомаркерах и ЭКГ. Эхо-КГ — снижение ФВЛЖ на ≥ 10%, но в пределах 40–49%	Выраженные симптомы сердечной недостаточности, отклонения в сердечных биомаркерах, ЭКГ-блокады, аритмии, Эхо-КГ — ФВЛЖ < 40%	Жизнеугрожающие состояния: отек легких, жизнеопасные аритмии, кардиогенный шок. Показаны меры интенсивной терапии. Гемодинамическая поддержка
Острый коронарный синдром: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда				Всегда жизнеугрожающее состояние. Боли за грудиной и/или учащение приступов стенокардии. Изменения на ЭКГ, Эхо-КГ, повышение уровня тропонина

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (средне-тяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнегрозящие)
Перикардит	Бессимптомное течение. Расхождение листков перикарда > 0,4 см, но < 1 см (примерно 300 мл выпота)	Нарастающая одышка при нагрузках, тупые длительные боли в прекардиальной области. Гемодинамика стабильная. Умеренный выпот в полости перикарда — расхождение листков перикарда на 1–2 см (около 500 мл выпота)	Гемодинамические нарушения — тахикардия, снижение АД, одышка в покое, пастозность лица, обмороки. Эхо-КГ — расхождение листков перикарда на ≥ 2 см (около 700 мл выпота), нижняя полая вена коллабирует менее 50% на вдохе	Признаки тампонады: парадоксальный пульс, резкая слабость, головокружения, обмороки, одышка с вынужденным положением больного с наклоном вперед. Отечность лица, набухание шейных вен, Эхо-КГ-признаки тампонады. Симптом «качающегося сердца», коллабирование правого предсердия в систолу, нижняя полая вена не коллабирует
Нарушения ритма сердца: блокады, удлинение QRS; экстрасистолия, наджелудочковые тахиаритмии, фибрилляция и трепетание предсердий; желудочковые тахиаритмии	Небольшая синусовая тахикардия. Редкая экстрасистолия	Редкие пароксизмы наджелудочковой тахикардии, фибрилляции или трепетания предсердий, частые желудочковые экстра-систолы, приступы головокружений, пресинкопальные состояния	Частые пароксизмы наджелудочковой тахикардии, пароксизмы или персистирующие формы фибрилляции или трепетания предсердий, частые и групповые желудочковые экстрасистолы, синкопальные состояния	Тахисистолические формы супра-вентрикулярных нарушений ритма с развитием гемодинамических нарушений; желудочковая тахикардия, фибрилляция и трепетание желудочков, аритмический шок, клиническая смерть

¹ НЯ не классифицируется с использованием данной степени.

² СКФ рекомендуется рассчитывать по формуле CKD-EPI:

$$СКФ = a \times [\text{креатинин крови (мг/дл)}/b]^c \times (0,993)^{\text{возраст}}$$

где:

- переменная **a**: женщины = 144; мужчины = 141;
- переменная **b**: женщины = 0,7; мужчины = 0,9;
- переменная **c**: женщины при креатинине крови ≤ 0,7 мг/дл = -0,329; при креатинине в крови > 0,7 мг/дл = -1,209; мужчины при креатинине в крови ≤ 0,7 мг/дл = -0,411; при креатинине в крови > 0,7 мг/дл = -1,209.

При креатинине в мкмоль/л для пациентов европеоидной расы можно использовать следующие расчеты в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава РФ:

- женщины (креатинин крови ниже или равен 62 мкмоль/л):

$$pCKFCKD-EPI = 144 \times (0,993^{\text{нem}}) \times ((\text{креатинин крови}/88,4)/0,7)^{-0,328} ;$$

- женщины (креатинин крови выше 62 мкмоль/л):

$$pCKFCKD-EPI = 144 \times (0,993^{\text{нem}}) \times ((\text{креатинин крови}/88,4)/0,7)^{-1,210} ;$$

- мужчины (креатинин крови ниже или равен 80 мкмоль/л):

$$pCKFCKD-EPI = 141 \times (0,993^{\text{нem}}) \times ((\text{креатинин крови}/88,4)/0,9)^{-0,412} ;$$

- мужчины (креатинин крови выше 80 мкмоль/л):

$$pCKFCKD-EPI = 141 \times (0,993^{\text{нem}}) \times ((\text{креатинин крови}/88,4)/0,9)^{-1,210} .$$

Для расчета СКФ онлайн можно пользоваться калькулятором по адресу: https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator.

³ Показания к дialisу — см. соответствующие рекомендации (например, ассоциации нефрологов).

Прочерк в ячейке таблицы — соответствующей степени не существует.

Рекомендуется при постановке диагноза использовать термины нозологических единиц или объединять симптомы в соответствующие синдромы.

2. ДИАГНОСТИКА

Рекомендуется определение потенциальных рисков развития иНЯ до начала иммuno-терапии. Следующие факторы повышают риск развития иНЯ: возраст младше 60 лет, женский пол (при терапии анти-CTLA4 препаратами), ECOG ≥ 2, курение > 50 пачек-лет в анамнезе, курение на фоне терапии, избыточный вес (индекс массы тела ≥ 23 кг/кв. м), снижение мышечной массы, наличие аутоиммунных болезней или аллергических реакций в анамнезе, наличие интерстициальной болезни лёгких, хронических обструктивных заболеваний лёгких, бронхиальной астмы, облучения грудной клетки в анамнезе, гипертонии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, хронической болезни почек, дефицита витамина D, прием нестероидных противовоспалительных средств, диуретиков, антрациклинов, антибиотиков, ингибиторов протонной помпы, высокая опухолевая нагрузка, высокая мутационная нагрузка. Факторы, связанные со снижением риска развития иНЯ: мужской пол (при терапии анти-PD-1 препаратами).

Дальнейшую оценку клинических данных с целью выявления иНЯ рекомендуется проводить при каждом визите пациента. Алгоритм обследования представлен на рис. 1 и в табл. 1.

Риск оценивается индивидуально на основании полученной при первичном обследовании информации. Противопоказания зависят от метода терапии, целей иммунотерапии и соотношения риска и пользы на фоне проведения иммунотерапии. Дообследование может



проводиться в соответствии с таблицей 3. Объем обследований должен быть изменен в соответствии с клинической ситуацией и рекомендациями профильного специалиста.

Таблица 3. Дообследование и предварительное лечение при наличии показаний

Показание	Действия
Распространенные грибковые и паразитарные кожные патологии	<ul style="list-style-type: none"> Консультация дерматолога Специализированное лечение при обострении до начала иммунотерапии
Риск поражения поджелудочной железы	<ul style="list-style-type: none"> Амилаза Липаза
Риск поражения желчевыводящих путей	<ul style="list-style-type: none"> Щелочная фосфатаза (ЩФ) Гаммаглутатионтранспептидаза (ГГТП)
Выявленные эндокринопатии с признаками декомпенсации или нестабильности	<ul style="list-style-type: none"> Консультация эндокринолога УЗИ щитовидной железы Специализированное дообследование и коррекция лечения при необходимости
Нарушения электролитного обмена в анамнезе или риск их возникновения	<ul style="list-style-type: none"> Электролиты (калий, натрий, кальций)
Патология, сопровождающаяся хроническим воспалением	<ul style="list-style-type: none"> С-реактивный белок
Патология сердечно-сосудистой системы с признаками декомпенсации или нестабильности	<ul style="list-style-type: none"> Консультация невролога Тропонин Креатинфосфокиназа Специализированное дообследование и коррекция лечения при необходимости
Нарушение функции органов ЖКТ, нутритивная недостаточность или риски их возникновения	<ul style="list-style-type: none"> Консультация гастроэнтеролога ЭГДС ФКС Общий белок Альбумин
Нарушение функции почек или риск ее возникновения	<ul style="list-style-type: none"> Консультация нефролога Мочевина Мочевая кислота Электролиты Специализированное дообследование и коррекция лечения при необходимости
Нарушение функции легких или риск их возникновения	<ul style="list-style-type: none"> ФВД (спирометрия) Пульсоксиметрия (оценка SpO₂)

2.1. Обследование до начала иммунотерапии

- Сбор жалоб и анамнеза рекомендуется направить на выявление:

- иммуноопосредованных заболеваний (иммунодефициты, ревматические аутоиммунные заболевания, аллергические реакции);
- патологии эндокринной системы (прежде всего, тиреоидной патологии и сахарного диабета, как первого, так и второго типа, а также несахарного мочеизнурения и надпочечниковой недостаточности);
- сопутствующей патологии ЖКТ (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и др.);
- факторов риска и имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний;
- перенесенных инфекционных заболеваний (дизентерия, холера);
- травм и оперативных вмешательств на органах ЖКТ;
- патологии печени (вирусные гепатиты, цирроз печени, болезнь Жильбера);
- кожных заболеваний (псориаз, экзема, атопический дерматит, себорейный дерматит, аллергические реакции по типу крапивницы, наличие синдромов Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза в анамнезе);
- наличие в анамнезе распространенных грибковых и паразитарных заболеваний кожи и слизистых оболочек;
- патологии со стороны органов дыхания (травмы органов грудной клетки, оперативные вмешательства, перенесенные пневмонии, плевриты, идиопатический фиброз легких, туберкулез легких, терапия блеомицином или блеомицетином в анамнезе);
- патологии со стороны центральной и периферической нервной системы (полинейропатия, миастения, демиелинизирующие заболевания ЦНС).
- При распространенных грибковых и паразитарных кожных патологиях рекомендовано проведение терапии до начала иммунотерапии.
- Рекомендовано с особой тщательностью расспросить пациента о любой сопутствующей терапии (ГКС, иммунодепрессанты), получаемой им до и в процессе иммунотерапии, а также о любых ИНЯ, отмечавшихся ранее.
- Физикальное обследование (всем больным до начала терапии рекомендовано проводить физикальное обследование, направленное на выявление возможных иммуноопосредованных заболеваний, обострений инфекционных процессов и возможных показаний к проведению терапии).

2.1.1. Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендовано всем больным перед проведением иммунотерапии выполнение следующих лабораторных обследований:
 - Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой;
 - Биохимический анализ крови: общий белок, АСТ, АЛТ, билирубин общий, креатинин, глюкоза;



- ТТГ (при отклонении от нормы уровня ТТГ, необходимо проводить исследование уровня свТ4, по возможности — свТ3 и антитела к рецептору ТТГ);
- Общий анализ мочи;
- Для женщин детородного возраста — тест на беременность.
- При наличии обоснованных подозрений или факторов риска поражения отдельных органов и систем рекомендуется расширить перечень оцениваемых лабораторных показателей с включением одного или нескольких из следующих показателей: дополнительно по показаниям: альбумин, ЩФ, амилаза, электролиты (калий, натрий, кальций), липаза, мочевина, мочевая кислота, креатинфосфокиназа, тропонин, С-реактивный белок.
- При выявлении отклонений в результатах эндокринологического обследования или симптомов, которые свидетельствуют о нарушениях в эндокринной системе, рекомендована консультация эндокринолога.
 - Рекомендовано установить характер и степень тяжести нарушений в эндокринной системе до начала иммунотерапии и провести их коррекцию.

2.1.2. Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендовано выполнение следующих обследований до начала иммунотерапии:
 - КТ без контраста или рентгенография органов грудной клетки;
 - ЭКГ;
 - дополнительно, при наличии показаний, могут быть рекомендованы следующие исследования:
 - УЗИ щитовидной железы;
 - эхокардиография (оценка ФВЛЖ);
 - ФВД (спирометрия);
 - пульсоксиметрия (оценка SpO₂);
 - консультация гастроэнтеролога;
 - ЭГДС;
 - ФКС;
 - консультация дерматовенеролога.

2.2. Обследование в процессе иммунотерапии

Перед каждым введением/циклом лечения рекомендуется проводить обследование (при проведении дискретного лечения — введение препаратов 1 раз в несколько недель либо циклами терапии). При непрерывном лечении или в процессе терапии частоту мониторинга рекомендовано соотносить с риском возникновения НЯ. Рекомендуемый алгоритм наблюдения за пациентами в процессе иммунотерапии представлен в табл. 4. Рекомендуется интенсифицировать обследование в соответствии с клинической ситуацией при выявлении НЯ, вести наблюдение за больными. Частота обследований пациентов

зависит от характера применяемой иммунотерапии и риска возникновения того или иного нежелательного явления в процессе лечения. Ключевые факторы риска развития иНЯ приведены в разделе 1.2 («Этиология и патогенез»).

Таблица 4. Рекомендуемый алгоритм наблюдения в процессе иммунотерапии для диагностики иммunoопосредованного нежелательного явления

Обследование	Анти-CTLA-4, анти-PD, анти-PD-L1	Цитокины, низкие дозы ⁵	Блинатумомаб
Физикальное обследование	Перед каждым введением	1 раз в мес.	2–3 раза в день ⁴
Жизненно-важные показатели ¹	Перед каждым введением	1 раз в мес.	2–3 раза в день ⁴
Оценка сатурации кислорода	По показаниям	–	1 раз в день ⁴
КЩС, электролиты ²	По показаниям	По показаниям	2 раза в день ⁴
Клинический анализ крови	Перед каждым введением	1 раз в мес.	1 раз в нед.
Биохимический анализ крови ³	Перед каждым введением	1 раз в мес.	1 раз в нед.
свТ3, свТ4, ТТГ	ТТГ 1 раз в 3 месяца; свТ3, свТ4 — по показаниям	По показаниям	По показаниям
Общий анализ мочи	По клиническим показаниям	По клиническим показаниям	1 раз в нед. ⁴
ЭКГ	По показаниям	По показаниям	1 раз в нед. ⁴
ЭХО КГ, ФВЛЖ	По показаниям	–	По показаниям
КТ грудной клетки	1 раз в 3 мес.	–	–

¹ АД, ЧСС, ЧД, температура тела, диурез.

² Калий, натрий, кальций.

³ АСТ, АЛТ, билирубин общий, креатинин, глюкоза (дополнительно при наличии обоснованных показаний: общий белок, альбумин, ЩФ, амилаза, электролиты (калий, натрий, кальций), липаза, мочевина, мочевая кислота, креатининфосфоркиназа, тропонин, С-реактивный белок).

⁴ 1–9 дней 1 цикла и 1–2 дня 2 цикла, далее —по показаниям. При возникновении подозрений на развитие иНЯ — возврат к данной схеме.

⁵ Для ИФН разовые дозы до 18 млн МЕ в день 3 раза/нед. (низкие и средние дозы), применяющиеся амбулаторно; для ИЛ-2 дозы не более 2 мг в сутки.

2.3. Обследования при подозрении на наличие иНЯ

При подозрении на наличие иНЯ рекомендовано, во-первых, исключить возможные альтернативные причины развития подобного НЯ. Для подтверждения наличия некоторых иНЯ рекомендуется проведение ряда дополнительных исследований, направленных на уточнение степени НЯ и его дифференциальную диагностику.

Алгоритм обследований при подозрении на наличие иНЯ представлен в табл. 21.



2.3.1. Дополнительные обследования при подозрении на наличие колита

- Консультация гастроэнтеролога (при 3–4 ст. иНЯ, длительно текущем колите 2 ст., отсутствии эффективности гормонотерапии);
- колоноскопия (при 3–4 ст. иНЯ, длительно текущем колите 2 ст., неэффективности гормонотерапии).

Дополнительно в план обследования могут быть включены следующие лабораторные показатели:

- посев кала на патогенную кишечную группу;
- определение токсинов (A и B) *C. difficile* в стуле;
- копрограмма;
- фекальный кальпротектин.

2.3.2. Дополнительные обследования при подозрении на наличие гастрита

- Консультация гастроэнтеролога;
- ЭГДС.

2.3.3. Дополнительные обследования при подозрении на гипофизит или надпочечниковую недостаточность

- Консультация эндокринолога;
- определение уровня калия, натрия, кортизола и АКТГ в крови;
- МРТ гипофиза с контрастированием;
- общий анализ мочи.

Дополнительно в плане обследования по показаниям возможно исследование на:

- ФСГ, ЛГ;
- тестостерон (у мужчин), эстрадиол (у женщин);
- ТТГ, сvT3 и сvT4;
- пролактин.

2.3.4. Дополнительные обследования при подозрении на аутоиммунный тиреоидит, гипертиреоз или гипотиреоз, сахарный диабет 1 или 2 типа, несахарный диабет

- Консультация эндокринолога;
- определение ТТГ, уровня глюкозы;
- общий анализ мочи.

Дополнительно в план обследования рекомендуется по возможности включать определение сvT3, сvT4, антитела к ТПО и к рецептору ТТГ (однократное определение при нормальном уровне), С-пептида (однократно), гликированного гемоглобина, пробу Зимницкого.

2.3.5. Дополнительные обследования при подозрении на пульмонит

- КТ грудной клетки;
- оценка сатурации кислорода в крови.

2.3.6. Дополнительные обследования при подозрении на синдром повышенной проницаемости капилляров или синдром выброса цитокинов

- Определение СРБ;
- оценка сатурации кислорода в крови;
- контроль АД, ЧСС, температуры каждые 15–30 мин;
- контроль водного баланса каждый час;
- контроль электролитов 2–3 раза в день.

Дополнительно, при наличии возможности, могут быть определены уровни ИЛ-6, TNF, интерферона-гамма в крови.

2.3.7. Дополнительные обследования при наличии кожной токсичности

- Оценка состояния слизистых;
- оценка функции печени и почек (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, мочевина).

2.3.8. Дополнительные обследования при наличии нарушения функции печени

- Определение HBs, HCV; при ранее положительных тестах — определение вирусной нагрузки;
- оценка прямого и непрямого билирубина;
- оценка наличия опухолевых очагов в печени, признаков портальной гипертензии, тромбоза вен печени (УЗИ печени, по возможности — КТ или МРТ с контрастированием).

Дополнительно может быть включено обследование на CMV и вирус Эпштейна–Барр.

2.3.9. Дополнительные обследования при подозрении на иммуноопосредованный панкреатит

- Амилаза, липаза, УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства;
- дополнительно может быть включена оценка эндокринной функции поджелудочной железы.

2.3.10. Дополнительные обследования при подозрении на миокардит или новых симптомах со стороны сердечно-сосудистой системы

Рекомендовано при подозрении на наличие иммуноопосредованной кардиотоксичности приостановить лечение и немедленно начать диагностическое обследование для исключения или подтверждения кардиотоксического иНЯ:

- ЭКГ;
- Эхо-КГ;
- тропонин;
- консультация кардиолога.

При наличии показаний рекомендовано расширить список обследований:

- инактивный N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида (NT-proBNP);
- Эхо-КГ с методом глобальной продольной деформации (Global Longitudinal Strain — GLS);
- коронарная ангиография;
- МРТ сердца — кардиомагнитный резонанс (cardiac magnetic resonance — CMR);
- эндомиокардиальная биопсия миокарда (ЭБМ) с выполнением гистологии, гистохимии, вирусологическим исследованием биоптата.

2.3.11. Дополнительные обследования при подозрении на наличие нейротоксичности

- Консультация невролога;
- МРТ головного мозга;
- МРТ позвоночника.

При наличии показаний рекомендовано расширить список обследований:

- лумбальная пункция;
- определение антихолинэстеразных антител (AChR), антител к поперечно-полосатым мышцам в крови, антител к мышечно-специфической киназе (MuSK);
- паранеопластическая панель (антитела к Yo-1, антитела к Hu, антитела к Ri, антитела к PMNA2 (Ma^2/Ta), антитела к амифизину);
- электронейромиография (ЭНМГ);
- электроэнцефалография (ЭЭГ);
- консультация офтальмолога.

2.3.12. Дополнительные обследования при подозрении на гематологическую токсичность

- Консультация гематолога;
- ОАК с ручным подсчетом лейкоцитарной формулы;

- стернальная пункция (аспирационная биопсия костного мозга) и/или трепанобиопсия костного мозга, миелограмма и гистологическое исследование костного мозга;
- дополнительно при тромбоцитопении: коагулограмма (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, уровень фибрина, Д-димер) для исключения диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, исключить возможность секвестрации крови в печени и селезенке;

Дополнительно при анемии: оценка количества ретикулоцитов, биохимических показателей гемолиза (лактатдегидрогеназа, билирубин и гаптоглобин) и прямой антиглобулиновый тест.

2.4. Обследование больных с развивающимися иНЯ

Частота обследования и интенсивность наблюдения за больными с развивающимися иНЯ определяется, прежде всего, тяжестью иНЯ и эффективностью терапии. При развитии отдельных иНЯ рекомендуется придерживаться следующей частоты выполнения обследований (табл. 5) до улучшения состояния. После улучшения состояния частота обследования и наблюдения может быть уменьшена в соответствии с клинической ситуацией и течением иНЯ.

Таблица 5. Виды и частота рекомендуемого обследования для оценки динамики некоторых иНЯ

иНЯ	Обследование	Частота
Гепатотоксичность 3–4 ст.	Оценка функции печени (АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин)	Через день, по возможности — каждый день, при достижении улучшения — 1 раз в нед. до 1 ст.
Пульмонит 1 ст.	Оценка наличия симптомов	Каждые 2–3 дня
	КТ грудной клетки	1 раз в месяц, по возможности — каждые 3–4 нед. или перед каждым циклом терапии
Пульмонит 2 ст.	Оценка наличия симптомов	Каждый день
	КТ грудной клетки	1 раз в месяц, по возможности — каждые 2–3 нед. или перед каждым циклом терапии
Эндокринопатии	Характер и частоту обследований определяет эндокринолог в зависимости от вида и тяжести нарушений и требований по контролю за заместительной гормональной терапией	
Нарушение функции щитовидной железы 1–2 ст.	ТТГ, свободный Т4, по возможности свободный Т3	1 раз в 1–3 месяца, по возможности перед каждым введением или каждые 2–4 недели в случае остановки иммунотерапии по любой причине
	Антитела к тиреопероксидазе	Однократно



иНЯ	Обследование	Частота
Нарушение функции щитовидной железы 3–4 ст.	Свободные Т3 и Т4, ТТГ	2 раза в мес.
Надпочечниковая недостаточность	АКТГ, кортизол, ДГЭА-С, ренин, альдостерон, калий, натрий	Частота и объем обследований определяются клинической картиной и заключением эндокринолога
Гипергликемия 2 ст.	Глюкоза	Ежедневно
Синдром выброса цитокинов 1 ст.	Жизненно важные показатели (АД, ЧСС, температура, SpO ₂)	Каждые 2–3 ч.
Синдром выброса цитокинов 2 ст.	Жизненно важные показатели (АД, ЧСС, температура, SpO ₂) Креатинин, мочевина, АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, калий, натрий	Каждые 60 мин или постоянный мониторинг 1 раз в день
Синдром выброса цитокинов 3–4 ст.	Жизненно важные показатели (АД, ЧСС, температура, SpO ₂) Креатинин, мочевина, АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, калий, натрий, газы крови	Постоянный мониторинг (АД каждые 15–30 мин или инвазивное измерение) 2 раза в день

У пациентов, требующих длительного применения иммуносупрессивной терапии (ГКС более 1 мес. или необходимость применения антицитокиновых препаратов, цитостатиков или иных иммуносупрессантов), рекомендуется проводить оценку возможных оппортунистических инфекций. Перечень обследований определяется конкретной клинической ситуацией. В него могут быть включены:

- тест на наличие микобактерий туберкулеза;
- определение антител к вирусам герпеса человека 1–6 типов;
- тест крови на мананы и галактомананы;
- определение антигенов аспергилл в бронхоальвеолярном смыте.

2.5. Длительность наблюдения за пациентом при проведении иммунотерапии

Мониторинг за пациентом с целью оценки возможных иНЯ должен проводиться не менее 3 мес. после окончания иммунотерапии с использованием графика, аналогичного графику во время терапии. Длительность наблюдения определяется тяжестью перенесенных иНЯ.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Принципы терапии

Рекомендуется придерживаться специализированных алгоритмов в лечении иНЯ. При их отсутствии возможно использование общих принципов терапии иНЯ. Могут быть выделены следующие принципы купирования иНЯ:

- Ступенчатая терапия. При лечении всех иНЯ используется ступенчатый подход. Начальная ступень выбирается, исходя из тяжести развившегося иНЯ, переход на более высокие ступени осуществляется при неэффективности проводимой терапии. Понижение терапии на более низкую ступень не осуществляется, отмена лечения происходит постепенно и медленно при условии значительного улучшения симптомов иНЯ. Обобщенная информация о ступенях терапии представлена в табл. 6, алгоритм их применения на рис. 2.

Таблица 6. Ступени терапии иНЯ

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени	1–2 ст. токсичности ³	2 ³ –3 ст. токсичности	4 ст., неэффективность предшествующей терапии	Неэффективность предшествующей терапии
Препарат (иммuno-терапевтическое средство)	Продолжение лечения	Перерыв в лечении ^{1,2}	Отмена терапии ⁴	Отмена терапии
Симптоматическая терапия	Применяются	Усиленная	Усиленная	Максимальная
Иммуносупрессивные средства	Нет	ГКС (преднизолон 0,5–1 мг/кг/сут. внутрь или в/в)	ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут. в/в)	ГКС (преднизолон 4 мг/кг/сут. в/в) и/или ингибиторы цитокинов ⁵ (ИЛ-6, TNF, например, инликсимаб, тоцилизумаб, левилимаб), цитостатики ⁶ (циклофосфамид, миофенолат, мофетил)

¹ При применении ИФН возможно продолжение терапии без редукции доз (вне зависимости от уровня дозы) при иНЯ 2 ст., при повторных клинически значимых иНЯ 2 ст. — редукция доз препаратов в соответствии с рекомендациями в примечании 2.

² При применении ИФН при иНЯ 3 ст. после перерыва возможно продолжение с редукцией дозы препарата, дозы редуцируются на 33% и 66% от исходных, при необходимости дальнейшей редукции — отмена лечения.

³ Клинически незначимые иНЯ 2 ст.

⁴ При развитии иНЯ на фоне комбинированной иммунотерапии возможен переход на монотерапию PD-1 ингибитором.

⁵ Конкретные дозы препаратов указаны в последующих разделах рекомендаций.



Во время лечения иНЯ могут использоваться любые ГКС в эквивалентных дозах. Их применение не влияет на эффективность терапии. Коэффициенты пересчета представлены в табл. 7. Дозы ГКС, используемые при парентеральном введении, эквивалентны дозам при пероральном приеме препаратов. При изолированном появлении кожной токсичности или повышения АЛТ и АСТ и при отсутствии признаков других иНЯ, в первые три месяца иммунотерапии рекомендуется начинать иммуносупрессивную терапию с более низких доз глюкокортикоидов на 2–3 ступенях терапии иНЯ. При наличии нескольких иНЯ одновременно рекомендовано выбирать большие дозы в соответствии с более тяжело проявляющимся или более опасным иНЯ.

Таблица 7. Коэффициенты пересчета доз ГКС¹

Пересчет в дозы по препаратуре (который будет применяться) Б	Эквивалентная доза, мг	Применяемый препарат А			
		Преднизо-лон А	Метилпред-низолон А	Дексамета-зон А	Гидрокорти-зон А
Преднизолон Б	5	1С	1,25С	6,6С	0,25С
Метилпреднизолон Б	4	0,8С	1С	5,3С	5С
Дексаметазон Б	0,75	0,15С	0,1875С	1С	0,0375С
Гидрокортизон Б	20	4С	5С	26,7С	1С

¹ Для вычисления дозы препарата, обозначенного в заголовке строки (Б), необходимо дозу применяемого препарата в столбце (А) умножить на коэффициент (С), т. е. Б = А × С. Пример: для вычисления дозы дексаметазона Б (третья строка слева) при применении преднизолона А в дозе 60 мг (столбец в применяемых препаратах), дозу преднизолона необходимо умножить на коэффициент в соответствующей строке С (0,15), т. е. 60 × 0,15 = 9 мг дексаметазона.

- За исключением ИФН и блинатумомаба дозы иммунотерапевтических средств не редуцируются в зависимости от развития иНЯ. Терапия либо продолжается в прежних дозах, либо полностью отменяется (в случае выраженного иНЯ или недостаточного контроля за иНЯ).
- При проведении комбинированной иммунотерапии после развития иНЯ 3–4 ст. допустима отмена анти-CTLA4 терапии с продолжением терапии анти-PD1 препаратом в прежней дозе.
- При развитии инфузионных реакций рекомендована замена препарата на другой препарат того же класса.
- При применении ГКС необходимо применение противоязвенной терапии (омепразол или другие ингибиторы протонной помпы в максимальных суточных дозах в соответствии с инструкцией по применению лекарственного средства) и препаратов калия (аспаркам или панангин внутрь по 1–2 табл. 3 раза в день или другие препараты в эквивалентных дозах).
- Длительность терапии ГКС должна быть не менее 1 мес. Возможны 2 варианта снижения дозы ГКС: быстрое и медленное снижение. Быстрое снижение — это

уменьшение дозы на 50% каждые 3 дня до достижения дозы в 1 мг/кг, далее переход на медленное снижение дозы преднизолона. При таком варианте необходим строгий контроль самочувствия, натрия и калия не реже 1 раза в нед. При возникновении рецидивов ИНЯ или признаков надпочечниковой недостаточности необходимо пользоваться только медленным вариантом снижением дозы ГКС. Медленное снижение — это уменьшение дозы ГКС на 15–20% в неделю, либо ступенчато (например, по 10 мг 1 раз в нед.), либо постепенно плавно — например, по 2,5 мг 1 раз в 2 дня (по преднизолону). Алгоритм снижения доз преднизолона представлен в табл. 8 и на рис. 3.

Таблица 8. Примерный график снижения доз глюкокортикоидов на примере преднизолона

День снижения	Доза, мг	Путь введения	Утро мг/табл.	День мг/табл.	Вечер мг/табл.	Примечания
1	400	в/в	200		200	
2	200	в/в	100		100	
3	200	в/в	100		100	
4	200	в/в	100		100	
5	150	в/в	75		75	
6	150	в/в	75		75	
7	150	в/в	75		75	
8	120	в/в	60		60	Возможно разделение суточной дозы на 3 введения
9	120	в/в	60		60	
10	90	в/в	45		45	
11	90	в/в	45		45	
12	60	в/в	30		30	
13	60	в/в	30		30	
14	60	внутрь	25/5	20/4	15/3	12 табл. в день
15	30	внутрь	15/3	10/2	5/1	6 табл. в день
16	30	внутрь	15/3	10/2	5/1	6 табл. в день
17	25	внутрь	12,5/2,5	12,5/1,5	5/1	5 табл. в день
18	20	внутрь	10/2	5/1	5/1	4 табл. в день
19	17,5	внутрь	7,5/1,5	5/1	5/1	3,5 табл. в день
20	15	внутрь	7,5/1,5	5/1	2,5/0,5	3 табл. в день
21	12,5	внутрь	7,5/1,5	5/1	0	2,5 табл. в день
22	10	внутрь	5/1	5/1	0	2 табл. в день
23	10	внутрь	5/1	5/1	0	2 табл. в день



День снижения	Доза, мг	Путь введения	Утро мг/табл.	День мг/табл.	Вечер мг/табл.	Примечания
24	10	внутрь	5/1	5/1	0	2 табл. в день
25	7,5	внутрь	5/1	2,5/0,5	0	1,5 табл. в день
26	7,5	внутрь	5/1	2,5/0,5	0	1,5 табл. в день
27	7,5	внутрь	5/1	2,5/0,5	0	1,5 табл. в день
28	6,25	внутрь	5/1	1,25/0,25	0	1,25 табл. в день
29	6,25	внутрь	5/1	1,25/0,25	0	1,25 табл. в день
30	6,25	внутрь	5/1	1,25/0,25	0	1,25 табл. в день
31	5	внутрь	5/1	0	0	1,0 табл. в день
32	5	внутрь	5/1	0	0	1,0 табл. в день
33	5	внутрь	5/1	0	0	1,0 табл. в день
34	0		0	0	0	Отмена терапии

- При снижении дозы ГК возможно развитие синдрома отмены. При развитии тяжелого синдрома отмены дозу ГК можно временно увеличить до предыдущей хорошо переносимой и увеличить продолжительность снижения терапии. Пациентам, принимающим ГК длительного действия (например, дексаметазон или бетаметазон), рекомендован перевод на ГК более короткого действия (например, гидрокортизон или преднизон) при отсутствии необходимости в препаратах длительного действия.
- При решении отменить терапию ГК у пациентов, получающих физиологическую дозу ГК, рекомендовано продолжить постепенное снижение дозы под контролем клинических симптомов надпочечниковой недостаточности или исследовать кортизол утренней сыворотки крови:
 - При уровне кортизола > 300 нмоль/л (10 мкг/дл) возможна безопасная отмена ГК;
 - При уровне кортизола 150–300 нмоль/л (5–10 мкг/дл) следует продолжить прием физиологической дозы ГК и повторить утреннее исследование кортизола крови через несколько недель;
 - При уровне кортизола < 150 нмоль/л (5 мкг/дл) следует продолжить прием физиологической дозы ГК и повторить утреннее исследование кортизола крови через несколько месяцев.
- При переходе ко 2–3 линии иммunoисupрессивной терапии прием ГКС должен быть продолжен. При достижении эффекта иммunoисupрессивной терапии возможна постепенная отмена ГКС, как указано выше.

- Во всех случаях при пероральном приёме самая высокая доза должна назначаться утром после пробуждения, следующая днем (около 14 ч) при 2-кратном режиме, либо в полдень и днем (около 16 ч) при 3-кратном режиме.
 - При длительном (более 4 нед.) применении высоких доз ($> 1 \text{ мг/кг}$) ГКС или других иммуносупрессивных препаратов (циклофосфамид, миофенолат мофетил, таクロлimus возможно проведение профилактики инфекций антибиотиками широкого спектра действия (например, амоксикилав по 1000 мг 2 раза в день и ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день) и антимикотиками (флуконазол 200 мг ежедневно) на время применения преднизолона в дозе $> 30 \text{ мг/сут}$ или иммуносупрессивных препаратов. Следует учитывать, что риск развития инфекционных осложнений при использовании иммуносупрессивных препаратов очень высокий. Применение антибиотиков может снизить противоопухолевый эффект терапии.
 - Длительная терапия ГКС, проводимая для купирования иНЯ, может приводить к появлению нежелательных ятрогенных осложнений (в частности, стероидного диабета как своеобразного эквивалента сахарного диабета 2 типа) и требует коррекции и наблюдения эндокринолога в течение всего времени и после окончания лечения.
 - При перерыве в лечении из-за иНЯ возобновление терапии возможно только после купирования иНЯ до 1 ст. или полного разрешения иНЯ. Допустим перерыв в проведении иммунотерапии до 3 мес. При более длительном перерыве лечение следует полностью прекратить.
 - При возобновлении иммунотерапии на фоне лечения системными ГКС доза последних к моменту начала терапии должна составлять не более 10 мг/сут (по преднизолону). Увеличивать скорость снижения дозы ГКС для более быстрого начала терапии недопустимо.
- Обобщенный алгоритм терапии иНЯ представлен на рис. 2.
- Профилактическое применение ГКС с целью предупреждения иНЯ, в том числе в виде премедикации перед введением моноклональных антител, не рекомендуется.

3.2. Лечение отдельных иНЯ

3.2.1. Особенности лечения иНЯ со стороны кожи

Рекомендуется использовать мази с ГКС (например, гидрокортизоновая мазь) только в отсутствие системного применения ГКС. При зуде дополнительно рекомендуется использовать антигистаминные препараты в максимальных суточных дозах. Как дополнительная мера, могут быть использованы топические ГКС III и IV класса в максимальных суточных дозах в соответствии с инструкцией по применению лекарственного средства: 1) очень сильные — клобетазол, 2) сильные — бетаметазон, будесонид, мометазон, гидрокортизон,

дексаметазон, триамцинолон, метилпреднизолон, флуметазон, флуоцинолона ацетонид. Не рекомендуется применение топических антигистаминных препаратов при зуде. При выраженном зуде могут использоваться мази или гели с полидоканолом. В качестве иммуносупрессивной терапии рекомендуется последовательное использование системных ГКС в дозе 1 мг/кг, а при неэффективности — 2 мг/кг (по преднизолону).

- При отсутствии эффекта в течение 48 часов рекомендуется усилить терапию.
- При неэффективности преднизолона в дозе 2 мг/кг рекомендуется добавление других иммуносупрессивных средств: добавление к терапии инфликсимаба в дозе 5 мг/кг 1 раз в 2 нед. (повторное введение только при наличии клинического эффекта и сохраняющихся признаках сыпи ≥ 3 ст.) или циклофосфамида в дозе 100 мг/сут внутрь, или миофенолата мофетила в дозе 1000 мг 2 раза в день. При этом препаратом выбора считается инфликсимаб (действующий в качестве antagonista TNF- α) как наиболее патогенетически обоснованная терапия. Указанные препараты принимаются до купирования нежелательного явления до уровня 2 ст. и далее отменяются полностью. Прием ГКС в дозе 2 мг/кг в это время продолжается с последующим медленным титрованием дозы вниз.
- Рекомендуется снижать дозу ГКС в течение не менее 1 мес.
- В случае сохранения иНЯ со стороны кожи ≥ 2 ст. более 12 недель рекомендуется отмена иммунотерапевтического препарата, вызвавшего данное иНЯ.
- При уменьшении токсичности до 1 ст. и менее в сроки до 12 недель возможно продолжение терапии в прежних дозах (для высоких доз цитокинов — в сниженных на 1 уровень дозах) даже при 4 ст. токсичности.

Алгоритм лечения иНЯ со стороны кожи представлен в табл. 9.

Таблица 9. Алгоритм терапии иНЯ со стороны кожи

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени	1 ст., 2 ст. с улучшением в течение 7 дней	2 ст. без улучшения в течение 7 дней	3 или 4 ст.	Отсутствие улучшения в течение 48 ч. при 3 или 4 ст.
Препарат (иммuno-терапевтическое средство)	Продолжение лечения	Перерыв в лечении ^{1,2}	Перерыв в лечении ^{1,2}	Перерыв в лечении ¹
Симптоматическая терапия	Топические ГКС ² ; при зуде — антигистаминные препараты внутрь	При зуде — антигистаминные препараты внутрь или топические ГКС ² III—IV класса	При зуде — антигистаминные препараты внутрь или полидоканол	При зуде — антигистаминные препараты или полидоканол; антибиотики широкого спектра, инфузционная терапия при необходимости

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Иммunoопрес- сивные средства	Нет	ГКС (преднизолон 0,5–14 мг/кг/сут.)	ГКС (преднизо- лон 1–2 мг/ кг/сут.)	ГКС (преднизолон 2 мг/ кг/сут.) либо инфликсимаб 5 мг/кг, либо циклофосфамид в дозе 100 мг/сут. внутрь либо микофенолата мофетил в дозе 1000 мг 2 раза в день внутрь
Условия оказа- ния помощи	Амбулаторно	Амбулаторно	Дневной или круглосуточ- ный стационар	Круглосуточный стационар

¹ Полная отмена терапии при отсутствии улучшения более 12 нед.

² Перечень препаратов приведен в тексте раздела 3.2.1

³ При применении ИФН после перерыва возможно продолжение с редукцией дозы препарата. Дозы редуцируются на 33% и 66%, при необходимости дальнейшей редукции — отмена лечения

⁴ В первые 3 мес. терапии рекомендуется при отсутствии других иНЯ выбирать более низкую дозу ГКС. При неэффективности в течение 2–3 дней — переход на более высокие дозы.

3.2.2. Терапия иНЯ со стороны печени

Рекомендуется полностью исключить связь наблюдающихся признаков поражения печени с инфекционным процессом, ее токсическим поражением или нарушение работы печени вследствие значительного метастатического процесса. При лечении иНЯ со стороны печени в качестве симптоматической терапии рекомендуется использование диеты (стол № 5 по Певзнеру), оральная гидратация не менее 2 л/сут, инфузионная терапия (в дополнение к оральной гидратации) и применение гепатопротекторов. В качестве гепатотропных препаратов могут использоваться адеметионин по 800 мг 2 раза в день внутрь или 1 раз в день в/в, эссенциале по 2 капс. 3 раза в день, урсодезоксихолевая кислота 500 мг 2 раза в день внутрь. В качестве иммunoопрес-сивной терапии рекомендовано последовательно использовать системные ГКС в дозе 1 мг/кг, а при неэффективности — 2 мг/кг (по преднизолону).

- При отсутствии эффекта в течении 72 часов рекомендовано усилить терапию. Вариантами усиления могут быть повышение дозы ГКС до 4 мг/кг в день или добавление к терапии ГКС 2 мг/кг в день миофиенолата мофетила в дозе 1000 мг 2 раза в день, или добавление к терапии циклофосфамида 50 мг в день внутрь ежедневно.
- При неэффективности (отсутствие снижения АЛТ, АСТ или билирубина) применения миофиенолата мофетила или циклофосфамида в течение 5–7 дней рекомендована его смена на таクロлимус 0,1–0,15 мг/кг в день. При использовании таクロлимуса принято ориентироваться на целевые концентрации препарата в плазме, которые при комбинированной иммunoопрессии у больных после трансплантации печени должны составлять 6–10 нг/мл в первые 4 недели и 5–8 нг/мл в последующем.



Принимая во внимание разрешение иммуноопосредованного гепатита, как правило, в течение 1 мес. и наличие только отдельных сообщений о его применении при иНЯ, целевая доза для лечения иНЯ может быть рекомендована в диапазоне 5–10 нг/мл. На время приёма таクロлимуса обязательна антимикробная профилактика. Отмена комбинированной иммуносупрессивной терапии при улучшении при этом проводится постепенно, начиная с глюокортикоидов.

- При неэффективности последовательного применения миофенолата мофетила и таクロлимуса возможно однократное введение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг. Введение инфликсимаба необходимо по возможности избегать из-за риска дальнейшего повреждения печени, вызванного данным препаратом.
- Рекомендовано принимать миофенолата мофетил или таクロлимус до купирования иНЯ до уровня 2 ст. и далее отменять полностью. Прием ГКС в дозе 2 мг/кг в это время продолжается. После уменьшения токсичности до уровня 2 ст. миофенолата мофетил или таクロлимус отменяются, при сохранении динамики разрешения иНЯ начинается постепенное медленное титрование дозы ГКС вниз.
- Рекомендуется снижать дозу ГКС в течение не менее 1 мес.
- При невозможности снизить дозу преднизолона из-за рецидива иНЯ возможно добавление к терапии будесонида 3 мг внутрь 3 раза в день, на фоне чего продолжить снижение дозы преднизолона.
- Во время лечения возможно применение дополнительно антибактериальной и противогрибковой терапии как для лечения вторичной инфекции, обусловленной самим иНЯ, так и иммуносупрессивной терапией.
- В случае развития гепатотоксичности 4 ст. любой иммунотерапевтический препарат, вызвавший данное иНЯ, должен быть полностью отменен.
- При 3 ст. иНЯ на фоне МИС (модуляторы иммунного синапса), которое купировано в течение 1 нед., возможно продолжение лечения после купирования иНЯ и снижении дозы ГКС по преднизолону до 10 мг/сут.
- При развитии гепатотоксичности 3 ст. на фоне комбинированной иммунотерапии анти CTLA4 и анти-PD1 препаратами возможно возобновление монотерапии анти-PD-1 препаратами после купирования иНЯ под контролем биохимических показателей крови и общего состояния. При 3 ст. иНЯ на фоне терапии цитокинами возможно возобновление лечения после купирования нежелательного явления с редукцией дозы препарата.

Алгоритм лечения иНЯ с поражением печени представлен в табл.11.

Таблица 11. Алгоритм терапии иНЯ с поражением печени

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени лечения	1 ст.	2 ст ⁷	3 и 4 ст.	Неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 72 ч.
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение терапии	Приостановить лечение ¹	Приостановить лечение, а при 4 ст. — постоянная отмена терапии ^{2,6}	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	Диета ¹ , оральная гидратация > 2 л/сут, гепатотропные препараты ³	Диета ³ , оральная гидратация > 2 л/сут, инфузионная терапия > 1 л/сут, гепатотропные препараты ⁴	Диета ³ , оральная гидратация > 2 л/сут, инфузионная терапия > 1 л/сут, гепатотропные препараты ⁴	Диета ³ , оральная гидратация > 2 л/сут, инфузионная терапия > 1 л/сут., гепатотропные препараты ⁴ , антибиотики широкого спектра
Иммuno-супрессивные средства	Не показаны	ГКС ⁵ в дозе 0,5–1 ⁸ мг/кг в сутки внутрь	ГКС ⁵ в дозе 1–2 ⁸ мг/кг в сутки	ГКС ⁵ в дозе 4 мг/кг в сутки, рассмотреть вопрос о проведении пульс-терапии метил-преднизолоном по 500–1000 мг/сут 3–5 дней (по показаниям дольше), добавлении других иммuno-супрессивных средств (микоферолата мофетил в дозе 1000 мг 2 раза в день, при неэффективности в течение 5–7 дней — смена на таクロимус 0,1–0,15 мг/кг в день), антитимоцитарный глобулин (1,5 мг/кг до улучшения, в среднем 5 дней). В тяжелых случаях может быть использован плазмаферез
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Амбулаторно	Дневной или круглосуточный стационар	Круглосуточный стационар

¹ При самостоятельном снижении показателей до 1 степени или исходного уровня в течение 5–7 дней возможно возобновление терапии.

² При возникновении иНЯ на фоне терапии низкими дозами цитокинов возможно возобновление терапии с редукцией доз препаратов. При повторном возникновении — полная отмена.

³ Используется стол № 5 по Левинеру. Подробнее — см. раздел 4.

⁴ Возможно использование любых препаратов, направленных на улучшение функции печени. Примеры препаратов представлены в тексте раздела 3.2.2.

⁵ Дозы по преднизолону.

⁶ При применении ИФН после перерыва возможно продолжение с редукцией дозы препарата. Дозы редуцируются на 33% и 66%, при необходимости дальнейшей редукции — отмена лечения.



⁷ При одновременном повышении АСТ/АЛТ ≥ 2 степени тяжести и общего билирубина > 2 степени тяжести (в отсутствие синдрома Жильбера) проводится иммуносупрессивная терапия как при гепатите 3 степени тяжести с полной отменой иммунотерапии

⁸ При изолированном повышении АЛТ и/или АСТ в первые 3 мес. терапии рекомендуется при отсутствии других иНЯ выбирать более низкую дозу ГКС. При неэффективности в течение 3 дней — переход на более высокие дозы.

3.2.3. Терапия иНЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (мукозиты, колит, диарея)

Рекомендуется полностью исключить невоспалительную и инфекционную природу наблюдаемого НЯ. При лечении иНЯ со стороны ЖКТ в качестве симптоматической терапии используются диета (см. приложение 1, раздел 4.2), оральная гидратация не менее 2 л/сут, инфузионная терапия (в дополнение к оральной гидратации) для возмещения потерь жидкости и электролитов при диарее. Также в качестве симптоматических средств в ходе всего лечения могут использоваться сорбенты (например, энтеродез, энтерос-гель, смекта и др.), лоперамид (использовать с осторожностью, так как уменьшение количества эпизодов жидкого стула может привести к недооценке тяжести колита). При иНЯ 3 ст. и выше рекомендуется добавление антимикробных препаратов (например, сульфасалазин или месалазин (в гранулах) внутрь 500–1000 мг 4 раза в сутки) и антибиотиков (ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день внутрь или ванкомицин 500 мг 4 р/сут. внутрь или в/в для профилактики и борьбы с опортунистическими инфекциями. Антимикробные препараты при этом несколько подавляют выработку TNF, что делает их важной частью патогенетической терапии иНЯ.

- Рекомендуется в качестве иммуносупрессивной терапии использовать системные ГКС в дозе 1 мг/кг/сут или 2 мг/кг/сут., внутрь или парентерально ежедневно в соответствии с таблицей 9.
- Рекомендуется при неэффективности терапии в течение 72 ч повысить дозу ГКС до 2 мг/кг/сут (по преднизолону) парентерально (в случае, если лечение начато с дозы 1 мг/кг).
- При отсутствии эффекта в течении 3–5 дней показано добавление к терапии инфликсимаба в дозе 5 мг/кг 1 раз в 2 нед. (повторное введение только при наличии клинического эффекта или возникновении рецидива иНЯ со стороны ЖКТ).
- При наличии клинических и/или инструментальных признаков перфорации кишечника или сепсиса введение инфликсимаба противопоказано.
- Во время терапии инфликсимабом рекомендовано продолжить прием ГКС в дозе 2 мг/кг/сут с последующим медленным титрованием дозы вниз.
- Рекомендуется снижать дозу ГКС в течение не менее 1 мес.
- При невозможности снизить дозу преднизолона из-за рецидива иНЯ возможно добавление к терапии будесонида 3 мг внутрь 3 раза в день, на фоне чего продолжить снижение дозы преднизолона.

- При развитии колита 3 ст. на фоне комбинированной иммунотерапии анти-CTLA4 и анти-PD1 препаратами возможно возобновление монотерапии анти-PD-1 препаратами после купирования иНЯ.
- Рекомендуется полная отмена иммунотерапии, вызвавшей иНЯ 4 ст. со стороны ЖКТ.
- При иНЯ 3 ст., которое купировано в течение 1 нед., возможно продолжение лечения после купирования иНЯ и снижении дозы ГКС по преднизолону до 10 мг/сут.

Алгоритм лечения иНЯ с поражением ЖКТ представлен в табл. 11.

Таблица 12. Алгоритм терапии иНЯ с поражением ЖКТ

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени	1 ст.	2 ст.	2 ст. — персистирующие симптомы более 5 дней, 3 и 4 ст.	Неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 72 ч.
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение терапии	Приостановить лечение ^{1,4}	Приостановить лечение или постоянная отмена терапии ^{4,5}	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	Фаза 2 диеты ³ , оральная гидратация > 2 л/сут, сорбенты, лоперамид до 12 мг/сут.	Фаза 1 диеты ² , оральная гидратация > 2 л/сут, инфузионная терапия > 2 л/сут., сорбенты, лоперамид до 12 мг/сут.	Фаза 1 диеты ² , оральная гидратация > 2 л/сут, инфузионная терапия > 2 л/сут, антимикробные препараты	Парентеральное питание, инфузионная терапия > 3 л/сут, антибиотики
Иммuno-супрессивные средства	Не показаны	ГКС4в дозе 1 мг/кг в сутки внутрь	ГКС3в дозе 2 мг/кг в сутки	ГКС3в дозе 2 мг/кг в сутки в сочетании с инфликсимабом 5 мг/кг однократно. При стероид- и инфликсимаб-рефрактерном колите рассмотреть вопрос о применении ведолизумаба 300 мг в/в ⁵
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Амбулаторно или дневной стационар	Дневной или круглосуточный стационар	Круглосуточный стационар

¹ При улучшении на фоне симптоматической терапии до 1 ст. возможно возобновление лечения иммуноонкологическим препаратом.

² Диета указана в разделе 4.2.

³ Дозы по преднизолону.

⁴ При возникновении иНЯ на фоне терапии ИФН возможно возобновление терапии с редукцией доз препаратов на 33% от исходной при первом эпизоде и на 66% при втором. При сохраняющихся повторных эпизодах иНЯ или при медленном ответе на проводимую терапию — постоянная отмена терапии.



⁵ При развитии токсичности 3 ст. на фоне комбинированной иммунотерапии анти-CTLA4 и анти-PD1 препаратами возможно рассмотреть вопрос о возобновлении монотерапии анти-PD-1 препаратами после купирования иНЯ под контролем общего состояния.

⁶ Ведолизумаб применяется в дозе 300 мг в соответствии с инструкцией по применению при неэффективности других иммуносупрессивных средств в течение 1 мес. от начала иНЯ. Препарат может вводиться повторно через 2 нед. после первого введения.

3.2.4. Терапия иНЯ со стороны легких (пульмонит)

Рекомендуется полностью исключить инфекционную природу наблюдаемого НЯ. При лечении иНЯ с поражением легких в качестве симптоматической терапии используются антигистаминные препараты любого поколения, бронхолитики, антибиотики широкого спектра, кислородотерапия. В качестве иммуносупрессивной терапии последовательно используются системные ГКС в дозе 2 мг/кг/сут внутрь, а при неэффективности в течение 72 ч — 4 мг/кг/сут (по преднизолону) парентерально, тоцилизумаб 8 мг/кг в/в. Рекомендовано при неэффективности проводимой терапии ГКС добавить к лечению тоцилизумаб 8 мг/кг в/в. При отсутствии эффекта тоцилизумаба в течении 48 ч показано добавление к терапии инфликсимаба в дозе 5 мг/кг однократно. Прием ГКС в дозе 4 мг/кг/сут продолжается во время введения инфликсимаба с последующим медленным снижением дозы. Рекомендуется снижать дозу ГКС в течение не менее 1 мес. В случае развития иНЯ со стороны легких 3–4 ст. любой иммунотерапевтический препарат, вызвавший данное иНЯ, должен быть полностью отменен. При кратковременном иНЯ 1–2 ст. возможно возобновление терапии. При проведении поддерживающей иммунотерапии после завершения химиоочувственной терапии выявление пульмонита 1 степени не является основанием для отказа от продолжения лечения.

Комментарий: данная рекомендация не затрагивает вопросы реиндукции терапии в качестве последующих линий лечения.

Алгоритм лечения иНЯ с поражением легких представлен в табл. 13.

Таблица 13. Алгоритм терапии иНЯ с поражением легких

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению	1 ст.	2 ст.	3–4 ст., 2 ст. (при неэффективной предшествующей терапии в течение 72 ч)	Неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 48 ч
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Приостановить лечение	Приостановить лечение ¹	Постоянная отмена терапии	Постоянная отмена

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Симптоматическая терапия	Антигистаминные препараты, бронхолитики	Антигистаминные препараты, бронхолитики, кислородотерапия, антибиотики внутрь	Антигистаминные препараты, бронхолитики, кислородотерапия, антибиотики широкого спектра и антимикотики, инфузионная терапия	Антигистаминные препараты, бронхолитики, кислородотерапия, антибиотики широкого спектра и антимикотики, инфузионная терапия
Иммуносупрессивные средства	Нет	ГКС ² в дозе 2 мг/кг в сутки внутрь	ГКС ² в дозе 4 мг/кг в сутки	ГКС ² в дозе 4 мг/кг в сутки в сочетании с инфликсимабом 5 мг/кг однократно, при неэффективности — тоцилизумаб 8 мг/кг в/в или левилимаб 324 мг однократно п/к
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Дневной или круглосуточный стационар	Круглосуточный стационар	Круглосуточный стационар

¹ При улучшении на фоне симптоматической терапии до 1 ст. в течение 3 дней возможно возобновление лечения иммуноонкологическим препаратом. Если нет — полная отмена терапии.

² Дозы по преднизолону.

3.2.5. Терапия иНЯ с вовлечением эндокринной системы

- Перед началом использования данного алгоритма необходимо полностью исключить другие причины выявленных состояний.
- При лечении иНЯ с вовлечением эндокринной системы в качестве симптоматической терапии рекомендовано использовать соответствующую гормонозаместительную терапию (при гипотиреозе — левотироксин, при сахарном диабете — инсулин (обязательно — при первом типе СД) или пероральные сахароснижающие препараты). Подходы к назначению подобной терапии, виды, дозы и режимы применения лекарственных определяются эндокринологом на основе рекомендаций по лечению соответствующего состояния. Также в случае гипергликемии назначается диета № 9 по Певзнеру.
- В клинической практике чаще вначале наблюдается развитие гипертиреоза с последующим (через 1–3 мес) развитием гипотиреоза. Общепринятым считается назначение левотироксина сразу с полной заместительной дозы (расчитанную на массу тела) пациентам молодого и среднего возраста (в среднем 1,3–1,7 мкг/кг), в то время как пациентам старшего возраста и пациентам с сопутствующей кар-



диальной патологией рекомендуется начало с небольших доз — 0,5–0,7 мкг/кг, с последующим повышением дозы на 25 мкг каждые 2–4 недели, желательно под контролем ТТГ. В связи с тем, что гипертиреоз чаще является 1 фазой деструктивного безболевого тиреоидита, то без клинических проявлений прием тиамазола (10 мг 2–3 раза в день) или пропилтиурацила (100 мг 3 раза в день) не требуется, достаточно ограничиться приемом бета-адреноблокаторов — метопролола (25–50 мг 1–2 раза в день), анаприлина (10 мг 3–4 р/сут).

- В качестве иммуносупрессивной терапии возможно последовательное использование системных ГКС в дозе 1 мг/кг/сут внутрь, а при неэффективности в течение 72 ч — в дозе 2 мг/кг/сут (по преднизолону) парентерально (например, при гипофизите 3–4 степени тяжести или при выраженным гипертиреозе со значительным воспалительным увеличением щитовидной железы со сдавлением соседних структур и/или болевом синдроме). Для лечения остальных ИНЯ с вовлечением эндокринной системы применение иммуносупрессивной терапии нецелесообразно. Однако эта рекомендация поддерживается не всеми специалистами. В случае необходимости эндокринологом может быть назначена дополнительная антитиреоидная терапия в соответствии с рекомендациями по лечению выявленного патологического состояния.
- При подозрении на острую недостаточность коры надпочечников (тяжелая дегидратация, гипотензия, шок) необходимо приостановить лечение, исключить возможность наличия сепсиса (прокальцитониновый тест, СРБ, определение уровня лактата крови, клинический анализ крови, посевы крови, мочи), получить консультацию эндокринолога, оценить уровень кортизола, калия, натрия и глюкозы, по возможности и других необходимых гормонов (см. выше). Если диагноз острой надпочечниковой недостаточности подтверждается, проводится терапия ГКС с определенной минералокортикоидной активностью (в частности, гидрокортизоном), который вводится внутривенно болюсно в дозе 100 мг, далее непрерывное введение 200 мг в сутки или по 50 мг каждые 6 часов; на следующий день 100 мг в сутки; также внутривенно вводят 0,9% раствор натрия хлорида 1000 мл в течение первого часа, далее непрерывно внутривенно вводят 0,9% раствор натрия хлорида при необходимости. При купировании симптомов острой надпочечниковой недостаточности далее (под контролем уровня натрия и калия) проводится терапия как при соответствующей симптоматической эндокринопатии с постепенным переходом на прием ГКС внутрь. Первую дозу гидрокортизона принимают 5–10 мг после пробуждения, вторую дозу 2,5–5 мг после обеда, а третью дозу 2,5 мг не позже, чем за 4–6 часов до сна. Как альтернатива гидрокортизону, особенно для некомпляентных пациентов с 1-НН, рекомендуется назначение преднизолона (5–7,5 мг/сутки), перорально однократно или дважды в день. При необходимости добавляют минералокортикоиды (кортинефф 0,05–0,1 мг 1 раз в день). При восстановлении состояния пациента

после симптоматической/специфичной терапии и назначения заместительной гормональной терапии иммунотерапия может быть продолжена под контролем эндокринолога.

- Для купирования острой гипокальциемии при аутоиммунном гипопаратиреозе используется внутривенное введение препаратов кальция в 2 этапа: 1–2 ампулы 10% раствора кальция глюконата в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида или в 5% растворе декстрозы вводят в течение 10–20 минут. Последующее медленное внутривенное введение кальция глюконата 100 мл (10 ампул) со скоростью 0,5–1,5 мг/кг/час в 1000 мл 0,9% раствора хлорида натрия (или 5% раствора декстрозы) осуществляют в течение, в среднем, 8–10 часов. Парентеральное введение препаратов кальция всегда прекращается при появлении диспептических жалоб (тошнота, рвота). Одновременно назначаются пероральные препараты кальция (до 3000 мг в 2–3 приема) и препараты витамина D и его производных (альфакальцидол, кальцитриол). Чаще при уровне ионизированного кальция от 1,0 до 1,1 ммоль/л рекомендуется начинать с 1,0 мкг/д альфакальцидола, а при уровне ионизированного кальция ниже 1,0 ммоль/л — с 2,0 мкг/д альфакальцидола. Титрация дозы обычно производится с шагом в 0,5 (или 0,25) мкг для альфакальцидола и 0,25 мкг для кальцитриола.
- При лечении СД 1 типа в большинстве случаев рекомендуется интенсифицированная инсулиновая терапия с разделением инсулина на фоновый или базальный (предпочтительно использовать препараты инсулина длительного или сверхдлительного действия), пищевой или прандиальный (используются ИКД (ИУКД, ИСБД)) и коррекционный — для снижения повышенного уровня гликемии (используются ИКД (ИУКД, ИСБД)). Для расчета дозы фонового инсулина чаще всего лучше начать с дозы равной уровню глюкозы в ммоль/л натощак или через 3 часа после ужина, округленной до целых цифр, с последующей коррекцией дозы сначала каждый день, а затем 1 раз в 3–4 дня до уровня глюкозы 6–7 ммоль/л. При определении дозы пищевого инсулина следует вычислить углеводный коэффициент — количество единиц инсулина на 1 ХЕ или количество граммов углеводов на 1 единицу инсулина. Чаще потребности инсулина составляют 2,0 ЕД на 1 ХЕ утром, 1,5 ЕД на 1 ХЕ в обед и 1,0 ЕД на 1 ХЕ на ужин. При определении дозы коррекционного инсулина следует вычислить фактор чувствительности к инсулину — на сколько ммоль/л снижает повышенный уровень глюкозы крови 1 ЕД инсулина. Для стартовой терапии рекомендуется при глюкозе от 9,0 до 11,9 ммоль/л ввести 4 ЕД инсулина короткого (ИКД) или ультракороткого действия (ИУКД), при гликемии от 12,0 до 14,9 ммоль/л ввести 6 ЕД инсулина, при гликемии от 15,0 до 17,9 ммоль/л ввести 8 ЕД инсулина, при гликемии от 18,0 до 20,0 ммоль/л ввести 10 ЕД инсулина. Коррекция дозы инсулина должна осуществляться ежедневно с учетом данных самоконтроля гликемии в течение суток и количества углеводов в пище, до достижения инди-



видуальных целевых показателей гликемического контроля. Алгоритм лечения иНЯ со стороны эндокринной системы представлен в общем виде в табл. 14, но следует учитывать, что он должен быть скорректирован с учетом варианта эндокринопатии.

Таблица 14. Алгоритм терапии иНЯ с поражением эндокринной системы (за исключением острой надпочечниковой недостаточности)

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени	1 ст.	2 ст.	3 ст., 2 ст. (при неэффективной предшествующей терапии)	Не применимо
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение терапии	Приостановить лечение ^{1,2}	Приостановить лечение ²	Приостановить лечение ⁵ или постоянная отмена терапии
Симптоматическая терапия	Диета ³ , заместительная гормональная (корригирующая) терапия ⁴	Диета ³ , заместительная гормональная (корригирующая) терапия ⁴	Диета ³ , заместительная гормональная (корригирующая) терапия ⁴	Диета ³ , заместительная гормональная терапия ⁴
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Амбулаторно	Дневной или круглосуточный стационар	Круглосуточный стационар

¹ При гипо- или гипертиреозе, развитии сахарного диабета терапия может быть продолжена.

² Терапия должна быть приостановлена до купирования иНЯ до 1 ст.

³ Диета № 9 по Певзнеру, см. приложение 1, раздел 4.3.

⁴ При гипотиреозе — левотироксин, при гипертиреозе — бета-блокаторы. Дозы определяются эндокринологом на основе рекомендаций по лечению соответствующего состояния. Терапия может быть расширена по рекомендации эндокринолога. При СД1 типа — инсулин; при СД2 типа — инсулин и/или пероральные антидиабетические препараты. При несахарном мочеизнурении (диабете) — минирин (десмопрессин) или аналоги. Вся указанная терапия согласовывается с эндокринологом.

При подозрении на диабетический кетоацидоз (который часто обнаруживается при СД 1 типа) отмечаются: полириния, жажда, признаки дегидратации и гиповолемии (снижение АД, возможна олиго- и анурия), слабость, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, запах ацетона в выдыхаемом воздухе, головная боль, одышка, в терминальном состоянии дыхание Куссмауля, нарушения сознания — от сонливости, заторможенности до комы. Часто — абдоминальный синдром (ложный «острый живот», диабетический псевдоперитонит) — боли в животе, рвота, напряжение и болезненность брюшной стенки, парез перистальтики или диарея. В лечении: использование инсулина, достаточная гидратация, коррекция КЩС и электролитных нарушений.

⁵ При восстановлении состояния пациента после симптоматической/специфичной терапии и на-значения заместительной гормональной терапии, иммунотерапия может быть продолжена под контролем эндокринолога.

3.2.6. Терапия синдрома выброса цитокинов

- Рекомендуется полностью исключить сепсис у больного.
- Рекомендуется использовать НПВС, инфузионную терапию и вазопрессоры, как основу симптоматической терапии синдрома выброса цитокинов. Также к симптоматической терапии могут быть добавлены любые средства, направленные на восстановление вторично нарушенных функций внутренних органов. В качестве иммуносупрессивной терапии рекомендовано использование системных ГКС в дозе 2 мг/кг/сут (по преднизолону) в/в и тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг.
- Прием ГКС при данном иНЯ краткий и заканчивается сразу после купирования иНЯ (возможна постепенная, но относительно быстрая отмена). Назначение иммуносупрессивной терапии используется только при неэффективности симптоматической терапии или выраженной степени иНЯ. При выявлении критериев неэффективности терапии (нестабильность жизненно важных функций, требующая усиления терапии или не поддающаяся быстрому контролю при инициации соответствующей ступени лечения) рекомендуется интенсификация лечения.
- Рекомендуется при 2 ст. иНЯ; ввиду умеренности симптомов, ожидать эффект проводимой терапии стоит в течение 24 ч. При любом ухудшении состояния или при невозможности полностью контролировать синдром в течение 24 ч рекомендуется переходить к следующей ступени.
- При 3 ст. данного иНЯ, в случае быстрого ответа на ГКС можно отложить введение тоцилизумаба. При отсутствии быстрого ответа на терапию ГКС (в течение 2 ч) рекомендуется интенсифицировать лечение и добавить к терапии тоцилизумаб 8 мг/кг в/в.
- В случае развития синдрома выброса цитокинов 3 ст. (или 2 ст. у больных с значительной сопутствующей патологией) введение вызвавшего синдром иммунотерапевтического средства рекомендуется прервать. После купирования иНЯ терапия может быть возобновлена в прежних (высокие дозы цитокинов, МИС, ВИО) или редуцированных (низкие и средние дозы цитокинов, для блиннатумомаба — 9 мкг/сут) дозах.
- При развитии данного иНЯ 4 ст. препарат, вызвавший его, должен быть полностью отменен.

Алгоритм лечения синдрома выброса цитокинов представлен в табл. 15.

**Таблица 15.** Алгоритм терапии синдрома выброса цитокинов

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени	1 ст.	2 ст., 1 ст. длительностью более 3 дней	2 ст. с неэффективной предшествующей терапией в течение 24 ч или при выраженной сопутствующей патологии; 3 ст.	Неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 2 ч при 2–3 ст.; 4 ст.
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжить терапию	Приостановить лечение ⁶	Приостановить лечение ¹	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	НПВС, инфузионная терапия, антимикробная и (по показаниям) антимикотическая терапия	НПВС, инфузионная терапия, низкие дозы вазопрессоров, оксигенотерапия (до 40% кислорода)	НПВС, инфузионная терапия, вазопрессоры, оксигенотерапия, лечение нарушений внутренних органов, интенсивная терапия	Инфузионная терапия, высокие дозы вазопрессоров, ИВЛ, интенсивная терапия
Иммуносупрессивные средства	Не показаны	Тоцилизумаб 8 мг/кг (до 800 мг) в/в, до 3 введений в день, максимум — 4 введения или левилимаб 324 мг однократно п/к. При гипотонии после 1–2 доз анти-IL6-дексаметазон ⁷ 10 мг каждые 6 ч.	Тоцилизумаб ⁸ 8 мг/кг (до 800 мг) в/в, до 3 введений в день, максимум — 4 введения или левилимаб 324 мг однократно п/к. При гипотонии после 1–2 доз анти-IL6-дексаметазон ² 10 мг каждые 6 ч.	Тоцилизумаб ³ 8 мг/кг (до 800 мг) в/в, до 3 введений в день, максимум — 4 введения или левилимаб 324 мг однократно п/к. При гипотонии после 1–2 доз анти-IL6-дексаметазон ¹⁰ 1000 мг/сут в/в
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Круглосуточный стационар	Отделение интенсивной терапии	Отделение интенсивной терапии

¹ При улучшении на фоне симптоматической терапии до 1 ст. в течение 3 дней возможно возобновление лечения иммуноонкологическим препаратом. При отсутствии улучшения — полная отмена терапии.

² Возможно применение других ГКС в эквивалентных дозах.

³ Доза тоцилизумаба за все время лечения — не более 4 введений.

⁴ Примерный алгоритм введения метилпреднизолона: 1000 мг/сут 3 дня, далее снижение дозы до 250 мг каждые 12 ч 2 дня, затем 125 мг каждые 12 ч 2 дня, далее 60 мг каждые 12 ч 2 дня.

3.2.7. Иммуноопосредованная кардиотоксичность

- Кардиологические ИоНЯ являются потенциально фатальными осложнениями иммунотерапии. Клиническая манифестация может быть представлена миокардитом, воспалительной и невоспалительной кардиомиопатией, сердечной недостаточностью, острым коронарным синдромом, а также различными нарушениями сердечного ритма. Накопление клинического опыта позволяет предположить, что кардиоваскулярные иНЯ, в частности, миокардит, развиваются с большей частотой, чем предполагалось ранее. К дополнительным факторам риска развития относятся назначение комбинированной иммунотерапии, сочетание с ингибиторами тирозинкиназы VEGF, применение ранее кардиотоксических противоопухолевых препаратов, а также наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета.
- Иммуноопосредованный острый миокардит обычно развивается в раннем периоде лечения (17–34 дня от начала иммунотерапии) и может проявляться молниеносным (фульминантным) течением, резким снижением функции ЛЖ, гемодинамической нестабильностью, возникновением жизнеопасных аритмий — желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков, кардиогенного шока и имеет наибольшую летальность среди всех иНЯ (до 50%). Возможно сочетание миокардита/воспалительной кардиопатии с такими иНЯ, как миозит, миастения, гепатит, эндокринопатии. Несвоевременность распознавания более легких форм иммуноопосредованных миокардитов ввиду неспецифичности симптомов, низкой клинической осведомленности, отсутствия своевременной диагностики может привести к развитию поздних кардиотоксических осложнений, формированию дилатационной кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности, блокад сердца, аритмий.
- Новые данные указывают на связь иммунотерапии с развитием других сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, острых форм ишемической болезни сердца — острого коронарного синдрома. Предполагается, что терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа может провоцировать воспаление стенки артерий, прогрессирование атеросклероза, способствовать внутрисосудистому тромбообразованию разрыву атеросклеротической бляшки. Среди других кардиологических иНЯ наиболее часто регистрируются перикардит или совместно с миокардитом — миoperикардит, а также стрессовая неишемическая кардиопатия (синдром Такоцубо).
- Подозрение на развитие иммуноопосредованной кардиотоксичности должно возникнуть при появлении или усилении одышки, сердцебиений, перебоев в работе сердца, кардиалгий, отеков, синкопальных состояний вследствие нарушений ритма сердца.
- Особенности течения кардиологических иНЯ, их потенциальная фатальность объясняют агрессивную лечебную тактику для их купирования.



Рекомендовано проведение терапии иммуноопосредованной кардиотоксичности в соответствии с алгоритмом, представленным в табл. 16.

Таблица 16. Алгоритм терапии иммуноопосредованной кардиотоксичности

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень
Показания к применению ступени	2 ст.	3–4 ст., неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 72 ч.	Гемодинамическая нестабильность. Неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 24 ч. Стероидорефрактерность
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Прервать иммунотерапию	Постоянная отмена	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	Терапия симптомов в соответствии с клиническими проявлениями	Терапия симптомов в соответствии с клиническими проявлениями	Терапия симптомов в соответствии с клиническими проявлениями
Иммуносупрессивные средства	ГКС ¹ : метилпреднизолон в дозе 1–2 мг/кг в сутки перорально или в/в ²	Пульс терапия ГКС ¹ метилпреднизолон в дозе 1000 мг/сут 3–5 дней ² , далее — ГКС ¹ : метилпреднизолон в дозе 1–2 мг/кг в сутки перорально или в/в ²	Обсудить продолжение терапии ГКС ¹ +анти-тимоцитарный глобулин 5 мг/кг/сут в течение 5 дней или инфликсимаб 35 мг/кг или мифенометил 1000 мг 2 раза в день или тоцилизумаб 8 мг/кг в/в или левилимаб 324 мг однократно п/к
Условия оказания помощи	Круглосуточный стационар, отделение кардиологии	Круглосуточный стационар, отделение кардиологии или интенсивной терапии	Отделение интенсивной терапии, реанимации

¹ Дозы по метилпреднизолону.

² Лечение до нормализации сердечной функции, дальше постепенная отмена 4–6 нед.

³ С осторожностью при сердечной недостаточности.

3.2.8. Особенности терапии иНЯ со стороны нервной системы

- Перед началом использования данного алгоритма необходимо полностью исключить другие причины выявленных состояний (выявить причину периферической полинейропатии, инфекционную или вирусную природу менингита и энцефалита).
- При поражении нервной системы необходимо прекратить проводимую иммунотерапию.

- Как правило, ИНЯ с поражением нервной системы характеризуются высокой клинической значимостью и длительностью течения.
- Рекомендовано пользоваться профильными рекомендациями для лечения неврологических осложнений. Для синдрома Гийена–Барре — клинические рекомендации 2020 г. от профессиональных ассоциаций: Всероссийское общество неврологов, РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», ФГБНУ Научный центр неврологии. Для демиелинизирующих заболеваний (оптикомиелит, поперечный миелилит) — Приказ Минздрава России от 24.12.2012 № 1533н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при остром оптиконевромиелите (диагностика)» (Зарегистрировано в Минюсте России 05.03.2013 № 27458).
- В лечении миастении препаратами первой линии являются блокаторы холинэстеразы. Пиридостигмина бромид в начальной дозе 30 мг до 4 раз в сутки на протяжении 2–4 дней. При нормальной переносимости и отсутствии побочных явлений разовую дозу увеличивают до 60 мг с кратностью приема до 4 раз в сутки на протяжение 5 дней. При необходимости можно увеличивать разовую дозу до максимальной 120 мг — до 4 приемов в сутки
- В остальных случаях поражения нервной системы при периферической полинейропатии 2 степени, асептическом менингите 2–4 степени, энцефалите 2–3 степени, миастении терапию следует начать с применения преднизолона в дозе 1–2 мг/кг/день до достижения устойчивого эффекта, с постепенным снижением дозы не менее 4 недель. При недостаточной эффективности глюкокортикоидов или развитии выраженных побочных эффектов целесообразно назначение цитостатических препаратов и препаратов на основе моноклональных антител для пациентов с миастенией или демиелинизирующими заболеваниями:
 - Азатиоприн можно использовать в качестве монотерапии или в сочетании с глюкокортикоидами ежедневно в таблетках по 50 мг/сут с последующим увеличением дозы до 150–200 мг/сут, до купирования симптомов.
 - Микофенолата мофетил ежедневно по 2 г/сут с последующей коррекцией дозы в зависимости от эффективности лечения, до купирования симптомов.
 - Циклофосфамид используют как в виде монотерапии, так и в сочетании с азатиоприном. Препарат вводят внутривенно ежедневно в дозе 200 мг или через день в дозе 400 мг, до купирования симптомов.
 - Метотрексат в комбинации с ГКС начальная доза 10 мг/нед с постепенным увеличением до 20–25 мг/нед в течение 2 месяцев.
 - Текролимус — начальная суточная доза текролимуса составляет 3 мг/сутки. В дальнейшем, в зависимости от клинического эффекта, концентрации препарата в крови и осложнений, суточную дозу можно снизить до 2 мг



или увеличить до 4 мг. Клинический эффект начинает появляться в течение 1–3 месяцев.

- Ритуксимаб с проведением индукционного курса в дозировке 1000 мг внутривенно капельно на 1 и 15 день с последующим введением поддерживающей дозы 1000 мг 1 раз в 6 месяцев до купирования симптомов.
- Экулизумаб 900 мг в первый день лечения, с повтором через неделю в течение первых четырех доз. С 4-й недели доза увеличивается до 1200 мг и вводится каждые две недели для поддержания эффекта. Применяется при неэффективности других вариантов лечения.
- Равулизумаб — в первый день терапии вводится начальная доза, составляющая для пациентов с массой тела от ≥ 40 до < 60 кг — 2400 мг, для пациентов от ≥ 60 до < 100 кг — 2700 мг; для пациентов с массой более 100 кг — 3000 мг. Далее на 15 день с последующим повтором через каждые 8 недель вводят поддерживающую дозу, составляющую для пациентов от 40 до < 60 кг — 3000 мг, от ≥ 60 до < 100 кг — 3300 и при массе тела более 100 кг — 3600 мг. Применяется при неэффективности других вариантов лечения.
- Для купирования миастенических кризов или в случае развития тяжелой генерализованной формы миастении пациентам с СГБ любой степени тяжести, демиелинизирующими заболеваниями нервной системы 2–4 степени, пациентам с зарегистрированным энцефалитом, когда симптомы выражены или прогрессируют в течение 24 часов, используют отдельно или в комбинации:
 - Операции плазмафереза с одномоментным удалением не меньше 40 мл/кг плазмы за одну процедуру (за двухнедельный курс суммарно должно быть удалено плазмы в объеме не меньше 140 (оптимально — 200–250) мл/кг веса пациента. Курс из 5–7 процедур рекомендовано проводить на сепараторах непрерывного действия, альтернативным является мембранный (фильтрационный) метод или каскадная плазмофильтрация.
 - Введение внутривенного иммуноглобулина человека нормального с содержанием иммуноглобулина класса G не меньше 95% проводят ежедневно в дозе 0,4 г/кг/сутки в течение 5 дней (суммарная курсовая доза должна быть не меньше 2 г/кг).
 - Пульстерафия метилпреднизолоном 1 г/сут в/в в течение 5 дней, с последующим ежедневным приемом преднизолона в дозе 1 мг/кг в день перорально и медленным постепенным снижением дозы.
- При периферической полинейропатии 1–2 степени используется сопроводительная терапия, указанная в разделе Клинических рекомендаций RUSSCO «Неврологические осложнения» (стр. 410–425). Согласно им же рекомендуется коррекция болевого синдрома пациентам с СГБ, периферической полинейропатией с целью улучшения качества жизни.

Алгоритм терапии иммуноопосредованной нейротоксичности представлен в табл. 17.

Таблица 17. Алгоритм терапии иммуноопосредованной нейротоксичности

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень
Показания к применению	1 ст., любые степени нейропатии	2 ст., неэффективность предыдущей ступени	Синдром Гийена–Барре, 3 и 4 ст., неэффективность предыдущей ступени
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение терапии	Постоянная отмена	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) ² , лечение болевого ³ или судорожного синдрома ⁴	Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) ² , лечение болевого ³ или судорожного синдрома ⁴	Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) ² , лечение болевого ³ или судорожного синдрома ⁴
Иммуносупрессивные средства		ГКС 1/кг ¹	Пульс терапия метилпреднизолон в дозе 1000 мг/сут 3–5 дней, далее — ГКС ¹ : 1 мг/кг в сутки перорально или в/в. В сочетании с одним из дополнительных методов иммуносупрессии: <ul style="list-style-type: none">• плазмаферез ≥ 140 мл/кг плазмы за 2 нед.• циклофосфамид 200 мг в/в ежедневно или 400 мг в/в через день• ритуксимаб⁵• иммуноглобулин⁶
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Круглосуточный стационар	Отделение интенсивной терапии

¹ Дозы по преднизолону.² Только для миастении³ Лечение болевого синдрома при нейропатии — см. рекомендации по химиоиндуцированной полинейропатии до улучшения клинического состояния⁴ Лечение судорожного синдрома — см. МЗ РФ Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей», 2022 год⁵ Индукционный курс в дозировке 1000 мг внутривенно капельно на 1 и 15 день с последующим введением поддерживающей дозы 1000 мг 1 раз в 6 месяцев до купирования симптомов⁶ Введение внутривенного иммуноглобулина человека нормального с содержанием иммуноглобулина класса G не меньше 95% проводят ежедневно в дозе 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней (суммарная курсовая доза должна быть не меньше 2 г/кг)



3.2.9. Особенности терапии редких иНЯ

К редким иНЯ могут быть отнесены синдром повышенной проницаемости капилляров, нефрит, панкреатит, поражение нервной системы, увеит. Лечение таких иНЯ должно проводиться в сотрудничестве со специалистом соответствующего профиля. Предпочтительно использование рекомендаций по диагностике и лечению соответствующей патологии, с учетом особенностей возникновения иНЯ на фоне иммунотерапии.

- При синдроме повышенной проницаемости капилляров рекомендуется немедленная госпитализация, исключение сепсиса и начало терапии ГКС в дозе 2 мг/кг/сут (по преднизолону) для предотвращения полиорганной недостаточности.
- При панкреатите (подозрении на панкреатит) рекомендуется контролировать уровень липазы и амилазы. При бессимптомном повышении липазы и амилазы любой степени тяжести ГКС терапия нецелесообразна. Возможно проведение симптоматической и инфузционной терапии. При панкреатите 2 степени тяжести необходимо приостановить иммунотерапию. Целесообразна консультация гастроэнтеролога. В большинстве случаев достаточно проведения симптоматической терапии, включая внутривенные инфузии. При панкреатите ≥ 2 степени тяжести необходимо проведение иммуносупрессивной терапии ГКС в дозах от 1 до 2 мг/кг/сут по преднизолону в зависимости от тяжести НЯ. Необходима консультация гастроэнтеролога. При панкреатите ≥ 3 ст. иммунотерапию необходимо прекратить. В отдельных случаях возобновление анти-PD-1 монотерапии может быть рассмотрено после разрешения панкреатита 3 ст.
- При выявлении иммуноопосредованного повреждения костного мозга (нейтропения, тромбоцитопения, анемия) необходима консультация гематолога.
- При выявлении иммуноопосредованной анемии 3–4 ст. рекомендовано проведение заместительной терапии соответствующим компонентом крови и применение ГКС в дозе 1 мг/кг по преднизолону при поражении одного ростка кроветворения, 2 мг/кг при поражении двух ростков (2 и 3 ступени алгоритма, соответственно). При недостаточной эффективности ГКС возможно применение ритуксимаба (375 мг/м² в/в еженедельно $\times 4$), внутривенного иммуноглобулина (1 г/кг в/в однократно; при необходимости — повторное введение) или других препаратов до купирования иНЯ: циклоспорина А (1–2 мг/кг/сут), азатиоприна (50 мг/сут внутрь с постепенным увеличением дозы на 25–50 мг каждые 1–2 нед до 2 мг/кг/день), миофенолата мофетила (по 500–1000 мг 2 р/сут внутрь).
- При выявлении иммуноопосредованной тромбоцитопении 3–4 ст. рекомендовано проведение заместительной терапии соответствующим компонентом крови и лечение ГКС в дозе 1–2 мг/кг по преднизолону при поражении одного ростка кроветворения, 2 мг/кг при поражении двух ростков (2 и 3 ступени алгоритма, соответственно). При недостаточной эффективности ГКС возможно применение тромбопоэтина (элтромбопаг — начальная доза составляет 50 мг в сут внутрь

или ромиплостим в дозе от 1 до 10 мкг/кг п/к 1 р/нед), внутривенного иммуноглобулина в дозах (1 г/кг в/в однократно, при необходимости — повторное однократное введение в последующие три дня или 0,4 г/кг в/в в течение 2–5 дней); ритуксимаба (375 мг/м² в/в еженедельно × 4). При необходимости быстрого увеличения количества тромбоцитов: дексаметазон по 40 мг в/в один раз в день в течение четырех дней или метилпреднизолон по 1 г в/в один раз в день в течение трех дней (быстрая отмена ГКС без постепенного снижения дозы), или внутривенный иммуноглобулин в дозах (1 г/кг в/в однократно, при необходимости — повторное однократное введение в последующие три дня или 0,4 г/кг в/в в течение 2–5 дней).

- При выявлении иммуноопосредованной нейтропении 2 ст. возможно назначение ГКС в дозе 1 мг/кг по преднизолону (2 мг/кг при сопутствующей тромбоцитопении или анемии) (2 и 3 ступени алгоритма, соответственно).
- При нейтропении 3–4 ст. необходимо применение Г-КСФ в дозе 300 мкг в сутки. Длительность терапии — на весь период нейтропении 3 ст. и более (в среднем 2 нед). При возникновении инфекционных осложнений нейтропении рекомендовано проведение антибактериальной и антимикотической терапии в соответствии с рекомендациями по фебрильной нейтропении. Длительное применение глюокортикоидов при нейтропении 3–4 ст. не рекомендовано из-за риска инфекционных осложнений. При недостаточной эффективности ГКС возможно применение внутривенного иммуноглобулина (иммуноглобулина человека нормального с содержанием иммуноглобулина класса G не меньше 95% проводят ежедневно в дозе 0,4 г/кг/сутки в течение 5 дней (суммарная курсовая доза должна быть не меньше 2 г/кг), циклоспорина (2,5–5 мг/кг/сут в 2 приема до купирования иНЯ), антитимоцитарного глобулина (10–20 мг/кг/сут в течение 8–14 дней).
- При выявлении бессимптомного повышения уровня креатинина (что может свидетельствовать о нефrite) необходимо исключить иные причины данного состояния. При подтверждении иНЯ показано назначение ГКС в дозе 2 мг/кг (по преднизолону). При неэффективности возможно повышение дозы ГКС до 4 мг/кг. При развитии нефрита 3 степени тяжести на фоне комбинированной иммунотерапии анти-CTLA-4 и анти-PD1 препаратами возможно возобновление монотерапии анти-PD-1 препаратами после купирования иНЯ под контролем биохимических показателей крови и общего состояния. При развитии нефрита 3–4 степени тяжести после анти-PD1 монотерапии иммунотерапевтический препарат, вызвавший данное иНЯ, должен быть отменен. В отдельных случаях возобновление анти-PD-1 монотерапии может быть рассмотрено после разрешения явлений нефрита.
- При развитии увеита 1–2 ст. рекомендована терапия топическими ГКС в каплях, при увеите 3–4 ст. или отсутствии улучшения при более низких степенях токсичности — системные ГКС 1 мг/кг/сут внутрь, при неэффективности — 2 мг/кг/сут



парентерально (дозы по преднизолону). Терапию иммунотерапевтическим средством можно продолжать при 1 ст. токсичности. При 2 степени токсичности лечение необходимо приостановить до разрешения иНЯ. При развитии 3–4 ст. токсичности или невозможности купировать 2 ст. в течение 12 нед. иммунотерапию рекомендуется отменить полностью.

- Миозит — редкое, потенциально серьезное иНЯ. Воспалительный процесс, поражающий скелетные мышцы. Частота встречаемости при терапии ИИКТ точно не определена. Необходим дифференциальный диагноз с паранеопластическим синдромом. Иммуноопосредованный миозит часто сочетается с другими серьезными мышечными и неврологическими дисфункциями, включая миокардит (до 38%) и миастению (9%). Летальные исходы у пациентов с миозитом могут быть вызваны сопутствующими иНЯ, такими как миокардит, или могут возникнуть непосредственно в результате миозита, особенно при поражении диафрагмальных или дыхательных мышц. Симптомы миозита включают ограничение движения глаз, проблемы с речью или глотанием, мышечную слабость конечностей и миалгию. У некоторых пациентов заболевание протекает бессимптомно, но наблюдается повышенный уровень КФК. И наоборот, у некоторых пациентов с симптомами наблюдается нормальный уровень КФК. Миозит может потребовать постоянного наблюдения и/или последующего лечения. При миозите 3–4 ст. терапия может начинаться с пульс-терапии преднизолоном или метилпреднизолоном 1 г/сут в/в в течение 5 дней. При достижении клинического улучшения рекомендовано постепенное снижение дозы преднизолона в соответствии с табл. 7, начиная с дозы в 1,5 мг/кг. При неэффективности следует рассмотреть применение плазмафереза или в/в иммуноглобулинов, как при лечении иНЯ со стороны нервной системы. При 1–2 ст. можно начинать терапию со 2 ступени общего алгоритма терапии.

Приложение 1. СОСТАВ ДИЕТ, ИСПОЛЬЗУЮЩИХСЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНЯ

Диета при иммуноопосредованном повреждении печени

Перечень разрешенных и запрещенных продуктов в соответствии со столом № 5 по Певзнеру представлен в табл. 18.

Таблица 18. Употребление продуктов при диете № 5 по Певзнеру

Группа продуктов	Продукты питания, которые можно употреблять	Продукты питания, которые нельзя употреблять
Напитки	Слабый чёрный чай с лимоном, полусладкий или с заменителем сахара (ксилитом), молоком. Отвар шиповника. Соки, разбавленные водой (при переносимости). Протертые компоты из свежих и сухих фруктов. Желе. Муссы на заменителе сахара (ксилите) или полусладкие на сахаре. Морс и кисель (не кислые). Заваренная ромашка	Кофе, какао, шоколад, цикорий. Газированные и холодные напитки. Алкогольные напитки (включая слабоалкогольные). Зеленый чай, листья стевии, трава спорыш, экстракт стевии. Молочная сыворотка. Каркаде. Любые соки. Кэроб
Супы	Суп — не на бульоне: Супы вегетарианские — протертые с картофелем, кабачками, тыквой, морковью, манной, овсянкой или гречневой крупой, рисом, вермишелью. Разрешается добавить 5 г сливочного масла или 10 г сметаны. Фруктовые супы. Молочные супы с макаронными изделиями. Борщ (без бульона), щи вегетарианские, свекольник, гороховый суп (жидкий, с минимальным добавлением гороха). Суп перловый	Бульоны, сваренные на мясе, рыбе и грибах, а также бульоны на основе бобовых, щавеля или шпината. Окрошка (любая).
Каши/крупы	Каши протертые и полуязкие из гречневой, овсянкой, манной крупы, а также риса, сваренные на воде или пополам с молоком. Различные изделия из крупы: суфле, запеканки, пудинги пополам с творогом, запеканки из вермишели, творога. Плов с сухофруктами. Мюсли (без запрещенных в диете добавок). Овсяные хлопья (без добавок). Кус-кус, булгур; пшенная каша, семена льна	Из крупы исключаются бобовые (в качестве самостоятельного блюда). Перловая, ячневая, кукурузная крупы ограничиваются. Чечевица
Макароны	Нежирная паста с разрешенными продуктами	Жирные пасты. Макароны с запрещенными в диете ингредиентами. Паста с острым, сливочным или томатным соусами



Группа продуктов	Продукты питания, которые можно употреблять	Продукты питания, которые нельзя употреблять
Мясо/рыба/мясо-продукты	<p>Нежирная говядина, телятина, крольчина, курятину, индейку (вся птица без кожи). Мясо готовится в отварном или паровом виде, протертое или рубленое (котлеты, супфle, пюре, кнели, бефстроганов, мягкое мясо куском). Голубцы, плов с отварным рисом (не кислый соус). Молочные сосиски (очень ограниченно). Нежирные сорта рыбы (судак, треска, хек, минтай, тунец) варить или запекать после варки. Можно делать кнели или фрикадельки, супфle рыбное или целым куском филе. Употребление ограничивается до трех раз в неделю. Свежие устрицы. Креветки, кальмары, мидии — ограниченно</p> <p>Лосось — ограниченно по содержанию жиров и в качестве закуски, а не основного блюда. Пельмени с телятиной или курицей (тесто, нежирное мясо, вода соль) — очень ограниченно по содержанию жиров и обязательно — не жареные. Конина (ввареном и запеченному виде). Куриная грудка вареная или на пару</p>	<p>Почки, печень, язык, все колбасные изделия, копченые изделия, а также мясные консервы. Ограничено употребление свиного жира, а кулинарные жиры наряду с говяжьим и баранным полностью исключаются. Рыбные консервы. Соленая и копченая рыба Жирные сорта рыбы (семга, форель, сазан, угорь, осетрина, севрюга, белуга, сом и пр.). Икра зернистая (красная, черная). Суши. Язык говяжий. Крабовые палочки</p>
Хлеб	<p>Отрубной хлеб, ржаной хлеб, сухари. Пшеничный хлеб из муки 1-го и 2-го сортов подсущененный или вчерашней выпечки, сухари. Несладкое сухое печенье, галетное печенье Выпечные несладкие изделия с вареным мясом и рыбой, творогом, яблоками. Сухой бисквит. Слайсы (сухарики) пшеничные. Хлебцы (без консервантов), отруби</p>	<p>Все изделия из слоеного и сдобного теста. Пончики жареные. Свежий хлеб. Блины. Жареные пирожки. Сухари из сдобного теста</p>
Молочные/кисломолочные продукты	<p>Сметана (минимальной жирности) и сыр (неострый и в очень ограниченном количестве). Не более 2% жирности кефир, йогурт и полужирный или нежирный творог, молоко — 200 г. Можно также и творожные блюда, супфle и запеканки, вареники ленивые и ватрушки, простокваша, пудинги. Сыр фета — ограничено по содержанию жиров. Йогурты (без консервантов)</p>	<p>Исключаются сыры соленых сортов. Жирные молочные продукты. Сливки, молоко 6%, ряженка, жирный творог. Молочная сыворотка</p>

Группа продуктов	Продукты питания, которые можно употреблять	Продукты питания, которые нельзя употреблять
Овощи	<p>Крахмалистые овощи, отварные и запеченные в протертом виде: картофель, цветная капуста, морковь, кабачки, тыква, свекла, пекинская капуста. Салаты (ромен, корн, айберг и другие нейтральные по вкусу салаты) в ограниченном количестве. Болгарский перец (в ограниченном количестве). Авокадо. Морская капуста. Огурцы. Помидоры (в очень ограниченном количестве, при обострении — исключить). Стручковую фасоль — сами стручки можно готовить на пару или запекать. Сельдерей, брокколи (лучше после тепловой обработки).</p>	<p>Из овощей исключаются: грибы, кукуруза, щавель, шпинат и ревень, редька, редис, репа, баклажаны, чеснок, лук, спаржа, перец сладкий в приготовленном виде. Лук зеленый, маринованные овощи, консервированные продукты, включая консервированный горошек. Травы и салаты горькие, кислые, пряные (петрушка, укроп, шпинат, цикорий, руккола, фризе и пр.) — нельзя в качестве основного компонента или основного блюда, только в качестве украшения или для аромата в минимальном количестве. Томатная паста. Белокочанная капуста в сыром виде (для приготовления блюда с термической обработкой в минимальном количестве разрешена).</p>

ДИЕТА ПРИ КОЛИТАХ И ИНЯ С ПОРАЖЕНИЕМ ЖКТ

При развитии иНЯ со стороны ЖКТ используется диета с пониженным содержанием жиров, клетчатки, лактозы. Поскольку диета обеднена витаминами и минеральными веществами, необходим прием поливитаминов с микроэлементами. Для удобства назначения варианты диеты разделены на 3 фазы — от наиболее строгой (фаза 1) до наиболее мягкой (фаза 3) — см. табл. 19.

Таблица 19. Диета при иНЯ с проявлениями патологии органов ЖКТ

Группа продуктов	Продукты питания, которые можно употреблять	Продукты питания, которые нельзя употреблять
Фаза 1		
Хлеб, крупы, продукты, содержащие крахмал	Хлеб из пшеничной муки высшего сорта, сухие завтраки из муки высокочищенной муки, рисовые чипсы, манная и овсяные каши (на воде, «размазня»), простые макароны, белый рис, соленые сухие печенье или пряники, крекеры из муки грубого помола	Крупы с высоким содержанием клетчатки, такие как отруби из темного хлеба, измельченная пшеница, овсянка, цельнозерновой хлеб, цельнозерновые макароны
Овощи		Все овощи
Фрукты	Яблочный сок, бананы, консервированные в соке или легком сиропе персики или груши	Все прочие фрукты
Молочные продукты	Безлактозное молоко, миндальное молоко, рисовое молоко, соевое молоко	Любые другие виды молока, сыров, молочных продуктов, йогуртов



Группа продуктов	Продукты питания, которые можно употреблять	Продукты питания, которые нельзя употреблять
Мясные продукты, бобовые, орехи		Все мясные продукты, бобы, горошек, орехи, зерна
Напитки и прочие жидкости	Вода, декофеинизированный чай, разведенный сок, бульон	Любой кофе, обычный чай (черный, зеленый, фруктовый), газированные напитки, неразведенный сок, любой сливовый сок
Фаза 2		
Хлеб, крупы, продукты, содержащие крахмал	Хлеб из пшеничной муки высшего сорта, сухие завтраки из муки высокочищенной муки, рисовые чипсы, манная и овсяные каши (на воде, «размазня»), простые макароны, белый рис, соленые сухие печенье или пряники, крекеры из муки грубого помола	Крупы с высоким содержанием клетчатки, такие как отруби из темного хлеба, измельченная пшеница, овсянка, цельнозерновой хлеб, цельнозерновые макароны
Овощи	Вареная морковь и зеленые бобы, картофельное пюре на воде	Все прочие овощи, сырье овощи
Фрукты	Яблочный сок, бананы, консервированные в соке или легком сиропе персики или груши	Все прочие фрукты
Молочные продукты	Безлактозное молоко, миндальное молоко, рисовое молоко, соевое молоко	Любые другие виды молока, сыров, молочных продуктов, йогуртов
Мясные продукты, бобовые, орехи	Печеная или жареная кура или индейка (без кожи), нежирная (постная) ветчина, яйца, жареная или сваренная на медленном огне рыба, мягкое арахисовое масло, вареный тунец	Жареное мясо, домашняя птица, рыба; все бобы, все орехи и зерна, плотное арахисовое масло
Напитки и прочие жидкости	Вода, чай и кофе без кофеина, разведенный сок, бульон, восстановленные соки	Обычный чай и кофе, газированные напитки, неразведенный сок, любой сливовый сок
Фаза 3		
Хлеб, крупы, продукты, содержащие крахмал	Хлеб из пшеничной муки высшего сорта, сухие завтраки из муки высокочищенной муки, рисовые чипсы, манная и овсяные каши (на воде, «размазня»), простые макароны, белый рис, соленые сухие печенье или пряники, крекеры из муки грубого помола, овсяная мука	Крупы с высоким содержанием клетчатки, такие как отруби из темного хлеба, измельченная пшеница, цельнозерновой хлеб, цельнозерновые макароны
Овощи	Вареная морковь, спаржа, очищенные кабачки, зеленые бобы, желудевая тыква, грибы, сельдерей, картофельное пюре на воде	Все прочие овощи, сырье овощи
Фрукты	Консервированные или термически обработанные фрукты	Свежие, неочищенные фрукты, сухофрукты
Молочные продукты	Безлактозное молоко, миндальное молоко, рисовое молоко, соевое молоко, сыр, йогурт	Любые другие виды молока

Группа продуктов	Продукты питания, которые можно употреблять	Продукты питания, которые нельзя употреблять
Мясные продукты, бобовые, орехи	Печеная или жареная курица или индейка (без кожи), нежирная (постная) ветчина, яйца, жареная или сваренная на медленном огне рыба, мягкое арахисовое масло, вареный тунец	Жаренное мясо, домашняя птица, рыба; все бобы, все орехи и зерна, плотное арахисовое масло
Напитки и прочие жидкости	Вода, чай и кофе без кофеина, разведенный сок, бульон, восстановленные соки	Обычный чай и кофе, газированные напитки, неразведенный сок, любой сливочный сок

ДИЕТА ПРИ ИНЯ С ПОРАЖЕНИЕМ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

При развитии гипергликемии рекомендовано использование диеты № 9 по Певзнеру (табл. 20).

Таблица 20. Диета № 9 по Певзнеру

Группа продуктов	Продукты питания, которые можно употреблять	Продукты питания, которые нельзя употреблять
Напитки	Кофе с молоком, чай, соки овощные, из мало-сладких ягод и фруктов, отвар шиповника	Газированные напитки с сахаром, сок виноградный и прочие сладкие соки
Сладости	Муссы, желе, компоты на сахарозаменителях. Свежие кисло-сладкие ягоды и фрукты в любом виде за исключением киви, бананов, хурмы	Инжир, изюм, финики, бананы, виноград, конфеты, сахар, варенье, мороженое
Супы	Борщ, свекольник, щи, овощная и мясная окрошка, любые овощные супы. Бульоны — грибные, рыбные и мясные с овсянкой крупой, гречневой, картофелем, овощами, фрикадельками	Бульоны жирные и наваристые, молочные супы с лапшой, рисом, манной крупой
Каши/крупы	Бобовые, каши из ячневой крупы, гречневой, овсяной, перловой, пшеничной. Крупяные изделия употребляют ограниченно, укладываясь в пределы нормы углеводов	Макаронные изделия, манная крупа, рис — эти продукты резко ограничивают или совсем исключают
Яйца	Всмятку, омлеты белковые, до 1,5 в день, желтки с ограничением	Жареные

Группа продуктов	Продукты питания, которые можно употреблять	Продукты питания, которые нельзя употреблять
Мясо/рыба/мясопродукты	Постная телятина, говядина, мясная и обрезная баранина, свинина, мясо кролика, индейки, кур в отварном, а также жареном (после отваривания) и тушеном виде, как рубленые, так и цельным куском. Отварной язык, диетическая колбаса. Разрешается употребление печени (ограниченно). Рыба нежирных пород в запеченном, отварном, иногда жареном виде. Рыбные консервы в томате или собственном соку	Утка, гусь, мясные консервы, жирные сорта мяса, копчености, большинство видов колбас и сосисок. Рыба жирных пород, соленая, копченая, икру, рыбные консервы в масле и с добавлением масла
Хлеб	Белково-отрубной, пшеничный из муки второго сорта, ржаной, белково-пшеничный. Итого хлебобулочных изделий в день — не более 300 г. За счет уменьшения дневной нормы хлеба разрешается включать в рацион несдобные мучные изделия	Изделия и выпечка из слоенного теста и сдобного
Молочные/кисломолочные продукты	Кисломолочные напитки, нежирный и полужирный творог, блюда из него, молоко, несоленый, нежирный сыр. С ограничениями разрешается употреблять сметану	Сливки, сладкие творожные сырки, сыры соленые
Овощи	Некоторые овощи богаты углеводами — картофель, зеленый горошек, морковь ¹ , свекла ¹ . Поэтому их необходимо включать в рацион, учитывая общесуточную норму углеводов. Из овощей предпочтительнее употреблять тыкву, кабачки, капусту, салат, огурцы, баклажаны и томаты. Овощи едят в сыром, тушеном,вареном, запеченном виде, изредка разрешается в жареном	Соленые и маринованные
Жиры	Масло топленое и сливочное несоленое, масло растительное — только в блюда	Кулинарный и животный жир
Закуски	Икра овощная, кабачковая, винегреты, заливная рыба или мясо, салаты — из свежих овощей, продуктов моря, несоленый сыр, вымоченная сельдь, нежирный студень (холодец) из говядины	Копчености, острые и чрезмерно соленые закуски
Пряности, соусы	Томатный, на овощном отваре, нежирные соусы на некрепких мясных, грибных и рыбных бульонах. Разрешены в ограниченных количествах — хрень, горчица, перец	Соусы соленые, острые и жирные, типа майонез, соевый, табаско и подобные

¹ Рекомендуется вымачивать.

Таблица 21. Алгоритм обследований при подозрении на наличие иНЯ

иНЯ	Колит	Гипофизит или надпочечниковая недостаточность
Обследования	<ul style="list-style-type: none"> Консультация гастроэнтеролога (при 3–4 ст. иНЯ, длительно текущем колите 2 ст., отсутствии эффективности гормонотерапии) Колоноскопия (при 3–4 ст. иНЯ, длительно текущем колите 2 ст., неэффективности гормонотерапии) Дополнительно в план обследования могут быть включены следующие лабораторные показатели: <ul style="list-style-type: none"> посев кала на патогенную кишечную группу; определение токсинов (A и B) C. difficile в стуле; копрограмма; фекальный кальпротектин 	<ul style="list-style-type: none"> Консультация эндокринолога Определение уровня калия, натрия, кортизола и АКТГ в крови МРТ гипофиза с контрастированием Общий анализ мочи Дополнительно в плане обследования по показаниям возможно исследование на: <ul style="list-style-type: none"> ФСГ, ЛГ; тестостерон (у мужчин), эстрadiол (у женщин); ТТГ, свТ3 и свТ4; пролактин
иНЯ	Синдром повышенной проницаемости капилляров или синдром выброса цитокинов	Аутоиммунный тиреоидит, гипертиреоз или гипотиреоз, сахарный диабет 1 или 2 типа, несахарный диабет
Обследования	<ul style="list-style-type: none"> Определение СРБ Оценка сатурации кислорода в крови Контроль АД, ЧСС, температуры каждые 15–30 мин Контроль водного баланса каждый час Контроль электролитов 2–3 раза в день Дополнительно, при наличии возможности, могут быть определены уровни ИЛ-6, TNF, интерферона-гамма в крови 	<ul style="list-style-type: none"> Консультация эндокринолога Определение ТТГ, уровня глюкозы Общий анализ мочи Дополнительно в план обследования рекомендуется по возможности включать определение свТ3, свТ4, антитела к ТПО и к рецептору ТТГ (однократное определение при нормальном уровне), С-пептида (однократно), гликрированного гемоглобина, пробу Зимницкого
иНЯ	Пульмонит	Гастрит
Обследования	<ul style="list-style-type: none"> КТ грудной клетки Оценка сатурации кислорода в крови 	<ul style="list-style-type: none"> Консультация гастроэнтеролога ЭГДС
иНЯ	Кожная токсичность	Панкреатит
Обследования	<ul style="list-style-type: none"> Оценка состояния слизистых Оценка функции печени и почек (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, мочевина). 	<ul style="list-style-type: none"> Амилаза, липаза, УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства Дополнительно может быть включена оценка эндокринной функции поджелудочной железы



иНЯ	Миокардит или новые симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы	Нарушение функции печени
Обследования	<ul style="list-style-type: none"> ЭКГ Эхо-КГ Тропонин Консультация кардиолога При наличии показаний рекомендовано расширить список обследований Инактивный N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида (NT-proBNP) Эхо-КГ с методом глобальной продольной деформации (Global Longitudinal Strain — GLS) Коронарная ангиография МРТ сердца — кардиомагнитный резонанс (cardiac magnetic resonance — CMR) Эндомиокардиальная биопсия миокарда (ЭБМ) с выполнением гистологии, гистохимии, вирусологическим исследованием биоптата 	<ul style="list-style-type: none"> Определение HBs, HCV; при ранее положительных тестах — определение вирусной нагрузки Оценка прямого и непрямого билирубина Оценка наличия опухолевых очагов в печени, признаков портальной гипертензии, тромбоза вен печени (УЗИ печени, по возможности — КТ или МРТ с контрастированием) Дополнительно может быть включено обследование на CMV и вирус Эпштейна-Барр
иНЯ	Миозит	Нейротоксичность
Обследования	<ul style="list-style-type: none"> Консультация невролога, ревматолога Проверка мышечной силы КФК, АСТ/АЛТ, СРБ, СОЭ Тропонин, ЭКГ Дополнительно, при наличии возможности, антитела против рецептора ацетилхолина Дополнительно нейрофизиологическое исследование (игольчатая ЭМГ) Рассмотреть возможность, при необходимости, МРТ мышц, биопсию мышечной ткани КФК, СОЭ, СРБ 	<ul style="list-style-type: none"> Консультация невролога МРТ головного мозга МРТ позвоночника При наличии показаний рекомендовано расширить список обследований: Люмбальная пункция Определение АХР, антител к поперечно-полосатым мышцам в крови, антител MuSK Паранеопластическая панель (антитела к Yo-1, антитела к Hu, антитела к Ri, антитела к РМНА2 (Ma2/Ta), антитела к амифизину) ЭНМГ ЭЭГ Консультация офтальмолога

иНЯ	Гематологическая токсичность
Обследования	<ul style="list-style-type: none">• Консультация гематолога• ОАК с ручным подсчетом лейкоцитарной формулы• Стернальная пункция (аспирационная биопсия костного мозга) и/или трепанобиопсия костного мозга, миелограмма и гистологическое исследование костного мозга• При тромбоцитопении: коагулограмма (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, уровень фибрина, Д-димер)• При анемии: оценка количества ретикулоцитов, биохимических показателей гемолиза (лактатдегидрогеназа, билирубин и гемоглобин) и прямой антиглобулиновый тест



Рисунок 1. Алгоритм обследования.

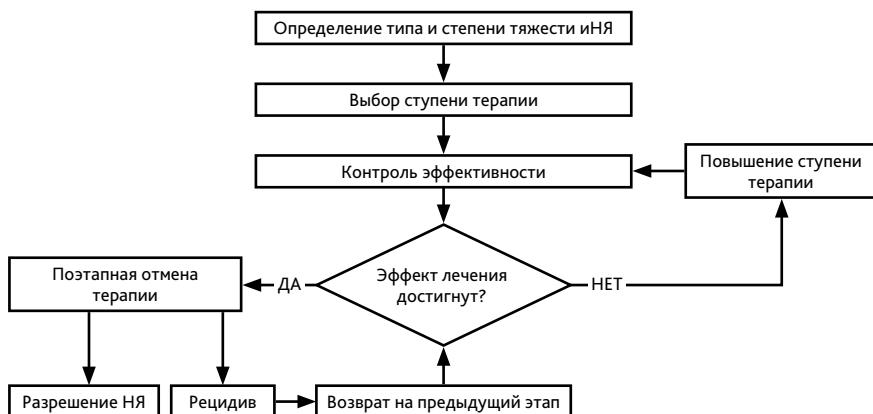


Рисунок 2. Алгоритм лечения иНЯ

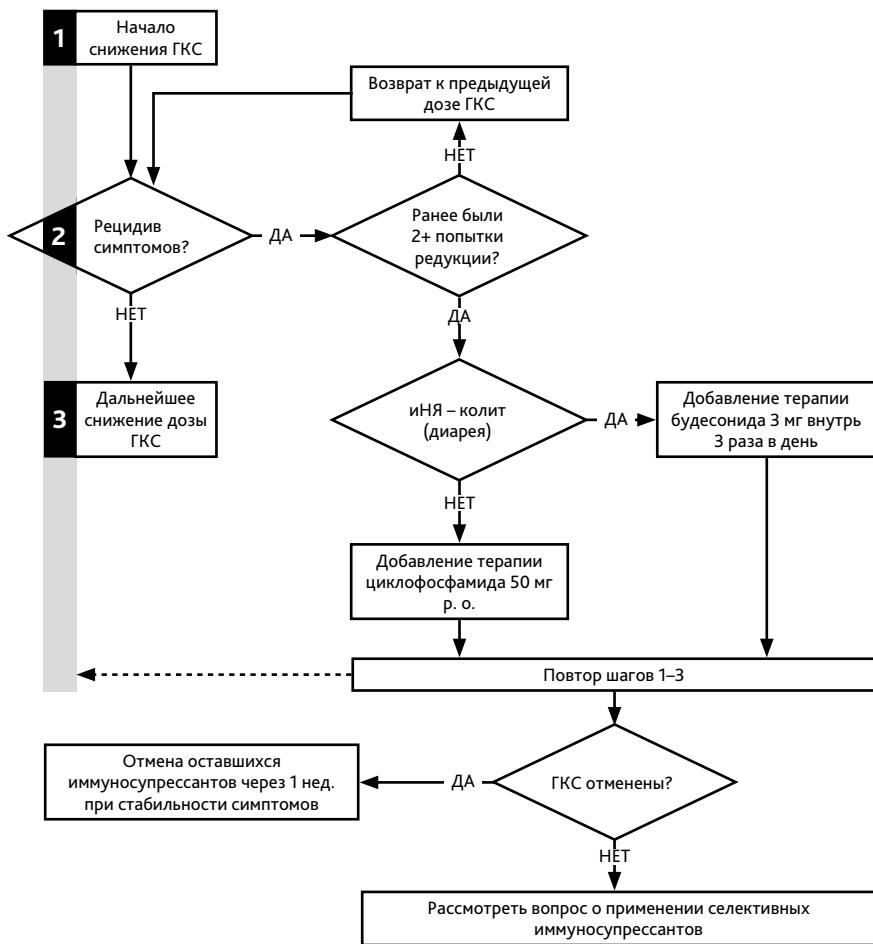


Рисунок 3. Алгоритм поэтапной отмены терапии