

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-210-249

Цитирование: Проценко С.А., Баллюзек М.Ф., Васильев Д.А., Жукова Н.В., Новик А.В., Носов Д.А. и соавт. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 210–249.

ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Коллектив авторов: Проценко С.А., Баллюзек М.Ф., Васильев Д.А., Жукова Н.В., Новик А.В., 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 также 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. В условиях пандемии COVID-19 риск развития отдельных иНЯ (например, пневмониты, 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, артралгии, миалгии, головная боль, ринорея, снижение аппетита, сухой кашель, общая слабость
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 и 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 олиго-анурии), 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, потемнением мочи, осветлением кала, кожным зудом, повышением температуры тела, повышением кровотоочности, 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		
Пневмонит	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

иНЯ (синдром, заболевание)	Определение	Симптомы
Поражение кожи		
Экзантемы	Высыпания на коже, зуд	Розеолезная, пятнистая (реже — пятнисто-папулезная, уртикарная, петехиальная) сыпь преимущественно на туловище и конечностях, зуд кожи с элементами сыпи или без них
Синдром Лайела	Крайняя форма кожной токсичности — токсический эпидермальный некролиз	Буллезные сливающиеся элементы, как правило эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых
Синдром Стивенса—Джонсона	Тяжелый пузырный кожно-слизистый синдром, вызывающий поражение как минимум 2 участков слизистой оболочки	Эритематозные папулы, везикулы темного цвета, пурпура, мишеневидные очаги, чаще на лице и туловище. Отмечается также поражение слизистых, иногда — конъюнктивы
Поражение нервной системы		
Нейропатия	Воспаление и повреждение центральной и периферической нервной системы	Парестезии, нарушения чувствительности, в тяжелых случаях — нарушение функции жизненно важных органов вплоть до остановки дыхания и сердечной деятельности
Психические нарушения	Нарушения поведения, настроения, памяти	Депрессии, нарушения памяти, «туман в голове», сложность сосредоточения
Поражение мышечной системы		
Миозит	Иммуноопосредованное повреждение поперечно-полосатой мышечной ткани	Мышечная слабость, миалгии
Нарушение функции почек		
Повреждение почек	Иммуноопосредованное повреждение почек	Острая почечная недостаточность, повышение уровня креатинина в крови, нарушение водно-электролитного обмена, протеинурия
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 последующим 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

иНЯ (синдром, заболевание)	Определение	Симптомы
Несахарное мочеизнурение (несахарный диабет)	Следствие иммуноопосредованного 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 повреждения островкового аппарата поджелудочной железы	Похудание, гипергликемия, сухость во рту, жажда, учащенное мочеиспускание, кожный зуд, возможно обнаружение глюкозы и кетоновых тел (ацетона) в моче
Сахарный диабет 2 типа	Следствие многих факторов: генетическая предрасположенность, избыточная масса тела, иммуноопосредованное повреждение бета-клеток дефицита и снижения их функции	Гипергликемия, сухость во рту, жажда, учащенное мочеиспускание, кожный зуд, возможно обнаружение глюкозы в моче
Гипопаратиреоз	Следствие иммуноопосредованного повреждения околотитовидных желез	Возможна гипокальцемия (оправдано определение ионизированного кальция), тенденция к снижению уровня паратгормона, парестезии в пальцах рук и ног, мышечные подергивания
Поражение сердечно-сосудистой системы		
Миокардит	Следствие иммуноопосредованного повреждения миокарда	Одышка или ее усиление относительно имевшейся, удушье с ортопноэ, сердцебиения, аритмии, боли в области сердца, синкопальные состояния
Перикардит, миоперикардит	Следствие иммуноопосредованного повреждения миокарда и перикарда	Боль в грудной клетке длительная, зависит от положения тела, усиливается при кашле, одышка, удушье без ортопноэ, слабость, периферические отеки, синкопальные состояния
Острый коронарный синдром: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, в том числе, и без обструкции коронарных артерий	Иммуноопосредованный 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

Среди всего разнообразия методов иммунотерапии, существующих сегодня, лишь некоторые сопровождаются выраженными 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 (блинатумаб). 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 иНЯ.

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 СТС АЕ. В настоящее время действует 5-я 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 (среднетяжелые)	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 инсулинотерапия; 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

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
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 терапии
Гипонатриемия	НГН – 130 ммоль/л	–	120–130 ммоль/л	< 120 ммоль/л, жизнеугрожающие последствия
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	–

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
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
Колит (гастроэнтероколит)	Бессимптомный, лечение не требуется	Боли в животе, слизь или кровь в стуле	Выраженные боли в животе, перитонеальные симптомы, изменение работы кишечника, показано мед. 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

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
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
Пулмонит	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).
Сенсорная нейропатия	Бессимптомная; потеря глубоких сухожильных рефлексов или парестезии	Умеренные симптомы, нарушение работоспособности	Выраженные симптомы, нарушение самообслуживания	Жизнеугрожающие последствия, показано неотложное лечение
Синдром выброса цитокинов	Умеренные симптомы (гриппоподобный синдром лихорадка, гипотония), не требующие лечения	Требуется лечение, 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, покрывающее > 30% площади поверхности тела, с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура или отслоение кожи)

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
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
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, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых)	Отслойка 10–30% поверхности тела с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура, 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	–
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.

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
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. Приступ боли за грудиной, или учащение приступов стенокардии. Изменения на ЭКГ, повышение уровня тропонина. Госпитализация, лечение в палате интенсивной терапии или отделении реанимации. Рассмотреть вопрос о реваскуляризации

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
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 – признаки предтампонады, парадоксальное диастолическое движение межжелудочковой перегородки	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

¹ *НЯ не классифицируется с использованием данной степени*

² *СКФ рекомендуется рассчитывать по формуле СКД-EPI:*

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

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

³ *Показания к диализу — см. соответствующие рекомендации (например, ассоциации нефрологов) — (прочерк) — 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 иммунотерапии. Дальнейшую оценку клинических данных с целью выявления иНЯ рекомендуется проводить при каждом визите пациента.

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.);
- 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);
- 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, мочевины, 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. 3. 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 3. Рекомендуемый алгоритм наблюдения в процессе иммунотерапии для диагностики иммуноопосредованного 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

Обследование	Анти-CTLA-4, анти-PD, анти-PD-L1	Цитокины, низкие дозы ⁵	Блинатумомаб
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.
свТЗ, свТ4, ТТГ	ТТГ 1 раз в 3 месяца; свТЗ, 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
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, мочевины, мочевоая кислота, креатинфосфокиназа, тропонин, С-реактивный белок).

⁴ 1–9 дни 1 цикла и 1–2 дни 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 р/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 иНЯ. Для подтверждения наличия некоторых иНЯ рекомендуется проведение ряда дополнительных исследований, направленных на уточнение степени иНЯ и его дифференциальную диагностику.

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 (А и В) *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 гипопаратиреоз 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, свТ3 и свТ4;
 - 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 свТ3, свТ4, 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 плеврит

- 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, мочевины).

2.3.8. Дополнительные обследования при наличии нарушения функции печени

- Определение HbV, 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 Эпштейн–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.

2.4. Обследование больных с развившимся иНЯ

Частота обследования и интенсивность наблюдения за больными с развившимся иНЯ определяется, прежде всего, тяжестью иНЯ и эффективностью терапии. При развитии отдельных иНЯ рекомендуется придерживаться следующей частоты выполнения обследований (табл. 4) до улучшения состояния. После улучшения состояния частота обследования и наблюдения может быть уменьшена в соответствии с клинической ситуацией и течением иНЯ.

Таблица 4. Виды и частота рекомендуемого обследования при развитии 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.
Пневмонит 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
Пневмонит 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
Нарушение функции щитовидной железы 3–4 ст.	Свободные Т3 и Т4, ТТГ	2 раза в мес.
Надпочечниковая недостаточность	АКТГ, кортизол, ДГЭА-S, 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.

иНЯ	Обследование	Частота
Синдром выброса цитокинов 2 ст.	Жизненно важные показатели (АД, ЧСС, температура, SpO ₂)	Каждые 60 мин или постоянный мониторинг
	Креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, калий, натрий	1 раз в день
Синдром выброса цитокинов 3–4 ст.	Жизненно важные показатели (АД, ЧСС, температура, SpO ₂)	Постоянный мониторинг (АД каждые 15–30 мин или инвазивное измерение)
	Креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, калий, натрий, газы крови	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 смыве.

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. 5.

Таблица 5. 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 (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение лечения	Перерыв в лечении ^{1,2}	Отмена терапии ⁴	Отмена терапии
Симптоматическая терапия	Применяются	Усиленная	Усиленная	Максимальная
Иммуносупрессивные средства	Нет	ГКС (преднизолон 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 (ИЛ-6, TNF, например — инфликсимаб, тоцилизумаб), цитостатики (циклофосфамид, микофенолата 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.

• Во время лечения иНЯ могут использоваться любые ГКС в эквивалентных дозах. Их применение не влияет на эффективность терапии. Коэффициенты пересчета представлены в табл. 6. Дозы ГКС, используемые при парентеральном введении, эквивалентны дозам при пероральном приеме препаратов.

Таблица 6. Коэффициенты пересчета доз ГКС¹.

Пересчет в дозы по препарату (который будет применяться) ^Б	Эквивалентная доза, мг	Применяемый препарат ^А			
		Преднизолон ^А	Метилпреднизолон ^А	Дексаметазон ^А	Гидрокортизон ^А
Преднизолон ^Б	5	1 ^С	1,25 ^С	6,6 ^С	0,25 ^С
Метилпреднизолон ^Б	4	0,8 ^С	1 ^С	5,3 ^С	5 ^С
Дексаметазон ^Б	0,75	0,15 ^С	0,1875 ^С	1 ^С	0,0375 ^С
Гидрокортизон ^Б	20	4 ^С	5 ^С	26,7 ^С	1 ^С

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 блинатумаба 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) и препаратов калия (аспаркам или панангин внутрь по 1 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);
- При переходе ко 2–3 линии иммуносупрессивной терапии прием ГКС должен быть продолжен. При достижении эффекта иммуносупрессивной терапии возможна постепенная отмена ГКС, как указано выше;
- Во всех случаях при пероральном приеме 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;
- Применение самой иммуносупрессивной терапии не влияет на противоопухолевую эффективность лечения;
- При длительном (более 4 нед.) применении высоких доз (> 1 мг/кг) ГКС или других иммуносупрессивных препаратов (циклофосфамид, микофенолат мофетил, такролимус возможно проведение профилактики инфекций антибиотиками широкого спектра действия (например, амоксиклав 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 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. 1.
- Профилактическое применение ГКС с целью предупреждения иНЯ, в том числе в виде премедикации перед введением моноклональных антител, не рекомендуется.

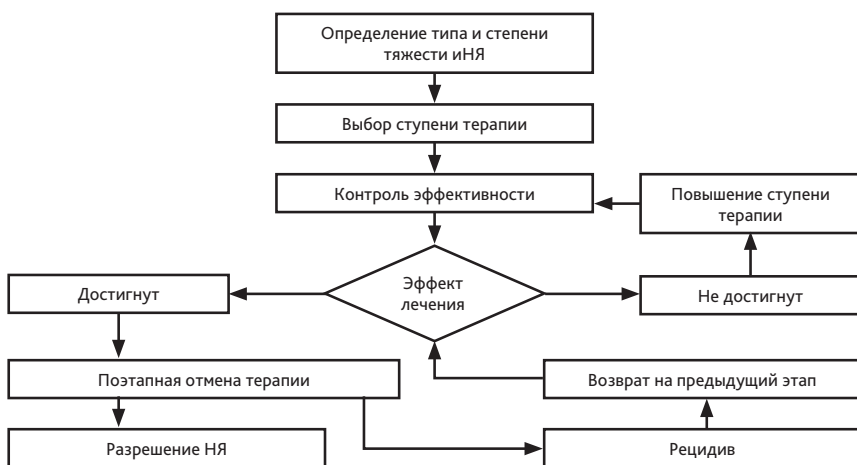


Рисунок 1. Алгоритм лечения иНЯ.

3.2. Лечение отдельных иНЯ

3.2.1. Особенности лечение 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: 1) очень сильные — клобетазола пропионат, хальцинонид; 2) сильные — бетаметазон, будесонид, мометазон, гидрокортизон, дексаметазон, триамцинолона ацетонид, метилпреднизолона ацепонат, флуметазона пивалат, флуоцинолона ацетонид, флутиказона пропионат. Не рекомендуется применение топических антигистаминных препаратов при зуде. При выраженном зуде может использоваться охлажденный гель с полидоканолом. В качестве иммуно-

супрессивной 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 циклофосфида в дозе 100 мг/сут. внутрь, или микофенолата мофетила в дозе 1000 мг 2 раза в день. При этом препаратом выбора считается инфликсимаб (действующий в качестве антагониста 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. > 12 нед. рекомендуется отмена иммунотерапевтического препарата, вызвавшего данное иНЯ.
- При уменьшении токсичности до 1 ст. и менее в сроки до 12 нед. 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. 7.

Таблица 7. Алгоритм терапии иНЯ со стороны кожи.

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
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 (иммуно-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, инфузионная терапия при необходимости

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Иммуносупрессивные средства	Нет	ГКС (преднизолон 1 мг/кг/сут.)	ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут.)	ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут.) и 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

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.

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 капсул. 3 раза в день, урсодезоксихолиевая кислота 500 мг 2 раза в день внутрь). В качестве иммуносупрессивной 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 микофенолата 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 микофенолата мофетила или циклофосфамида в течение 5–7 дней рекомендована его смена на такролимус 0,1–0,15 мг/кг в день. При использовании такролимуса принято ориентироваться на целевые концентрации препарата в плазме, которые при комбинированной иммуносупрессии у больных после трансплантации печени должны составлять 6–10 нг/мл в первые 4 нед. и 5–8 нг/мл в последующем [44]. Принимая во внимание разрешение иммуноопосредованного гепатита, как правило, в течение 1 мес. [45] 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 приема такролимуса обязательна антимикробная профилактика. Отмена комбинированной иммуносупрессивной терапии при улучшении при этом проводится постепенно, начиная с глюкокортикоидов;

- При неэффективности последовательного применения микофенолата мофетила и такролимуса возможно однократное введение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг. Введения инфликсимаба необходимо по возможности избегать из-за риска дальнейшего повреждения печени, вызванного данным препаратом;
- Рекомендовано принимать микофенолата мофетил или такролимус 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. микофенолата мофетил или такролимус 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. 8.

Таблица 8. 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

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Симптоматическая терапия	Диета ³ , 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
Иммуносупрессивные средства	Не показаны	ГКС ⁵ в дозе 1 мг/кг в сутки внутрь	ГКС ⁵ в дозе 2 мг/кг в сутки	ГКС ⁵ в дозе 4 мг/кг в сутки, рассмотреть вопрос о проведении пульс-терапии метилпреднизолоном по 500–1000 мг/сут 3–5 дней (по показаниям дольше), добавлении других иммуносупрессивных средств (микофенолата мофетил в дозе 1000 мг 2 раза в день, при неэффективности в течение 5–7 дней — смена на такролимус 0,1–0,15 мг/кг в день), антитимоцитарный глобулин (1,5 мг/кг). В тяжелых случаях может быть использован плазмаферез

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 Певзнеру. Подробнее — см. раздел 4.1.

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.

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

Рекомендуется полностью исключить невоспалительную и инфекционную природу наблюдаемого иНЯ. 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 antimicrobных препаратов (например, сульфафалазин 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 оппортунистическими инфекциями. Antimicrobные 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. 9.

Таблица 9. Алгоритм терапии иНЯ с поражением ЖКТ.

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Показания к применению степени	1 ст.	2 ст.	2 ст. — персистирующие симптомы более 5 дней, 3 и 4 ст.	Неэффективность терапии предыдущей степени в течение 72 ч.

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение терапии	Приостановить лечение ^{1,4}	Приостановить лечение/ Постоянная отмена терапии ^{4,5}	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	Фаза 2 диеты ² , 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
Иммуносупрессивные средства	Не показаны	ГКС ³ в дозе 1 мг/кг в сутки внутрь	ГКС ³ в дозе 2 мг/кг в сутки	ГКС ³ в 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 ⁶

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 [32]. Препарат может вводиться повторно через 2 нед. после первого введения.

3.2.4. Терапия иНЯ со стороны легких (пневмонит)

Рекомендуется полностью исключить инфекционную природу наблюдаемого иНЯ. 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 химиолучевой 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. 10.

Таблица 10. Алгоритм терапии иНЯ с поражением легких.

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

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 эндокрин-

ной 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). Дозы 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. В связи с тем, что гипертиреоз чаще является 1 фазой деструктивного безболевого тиреоидита, то без клинических проявлений прием тиамазола или пропилтиоурацила не требуется, достаточно ограничиться приемом бета блокаторов — метопролола, анаприлина.

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 выраженном 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 анти тиреоидная 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 необходимых гормонов (см. выше), калия, натрия и глюкозы. Следует начать симптоматическую инфузионную терапию. Если диагноз острой надпочечниковой недостаточности подтверждается, проводится терапия ГКС с определенной минералокортикоидной активностью (в частности, гидрокортизоном) внутривенно в высокой «стрессовой дозе», не менее — в зависимости от ситуации — 200–400 мг/сут. 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 и добавлением при необходимости минералокортикоидов (кортинэфф). При восстановлении состояния пациента после симптоматической/специфичной терапии и назначения заместительной гормональной терапии иммунотерапия может быть продолжена под контролем эндокринолога. Алгоритм лечения иНЯ со стороны эндокринной системы представлен в общем виде в табл. 11, но следует учитывать, что он должен быть скорректирован с учетом варианта эндокринопатии.

Таблица 11. Алгоритм терапии иНЯ с поражением эндокринной системы (за исключением острой надпочечниковой недостаточности).

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Показания к применению степени	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 ³ или постоянная отмена терапии
Симптоматическая терапия	Диета ³ Заместительная гормональная (корректирующая) терапия ⁴	Диета ³ Заместительная гормональная (корректирующая) терапия ⁴	Диета ³ Заместительная гормональная (корректирующая) терапия ⁴	Диета ³ Заместительная гормональная терапия ⁴

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 несхарном мочеизнурении (диабете) — минирин (десмопрессин**) или аналоги. Вся указанная терапия согласовывается с эндокринологом.

При подозрении на диабетический кетоацидоз (который значительно чаще обнаруживается при СД 1 типа) отмечают: достаточно быстрое его развитие, учащенное дыхание, жажда, тошнота, рвота; могут быть боли в животе, часто — запах ацетона. В лечении: использование инсулина, достаточная гидратация, коррекция pH.

⁵ При восстановлении состояния пациента после симптоматической/специфичной терапии и назначения 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 (возможно 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 степени 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 степени;
- 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 блинатумаба — 9 мг/сут) дозах.
- При развитии данного иНЯ 4 ст. препарат, вызвавший его, должен быть полностью отменен.

Алгоритм лечения синдрома выброса цитокинов представлен в табл. 12.

Таблица 12. Алгоритм терапии синдрома выброса цитокинов.

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Показания к применению степени	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 степени в течение 2 ч при 2–3 ст.; 4 ст.
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжить терапию	Приостановить лечение ¹	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

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Иммуно- супрессивные средства	Не показаны	Тоцилизумаб 8 мг/кг (до 800 мг) в/в, до 3 введений в день, макси- мум — 4 введения. При гипотонии после 1–2 доз анти-IL6-декса- метазон ² 10 мг каждые 6 ч.	Тоцилизумаб ³ 8 мг/кг (до 800 мг) в/в, до 3 введений в день, максимум — 4 введе- ния. 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 введе- ний в день, максимум — 4 введения. При гипотонии после 1–2 доз анти-IL6-декса- метазон ² 10 мг каждые 6 ч. При неэффектив- ности — метил- преднизолон ⁵ 1000 мг/сут в/в
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Круглосуточный стационар	Отделение интенсив- ной терапии	Отделение интенсивной терапии

¹ При улучшении на фоне симптоматической терапии до 1 ст. в течение 3 дней возможно возобновле-
ние 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.

⁵ 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 иммуно-
терапии. Клиническая манифестация может быть представлена миокардитом, воспали-
тельной кардиомиопатией, сердечной недостаточностью, фиброзом миокарда, а также
различными нарушениями сердечного ритма. Накопление клинического опыта позволяет
предположить, что кардиоваскулярные иНЯ, в частности, миокардит, развиваются с боль-
шей частотой, чем предполагалось ранее. К дополнительным факторам риска 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 неста-
бильностью, 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 и гепатит, эндокринопатии. Несвоевременность
распознавания более легких форм иммуноопосредованных миокардитов ввиду неспе-

цифичности 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 атеросклеротических бляшек, что способствует их разрыву и внутрисосудистому тромбообразованию. Среди других кардиологических иНЯ наиболее часто регистрируются перикардит или совместно с миокардитом — перимиокардит, 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, синкопальных состояний.

Особенности течения кардиологических иНЯ, их потенциальная фатальность объясняют крайне агрессивную лечебную тактику для их купирования.

Рекомендовано проведение терапии иммуноопосредованной кардиотоксичности в соответствии с алгоритмом, представленным в табл. 13.

Таблица 13. Алгоритм терапии иммуноопосредованной кардиотоксичности.

Категория	1 степень	2 степень	3 степень
Показания к применению степени	2 ст.	3–4 ст., неэффективность терапии предыдущей степени в течение 72 ч.	Неэффективность терапии предыдущей степени в течение 24 ч.
Препарат (иммуно-терапевтическое средство)	Постоянная отмена	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	Продолжение терапии ГКС ² + антилимфоцитарный глобулин 5 мг/кг/сут в течение 5 дней или инфликсимаб 5 мг/кг или микрофенолата мофетил в дозе 1000 мг 2 раза в день
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.

3.2.8 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 инфузионной 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 иНЯ. 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 поражении нервной системы необходимо прекратить проводимую иммунотерапию, начать лечение ГКС в дозе 2 мг/кг/сут с последующей медленной отменой лечения. Возможно дополнительное использование инфузий иммуноглобулина (иммуноглобулин человека нормальный) 0,4 г/кг в/в в течение 5 дней и плазмафереза. При недостаточной эффективности ГКС могут быть использованы другие иммуносупрессивные препараты, такие как циклофосфамид, микофенолата мофетил. Лечение неврологических иНЯ необходимо проводить совместно с неврологом с использованием соответствующих рекомендаций. Как правило, иНЯ с поражением нервной системы характеризуются высокой клинической значимостью и длительностью течения.
- При выявлении бессимптомного повышения уровня креатинина (что может свидетельствовать о нефрите) 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.

4. ПРИЛОЖЕНИЕ 1. СОСТАВ ДИЕТ, ИСПОЛЬЗУЮЩИХСЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНЯ

4.1. Диета при иммуноопосредованном повреждении печени

Перечень разрешенных и запрещенных продуктов в соответствии со столом № 5 по Певзнеру представлен в табл. 13.

Таблица 14. Употребление продуктов при диете № 5 по Певзнеру.

Группа продуктов	Продукты питания, которые <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> 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, овсяной 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).

Группа продуктов	Продукты питания, которые <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> употреблять
Каши/Крупы	<p>Каши протертые и полувязкие из гречневой, овсяной, манной крупы, а также риса, сваренные на воде или пополам с молоком. Различные изделия из круп: 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; пшениная каша, семена льна</p>	<p>Из круп исключаются бобовые (в качестве самостоятельного блюда). Перловая, ячневая, кукурузная крупы ограничиваются. Чечевица.</p>
Макароны	<p>Нежирная паста с разрешенными продуктами</p>	<p>Жирные пасты. Макароны с запрещенными в диете ингредиентами. Паста с острым, сливочным или томатным соусами.</p>
Мясо/Рыба/Мясопродукты	<p>Нежирная говядина, телятина, крольчатина, курица, индейка (вся птица без кожи). Мясо готовится в отварном или паровом виде, протертое или рубленое (котлеты, суфле, 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, суфле рыбное или целым куском филе. Употребление ограничивается до трех раз в неделю. Свежие устрицы. Креветки, кальмары, мидии — ограниченно. 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 (в вареном и запеченном 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 бараньим 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>

Группа продуктов	Продукты питания, которые <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> употреблять
Хлеб	Отрубной хлеб, ржаной хлеб, сухари. Пшеничный хлеб из муки 1-го и 2-го сортов подсушенный или вчерашней выпечки, сухари. Несладкое сухое печенье, галетное печенье Выпечные несдобные изделия с вареным мясом и рыбой, творогом, яблоками. Сухой бисквит. Слайсы (сухарики) пшеничные. Хлебцы (без консервантов), отруби.	Все изделия из слоеного и сдобного теста. Пончики жареные. Свежий хлеб. Блины. Жареные пирожки. Сухари из сдобного теста.
Молочные/ Кисло-молочные продукты	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, суфле и запеканки, вареники ленивые и ватрушки, простокваша, пудинги. Сыр фета — ограничено по содержанию жиров. Йогурты (без консервантов)	Исключаются сыры соленых сортов; Жирные молочные продукты. Сливки, молоко 6%, ряженка, жирный творог. Молочная сыворотка.
Овощи	Крахмалистые овощи, отварные и запеченные в протертом виде: картофель, цветная капуста, морковь, кабачки, тыква, свекла, пекинская капуста. Салаты (ромен, корн, айсберг 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).	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).

4.2. 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. 14.

Таблица 15. 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 высокоочищенной 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
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 высокоочищенной 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, сырые 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 жаренная кура или индейка (без кожи), нежирная (постная) ветчина, яйца, жаренная 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

Группа продуктов	Продукты питания, которые можно употреблять	Продукты питания, которые нельзя употреблять
Фаза 3		
Хлеб, крупы, продукты, содержащие крахмал	Хлеб из пшеничной муки высшего сорта, сухие завтраки из муки высокоочищенной 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, сырые 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
Мясные продукты, бобовые, орехи	Печеная или жареная курица или индейка (без кожи), нежирная (постная) ветчина, яйца, жаренная 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 сливовый сок

4.3. Диета при иНЯ с поражением эндокринной системы.

При развитии гипергликемии рекомендовано использование диеты № 9 по Певзнеру (табл. 15)

Таблица 16. Диета № 9 по Певзнеру.

Группа продуктов	Продукты питания, которые можно употреблять	Продукты питания, которые нельзя употреблять
Напитки	Кофе с молоком, чай, соки овощные, из малосладких 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

Группа продуктов	Продукты питания, которые можно употреблять	Продукты питания, которые нельзя употреблять
Супы	Борщ, свекольник, щи, овощная и мясная окрошка, любые овощные супы. Бульоны — грибные, рыбные и мясные с овсяной 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, пшенной. 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
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 слоеного 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*, свекла*. 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 — хрен, горчица, перец	Соусы соленые, острые и жирные, типа майонез, соевый, табаско и подобные

* Рекомендуется вымачивать.