



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

**ПО УПРАВЛЕНИЮ ИММУНОПОСРЕДОВАННЫМИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ  
ЯВЛЕНИЯМИ**

МКБ 10: C00-C97 + D89, Y57.8, Y59.8

Возрастная категория: взрослые

Год утверждения: **2023 (пересмотр один раз в три года)**

Разработчик клинической рекомендации:

- Российское общество клинической онкологии
- Ассоциация онкологов России

## Оглавление

Ключевые слова .....	5
Термины и определения.....	7
1. Краткая информация .....	8
1.1 Определение .....	8
1.2 Этиология и патогенез.....	8
1.3 Эпидемиология .....	12
1.4 Кодирование по МКБ .....	12
1.5 Классификация и клиническая картина.....	13
2. Диагностика .....	21
2.1. Обследование до начала иммунотерапии .....	21
2.1.1 Жалобы и анамнез. ....	21
2.1.2 Физикальное обследование .....	22
2.1.3 Лабораторные диагностические исследования .....	22
2.1.4 Инструментальные диагностические исследования .....	23
2.2. Обследование в процессе иммунотерапии.....	24
2.3 Обследование при подозрении на наличие иНЯ .....	25
2.3.1 Дополнительные обследования при подозрении на наличие колита .....	26
2.3.2 Дополнительные обследования при подозрении на наличие гастрита .....	26
2.3.3 Дополнительные обследования при подозрении на гипопизит или надпочечниковую недостаточность.....	26
2.3.4 Дополнительные обследования при подозрении на иммуноопосредованный тиреоидит, гипертиреоз или гипотиреоз, сахарный диабет 1 или 2 типа, несахарный диабет.....	27
2.3.5 Дополнительные обследования при подозрении на пульмонит .....	27
2.3.6 Дополнительные обследования при подозрении на синдром повышенной проницаемости капилляров или синдром выброса цитокинов .....	27
2.3.7 Дополнительные обследования при наличии кожной токсичности.....	27
2.3.8 Дополнительные обследования при наличии нарушения функции печени .....	28

2.3.9 Дополнительные обследования при подозрении на иммуноопосредованный панкреатит .....	28
2.3.10 Дополнительные обследования при подозрении на миокардит или новых симптомах со стороны сердечно-сосудистой системы:.....	28
2.4 Обследование больных с развившимися иНЯ .....	29
2.5 Длительность наблюдения за пациентом при проведении иммунотерапии. ....	31
3. Лечение.....	31
3.1 Принципы терапии .....	31
3.2 Лечение отдельных иНЯ .....	35
3.2.1 Особенности лечение иНЯ со стороны кожи .....	35
3.2.2 Терапия иНЯ со стороны печени .....	37
3.2.3 Терапия иНЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (мукозиты, колит, диарея) .....	42
3.2.4 Терапия иНЯ со стороны лёгких (пульмонит).....	45
3.2.5 Терапия иНЯ с вовлечением эндокринной системы.....	47
3.2.6 Терапия синдрома выброса цитокинов .....	50
3.2.8 Особенности терапии редких иНЯ .....	55
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации .....	57
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	57
6. Организация оказания медицинской помощи .....	57
7. Критерии оценки качества медицинской помощи .....	58
Список литературы.....	58
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	64
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	65
Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....	68
Приложение В. Информация для пациента .....	68

В1. Диета при иммуноопосредованном повреждении печени .....	68
В2. Диета при колитах и иНЯ с поражением ЖКТ .....	71
В3. Диета при иНЯ с поражением эндокринной системы. ....	74

## **Ключевые слова**

- Иммуноопосредованные нежелательные явления
- Иммунотерапия
- Иммуноонкологическая терапия
- Лечение

## **Список сокращений**

иНЯ - иммуноопосредованные нежелательные явления

ИФН – интерферон-альфа

ИЛ-2 – интерлейкин-2

свТ3 – свободный трийодтиронин

свТ4 – свободный тироксин

ЩФ – щелочная фосфатаза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЛТ – аланинаминотрансфераза

ТТГ – тиреотропный гормон

АТА – антитиреоидные антитела

аТПО – антитела к тиреопероксидазе

КЩР – кислотно-щелочное равновесие

GAD, GADA – антитела к глютаматпероксидазе

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФВД – функция внешнего дыхания

SpO<sub>2</sub> – оценка сатурации кислорода в крови

IgE – иммуноглобулин E

HBs – поверхностный антиген гепатита В

HCV – вирус гепатита С

CMV – цитомегаловирус

МИС – модуляторы иммунного синапса

## **Термины и определения**

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

**Иммунотерапия** – метод воздействия на иммунную систему с целью получения лечебного эффекта при различных заболеваниях; является одним из наиболее старых методов лечения злокачественных опухолей.

# 1. Краткая информация

## 1.1 Определение

**Иммуноопосредованные нежелательные явления** – особый класс нежелательных явлений, возникающих при иммунотерапии злокачественных новообразований.

## 1.2 Этиология и патогенез

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-PD-L1 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 [1-3]. 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 иНЯ**

<b>иНЯ (синдром, заболевание)</b>	<b>Определение</b>	<b>Симптомы</b>
<b>Общие синдромы</b>		
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 отёк лёгких, периферические отеки, задержка жидкости (до олигоанурии), повышение веса, лихорадка, ознобы, тошнота, рвота, диарея, гипоальбуминемия, гемоконцентрация
<b>Нарушения функции ЖКТ</b>		
Гепатит	Иммуноопосредованное поражение печени	Синдром цитолиза, включающий повышение АЛТ, АСТ, билирубина и др. ферментов печени, печёночную 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 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
<b>Поражение лёгких</b>		
Пульмонит	Очаговая или диффузная инфильтрация лёгочной паренхимы	Одышка, сухой кашель (вновь возникший или ухудшившийся), симптомы интерстициальной пневмонии, боль в грудной клетке, слабость, редко повышение температуры тела
<b>Поражение кожи</b>		
Экзантемы	Высыпания на коже, зуд	Розеолезная, пятнистая (реже – пятнисто-папулезная, уртикарная, петехиальная) сыпь преимущественно на туловище и конечностях, зуд кожи с или без элементов сыпи

Синдром Лайелла	Крайняя форма кожной токсичности – токсический эпидермальный некролиз	Буллезные сливающиеся элементы, как правило: эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых
Синдром Стивенса-Джонсона	Тяжёлый пузырьный кожно-слизистый синдром, вызывающий поражение как минимум 2 участков слизистой оболочки	Эритематозные папулы, везикулы тёмного цвета, пурпура, мишеневидные очаги, чаще на лице и туловище. Отмечается также поражение слизистых, иногда – конъюнктивы
<b>Поражение нервной системы</b>		
Нейропатия	Воспаление и повреждение центральной и периферической нервной системы	Парестезии, нарушения чувствительности, в тяжёлых 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
<b>Нарушение функции почек</b>		
Повреждение почек	Иммуноопосредованное повреждение почек	Острая почечная недостаточность, повышение уровня креатинина в крови, нарушение водно-электролитного обмена, протеинурия
<b>Поражение органов эндокринной системы</b>		
Аутоиммунный тиреоидит или безболевого 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
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 (инсулинзависимый)	Следствие иммуноопосредованного повреждения островкового аппарата поджелудочной железы	Похудание, гипергликемия, сухость во рту, жажда, учащённое мочеиспускание, кожный зуд, возможно обнаружение глюкозы и кетоновых тел (ацетона) в моче
Сахарный диабет 2 типа	Следствие многих факторов: генетическая предрасположенность, избыточной массы тела, иммуноопосредованного повреждения бета-клеток, дефицита и снижения их функции	Гипергликемия, сухость во рту, жажда, учащённое мочеиспускание, кожный зуд, возможно обнаружение глюкозы в моче
Гипопаратиреоз	Следствие иммуноопосредованного повреждения околощитовидных желёз	Возможна гипокальцемия (оправдано определение ионизированного кальция), тенденция к снижению уровня паратгормона, парестезии в пальцах рук и ног, мышечные подёргивания
<b>Поражение сердечно-сосудистой системы</b>		
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.	Приступообразные частые кратковременные или приступы длительной боли и/или ощущения давления в области сердца, или приступ длительной боли, сердцебиения, аритмия, одышка, удушье с ортопноэ, слабость
---	--	--

### **1.3 Эпидемиология**

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 / PD-L1), 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 [3; 4]. Многие симптомы могут появляться самостоятельно или в составе какого-либо синдрома, как правило, характеризующегося более тяжёлым 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 [4; 5]. В связи с этим возможность развития иНЯ рекомендуется предполагать при назначении любого вида иммунотерапии, а также при появлении симптомов, характерных для этой группы иНЯ.

### **1.4 Кодирование по МКБ**

Поскольку в данных рекомендациях речь идёт об осложнениях лечения онкологических заболеваний, то у больных, помимо кода основного заболевания (C00-C97) могут быть выставлены дополнительные коды в соответствии с развившимся иНЯ:

- D80-D89 Отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм
  - D89 Другие нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках
- Y40-Y84 Осложнения терапевтических и хирургических вмешательств
  - Y40-Y59 Лекарственные средства, медикаменты и биологические вещества, являющиеся причиной неблагоприятных реакций при их терапевтическом применении
    - Y57.8 Другие лекарственные средства и медикаменты
    - Y59.8 Другие уточнённые вакцины и биологические вещества

Следует отметить, что многие из нежелательных явлений представляют собой отдельные синдромы и симптомы, не классифицируемые по МКБ X.

### **1.5 Классификация и клиническая картина**

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  $\geq 12$  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-я версия данной классификации [6]. Описание иНЯ на основе данной шкалы представлено в табл. 2.

**Таблица 2. Клинические симптомы иНЯ и принципы оценки степени их тяжести [6]**

<b>Нежелательные явления</b>	<b>1 степень (лёгкие)</b>	<b>2 степень (средне-тяжёлые)</b>	<b>3 степень (тяжёлые)</b>	<b>4 степень (жизнеугрожающие)</b>
АЛТ	ВГН - 3 x ВГН	3 x ВГН - 5 x ВГН	5 x ВГН–20,0 x ВГН	> 20x ВГН
АСТ	ВГН - 3 x ВГН	3 x ВГН - 5 x ВГН	5 x ВГН–20,0 x ВГН	> 20x ВГН
Гипергликемия	Значения глюкозы натощак > ВГН, не требующее лечения	Изменение ежедневной терапии для больных диабетом, показаны пероральные антидиабетические средства, показано обследование для диагностики диабета	Показана инсулинотерапия; показана госпитализация	Жизнеугрожающие последствия; показано неотложное вмешательство.

Нежелательные явления	1 степень (лёгкие)	2 степень (средне-тяжёлые)	3 степень (тяжёлые)	4 степень (жизнеугрожающие)
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.	Тяжёлые симптомы; ограничение в самообслуживании; показана госпитализация.	Жизнеугрожающие последствия; показано срочное вмешательство в условиях стационара
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	Тяжёлые 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, показано срочное вмешательство и/или госпитализация	Жизнеугрожающая, требующая неотложной терапии

Нежелательные явления	1 степень (лёгкие)	2 степень (средне-тяжёлые)	3 степень (тяжёлые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Гипофизит	Отсутствие симптомов или слабовыраженные симптомы, показано только клиническое и диагностическое наблюдение.	Умеренно выраженные симптомы; показано минимальное вмешательство; ограничение ежедневной активности	Состояние тяжёлое, 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, нарушающие 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 (лёгкие)	2 степень (средне-тяжёлые)	3 степень (тяжёлые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Колит (гастроэнтероколит)	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, показано только клиническое и диагностическое (лабораторное) наблюдение.	Умеренно выраженные симптомы; показано медицинское вмешательство	Тяжёлые симптомы; показана госпитализация	Жизнеугрожающие последствия; показано срочное вмешательство в условиях стационара
Общий билирубин	ВГН - 1,5 x ВГН	1,5 x ВГН - 3 x ВГН	3 x ВГН – 10,0 x ВГН	> 10 x 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	Повышение >6 ВГН.
Повышение креатинина	> ВГН – 1,5x ВГН.	1,5 x ВГН - 3 x ВГН	3 x ВГН – 6 x ВГН	> 10 x ВГН
Пневмония	Отсутствие симптомов; только рентгенологические изменения; показано клиническое и диагностическое наблюдение; вмешательство не показано	Появление симптомов; ограничение работоспособности. Показано медицинское вмешательство	Тяжёлые симптомы; ограничение в самообслуживании. Необходима интенсивная терапия, кислородные ингаляции	Жизнеугрожающая дыхательная недостаточность; гипоксия; показано срочное вмешательство (трахеотомия или интубация)



Нежелательные явления	1 степень (лёгкие)	2 степень (средне-тяжёлые)	3 степень (тяжёлые)	4 степень (жизнеугрожающие)
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	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 печёночная недостаточность 3 ст. или дыхательная недостаточность 3 ст.	Жизнеугрожающее состояние, требующее постоянного применения вазопрессоров или ИВЛ
Синдром Лайелла, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)	-	-	-	Отслойка кожных покровов, покрывающее > 30% площади поверхности тела, с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура или отслоение кожи)
Синдром повышенной проницаемости капилляров	-	Наличие симптомов, показано лечение	Выраженные симптомы, показано лечение	Жизнеугрожающие последствия, необходима неотложная терапия

Нежелательные явления	1 степень (лёгкие)	2 степень (средне-тяжёлые)	3 степень (тяжёлые)	4 степень (жизнеугрожающие)
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, нарушает работоспособность	Слабость не проходит после отдыха, нарушает 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; ограничение 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 распространённой суперинфекцией, при которой показаны внутривенные антибиотики, жизнеугрожающие последствия

Нежелательные явления	1 степень (лёгкие)	2 степень (средне-тяжёлые)	3 степень (тяжёлые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Хроническая болезнь почек	Оценочная скорость клубочковой фильтрации <sup>2</sup> (СКФ) 89-60 мл/мин/1,73 кв.м. или присутствие протеинурии 2+ в моче; отношение белка к креатинину > 0,5	СКФ 59-30 мл/мин/1,73 кв.м.	СКФ 29-15 мл/мин/1,73 кв.м.	СКФ менее 15 мл/мин/1,73 кв.м. Показаны гемодиализ или трансплантация почки
Миокардит	Бессимптомное течение. Небольшие отклонения в сердечных биомаркерах и ЭКГ ФВЛЖ > 50%	Умеренно выраженные симптомы, отклонения в сердечных биомаркерах и ЭКГ. ЭХО КГ – снижение ФВ ЛЖ на $\geq 10\%$ , но в пределах 40-49%	Выраженные симптомы сердечной недостаточности, отклонения в сердечных биомаркерах, ЭКГ-блокады, аритмии, ЭХО КГ – ФВЛЖ < 40%	Жизнеугрожающие состояния: отёк лёгких, жизнеугрожающие аритмии, кардиогенный шок. Показаны меры интенсивной терапии. Гемодинамическая поддержка

Нежелательные явления	1 степень (лёгкие)	2 степень (средне-тяжёлые)	3 степень (тяжёлые)	4 степень (жизнеугрожающие)
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
Перикардит	Бессимптомное течение. Расхождение листков перикарда > 0,4 см < 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

<sup>1</sup> НЯ не классифицируется с использованием данной степени

<sup>2</sup> СКФ рекомендуется рассчитывать по формуле СКD-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 =  $-0,328$ ; креатинин в крови  $> 0,7$  мг/дл =  $-1.209$ ; мужчины при креатинине в крови  $\leq 0,7$  мг/дл =  $-0,412$ ; креатинин в крови  $> 0,7$  мг/дл =  $-1.209$

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 [6].

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – A**

## 2. Диагностика

- Рекомендуется определение риска иНЯ до начала иммунотерапии [3; 7-9];

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – C**

### 2.1. Обследование до начала иммунотерапии

#### 2.1.1 Жалобы и анамнез.

Рекомендуется проводить сбор жалоб и анамнеза перед проведением иммунотерапии, направленный на выявление потенциальных рисков развития иНЯ [1; 3; 9-14]

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – A**

*Комментарии:* Сбор жалоб и анамнеза у больных перед проведением иммунотерапии рекомендуется направить на выявление:

- иммуноопосредованных заболеваний (иммунодефициты, ревматические аутоиммунные заболевания, аллергические реакции);
- патологии эндокринной системы (прежде всего, тиреоидной патологии и сахарного диабета, как I, так и II типа, а также несахарного мочеизнурения и надпочечниковой недостаточности);
- сопутствующей патологии ЖКТ (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и др.);
- перенесённых 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 распространённых грибковых и паразитарных заболеваний кожи и слизистых оболочек;*
- *патологии со стороны органов дыхания (травмы органов грудной клетки, оперативные вмешательства, перенесённые пневмонии, плевриты, идиопатический фиброз лёгких, туберкулёз лёгких, терапия блеомицином или блеомицетином в анамнезе).*

*При распространённых 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 [1; 3; 9; 10; 13-17].

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

### **2.1.2 Физикальное обследование**

- Всем больным до начала иммунотерапии рекомендовано проводить физикальное обследование, направленное на выявление возможных иммуноопосредованных заболеваний, обострений инфекционных процессов и возможных показаний к проведению терапии [1; 3; 9-13; 16; 18-21].

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

### **2.1.3 Лабораторные диагностические исследования**

- Рекомендовано всем больным перед проведением иммунотерапии выполнение следующих лабораторных обследований [1; 3; 9-14; 19]:
  - 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;
- тест на беременность для женщин детородного возраста.

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

- 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.

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

- При выявлении отклонений в результатах эндокринологического обследования или симптомов, которые могут свидетельствовать о нарушениях в эндокринной системе, рекомендована консультация эндокринолога [2; 3; 9; 16; 22].

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

- Рекомендовано установить характер и степень тяжести нарушений в эндокринной системе до начала иммунотерапии [3; 7] и провести их коррекцию [3; 9; 12; 15-17; 20; 23].

**Уровень достоверности доказательств III, уровень убедительности рекомендаций – В**

**2.1.4 Инструментальные диагностические исследования**

- Рекомендовано выполнение следующих обследований до начала иммунотерапии [3; 7; 9; 16; 24; 25]:
  - КТ без контраста или рентгенография органов грудной клетки;
  - ЭКГ.

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

- Дополнительно, при наличии показаний, могут быть рекомендованы следующие исследования [3; 9; 12; 13; 15; 20; 21; 26-28]:
  - УЗИ щитовидной железы;
  - Эхокардиография (необходима оценка ФВЛЖ);
  - ФВД (спирометрия);
  - Пульсоксиметрия (оценка SpO<sub>2</sub>);
  - консультация гастроэнтеролога;
  - ЭГДС;
  - ФКС;
  - консультация дерматовенеролога.

**Уровень достоверности доказательств III, уровень убедительности рекомендаций – В**

## **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) [3; 7; 8].

**Уровень достоверности доказательств III, уровень убедительности рекомендаций – В**

- При непрерывном лечении или в процессе терапии частоту мониторинга рекомендовано соотносить с риском возникновения НЯ [3; 29; 30].

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

**Комментарий:** *Примерная рекомендованная схема наблюдения за пациентами представлена в Таб. 3*

- Рекомендуется интенсифицировать обследование в соответствии с клинической ситуацией при выявлении НЯ; вести наблюдение за больными [3; 8; 24].

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

**Комментарии:** *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**





- Для подтверждения наличия некоторых иНЯ рекомендуется проведение ряда дополнительных исследований, направленных на уточнение степени НЯ и его дифференциальную диагностику [1; 3; 9; 12; 16; 21]

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

### **2.3.1 Дополнительные обследования при подозрении на наличие колита**

- Рекомендовано по показаниям выполнять следующие обследования при подозрении на наличие колита [3; 8; 19; 32; 33]:
- 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

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

### **2.3.2 Дополнительные обследования при подозрении на наличие гастрита**

- Консультация гастроэнтеролога
- ЭГДС

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

### **2.3.3 Дополнительные обследования при подозрении на гипопизит или надпочечниковую недостаточность**

- Рекомендовано по показаниям выполнять следующие обследования при подозрении на гипопизит или надпочечниковую недостаточность [2; 3; 22; 34]:
- Консультация эндокринолога
- Определение уровня калия, натрия, кальция в крови
- МРТ гипофиза с контрастированием
- Общий анализ мочи
- Дополнительно в плане обследования по показаниям возможно исследование
  - уровня ФСГ, ЛГ, пролактина
  - тестостерона (у мужчин)
  - ТТГ, свТ3 и свТ4
  - пролактина
  - кортизола и АКТГ в крови

**Уровень достоверности доказательств III, уровень убедительности рекомендаций – В**

### **2.3.4 Дополнительные обследования при подозрении на иммуноопосредованный тиреоидит, гипертиреоз или гипотиреоз, сахарный диабет 1 или 2 типа, несахарный диабет**

- Рекомендовано выполнять следующие обследования при подозрении на иммуноопосредованный тиреоидит, гипертиреоз или гипотиреоз, сахарный диабет 1 или 2 типа, несахарный диабет [2; 3; 22; 34]:
- Определение ТТГ, уровня глюкозы
- Консультация эндокринолога
- 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

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

### **2.3.5 Дополнительные обследования при подозрении на пульмонит**

- Рекомендовано выполнять следующие обследования при подозрении на пульмонит [3; 25; 35; 36]:
  - КТ грудной клетки;
  - Оценка сатурации кислорода в крови.

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

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

- Рекомендуется по показаниям выполнить следующие обследования при подозрении на синдром повышенной проницаемости капилляров или синдром выброса цитокинов [2; 3; 21; 37-40]:
  - 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.

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

### **2.3.7 Дополнительные обследования при наличии кожной токсичности**

- Рекомендуется выполнить следующие обследования при кожной токсичности [3; 28]

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

**Уровень достоверности доказательств III, уровень убедительности рекомендаций – В**

### **2.3.8 Дополнительные обследования при наличии нарушения функции печени**

- Рекомендуется выполнить следующие обследования при нарушении функции печени [3; 16; 23; 41]:

- Определение HbS, анти-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-Бар.

**Уровень достоверности доказательств III, уровень убедительности рекомендаций – В**

### **2.3.9 Дополнительные обследования при подозрении на иммуноопосредованный панкреатит**

- Рекомендуется проводить следующее дополнительное обследование при подозрении на иммуноопосредованный панкреатит [3; 20; 21]:

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

**Уровень достоверности доказательств III, уровень убедительности рекомендаций – В**

### **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

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

При наличии показаний по решению кардиолога может быть расширен 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

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

**2.4 Обследование больных с развившимися иНЯ**

Частота обследования и интенсивность наблюдения за больными с развившимися иНЯ определяется, прежде всего, тяжестью иНЯ и эффективностью терапии [2; 3; 9; 10; 16; 21; 22].

- 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**

<b>иНЯ</b>	<b>Обследование</b>	<b>Частота</b>
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.
Пневмония 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

<b>иНЯ</b>	<b>Обследование</b>	<b>Частота</b>
Пневмония 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	1-кратно
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 <sub>2</sub> )	Каждые 2-3 ч.
Синдром выброса цитокинов 2 ст.	Жизненно-важные показатели (АД, ЧСС, температура, SpO <sub>2</sub> )	Каждые 60 мин или постоянный мониторинг

<b>иНЯ</b>	<b>Обследование</b>	<b>Частота</b>
	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 <sub>2</sub> )	Постоянный мониторинг (АД каждые 15-30 мин или инвазивное измерение)
	Креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, калий, натрий, газы крови	2 раза в день

### **Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

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.

### **Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

#### **2.5 Длительность наблюдения за пациентом при проведении иммунотерапии.**

- Мониторинг за пациентом с целью оценки возможных иНЯ должен проводиться не менее 3 месяцев после окончания иммунотерапии с использованием графика, аналогичного графику во время терапии [3; 7; 9; 31]. Длительность наблюдения определяется тяжестью перенесенных иНЯ.

### **Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

## **3. Лечение**

### **3.1 Принципы терапии**

□ Рекомендуется придерживаться специализированных алгоритмов в лечении иНЯ. При их отсутствии возможно использование общих принципов терапии иНЯ [3; 7; 31]:

**Комментарии:** 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. Обобщённая информация о ступенях терапии представлена в таблице 5;*

**Таблица 5. Ступени терапии иНЯ**

<i>Категория</i>	<i>1 ступень</i>	<i>2 ступень</i>	<i>3 ступень</i>	<i>4 ступень</i>
<i>Показания к применению ступени</i>	<i>1-2 ст. токсичности<sup>3</sup></i>	<i>2<sup>3</sup>-3 ст. токсичность и</i>	<i>4 ст., неэффективность предшествующей терапии</i>	<i>неэффективность предшествующей терапии</i>
<i>Препарат (иммунотерапевтическое средство)</i>	<i>Продолжение лечения</i>	<i>Перерыв в лечении<sup>1,2</sup></i>	<i>Отмена терапии<sup>4</sup></i>	<i>Отмена терапии</i>
<i>Симптоматическая терапия</i>	<i>Применяются</i>	<i>Усиленная</i>	<i>Усиленная</i>	<i>Максимальная</i>
<i>Иммуносупрессивные средства</i>	<i>Нет</i>	<i>ГКС (преднизолон** 1 мг/кг/сут внутрь или в/в)</i>	<i>ГКС (преднизолон** 2 мг/кг/сут в/в)</i>	<i>ГКС (преднизолон** 4 мг/кг/сут в/в) и ингибиторы итокинов (ИЛ-6, TNF, например: инфликсимаб**, тоцилизумаб), цитостатики (циклофосфамид**, микофенолата мофетил**)</i>



<sup>1</sup>- 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.

<sup>2</sup> - 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.

<sup>3</sup> – клинически незначимые иНЯ 2 ст.

<sup>4</sup> – 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 [14]. Коэффициенты пересчёта представлены в таблице 6. Дозы ГКС, используемые при парентеральном введении, эквивалентны дозам при пероральном приёме препаратов.

**Таблица 6.** Коэффициенты пересчёта доз ГКС<sup>1</sup>

Пересчёт дозы препарату (который будет применяться) <sup>Б</sup>	Эквивалентная доза, мг	Применяемый препарат <sup>А</sup>			
		Преднизолон <sup>А</sup>	Метилпреднизолон <sup>А</sup>	Дексаметазон <sup>А</sup>	Гидрокортизон <sup>А</sup>
Преднизолон <sup>Б</sup>	5	1 <sup>С</sup>	1,25 <sup>С</sup>	6,6 <sup>С</sup>	0,25 <sup>С</sup>
Метилпреднизолон <sup>Б</sup>	4	0,8 <sup>С</sup>	1 <sup>С</sup>	5,3 <sup>С</sup>	5 <sup>С</sup>
Дексаметазон <sup>Б</sup>	0,75	0,15 <sup>С</sup>	0,1875 <sup>С</sup>	1 <sup>С</sup>	0,0375 <sup>С</sup>
Гидрокортизон <sup>Б</sup>	20	4 <sup>С</sup>	5 <sup>С</sup>	26,7 <sup>С</sup>	1 <sup>С</sup>

<sup>1</sup>Для вычисления дозы препарата, обозначенного в заголовке строки (<sup>Б</sup>), необходимо дозу применяемого препарата в столбце(<sup>А</sup>) умножить на коэффициент (<sup>С</sup>), т.е.  $B=A \times C$ . Пример: для вычисления дозы дексаметазона<sup>Б</sup> (третья строка слева) при применении преднизолон<sup>А</sup> в дозе 60 мг (столбец в применяемых препаратах), дозу преднизолон<sup>А</sup> необходимо умножить на коэффициент в соответствующей строке<sup>С</sup> (0,15), т.е.  $60 \times 0,15=9$  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 приёме самая высокая доза должна назначаться утром после пробуждения, следующая днем (около 14 ч) при 2х кратном режиме, либо в полдень и днем (около 16 ч) при 3х кратном режиме;

□ Применение самой иммуносупрессивной терапии ГКС 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, амоксилав 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.

Обобщённый алгоритм терапии иНЯ представлен на рис. Б1 (см. приложение Б)

- Профилактическое применение ГКС с целью предупреждения иНЯ, в том числе в виде премедикации перед введением моноклональных антител против CTLA-4, PD-1, PD-L1, LAG3, не рекомендуется [42].

**Уровень достоверности доказательств II, уровень убедительности рекомендаций – А**

### **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 [3; 7; 28; 31; 43].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

- 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) [43].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

- Не рекомендуется применение топических антигистаминных препаратов при зуде [3; 7; 9; 28; 31].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

- При выраженном зуде может использоваться охлаждённый гель с полидоканолом [3; 7; 9; 28; 31].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

- В качестве иммуносупрессивной терапии рекомендуется последовательное использование системных ГКС в дозе 1 мг/кг, а при неэффективности – 2 мг/кг (по преднизолону) [3; 7; 9; 28; 31; 33].

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

- При отсутствии эффекта в течение 48 часов рекомендуется усилить терапию [3].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

- При неэффективности преднизолона в дозе 2 мг/кг рекомендуется добавление других иммуносупрессивных средств [3; 7; 9; 28; 31; 33].

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

**Комментарии:** 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  $\geq 3$  ст.), или циклофосамида\*\* в дозе 100 мг/сут внутрь, или микофенолата мофетил\*\* в дозе 1000 мг 2 раза в день. При этом препаратом выбора считается инфликсимаб\*\* (действующий в качестве антагониста TNF- $\alpha$ ), как наиболее патогенетически обоснованная терапия. Указанные препараты принимаются до купирования нежелательного явления до уровня 2 ст. и далее отменяются полностью. Приём 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. [3; 7; 9; 28; 31; 33].

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

- В случае сохранения иНЯ со стороны кожи  $\geq 2$  ст. >12 нед. рекомендуется отмена иммунотерапевтического препарата, вызвавшего данное иНЯ [3; 7; 9; 28; 31; 33].

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

- 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 [3].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

Алгоритм лечения иНЯ со стороны кожи представлен в табл. 7.

**Таблица 7. Алгоритм терапии иНЯ со стороны кожи [3]**

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению в 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 (иммунотерапевтическое средство)	<b>Продолжение лечения</b>	<b>Перерыв в лечении</b> <sup>1,2</sup>	<b>Перерыв в лечении</b> <sup>1,2</sup>	<b>Перерыв в лечении</b> <sup>1</sup>

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Симптоматическая терапия	Топические ГКС <sup>2</sup> ; при зуде - антигистаминные препараты внутрь	При зуде - антигистаминные препараты внутрь или топические ГКС <sup>2</sup> III-IV класса	При зуде - антигистаминные препараты внутрь или полидоканол	При зуде - антигистаминные препараты или полидоканол; антибиотики широкого спектра, инфузионная терапия при необходимости
Иммуносупрессивные средства	нет	ГКС (преднизолон** 1 мг/кг/сут)	ГКС (преднизолон** 2 мг/кг/сут)	ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут) и <i>либо</i> инфликсимаб 5 мг/кг, <i>либо</i> циклофосфамид в дозе 100 мг/сут внутрь <i>либо</i> микофенолата мофетил** в дозе 1000 мг 2 раза в день внутрь

<sup>1</sup> – полная отмена терапии при отсутствии улучшения более 12 нед.,

<sup>2</sup> – перечень препаратов приведён в тексте раздела 3.2.1

<sup>3</sup> – 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, её токсическим поражением или нарушение работы печени вследствие значительного метастатического процесса [3; 7; 21; 24; 29; 31].

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

- При лечении иНЯ со стороны печени в качестве симптоматической терапии рекомендуется использование диеты (стол №5 по Певзнеру, см. приложение В, таблица ПЗ), оральная гидратация не менее 2 л/сут, инфузионная терапия (в дополнение к оральной гидратации) и применение гепатопротекторов [3].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

***Комментарий:** 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 п/о).*

- В качестве иммуносупрессивной терапии рекомендовано последовательно использовать системные ГКС в дозе 1 мг/кг, а при неэффективности – 2 мг/кг (по преднизолону) [3; 7; 9; 21; 24; 29; 31].

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

- При отсутствии эффекта в течение 72 часов рекомендовано усилить терапию [3; 7; 9; 31].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

- Вариантами усиления могут быть повышение дозы ГКС до 4 мг/кг в день или добавление к терапии ГКС 2 мг/кг в день *микофенолата мофетил\*\** в дозе 1000 мг 2 раза в день [3; 7; 9; 31] или добавление к терапии циклофосфамида\*\* 50 мг в день внутрь ежедневно

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

- При неэффективности (отсутствие снижения АЛТ, АСТ или билирубина) применения *микофенолата мофетил\*\** или *циклофосфамида\*\** в течение 5-7 дней рекомендована его смена на *такролимус\*\** 0,1-0,15 мг/кг в день [3; 7; 9; 31].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

**Комментарии:** 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 приёма такролимуса обязательна антимикробная профилактика. Отмена комбинированной иммуносупрессивной терапии при улучшении при этом проводится постепенно, начиная с глюкокортикоидов [45].

- При неэффективности последовательного применения микофенолата мофетила\*\* и такролимуса\*\* возможно однократное введение инфликсимаба\*\* в дозе 5 мг/кг [3; 7; 9; 31].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

**Комментарий:** Введения инфликсимаба\*\* необходимо, по возможности, избегать из-за риска дальнейшего повреждения печени, вызванного данным препаратом

- Рекомендовано принимать микофенолата мофетила\*\* или такролимус\*\* до купирования иНЯ до уровня 2 ст. и далее отменять полностью. Приём 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 [3; 7; 9; 31].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С.**

- Рекомендуется снижать дозу ГКС в течение не менее 1 мес [3; 7; 9; 31].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

- При невозможности снизить дозу преднизолона из-за рецидива иНЯ рекомендовано добавление к терапии будесонида 3 мг внутрь 3 раза в день, на фоне чего продолжить снижение дозы преднизолона.

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

- Во время лечения рекомендуется применение дополнительно антибактериальной и противогрибковой терапии для лечения вторичной инфекции, обусловленной как самим иНЯ, так и иммуносупрессивной терапией [3; 7; 9; 31].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

- В случае развития гепатотоксичности 4 ст. любой иммунотерапевтический препарат, вызвавший данное иНЯ, должен быть полностью отменен.
- При 3 ст. иНЯ на фоне МИС, 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 3ст. 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 ст. на фоне терапии цитокинами возможно возобновление лечения после купирования нежелательного явления с редукцией дозы препарата [3; 7; 9; 31].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

Алгоритм лечения иНЯ с поражением печени представлен в табл. 8.

**Таблица 8. Алгоритм терапии иНЯ с поражением печени [3]**

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени лечения	1 ст.	2 ст <sup>7</sup>	3 и 4 ст.	Неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 72 ч.
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение терапии	Приостановить лечение <sup>1</sup>	Приостановить лечение / при 4 ст. - постоянная отмена терапии <sup>2,6</sup>	Постоянная отмена



Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Симптоматическая терапия	Диета <sup>3</sup> , оральная гидратация > 2 л/сут, гепатотропные препараты <sup>3</sup>	Диета <sup>3</sup> , оральная гидратация > 2 л/сут, инфузионная терапия > 1л/сут, гепатотропные препараты <sup>4</sup>	Диета <sup>3</sup> , оральная гидратация > 2 л/сут, инфузионная терапия > 1л/сут, гепатотропные препараты <sup>4</sup>	Диета <sup>3</sup> , оральная гидратация > 2 л/сут, инфузионная терапия > 1л/сут, гепатотропные препараты <sup>4</sup> , антибиотики широкого спектра
Иммуносупрессивные средства	Не показаны	ГКС <sup>5</sup> в дозе 1 мг/кг в сутки внутрь	ГКС <sup>5</sup> в дозе 2 мг/кг в сутки в/в	ГКС <sup>5</sup> в дозе 4 мг/кг в сутки в/в, рассмотреть вопрос о проведения пульс-терапии метилпреднизолоном по 500-1000 мг/сут 3-5 дней (по показаниям дольше), добавлении других иммуносупрессивных средств ( <i>микофенолата мофетил</i> ** в дозе 1000 мг 2 раза в день, при неэффективности в течение 5-7 дней – смена на <i>такролимус</i> ** 0,1-0,15 мг/кг в день), антитимоцитарный глобулин (1,5 мг/кг). В тяжёлых случаях может быть использован плазмаферез

<sup>1</sup> - При самостоятельном снижении показателей до 1 степени или исходного уровня в течение 5-7 дней возможно возобновление терапии

<sup>2</sup> – При возникновении иНЯ на фоне терапии низкими дозами цитокинов возможно возобновление терапии с редукцией доз препаратов. При повторном возникновении – полная отмена.

<sup>3</sup> – Используется стол №5 по Певзнеру. Подробнее – см. раздел 4.1

<sup>4</sup> – Возможно использование препаратов, направленных на улучшение функции печени.

Примеры препаратов представлены в тексте раздела 3.2.2.

<sup>5</sup> - Дозы по преднизолону

<sup>6</sup> - при применении ИФН после перерыва возможно продолжение с редукцией дозы препарата. Дозы редуцируются на 33 и 66%, при необходимости дальнейшей редукции – отмена лечения.

<sup>7</sup> - При одновременном повышении АСТ/АЛТ  $\geq 2$  степени тяжести и общего билирубина  $> 2$  степени тяжести (в отсутствии 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 [3; 7; 9; 19; 31; 33].

#### **Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

- При лечении иНЯ со стороны ЖКТ в качестве симптоматической терапии рекомендуется использование диеты (см. приложение В, таблица раздел П4), 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) [3].

#### **Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

- При иНЯ 3 ст. и выше рекомендуется добавление антимикробных препаратов (например, сульфафалазин или месалазин\*\* (в гранулах) внутрь 500-1000 мг 4 раза в сутки) и/или 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 [3; 7; 9; 19; 31; 33].

#### **Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

*Комментарий:* 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 [3; 7; 9; 19; 31; 33].

#### **Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

- 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) [3; 7; 9; 19; 31; 33].

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

- При отсутствии эффекта в течение 3-5 дней рекомендуется добавление к терапии инфликсимаба\*\* в дозе 5 мг/кг 1 раз в 2 нед. (повторное введение только при наличии клинического эффекта и возникновении рецидива иНЯ со стороны ЖКТ) [3; 7-9; 31; 46].

**Уровень достоверности доказательств III, уровень убедительности рекомендаций – В**

- При наличии клинических и/или инструментальных признаков перфорации кишечника или сепсиса приём инфликсимаба\*\* противопоказан [3; 7-9; 31; 46].

**Уровень достоверности доказательств III, уровень убедительности рекомендаций – В**

- Во время терапии инфликсимабом\*\* рекомендовано продолжить приём ГКС в дозе 2 мг/кг/сут с последующим медленным снижением дозы [3; 7-9; 31; 46].

**Уровень достоверности доказательств III, уровень убедительности рекомендаций – В**

- Рекомендуется снижать дозу ГКС в течение не менее 1 мес. [3; 7-9; 31; 46].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

- 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.

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

- 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.

**Уровень достоверности доказательств III, уровень убедительности рекомендаций – В**

- Рекомендуется полная отмена иммунотерапии, вызвавшей иНЯ 4 ст. со стороны ЖКТ [3; 7; 9; 31].
- При иНЯ 3 ст., которое купировано в течение 1 нед., возможно продолжение лечения после купирования иНЯ и снижение дозы ГКС по преднизолону до 10 мг/сут

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

Алгоритм лечения иНЯ с поражением ЖКТ представлен в табл. 9.

**Таблица 9. Алгоритм терапии иНЯ с поражением ЖКТ [3]**

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания	к 1 ст.	2 ст.	2 ст.	- Неэффективность

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
применению ступени			персистирующие симптомы более 5 дней, 3 и 4 ст.	ь терапии предыдущей ступени в течение 72 ч.
Препарат (иммунотерапевтич еское средство)	Продолжение терапии	Приостановить лечение <sup>1,4</sup>	Приостановить лечение / Постоянная отмена терапии <sup>4,5</sup>	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	Фаза 2 диеты <sup>2</sup> , оральная гидратация > 2 л/сут, сорбенты лоперамид** до 12 мг/сут	Фаза 1 диеты <sup>2</sup> , оральная гидратация > 2 л/сут, инфузионная терапия > 2 л/сут, сорбенты, <i>лоперамид**</i> до 12 мг/сут	Фаза 1 диеты <sup>2</sup> , оральная гидратация > 2 л/сут, инфузионная терапия > 2 л/сут, антимикробные препараты	Парентеральное питание, инфузионная терапия > 3 л/сут, антибиотики
Иммуносупрессив ные средства	Не показаны	ГКС <sup>3</sup> в дозе 1 мг/кг в сутки внутри	ГКС <sup>3</sup> в дозе 2 мг/кг в сутки	ГКС <sup>3</sup> 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 <sup>6</sup>

<sup>1</sup>–При улучшении на фоне симптоматической терапии до 1 ст. возможно возобновление лечения иммуноонкологическим препаратом.

<sup>2</sup> – Диета указана в разделе 4.2.

<sup>3</sup> – дозы по преднизолону

<sup>4</sup> - 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.

<sup>5</sup> - 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.

<sup>6</sup> – 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 лёгких (пульмонит)**

- Рекомендуется исключить инфекционную природу наблюдаемого НЯ [3; 7-9; 25; 29; 31; 36].

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

- При лечении иНЯ с поражением лёгких в качестве симптоматической терапии рекомендовано использовать антигистаминные препараты любого поколения, бронхолитики, антибиотики широкого спектра, кислородотерапия [3; 7-9; 25; 29; 31; 36].

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

- Рекомендовано в качестве иммуносупрессивной терапии использовать системные ГКС в дозе 2 мг/кг/сут, [3; 7-9; 14; 25; 29; 31; 36].

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

- Рекомендовано при неэффективности в течение 72 ч начальной иммуносупрессивной терапии использовать системные ГКС в дозе 4 мг/кг/сут (по преднизолону) парентерально, тоцилизумаб - 8 мг/кг в/в [3; 7-9; 14; 25; 29; 31; 36].

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

- Рекомендовано при неэффективности проводимой терапии ГКС добавить к лечению тоцилизумаб - 8 мг/кг в/в [3; 7-9; 14; 25; 29; 31; 36].

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

- При отсутствии эффекта тоцилизумаба в течение 48 ч. показано добавление к терапии *инфликсимаба*\*\* в дозе 5 мг/кг однократно [3; 7-9; 25; 29; 31; 36].

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

- Приём ГКС в дозе 4 мг/кг/сут продолжается во время введения инфликсимаба\*\* с последующим медленным снижением дозы [3; 7-9; 25; 29; 31; 36].

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

- Рекомендуется снижать дозу ГКС в течение не менее 1 мес [3; 7-9; 25; 29; 31; 36].

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

- В случае развития иНЯ со стороны лёгких 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 пневмонита 1 степени не является основанием для отказа от продолжения лечения.

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

**Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

Алгоритм лечения иНЯ с поражением лёгких представлен в табл. 10.

**Таблица 10. Алгоритм терапии иНЯ с поражением лёгких [3; 14]**

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Показания к применению в 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 <sup>1</sup>	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

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Иммуносупрессивные средства	нет	ГКС <sup>2</sup> в дозе 2 мг/кг в сутки внутрь	ГКС <sup>2</sup> в дозе 4 мг/кг в сутки	ГКС <sup>2</sup> в дозе 4 мг/кг в сутки в сочетании с инфликсимабом** 5 мг/кг однократно, при неэффективности - тоцилизумаб** 8 мг/кг в/в

<sup>1</sup> – При улучшении на фоне симптоматической терапии до 1 ст. в течение 3 дней возможно возобновление лечения иммуноонкологическим препаратом. Если нет – полная отмена терапии.

<sup>2</sup> – дозы по преднизолону

### 3.2.5 Терапия иНЯ с вовлечением эндокринной системы

- Перед началом использования данного алгоритма необходимо полностью исключить другие причины выявленных состояний [2; 3; 7-9; 22; 30; 31; 34].

#### Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А

- 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). Дозы определяются эндокринологом на основе рекомендаций по лечению соответствующего состояния. Также, в случае гипергликемии, назначается диета №9 по Певзнеру [2; 3; 7-9; 22; 30; 31; 34].

#### Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А

##### **Комментарии:**

*В клинической практике чаще вначале наблюдается развитие гипертиреоза с последующим (через 1-3мес) развитием гипотиреоза. В связи с тем, что гипертиреоз чаще является I фазой деструктивного безболевого тиреоидита, то без клинических проявлений прием – тиамазола или пропилтиоурацила не требуется, достаточно ограничиться приемом бета блокаторов – метопролол, анаприлин*

*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 [2; 3; 7-9; 22; 30; 31; 34]. Однако, данная 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 (тяжёлая дегидратация, гипотензия, шок) рекомендовано приостановить лечение, исключить наличие сепсиса (прокальцитонинный 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 определённой 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 приём ГКС внутрь и добавлением при необходимости минералокортикоидов (кортинефф) При восстановлении состояния пациента после симптоматической/специфичной терапии и назначения заместительной гормональной терапии, иммунотерапия может быть продолжена под контролем эндокринолога [2; 3; 7-9; 22; 30; 31; 34].

#### **Уровень достоверности доказательств Ia, уровень убедительности рекомендаций – А**

Алгоритм лечения иНЯ со стороны эндокринной системы представлен в общем виде в табл. 11, но следует учитывать, что он должен быть скорректирован с учётом варианта эндокринопатии.



**Таблица 11. Алгоритм терапии иНЯ с поражением эндокринной системы (за исключением острой надпочечниковой недостаточности) [3]**

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 <sup>1,2</sup>	Приостановить лечение <sup>2</sup>	Приостановить лечение <sup>5</sup> / Постоянная отмена терапии
Симптоматическая терапия	Диета <sup>3</sup> Заместительная гормональная (корректирующая) терапия <sup>4</sup> симптоматическая или профилактическая	Диета <sup>3</sup> Заместительная гормональная (корректирующая) терапия <sup>4</sup>	Диета <sup>3</sup> Заместительная гормональная (корректирующая) терапия <sup>4</sup>	Диета <sup>3</sup> Заместительная гормональная терапия <sup>4</sup>

<sup>1</sup> – При гипо- или гипертиреозе, развитии сахарного диабета терапия может быть продолжена.

<sup>2</sup> - Терапия должна быть приостановлена до купирования иНЯ до 1 ст.

<sup>3</sup>– Диета №9 по Певзнеру, см. приложение 1, раздел 4.3

<sup>4</sup>–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 значительно чаще обнаруживается при СД 1 типа) отмечают: достаточно быстрое развитие; учащённое дыхание, жажда; тошнота, рвота; могут быть боли в животе, част запах ацетона. В лечении: использование инсулина, достаточная гидратация, коррекция pH.

<sup>5</sup> - 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 наличие сепсиса у больного [3; 7; 38-40; 47; 48].

#### **Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

- 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 [3; 7; 38-40; 47; 48].

#### **Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

- 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. Приём ГКС при данном иНЯ краткий и заканчивается сразу после купирования иНЯ (возможно постепенная, но относительно быстрая, в течение 1 нед., отмена). Назначение иммуносупрессивной терапии используется только при неэффективности симптоматической терапии или выраженной степени иНЯ [3; 7; 38-40; 47; 48].

#### **Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

- 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 [3; 7; 38-40; 47; 48].

#### **Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

- Рекомендуется при 2 ст. нежелательного явления, ввиду умеренности симптомов, ожидать эффект проводимой терапии в течение 24 ч. При любом ухудшении состояния или при невозможности полностью контролировать синдром в течение 24 ч. рекомендуется переходить к следующей ступени [3; 7; 38-40; 47; 48].

#### **Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

- 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 1 ч [3; 7; 38-40; 47; 48].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

- В случае развития синдрома выброса цитокинов 3 ст. (или 2 ст. у больных со значительной сопутствующей патологией) введение вызвавшего синдром иммунотерапевтического средства рекомендуется прервать [3; 7; 38-40; 47; 48].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

- После купирования нежелательного явления терапия может быть возобновлена в прежних (высокие дозы цитокинов, МИС, ВИО) или редуцированных (низкие и средние дозы цитокинов, для блинатумомаба\*\* – 9 мкг/сут) дозах [3; 7; 38-40; 47; 48].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

- При развитии данного иНЯ 4 ст. препарат, вызвавший его, должен быть полностью отменен [3; 7; 38-40; 47; 48].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

Алгоритм лечения синдрома выброса цитокинов представлен в табл. 12.

**Таблица 12. Алгоритм терапии синдрома выброса цитокинов [3]**

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению к ступени	1 ст.	2 ст., 1 ст. длительностью более 3 дней	2 ст. с неэффективной предшествующе й терапией в течение 24 ч. или при выраженной сопутствующей патологии; 3 ст.	Неэффективност ь терапии предыдущей ступени в течение 2 ч. при 2-3 ст., 4 ст.
Препарат (иммунотерапевтич еское средство)	Продолжить терапию	Приостановить лечение <sup>1</sup>	Приостановить лечение <sup>1</sup>	Постоянная отмена

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
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 <sup>8</sup> 8 мг/кг (до 800 мг) в/в, до 3 введений в день, максимум – 4 введения; При гипотонии после 1-2 доз анти-IL6 - дексаметазон <sup>2</sup> 10 мг каждые 6 ч.	Тоцилизумаб <sup>3</sup> 8 мг/кг (до 800 мг) в/в, до 3 введений в день, максимум – 4 введения; При гипотонии после 1-2 доз анти-IL6 - дексаметазон <sup>2</sup> 10 мг каждые 6 ч.	Тоцилизумаб <sup>3</sup> 8 мг/кг (до 800 мг) в/в, до 3 введений в день, максимум – 4 введения; При гипотонии после 1-2 доз анти-IL6 - дексаметазон <sup>2</sup> 10 мг каждые 6 ч. При неэффективности – метилпреднизолон <sup>5</sup> 1000 мг/сут в/в
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Круглосуточный стационар	Отделение интенсивной терапии	Отделение интенсивной терапии

<sup>1</sup> - При улучшении на фоне симптоматической терапии до 1 ст. в течение 3 дней возможно возобновление лечения иммуноонкологическим препаратом. При отсутствии улучшения полная отмена терапии.

<sup>2</sup> - Возможно применение других ГКС в эквивалентных дозах

<sup>3</sup> - Доза тоцилизумаба за все время лечения – не более 4 введений

<sup>5</sup> - 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 [29; 49; 50]. Клиническая манифестация может быть представлена миокардитом, воспалительной кардиомиопатией, сердечной недостаточностью, а также различными нарушениями сердечного ритма [49]. Накопление клинического опыта позволяет предположить, что кардиоваскулярные иНЯ, в частности миокардит, развиваются с большей 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 [51].*

*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 и гепатит, эндокринопатии. Несвоевременность распознавания более лёгких 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 [52; 53]. 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 Токацубо.

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 [14; 51].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

**Таблица 13. Алгоритм терапии иммуноопосредованной кардиотоксичности**

Категория	1 степень	2 степень	3 степень
Показания к применению ступени	2 ст.	3-4 ст., неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 72 ч.	неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 24 ч.
Препарат (иммунотерапевтическое 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

Категория	1 степень	2 степень	3 степень
Иммуносупрессивные средства	ГКС <sup>1</sup> : метилпреднизолон в дозе 1-2 мг/кг в сутки перорально или в/в <sup>2</sup>	Пульс терапия ГКС <sup>1</sup> метилпреднизолон в дозе 1000 мг/сут 3-5 дней <sup>2</sup> , далее - ГКС <sup>1</sup> : метилпреднизолон в дозе 1-2 мг/кг в сутки перорально или в/в <sup>2</sup>	Продолжение терапии ГКС <sup>2</sup> + антитимоцитарный глобулин 5 мг/кг/сут в течение 5 дней или инфликсимаб 5 мг/кг или микофенолата 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

<sup>1</sup> Дозы по метилпреднизолону

<sup>2</sup> Лечение до нормализации сердечной функции, дальше постепенная отмена в течение 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 [14]. Лечение таких иНЯ должно проводиться в сотрудничестве со специалистом соответствующего профиля. Предпочтительно использование рекомендаций по диагностике и лечению соответствующей патологии, с учётом 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 [3].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

- 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  $\geq 2$  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  $\geq 3$  ст. иммунотерапию необходимо прекратить. В отдельных случаях возобновление анти-PD-1 монотерапии может быть рассмотрено после разрешения панкреатита 3 ст. [3; 7; 21].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

- 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 [3; 7; 31; 39; 47].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

*Комментарий:* как правило, иНЯ с поражением нервной системы характеризуются высокой клинической значимостью и длительностью течения

- При выявлении бессимптомного повышения 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-PD-1 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-PD-1 монотерапии иммунотерапевтический препарат, вызвавший данное иНЯ, должен быть полностью отменен. В отдельных случаях возобновление анти-PD-1 монотерапии может быть рассмотрено после разрешения явлений нефрита [3; 7; 9; 31; 54; 55].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

- 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 [3; 7; 9; 24; 31].

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

#### **4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации**

- Рекомендуется проводить реабилитацию, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациентов после лекарственного противоопухолевого лечения и на принципы реабилитации соответствующего заболевания (например, сахарного диабета), развившегося как иНЯ.

**Уровень достоверности доказательств IV, уровень убедительности рекомендаций – С**

#### **5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

Проведение профилактического лечения иНЯ не рекомендовано.

Диспансерное наблюдение за больными, перенёвшими иНЯ, осуществляется в рамках рекомендаций по основному заболеванию.

#### **6. Организация оказания медицинской помощи**

Медицинская помощь по поводу иНЯ 1-2 степени тяжести может быть оказана амбулаторно (при удовлетворительной переносимости гормональной терапии), за исключением синдрома выброса цитокинов, когда госпитализация показана уже при 2 степени тяжести иНЯ.

Для лечения иНЯ 3-4 степени тяжести показана госпитализация в стационар, при необходимости с привлечением специалистов отделения реанимации и интенсивной терапии.

Основание для выписки является уменьшение степени тяжести иНЯ до 0-2 степени.

## 7. Критерии оценки качества медицинской помощи

	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено обследование в соответствии с рекомендациями	Да/Нет
2.	Выбран адекватный уровень начальной терапии иНЯ	Да/Нет
3.	Проведено лечение в соответствии с рекомендациями	Да/Нет
4.	Проведена оценка эффективности лечения иНЯ	Да/Нет
5.	Проведена коррекция лечения иНЯ при необходимости	Да/Нет/Не применимо
6.	Проведена приостановка или отмена иммунотерапии, вызвавшей иНЯ, при необходимости	Да/Нет/Не применимо
7.	Иммунотерапия при разрешении иНЯ возобновлена при дозе системных глюкокортикоидов меньшей или равной 10 мг по преднизолону	Да/Нет/Не применимо
8.	Снижение доз глюкокортикоидов проводилось не менее 1 мес.	Да/Нет/Не применимо
8.	Профилактического назначения глюкокортикоидов не проводилось	Да/Нет

## Список литературы

1. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease / N. Abdel-Wahab, M. Shah, M.A. Lopez-Olivo, M.E. Suarez-Almazor // Ann Intern Med. – 2018. – Vol. 169, No 2. – P. 133-134. – DOI: 10.7326/118-0209.
2. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis / R. Barroso-Sousa, W.T. Barry,

- A.C. Garrido-Castro [et al.] // JAMA Oncol. – 2018. – Vol. 4, No 2. – P. 173-182. – DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3064.
3. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями / С. А. Проценко, Н. Ю. Антимоник, М. Ф. Баллюзек [и др.] // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO –2022. – Т. 12. – № 3s2. – С. 203-241. – DOI 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-50.
  4. A systematic review of immune-related adverse event reporting in clinical trials of immune checkpoint inhibitors. / W.-W. Chen, A. Razak, P. L Bedard [et al.] 2015. .
  5. ClinicalTrials.gov for Facilitating Rapid Understanding of Potential Harms of New Drugs: The Case of Checkpoint Inhibitors / A. Yang, S. Baxi, D. Korenstein // J Oncol Pract. – 2018. – Vol. 14, No 2. – P. 72-76. – DOI: 10.1200/jop.2017.025114.
  6. SERVICES U. S. D. O. H. A. H. - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5. - 2017. - 155 p.
  7. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022 / J.A. Thompson, B.J. Schneider, J. Brahmer [et al.] // J Natl Compr Canc Netw. – 2022. – Vol. 20, No 4. – P. 387-405. – DOI: 10.6004/jnccn.2022.0020.
  8. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis / D.Y. Wang, J.E. Salem, J.V. Cohen [et al.] // JAMA Oncol. – 2018. – Vol. 4, No 12. – P. 1721-1728. – DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.
  9. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / J. Haanen, F. Carbonnel, C. Robert [et al.] // Ann Oncol. – 2017. – Vol. 28, No suppl\_4. – P. iv119-iv142. – DOI: 10.1093/annonc/mdx225.
  10. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use / J.R. Curtis, A.O. Westfall, J. Allison [et al.] // Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 55, No 3. – P. 420-6. – DOI: 10.1002/art.21984.
  11. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: Risk and prophylaxis recommendations / S. Mori, S. Fujiyama // World J Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21, No 36. – P. 10274-89. – DOI: 10.3748/wjg.v21.i36.10274.
  12. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab / A.M. Menzies, D.B. Johnson, S. Ramanujam [et al.] // Ann Oncol. – 2017. – Vol. 28, No 2. – P. 368-376. – DOI: 10.1093/annonc/mdw443.
  13. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders / D.B. Johnson, R.J. Sullivan, P.A. Ott [et al.] // JAMA Oncol. – 2016. – Vol. 2, No 2. – P. 234-40. – DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.4368.

14. NCCN. Management of Immunotherapy-related toxicities (version 1.2023). – 2023 [electronic resource]. – URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/immunotherapy.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf) (дата обращения: 02.05.2023).
15. Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy / M.L. Manzano-Alonso, G. Castellano-Tortajada // *World J Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17, No 12. – P. 1531-7. – DOI: 10.3748/wjg.v17.i12.1531.
16. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. / L. Zimmer, S. Goldinger, L. Hofmann [et al.] 2016. .
17. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature / S. Cuzzubbo, F. Javeri, M. Tissier [et al.] // *Eur J Cancer.* – 2017. – Vol. 73. – P. 1-8. – DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.001.
18. Programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitor therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmunity or ipilimumab-triggered autoimmunity / R. Gutzmer, A. Koop, F. Meier [et al.] // *Eur J Cancer.* – 2017. – Vol. 75. – P. 24-32. – DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.038.
19. The Risk of Diarrhea and Colitis in Patients With Advanced Melanoma Undergoing Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. Tandon, S. Bourassa-Blanchette, K. Bishay [et al.] // *J Immunother.* – 2018. – Vol. 41, No 3. – P. 101-108. – DOI: 10.1097/cji.0000000000000213.
20. Gastrointestinal and Hepatic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors / P. Cramer, R.S. Bresalier // *Curr Gastroenterol Rep.* – 2017. – Vol. 19, No 1. – P. 3. – DOI: 10.1007/s11894-017-0540-6.
21. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy / L. Hofmann, A. Forschner, C. Loquai [et al.] // *Eur J Cancer.* – 2016. – Vol. 60. – P. 190-209. – DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.025.
22. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors / F. Torino, S.M. Corsello, R. Salvatori // *Curr Opin Oncol.* – 2016. – Vol. 28, No 4. – P. 278-87. – DOI: 10.1097/cco.0000000000000293.
23. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors / E. De Martin, J.M. Michot, B. Papouin [et al.] // *J Hepatol.* – 2018. – Vol. 68, No 6. – P. 1181-1190. – DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.033.
24. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis / A. Bertrand, M. Kostine, T. Barnetche [et al.] // *BMC Med.* – 2015. – Vol. 13. – P. 211. – DOI: 10.1186/s12916-015-0455-8.

25. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials / M. Khunger, S. Rakshit, V. Pasupuleti [et al.] // *Chest*. – 2017. – Vol. 152, No 2. – P. 271-281. – DOI: 10.1016/j.chest.2017.04.177.
26. Gastrointestinal and Hepatic Toxicities of Checkpoint Inhibitors: Algorithms for Management / S. Grover, O.E. Rahma, N. Hashemi, R.M. Lim // *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. – 2018.10.1200/edbk\_100013, No 38. – P. 13-19. – DOI: 10.1200/edbk\_100013.
27. Hepatotoxicity After Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Melanoma: Natural Progression and Management / B.M. Huffman, L.A. Kottschade, P.S. Kamath, S.N. Markovic // *Am J Clin Oncol*. – 2018. – Vol. 41, No 8. – P. 760-765. – DOI: 10.1097/coc.0000000000000374.
28. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy / V. Sibaud // *Am J Clin Dermatol*. – 2018. – Vol. 19, No 3. – P. 345-361. – DOI: 10.1007/s40257-017-0336-3.
29. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review / L. Khoja, D. Day, T. Wei-Wu Chen [et al.] // *Ann Oncol*. – 2017. – Vol. 28, No 10. – P. 2377-2385. – DOI: 10.1093/annonc/mdx286.
30. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy / V. Kumar, N. Chaudhary, M. Garg [et al.] // *Front Pharmacol*. – 2017. – Vol. 8. – P. 49. – DOI: 10.3389/fphar.2017.00049.
31. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline / J.R. Brahmer, C. Lacchetti, B.J. Schneider [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2018. – Vol. 36, No 17. – P. 1714-1768. – DOI: 10.1200/jco.2017.77.6385.
32. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis / V. Bergqvist, E. Hertervig, P. Gedeon [et al.] // *Cancer Immunol Immunother*. – 2017. – Vol. 66, No 5. – P. 581-592. – DOI: 10.1007/s00262-017-1962-6.
33. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy / A. Gupta, K.M. De Felice, E.V. Loftus, Jr., S. Khanna // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2015. – Vol. 42, No 4. – P. 406-17. – DOI: 10.1111/apt.13281.
34. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies / D.J. Byun, J.D. Wolchok, L.M. Rosenberg, M. Girotra // *Nat Rev Endocrinol*. – 2017. – Vol. 13, No 4. – P. 195-207. – DOI: 10.1038/nrendo.2016.205.

35. Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis / S. Chuzi, F. Tavora, M. Cruz [et al.] // *Cancer Manag Res.* – 2017. – Vol. 9. – P. 207-213. – DOI: 10.2147/cmar.s136818.
36. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Nishino, A. Giobbie-Hurder, H. Hatabu [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2016. – Vol. 2, No 12. – P. 1607-1616. – DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.2453.
37. Cytokine Release Syndrome After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia / J.C. Fitzgerald, S.L. Weiss, S.L. Maude [et al.] // *Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 45, No 2. – P. e124-e131. – DOI: 10.1097/ccm.0000000000002053.
38. Cytokine release syndrome with novel therapeutics for acute lymphoblastic leukemia / N.V. Frey, D.L. Porter // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* – 2016. – Vol. 2016, No 1. – P. 567-572. – DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.567.
39. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy / K.A. Hay, L.A. Hanafi, D. Li [et al.] // *Blood.* – 2017. – Vol. 130, No 21. – P. 2295-2306. – DOI: 10.1182/blood-2017-06-793141.
40. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome / D.W. Lee, R. Gardner, D.L. Porter [et al.] // *Blood.* – 2014. – Vol. 124, No 2. – P. 188-95. – DOI: 10.1182/blood-2014-05-552729.
41. Autoimmune hepatitis / G. Mieli-Vergani, D. Vergani, A.J. Czaja [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* – 2018. – Vol. 4. – P. 18017. – DOI: 10.1038/nrdp.2018.17.
42. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma / J. Weber, J.A. Thompson, O. Hamid [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15, No 17. – P. 5591-8. – DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-09-1024.
43. Сравнительный анализ эффективности и безопасности фторированных и хлорированных топических глюкокортикостероидов / Свирщевская Е.В., Матушевская Е.В. // *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.* – 2010. – Т. 3, № 3. – С. 76-80.
- Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report / M. Brunet, T. van Gelder, A. Asberg [et al.] // *Ther Drug Monit.* – 2019. – Vol. 41. – No 3. – P. 261-307. – DOI 10.1097/FTD.0000000000000640.
45. The use of tacrolimus in the management of checkpoint inhibitor immunotherapy-induced hepatitis / S. McIlwaine, A. Cullen, L. Stratton [et al.] // *Journal of the Royal College of*

- Physicians of Edinburgh. – 2022. – Vol. 52. – No 1. – P. 20-23. – DOI 10.1177/14782715221088911.
46. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 antibody-induced colitis and its management with infliximab / R. L. Johnston, J. Lutzky, A. Chodhry, J. S. Barkin// *Dig Dis Sci.* – 2009. – Vol. 54. – No 11. – P. 2538-40. – DOI 10.1007/s10620-008-0641-z.
47. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients / C. J. Turtle, L. A. Hanafi, C. Berger [et al.] // *J Clin Invest.* – 2016. – Vol. 126. – No 6. – P. 2123-38. – DOI 10.1172/jci85309.
48. CD19-targeted CAR T-cell therapeutics for hematologic malignancies: interpreting clinical outcomes to date / J. H. Park, M. B. Geyer, R. J. Brentjens// *Blood.* – 2016. – Vol. 127. – No 26. – P. 3312-20. – DOI 10.1182/blood-2016-02-629063.
49. Immune Checkpoint Inhibitors and Cardiotoxicity: An Analysis of Spontaneous Reports in Eudravigilance / A. Mascolo, C. Scavone, C. Ferrajolo [et al.] // *Drug Saf.* – 2021.10.1007/s40264-021-01086-8. – DOI 10.1007/s40264-021-01086-8.
50. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitors therapy: A meta-analysis / N. Rubio-Infante, Y. A. Ramírez-Flores, E. C. Castillo [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2021.10.1002/ejhf.2289. – DOI 10.1002/ejhf.2289.
51. Progress in Diagnosis and Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Cardiotoxicity / F. Wang, S. Qin// *J Cancer Immunol.* – 2020. – Vol. 2. – No 3. – P. 96-102.
52. Increased soluble programmed cell death-ligand 1 is associated with acute coronary syndrome / K. Fujisue, E. Yamamoto, D. Sueta [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2022. – Vol. 349. – P. 1-6. – DOI 10.1016/j.ijcard.2021.11.060.
53. Immune checkpoint inhibitors and potential risk of thromboembolic events: Analysis of the WHO global database of individual case safety reports / E. A. Alghamdi, H. Aljohani, W. Alghamdi, F. Alharbi// *Saudi Pharm J.* – 2022. – Vol. 30. – No 8. – P. 1193-1199. – DOI 10.1016/j.jsps.2022.06.010.
54. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review / R. Wanchoo, S. Karam, N. N. Uppal [et al.] // *Am J Nephrol.* – 2017. – Vol. 45. – No 2. – P. 160-169. – DOI 10.1159/000455014.
55. Adding cetuximab to paclitaxel and carboplatin for first-line treatment of carcinoma of unknown primary (CUP): results of the Phase 2 AIO trial PACET-CUP / G. Folprecht, K. Trautmann, A. Stein [et al.] // *Br J Cancer.* – 2021. – Vol. 124. – No 4. – P. 721-727. – DOI 10.1038/s41416-020-01141-8.

## **Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

1. Проценко Светлана Анатольевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, заведующая отделением химиотерапии и инновационных технологий, профессор от деления аспирантуры и ординатуры отдела учебно-методической работы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.
2. Баллюзек Марина Феликсовна, д.м.н., проф., заместитель главного врача по медицинской части, заведующая отделения кардиологии СПб больницы РАН, профессор кафедры факультетской терапии, медицинский факультет СПбГУ
3. Васильев Дмитрий Алексеевич, к.м.н., врач-эндокринолог отделения общей терапии и функциональной диагностики, старший научный сотрудник научной лаборатории субклеточных технологий с группой онкоэндокринологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
4. Жукова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры онкологии СПбГУ, заведующая химиотерапевтическим отделением №13 СПб ГБУЗ ГКОД
5. Новик Алексей Викторович, д.м.н., ведущий научный сотрудник научного отдела онкоиммунологии, врач-онколог отделения химиотерапии и инновационных технологий, врач-онколог отдела по организационно-методической работе с регионами ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доцент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России
6. Носов Дмитрий Александрович, проф. д.м.н., руководитель онкологического отделения ЦКБ УД Президента РФ
7. Петенко Наталия Николаевна, врач-онколог, к.м.н., руководитель отделения организации и проведения клинических исследований отдела лекарственного лечения ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России
8. Самойленко Игорь Вячеславович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
9. Семенова Анна Игоревна, к.м.н., старший научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отделения химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России



10. Харкевич Галина Юрьевна, к.м.н.. ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 12 (онкодерматологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ
11. Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 17 НИИ КО им. ак. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи–онкологи;
2. Врачи-урологи;
3. Врачи-хирурги;
4. Врачи-радиологи;
5. Врачи-радиотерапевты;
6. Врачи-детские онкологи;
7. Врачи-генетики;
8. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме иНЯ в РФ и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Таблица П1 – Уровни достоверности доказательств в соответствии с классификацией Агентства по политике медицинского обслуживания и исследований (АНСРР, 1992)

Уровни достоверности доказательств	Описание
Ia	Доказательность, основанная на мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований
Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
IIa	Доказательность, основанная как минимум на одном крупном нерандомизированном контролируемом исследовании
IIb	Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном
III	Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном, типа сравнительных исследований, корреляционных исследований и исследований случай-контроль
IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов

Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций в соответствии с классификацией Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (AHRQ, 1994)

Уровень убедительности рекомендации	Уровни достоверности доказательств	Описание
A	Ia, Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
B	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях
C	IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать, прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка: Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведён к минимуму.

Обновления клинических рекомендаций: актуализация проводится не реже чем один раз в три года с учётом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов с иНЯ. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в её достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из неё рекомендаций.

### **Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного применения.**

Дополнительную информацию по лекарственным средствам можно найти в Государственном реестре лекарственных средств на интернет-ресурсе по адресу <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>.

\*\*Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2019 год, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. №2738-р (Собрание законодательства Российской Федерации, 2018, №61 ст. 8075.

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Рис. Б1. Общий алгоритм лечения иНЯ.

## Приложение В. Информация для пациента

### В1. Диета при иммуноопосредованном повреждении печени

Перечень разрешённых и запрещённых продуктов в соответствии со столом №5 по Певзнеру представлен в табл. ПЗ.

Таблица ПЗ. Употребление продуктов при диете №5 по Певзнеру

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

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). Протёртые компоты из свежих или 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). Зелёный чай, листья стевии, трава спорыш, экстракт стевии. Молочная сыворотка. Каркаде. Любые соки. Кэроб.
Супы	Суп – не на бульоне: Супы вегетарианские - протёртые 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).
Каши / Крупы	Каши протёртые 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 запрещённых в диете добавок) Овсяные хлопья (без добавок); Кус-кус, булгур; пшениная каша; семена льна;	Из круп исключаются бобовые (в качестве самостоятельного блюда); Перловая, ячневая, кукурузная крупы ограничиваются; Чечевица.
Макароны	Нежирная паста с разрешёнными продуктами	Жирные пасты; Макароны с запрещёнными в диете ингредиентами; Паста с острым, сливочным или томатным соусами.

Группа продуктов	Продукты питания, которые <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> употреблять
Мясо / Рыба / Мясопродукты	<p>Нежирная говядина, телятина, крольчатина, курятина, индейка (вся птица без кожи). Мясо готовится в отварном или паровом виде, протёртое или рубленое (котлеты, суфле, пюре, кнели, бефстроганов, мягкое мясо куском);</p> <p>Голубцы, плов с отварным мясом (не кислый соус);</p> <p>Молочные сосиски (очень ограничено);</p> <p>Нежирные сорта рыбы (судак, треска, хек, минтай, тунец) готовить следующим образом – варить или запекать после варки. Можно делать кнели или фрикадельки, суфле рыбное или целым куском филе. Употребление ограничивается до трёх раз в неделю;</p> <p>Свежие устрицы;</p> <p>Креветки, кальмары, мидии - ограничено;</p> <p>Лосось - ограничено по содержанию жиров и в качестве закуски, а не основного блюда;</p> <p>Пельмени с телятиной или курицей (тесто, нежирное мясо, вода соль) - очень ограничено по содержанию жиров и обязательно - не жареные;</p> <p>Конина (в варёном и запечённом виде);</p> <p>Куриная грудка варёная или на пару.</p>	<p>Почки, печень, язык, все колбасные изделия, копчёные изделия, а также мясные консервы;</p> <p>Ограничено употребление свиного жира, а кулинарные жиры, наряду с говяжьим и бараньим полностью исключаются;</p> <p>Рыбные консервы</p> <p>Солёная и копчёная рыба</p> <p>Жирные сорта рыбы (сёмга, форель, сазан, угорь, осетрина, севрюга, белуга, сом и пр.);</p> <p>Икра зернистая (красная, чёрная)</p> <p>Суши;</p> <p>Язык говяжий;</p> <p>Крабовые палочки.</p>
Хлеб	<p>Отрубной хлеб, ржаной хлеб, сухари;</p> <p>Пшеничный хлеб из муки 1-го и 2-го сортов подсушенный или вчерашней выпечки, сухари;</p> <p>Несладкое сухое печенье, галетное печенье;</p> <p>Выпечные несдобные изделия с варёным мясом и рыбой, творогом, яблоками;</p> <p>Сухой бисквит;</p> <p>Слайсы (сухарики) пшеничные;</p> <p>Хлебцы (без консервантов); отруби.</p>	<p>Все изделия из слоёного и сдобного теста;</p> <p>Пончики жареные;</p> <p>Свежий хлеб;</p> <p>Блины;</p> <p>Жареные пирожки;</p> <p>Сухари из сдобного теста.</p>

Группа продуктов	Продукты питания, которые <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> употреблять
Молочные / Кисломолочные 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 грамм. 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 солёных сортов; Жирные молочные продукты; Сливки, молоко 6%, ряженка, жирный творог; Молочная сыворотка.
Овощи	Крахмалистые овощи, отварные и запечённые в протёртом виде: картофель, цветная капуста, морковь, кабачки, тыква, свёкла, 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 зелёный, 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).

## **В2. 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 приём поливитаминов с микроэлементами. Для удобства назначения варианты диеты разделены на 3 фазы – от наиболее строгой (Фаза 1) до наиболее мягкой (Фаза 3) – см. табл. П4.

Таблица П4. Диета при иНЯ с проявлениями патологии органов ЖКТ

Группа продуктов	Продукты питания, которые <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> употреблять
<b>Фаза 1</b>		
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, солёные сухие печенье или пряники, крекеры из муки грубого помола	Крупы с высоким содержанием клетчатки, такие как отруби из тёмного хлеба, измельчённая пшеница, овсянка, цельнозерновой хлеб, цельнозерновые макароны
Овощи		Все овощи
Фрукты	Яблочный сок, бананы; консервированные в соке или лёгком 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, разведённый сок, бульон	Любой кофе, обычный чай (чёрный, зелёный, фруктовый), газированные напитки, неразведённый сок, любой сливовый сок.
<b>Фаза 2</b>		
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, солёные сухие печенье или пряники, крекеры из муки грубого помола	Крупы с высоким содержанием клетчатки, такие как отруби из тёмного хлеба, измельчённая пшеница, овсянка, цельнозерновой хлеб, цельнозерновые макароны
Овощи	Варёная морковь и зелёные бобы, картофельное пюре на воде	Все прочие овощи, сырые овощи
Фрукты	Яблочный сок, бананы; консервированные в соке или лёгком сиропе персики или груши.	Все прочие фрукты



Группа продуктов	Продукты питания, которые <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> употреблять
Молочные продукты	Безлактозное молоко, миндальное молоко, рисовое молоко, соевое молоко	Любые другие виды молока, сыров, молочных продуктов, йогуртов
Мясные продукты, бобовые, орехи	Печёная или жареная кура или индейка (без кожи), нежирная (постная) ветчина, яйца, жаренная или сваренная на медленном огне рыба, мягкое арахисовое масло, варёный 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, разведённый сок, бульон, восстановленные соки,	Обычный чай и кофе, газированные напитки, неразведённый сок, любой сливовый сок.
<b>Фаза 3</b>		
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, солёные сухие печенье или пряники, крекеры из муки грубого помола, овсяная мука	Крупы с высоким содержанием клетчатки, такие как отруби из тёмного хлеба, измельчённая пшеница, цельнозерновой хлеб, цельнозерновые макароны
Овощи	Варёная морковь, спаржа, очищенные кабачки, зелёные бобы, желудёвая 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

Группа продуктов	Продукты питания, которые <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> употреблять
Мясные продукты, бобовые, орехи	Печёная или жареная кура или индейка (без кожи), нежирная (постная) ветчина, яйца, жаренная или сваренная на медленном огне рыба, мягкое арахисовое масло, варёный 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, разведённый сок, бульон, восстановленные соки,	Обычный чай и кофе, газированные напитки, неразведённый сок, любой сливовый сок.

### **В3. Диета при иНЯ с поражением эндокринной системы.**

При развитии гипергликемии рекомендовано использование диеты №9 по Певзнеру (табл. П5)

**Таблица П5. Диета №9 по Певзнеру.**

Группа продуктов	Продукты питания, которые <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> 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.
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, пшённой. Крупьяные 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.

<b>Группа продуктов</b>	<b>Продукты питания, которые можно употреблять</b>	<b>Продукты питания, которые нельзя употреблять</b>
Мясо / Рыба / Мясопродукты	Постная телятина, говядина, мясная и обрезная баранина, свинина, мясо кролика, индейки, кур в отварном, а также жареном (после отваривания) и тушёном виде, как рубленые, так и цельным куском. Отварной язык, диетическая колбаса. Разрешается употребление печени (ограниченно). Рыбу нежирных пород в запечённом, отварном, иногда жареном виде. Рыбные консервы в томате или собственном соку.	Утку, гуся, мясные консервы, жирные сорта мяса, копчёности, большинство видов колбас и сосисок. Рыбу жирных пород, солёную, копчёную, 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 300г. За счёт уменьшения дневной нормы хлеба, разрешается включать в рацион несдобные мучные изделия.	Изделия и выпечка из слоёного теста и сдобного.
Молочные / Кисломолочные продукты	Кисломолочные напитки, нежирный и полужирный творог, блюда из него, молоко, несолёный, нежирный сыр. С ограничениями разрешается употреблять сметану.	Сливки, сладкие творожные сырки, сыры солёные.
Овощи	Некоторые овощи богаты углеводами – картофель, зелёный горошек, морковь*, свёкла*. 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, тушёном, варёном, запечённом виде, изредка разрешается в жареном.	Солёные и маринованные.
Жиры	Масло топленое и сливочное несолёное, масло растительное – только в блюда.	Кулинарный и животный жир.
Закуски	Икра овощная, кабачковая, винегреты, заливная рыба или мясо, салаты - из свежих овощей, продуктов моря, несолёный сыр, вымоченная сельдь, нежирный студень (холодец) из говядины.	Копчёности, острые и чрезмерно солёные закуски.
Пряности, соусы	Томатный, на овощном отваре, нежирные соусы на некрепких мясных, грибных и рыбных бульонах. Разрешены в ограниченных количествах – хрен, горчица, перец.	Соусы солёные, острые и жирные, типа майонез, соевый, табаско и подобные.

\* - рекомендуется вымачивать.