

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ ИММУНО- ОПОСРЕДОВАННЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

**Коллектив авторов:** Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М., Новик А.В., Носов Д.А., Петенко Н.Н., Семенова А.И., Чубенко В.А., Юдин Д.И.

**DOI:** 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-592-620

**Ключевые слова:** иммунотерапия, иммуноопосредованные нежелательные явления, лечение.

## I. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ

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. Среди всего разнообразия методов иммунотерапии, существующих сегодня, лишь некоторые сопровождаются выраженными иНЯ, требующими внимания врача и правильной и своевременной коррекции. К препаратам, применение которых сравнительно часто ассоциируется с иНЯ, относятся ингибиторы иммунологических контрольных точек (CTLA-4 и PD-1 /PDL-1), цитокины (ИФН и ИЛ-2, особенно при использовании в высоких дозах), и отдельные моноклональные антитела (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. Механизмы развития подобных осложнений также весьма схожи между собой, что позволяет рассматривать лечение иНЯ в рамках одних рекомендаций.

Под иНЯ понимается побочный эффект, обусловленный избыточной активацией иммунной системы с аутоиммунным поражением нормальных тканей различных органов и систем и не являющийся основной целью иммунотерапии. Нежелательные явления, которые могут являться иммуноопосредованными, и их симптомы, приведены в табл. I. Аутоиммунное поражение может коснуться любого органа и системы, в том числе не перечисленных в табл. I. В связи с этим во время

современной иммуноонкологической терапии пациент нуждается в постоянном и всестороннем наблюдении для своевременного выявления и адекватного контроля иНЯ.

**Таблица 1. Иммуноопосредованные нежелательные явления**

<b>Вид иНЯ (синдром, заболевание)</b>	<b>Основные патогенетические механизмы</b>	<b>Симптомы</b>
<b>Общие синдромы</b>		
Гриппоподобный синдром	Симптомокомплекс, схожий с таковым при развитии так называемых «простудных» заболеваний	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	Выброс большого количества провоспалительных цитокинов	Лихорадка, гипотония, тошнота, рвота, озноб, сыпь, одышка,
Синдром повышенной проницаемости капилляров	Выход жидкости во внесосудистое пространство	Одышка, интерстициальный отек легких, периферические отеки, задержка жидкости (до олиго-анурии), повышение веса, лихорадка, ознобы, тошнота, рвота, диарея, гипоальбуминемия, гемоконцентрация
<b>Нарушения функции ЖКТ</b>		
Гепатит	Аутоиммунное поражение печени	Синдром цитолиза, включающий повышение АЛТ, АСТ, билирубина и других ферментов печени; клинически 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	Аутоиммунное поражение слизистой оболочки ЖКТ, чаще – дистальных отделов	Диарея, боли в животе, нарушение водно-электролитного обмена; возможна перфорация кишки с развитием кровотечения и перитонита
<b>Поражение легких</b>		
Пневмонит	Очаговая или диффузная инфильтрация легочной паренхимы	Одышка, сухой кашель (вновь возникший или ухудшившийся) симптомы интерстициальной пневмонии, боль в грудной клетке, слабость, редко – повышение температуры тела

Вид иНЯ (синдром, заболевание)	Основные патогенетические механизмы	Симптомы
<b>Поражение кожи</b>		
Экзантемы	Высыпания на коже, зуд	Розеолезная, пятнистая (реже – пятнисто-папулезная, уртикарная, петехиальная) сыпь преимущественно на туловище и конечностях, зуд кожи в сочетании или без элементов сыпи
Синдром Лайела	Токсический эпидермальный некролиз (крайняя форма кожной токсичности)	Буллезные сливающиеся элементы, как правило, в виде эритемы, пурпуры, контактной отслойки эпидермиса, мукозита, отслойки слизистых оболочек
Синдром Стивена-Джонса	Тяжелый пузырьный кожно-слизистый синдром, вызывающий поражение как минимум двух участков слизистой оболочки	Эритематозные папулы, везикулы темного цвета, пурпура, мишеневидные очаги, чаще на лице и туловище. Отмечается также поражение слизистых оболочек, иногда – конъюнктивы
<b>Поражение нервной системы</b>		
Нейропатия	Воспаление и повреждение периферических нервов	Парестезии, нарушения чувствительности, в тяжелых случаях – нарушение функции жизненно важных органов вплоть до остановки дыхания и сердечной деятельности
Психические нарушения	Нарушения поведения, настроения, памяти	Депрессии, нарушения памяти, «туман в голове», сложность сосредоточения
<b>Нарушение функции почек</b>		
Повреждение почек	Аутоиммунное повреждение почек	Острая почечная недостаточность, повышение уровня креатинина в крови, нарушение водно-электролитного обмена, протеинурия
<b>Поражение органов эндокринной системы</b>		
Аутоиммунный тиреоидит	Аутоиммунное воспаление ткани щитовидной железы	Признаки гипо- (чаще) или гипертиреоза
Гипофизит	Аутоиммунное воспаление гипофиза	Симптомы, связанные с недостаточностью гипофизарных гормонов: головная боль, усталость, слабость, гипотония, тошнота, сонливость, потеря либидо, эректильная дисфункция
Надпочечниковая недостаточность	Аутоиммунное поражение надпочечников	Слабость, быстрая утомляемость, тошнота, потеря веса, снижение аппетита, гипотония, гипогликемия, иногда боли в области живота

Многие симптомы могут появляться самостоятельно или в составе какого-либо синдрома, как правило, характеризующегося более тяжелым течением. Некоторые состояния, обозначаемые различными терминами (например, синдром выброса цитокинов и синдром повышенной проницаемости капилляров), являются следствием одного типа патологического процесса – массивного выброса провоспа-

лительных цитокинов (таких как ИЛ-2, 6, 11, 12, ТНФ- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ). Поскольку в рамках современных клинических исследований чаще сообщается о возникновении отдельных симптомов, а не синдромов, истинную частоту того или иного иНЯ явления оценить сложно. В связи с этим возможность развития иНЯ рекомендуется предполагать при назначении любого вида иммунотерапии, а также при появлении симптомов, характерных для этой группы иНЯ. Оценка степени тяжести иНЯ проводится с помощью универсальной шкалы токсичности СТС АЕ (текущая версия №4) (табл. 2).

**Таблица 2. Принципы оценки степени тяжести иммуноопосредованных нежелательных явлений**

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
АЛТ	<3 ВГН	3–5 ВГН	5–20 ВГН	>20 ВГН
АСТ	<3 ВГН	3–5 ВГН	5–20 ВГН	>20 ВГН
Гипергликемия	Глюкоза натощак ВГН-8,9 ммоль/л	Глюкоза натощак 8,9–13,9 ммоль/л	Глюкоза натощак 13,9–27,8 ммоль/л; показана госпитализация	Глюкоза натощак >27,8 ммоль/л; жизнеугрожающее состояние
Гиперкалиемия	ВГН-5,5 ммоль/л	5,5–6 ммоль/л	6–7 ммоль/л	>7 ммоль/л, жизнеугрожающее состояние
Гипертиреоз	Отсутствие или слабовыраженные симптомы, показано только клиническое и диагностическое наблюдение	Наличие симптомов; показаны терапия, подавляющая функцию щитовидной железы, ограничение ежедневной активности.	Тяжелые симптомы; ограничение в самообслуживании; показана госпитализация.	Жизнеугрожающие последствия; показано срочное вмешательство.
Гиперурикемия	$\leq 590$ мкмоль/л (10 мг/дл) без физиологических последствий	–	$\leq 590$ мкмоль/л (10 мг/дл) с физиологическими последствиями	>590 мкмоль/л (10 мг/дл), жизнеугрожающее состояние
Гипоальбуминемия	>30 г/л	30–20 г/л	<20 г/л	Жизнеугрожающее состояние, требуется неотложная терапия
Гипонатриемия	НГН-130 ммоль/л	–	120–130 ммоль/л	<120 ммоль/л, жизнеугрожающее состояние
Гипотиреоз	Отсутствие симптомов или слабовыраженные симптомы, показано только клиническое и диагностическое наблюдение	Наличие симптомов, ограничение ежедневной активности, требуется заместительная гормональная терапия	Тяжелые симптомы, ограничение в самообслуживании, показана госпитализация	Жизнеугрожающее состояние, показано срочное вмешательство

<b>Нежелательные явления</b>	<b>1 степень (легкие)</b>	<b>2 степень (среднетяжелые)</b>	<b>3 степень (тяжелые)</b>	<b>4 степень (жизнеугрожающие)</b>
Гипотония	Бессимптомная, не требует лечения	Умеренные симптомы, требуется плановое лечение	Выраженные симптомы, показано срочное вмешательство и/или госпитализация	Жизнеугрожающее состояние, требуется неотложная терапия
Гипофизит	Отсутствие или слабовыраженные симптомы, показано только клиническое и диагностическое наблюдение	Состояние средней тяжести, ограничение ежедневной активности, показано минимальное локальное или неинвазивное вмешательство	Потеря трудоспособности, ограничение самообслуживания; состояние тяжелое, но не являющееся жизнеугрожающим, требует немедленной госпитализации	Жизнеугрожающее состояние, показано срочное вмешательство
Гриппоподобный синдром	Легкие гриппоподобные симптомы	Умеренные симптомы, нарушающие работоспособность	Выраженные симптомы, затрудняющие самообслуживание	—
Депрессия	Легкие симптомы	Умеренные симптомы, нарушающие повседневную активность	Выраженные симптомы, нарушающие способность к самообслуживанию	Жизнеугрожающие симптомы, опасность для себя (суицид) или окружающих, показана госпитализация
Диабетический кетоацидоз	pH < нормы, но $\geq 7,3$	—	pH < 7,3	Жизнеугрожающее состояние
Диарея	Учащение стула на 1–3 раза/сут. по сравнению с исходным уровнем	Учащение стула на 4–6 раз/сут. по сравнению с исходным уровнем; не нарушает повседневной активности	Учащение стула на 7–10 раз/сут. по сравнению с исходным уровнем; недержание кала; препятствует повседневной активности; показана госпитализация	Учащение стула более чем на 10 раз/сут. по сравнению с исходным уровнем; показана интенсивная терапия
Колит (гастроэнтероколит)	Бессимптомный, лечение не требуется	Боли в животе, слизь или кровь в стуле	Выраженные боли в животе, перитонеальные симптомы, изменение работы кишечника, показано медицинское вмешательство	Жизнеугрожающее состояние; показана экстренная терапия
Лихорадка	38–39°C	39–40°C	>40°C в течение менее 24 часов	>40°C в течение более 24 часов

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Моторная нейропатия	Бессимптомная, показано наблюдение	Умеренные симптомы, нарушение работоспособности	Выраженные симптомы, нарушение самообслуживания	Жизнеугрожающее состояние, показано неотложное лечение
Недостаточность надпочечников	Отсутствие или слабовыраженные симптомы, показано только клиническое и диагностическое (лабораторное) наблюдение	Состояние средней тяжести, показано медицинское вмешательство	Тяжелые симптомы, показана госпитализация	Жизнеугрожающее состояние, показано срочное вмешательство
Общий билирубин	<1,5 ВГН	1,5–3 ВГН	3–10 ВГН	>10 ВГН
Острая почечная недостаточность	Повышение креатинина на 0,3 мг/дл (на 26,5 мкмоль/л) или в 1,5–2 раза от исходного уровня	Повышение креатинина в 2–3 раза от исходного уровня	Повышение креатинина в 3 раза от исходного или > 353 мкмоль/л (4 мг/дл), показана госпитализация	Жизнеугрожающее состояние, показан диализ <sup>1</sup>
Повышение креатинина	>1,5 ВГН	1,5–3 ВГН	3–6 ВГН	>10 ВГН
Пневмония	Отсутствие клинических симптомов, только R-логические изменения; показано только клиническое и диагностическое наблюдение; вмешательство не показано	Появление симптомов, ограничение работоспособности; показано медицинское вмешательство	Тяжелые симптомы, ограничение в самообслуживании; необходимы кислородные ингаляции	Жизнеугрожающая дыхательная недостаточность, гипоксия; показано срочное вмешательство (трахеотомия или интубация)
Сенсорная нейропатия	Бессимптомная; потеря глубоких сухожильных рефлексов или парестезии	Умеренные симптомы, нарушение работоспособности	Выраженные симптомы, нарушение самообслуживания	Жизнеугрожающее состояние, показано неотложное лечение
Синдром выброса цитокинов	Умеренные симптомы гриппоподобного синдрома (лихорадка, гипотония), не требующие лечения	Требует лечения, быстро отвечает на инфузионную терапию или однократное введение низкой дозы вазопрессоров	Снижение АД более чем на 20% от исходного уровня в течение более чем 24 часов, несмотря на инфузионную терапию, почечная недостаточность 3 ст. или печеночная недостаточность 3 ст. или дыхательная недостаточность 3 ст.	Жизнеугрожающее состояние, требующее постоянного применения вазопрессоров или ИВА

<b>Нежелательные явления</b>	<b>1 степень (легкие)</b>	<b>2 степень (среднетяжелые)</b>	<b>3 степень (тяжелые)</b>	<b>4 степень (жизнеугрожающие)</b>
Синдром Лайела, токсический эпидермальный некролиз	—	—	—	Шелушение кожных покровов, покрывающее более 30% площади поверхности тела с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура или отслоение кожи)
Синдром повышенной проницаемости капилляров	—	Есть симптомы, показано лечение	Выраженные симптомы, показано лечение	Жизнеугрожающее состояние, необходима неотложная терапия
Синдром Стивена-Джонса	—	—	Отслойка кожи менее чем на 10% площади поверхности тела с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых)	Отслойка кожи на 10–30% площади 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 менее 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 более 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 покрывают любой % площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью, сопровождаются распространенной суперинфекцией, при которой показаны в/в антибиотики; жизнеугрожающее состояние

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Хроническая болезнь почек	Расчетная СКФ 289–60 мл/мин./1,73 м <sup>2</sup> или присутствие протеинурии 2+; в моче отношение белка к креатинину >0,5 СКФ 59–30 мл/мин./1,73 м <sup>2</sup>	СКФ 29–15 мл/мин./1,73 м <sup>2</sup>	СКФ <15 мл/мин./1,73 м <sup>2</sup> , показаны гемодиализ <sup>3</sup> или трансплантация почки	

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

<sup>2</sup> СКФ рекомендуется рассчитывать по формуле СКД-EPI:

СКФ =  $a \times [\text{креатинин крови (мг/дл)} / b] \times c \times (0.993)^{\text{возраст}}$ , где

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

<sup>3</sup> Показания к диализу – см. соответствующие рекомендации (например, ассоциации нефрологов)

## 2. ДИАГНОСТИКА

Определение риска иНЯ должно быть проведено до начала иммунотерапии. Во время терапии оценка клинических данных с целью выявления иНЯ должна проводиться при каждом визите пациента, лабораторных данных – каждые 2–4 нед. в зависимости от риска развития того или иного иНЯ.

### 2.1. Обследование до начала иммунотерапии

Обследование до начала лечения проводится для оценки функции основных органов, которые могут пострадать при развитии иНЯ, а также для выявления имеющихся аутоиммунных процессов. В план обследования входят:

- **сбор жалоб и анамнеза** должен быть направлен на выявление иммуноопосредованных заболеваний (иммунодефициты, ревматические аутоиммунные заболевания, аллергические реакции), патологии эндокринной системы (прежде всего, тиреоидной патологии и сахарного диабета), сопутствующей патологии ЖКТ (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и др.), перенесенных инфекционных заболеваний (дизентерия, холера), травм и оперативных вмешательств на органах ЖКТ, патологии печени (вирусные гепатиты, цирроз печени, болезнь Жильбера). До начала иммунотерапии необходимо выяснить историю кожных заболеваний (псориаз, экзема, атопический дерматит, себорейный дерматит, аллергические реакции по типу крапивницы, наличие синдромов Стивена-Джонсона и токсического эпидермального некролиза в анамнезе), наличие в анамнезе распространенных грибковых и парази-



тарных заболеваний кожи и слизистых оболочек. При распространенных грибковых и паразитарных кожных патологиях специфическая терапия должна быть проведена до начала иммунотерапии. Необходимо также обратить внимание на наличие патологии со стороны органов дыхания (травмы органов грудной клетки, оперативные вмешательства, перенесенные пневмонии, плевриты, идиопатический фиброз легких, туберкулез легких, терапия блеомицином или блеомицетином в анамнезе). **Следует с особой тщательностью расспросить пациента о любой сопутствующей терапии (ГКС, иммунодепрессанты), получаемой им до и в процессе иммунотерапии, а также о любых ИНЯ, отмечавшихся ранее;**

- **физикальное обследование;**
- **клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой;**
- **биохимический анализ крови: общий белок, альбумин, ЩФ, амилаза, АСТ, АЛТ, билирубин общий, электролиты (калий, натрий, кальций), креатинин, глюкоза, липаза, мочевины, мочевиновая кислота, С-реактивный белок**
- **эндокринологическое обследование: свободные Т3 и Т4, ТТГ, антитиреоидные антитела, кортизол; при выявлении отклонений в результатах эндокринологического обследования или симптомов, которые могут свидетельствовать о нарушениях в эндокринной системе, обязательна консультация эндокринолога;**
- **УЗИ щитовидной железы;**
- **общий анализ мочи;**
- **оценка состояния органов грудной клетки;**
- **ЭКГ;**
- **ФВлж;**
- **ФВД;**
- **SpO<sub>2</sub>.**

По показаниям проводятся дополнительные обследования:

- **для женщин детородного возраста – тест на беременность;** уровень ФСГ и ЛГ (при сохраненном менструальном цикле отмечать его день при взятии крови);
- для мужчин – уровень тестостерона;
- **билирубин прямой в сыворотке крови;**
- **при меланоме обязательным является определение уровня ЛДГ;**
- консультация гастроэнтеролога и ЭГДС при наличии хронических патологических процессов в ЖКТ с минимальной активностью или неактивных;
- при длительно существующих или впервые выявленных заболеваниях кожи необходима консультация дерматолога для определения этиологии и активности заболевания, выполнение соскобов и посевов с кожи, дерматоскопического исследования.

## 2.2. Обследование в процессе иммунотерапии

Частота обследования пациентов зависит от характера иммунотерапии и риска возникновения того или иного нежелательного явления в процессе лечения. При проведении дискретного лечения (введение препаратов 1 раз в несколько недель либо циклами терапии) обследование рекомендуется перед каждым введением/циклом лечения. При непрерывном лечении мониторинг должен соответствовать риску возникновения иНЯ. Примерная схема наблюдения за пациентами представлена в табл. 3. При выявлении иНЯ наблюдение за больными должно быть интенсифицировано в соответствии с клинической ситуацией.

**Таблица 3. Рекомендуемый алгоритм наблюдения в процессе иммунотерапии для диагностики иммуноопосредованного нежелательного явления**

Обследование	Анти-CTLA-4, анти-PD, анти-PD-L1	Цитокины, низкие дозы	ИФН, высокие дозы	ИЛ-2, высокие дозы	Блинатумомаб
<b>Осмотр</b>	Перед каждым введением	1 раз в мес.	2–3 раза в день	2–3 раза в день	2–3 раза в день <sup>2</sup>
<b>АД, ЧСС, ЧД, водный баланс</b>	Перед каждым введением	1 раз в мес.	5–6 раз в день	2–3 раза в день	2–3 раза в день <sup>2</sup>
SpO <sub>2</sub>	Перед каждым введением	Не показана	По показаниям	По показаниям	1 раз в день <sup>2</sup>
<b>КЩС, электролиты (калий, натрий, кальций)</b>	Перед каждым введением	По показаниям	По показаниям	2 раза в день	2 раза в день <sup>2</sup>
<b>Биохимический анализ крови<sup>1</sup></b>	Перед каждым введением	1 раз в мес.	1 раз в нед.	1 раз в нед.	1 раз в нед.
<b>Свободные Т3 и Т4, ТТГ, антитиреоидные антитела</b>	1 раз в мес.	По показаниям	1 раз в 3 мес.	По показаниям	По показаниям
<b>Общий анализ мочи</b>	Перед каждым введением	1 раз в мес.	1 раз в нед.	1 раз в нед.	1 раз в нед. <sup>2</sup>
<b>ЭКГ</b>	По показаниям	По показаниям	1 раз в нед.	2 раза в нед.	1 раз в нед. <sup>2</sup>
ФВлж	По показаниям	Не показана	По показаниям	1 раз в мес.	По показаниям
КТ грудной клетки	1 раз в 3 мес.	Не показана	Не показана	Не показана	Не показана

<sup>1</sup> **Общий белок**, альбумин, **ЩФ**, амилаза, **АСТ**, **АЛТ**, билирубин общий, креатинин, глюкоза, липаза, **мочевина**, мочевая кислота, **С-реактивный белок**.

<sup>2</sup> 1–9-й дни 1-го цикла и 1–2-й дни 2-го цикла, далее – по показаниям; при подозрении на иНЯ – возврат к первоначальной схеме.

### 2.3. Обследования при подозрении на развитие иммуноопосредованного нежелательного явления

При подозрении на наличие иНЯ необходимо исключить возможные альтернативные причины развития подобного состояния. Для подтверждения некоторых иНЯ необходимо проведение ряда дополнительных исследований, направленных на уточнение степени иНЯ и его дифференциальную диагностику.

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

- консультация гастроэнтеролога
- посев кала на патогенную кишечную группу
- определение токсинов Clostridium Difficile (A и B) в кале
- копрограмма
- фекальный кальпротектин
- **колоноскопия.**

#### 2.3.2. Дополнительные обследования при подозрении на гипопизит или надпочечниковую недостаточность

- МРТ головного мозга
- **определение уровня ФСГ, ЛГ, тестостерона (у мужчин), ТТГ, кортизола и АКТГ в крови**
- **определение уровня калия, натрия, кальция в крови**
- общий анализ мочи
- **консультация эндокринолога.**

#### 2.3.3. Дополнительные обследования при подозрении на аутоиммунный тиреоидит, гипер- или гипотиреоз

- **определение свободных Т3 и Т4, ТТГ, антитиреоидных антител**
- **консультация эндокринолога.**

#### 2.3.4. Дополнительные обследования при подозрении на пульмонит

- **R-графия** или КТ грудной клетки
- **ФВД**
- **SpO<sub>2</sub>.**

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

- определение С-реактивного белка
- SpO<sub>2</sub>
- контроль АД, ЧСС, температуры тела каждые 15–30 мин.
- контроль водного баланса каждый час
- контроль электролитов 2–3 раза в день
- определение ИЛ-6, ТНФ, ИФН-γ в крови.

### 2.3.6. Дополнительные обследования при наличии кожной токсичности

- оценка состояния слизистых оболочек
- оценка функции печени и почек (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, мочевины в крови)
- определение уровня иммуноглобулина Е, триптазы.

### 2.3.7. Дополнительные обследования при нарушениях функции печени

- определение HBsAg, HCV
- определение CMV
- оценка прямого и непрямого билирубина в крови
- оценка наличия опухолевых очагов в печени, признаков портальной гипертензии, тромбоза вен печени (КТ с контрастированием, МРТ с контрастированием, УЗИ печени).

### 2.3.8. Дополнительные обследования при подозрении на аутоиммунный панкреатит

- определение амилазы, липазы, УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства.

## 2.4. Обследование при развившемся иммуноопосредованном нежелательном явлении

Частота обследования и интенсивность наблюдения определяется видом и степенью тяжести иНЯ, а также эффективностью терапии (табл. 4).

**Таблица 4. Рекомендуемый алгоритм обследования при развившемся иммуноопосредованном нежелательном явлении**

<b>Иммуноопосредованное нежелательное явление</b>	<b>Обследование</b>	<b>Частота</b>
Гепатотоксичность 3–4 ст.	<b>Оценка функции печени (АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин)</b>	Ежедневно, при регрессии симптома – 1 раз в нед. до достижения $\leq$ 1 ст.
Пневмонит 1 ст.	<b>Оценка симптомов</b>	Каждые 2–3 дня
	<b>КТ грудной клетки</b>	Каждые 2–3 нед. или перед каждым циклом терапии
Пневмонит 2 ст.	<b>Оценка симптомов</b>	Каждый день
Эндокринопатии	Характер и частоту обследований определяет эндокринолог в зависимости от вида и тяжести нарушений и требований к контролю над заместительной гормональной терапией	
Нарушение функции щитовидной железы 1–2 ст.	<b>Свободные Т3 и Т4, ТТГ</b>	1 раз в нед.
	<b>Антитиреоидные антитела</b>	Однократно с повторным исследованием через 1 мес.
Нарушение функции щитовидной железы 3–4 ст.	<b>Свободные Т3 и Т4, ТТГ</b>	2 раза в нед.
Надпочечниковая недостаточность	<b>АКТГ, кортизол</b>	1 раз в 3 дня
	<b>Калий и натрий</b>	Ежедневно
Гипергликемия 2 ст.	<b>Глюкоза</b>	Ежедневно
Синдром выброса цитокинов 1 ст.	АД, ЧСС, температура, SpO <sub>2</sub>	Каждые 2–3 часа
Синдром выброса цитокинов 2 ст.	АД, ЧСС, температура, SpO <sub>2</sub>	Каждые 60 мин. или постоянный мониторинг
	Креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, калий, натрий	1 раз в день
Синдром выброса цитокинов 3–4 ст.	АД, ЧСС, температура, SpO <sub>2</sub>	Постоянный мониторинг (АД каждые – 15–30 мин. или инвазивное измерение)
	Креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, калий, натрий, газы крови	2 раза в день

## 2.5. Длительность наблюдения после иммунотерапии

После окончания иммунотерапии мониторинг за пациентом с целью оценки возможных иНЯ должен проводиться в течение не менее 3 мес. с использованием графика, аналогичного графику во время терапии.

### 3. ЛЕЧЕНИЕ

#### 3.1. Принципы терапии

При лечении всех иНЯ рекомендуется использовать ступенчатый подход. Начальная ступень выбирается исходя из тяжести развившегося иНЯ; при неэффективности терапии осуществляется переход на более высокие ступени, переход/возврат к более низкой ступени не предусмотрен; отмена лечения должна производиться постепенно и медленно и только после достижения значительного уменьшения (или исчезновения) степени выраженности симптомов иНЯ. Алгоритм лечения иНЯ представлен в табл. 5.

**Таблица 5. Рекомендуемый алгоритм лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений**

Параметры	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Выбор ступени	1–2 ст. токсичности <sup>1</sup>	2–3 ст. токсичности	4 ст. токсичности, неэффективность предшествующей терапии	Неэффективность предшествующей терапии
Действие в отношении иммунотерапевтического средства	Продолжение лечения	Перерыв в лечении <sup>2</sup>	Отмена терапии <sup>3</sup>	Отмена терапии <sup>3</sup>
Симптоматическая терапия	Применяется	Интенсивная	Интенсивная	Максимально возможная
Иммуносупрессивные средства	нет	ГКС (преднизолон 1 мг/кг/сут. внутрь или в/в)	ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут. в/в)	ГКС (преднизолон 4 мг/кг/сут. в/в) и/или ингибиторы цитокинов (ИЛ-6, TNF, например – инфликсимаб), цитостатики (циклофосфамид, микрофенолата мофетил)

<sup>1</sup> Клинически не значимые иНЯ 2 ст.;

<sup>2</sup> При лечении ИФН возможно продолжение терапии без редукции доз, при повторных клинически значимых иНЯ 2 ст. – редукция доз препаратов (см. примечание 2);

<sup>3</sup> При лечении ИФН после перерыва возможно продолжение терапии с редукцией дозы препарата на 33 или 66%, при необходимости дальнейшей редукции – отмена лечения.

Для лечения иНЯ могут использоваться любые ГКС в эквивалентных дозах, однако, в медицинской литературе доза ГКС обычно рассчитывается по преднизолону. Коэффициенты пересчета доз ГКС представлены в табл. 6.

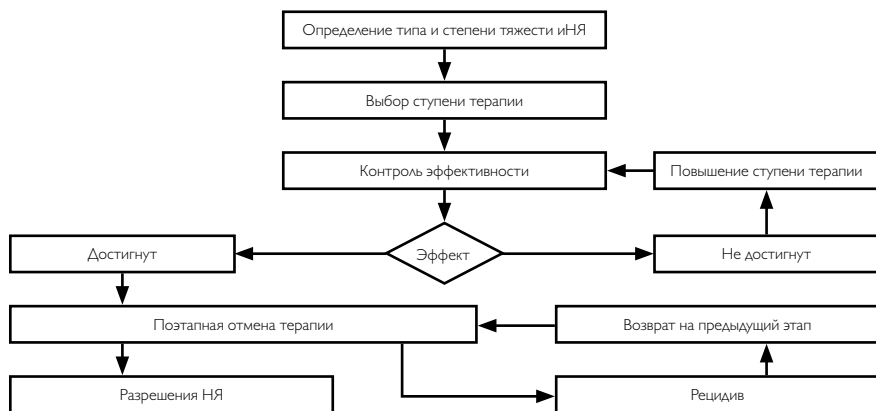
**Таблица 6. Коэффициенты пересчета доз наиболее часто используемых глюкокортикостероидов**

Представители глюкокортикостероидов в эквивалентных дозах	Коэффициенты пересчета доз глюкокортикостероидов <sup>1</sup>			
	Преднизолон	Метилпреднизолон	Дексаметазон	Гидрокортизон
Преднизолон 5 мг	1	1,25	6,6	0,25
Метилпреднизолон 4 мг	0,8	1	5,3	5
Дексаметазон 0,75 мг	0,15	0,1875	1	0,0375
Гидрокортизон 20 мг	4	0,2	26,7	1

<sup>1</sup> Для вычисления эквивалентной дозы ГКС необходимо умножить количество мг пересчитываемого препарата на коэффициент, находящийся на пересечении столбца, соответствующего пересчитываемому препарату, и строки, соответствующей искомому препарату. Например, для того, чтобы рассчитать дозу дексаметазона, эквивалентную 60 мг преднизолона, нужно умножить 60 мг (преднизолона) на коэффициент 0,15; эквивалентная доза дексаметазона составит  $60 \text{ мг} \times 0,15 = 9 \text{ мг}$

При развитии иНЯ дозы иммунотерапевтических средств, за исключением ИФН и блинатумаба, не редуцируются: терапия либо продолжается в прежних дозах, либо полностью отменяется (в случае выраженного иНЯ или недостаточного контроля над иНЯ). При перерыве в лечении из-за иНЯ возобновление терапии возможно только после купирования всех симптомов до  $\leq 1$  ст.

При применении ГКС необходимо назначение 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). При длительном (более 1 мес.) применении ГКС или других иммуносупрессивных препаратов показана профилактика инфекций антибиотиками широкого спектра действия и антимикотиками. Длительная терапия ГКС, проводимая для купирования иНЯ, сама по себе может приводить к нежелательным ятрогенным эффектам (в частности, стероидному диабету) и требует коррекции дозы ГКС и наблюдения эндокринолога в течение всего времени и после окончания лечения. 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. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при иНЯ представлен на рис. 1



**Рисунок 1. Алгоритм лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений.**

## 3.2. Лечение отдельных видов иммуноопосредованных нежелательных явлений

### 3.2.1. Поражение кожи

**Мази с ГКС** (например, *гидрокортизоновая мазь*) в качестве симптоматической терапии используются только в отсутствие системного применения ГКС. При зуде дополнительно рекомендуется использовать **антигистаминные препараты** в максимальных суточных дозах. В качестве дополнительной меры могут быть использованы топические ГКС III и IV класса: 1) очень сильные: клобетазола пропионат, хальцинонид; 2) сильные: *бетаметазон*, будесонид, мометазона фураат, гидрокортизона 17-бутират, *дексаметазон*, триамцинолона ацетонид, *метилпреднизолона ацепонат*, флуметазона пивалат, флуоцинолона ацетонид, флутиказона пропионат. Применение топических антигистаминных препаратов неэффективно. При выраженном зуде может использоваться также охлажденный гель с полидоканолом.

В качестве иммуносупрессивной терапии последовательно используются **системные ГКС в дозе 1 мг/кг, а при неэффективности – 2 мг/кг** (по преднизолону). При отсутствии эффекта в течение 48 часов терапию усиливают. При неэффективности преднизолона 2 мг/кг возможно добавление к терапии *инфликсимаба* 5 мг/кг 1 раз в 2 нед. (повторное введение – только при наличии клинического эффекта и сохраняющихся признаках сыпи  $\geq 3$  ст.) или **циклофосфамида в дозе 100 мг/сут. внутрь** или *миклофенолата мофетила* 1000 мг 2 раза в день. Препаратом выбора считается *инфликсимаб*, действующий в качестве антагониста TNF- $\alpha$  и представляющий собой наиболее патогенетически обоснованную терапию. Указанные препараты принимаются до купирования нежелательного явления до уровня 2 ст. и далее отменяются полностью. Прием ГКС 2 мг/кг в это время продолжается с последующим медленным титрованием дозы вниз. Длительность снижения дозы ГКС должна быть не менее 1 мес. Рекомендуемая скорость снижения при отсутствии возврата симптомов иНЯ – 2,5 мг 1 раз в 2 дня (по преднизолону). Во время лечения возможно применение дополнительно антибактериальной терапии как для лечения вторичной инфекции, обусловленной самим иНЯ, так и для лечения осложненной иммуносупрессивной терапии.

При сохранении симптомов иНЯ со стороны кожи  $\geq 2$  ст. в течение  $>12$  нед. иммунотерапевтический препарат, вызвавший данное иНЯ, должен быть отменен полностью. При уменьшении токсичности до  $\leq 1$  ст. в сроки до 12 нед. возможно продолжение терапии в прежних дозах (для низких доз цитокинов – в сниженных на 1 уровень дозах) даже при токсичности 4 ст. Алгоритм лечения иНЯ со стороны кожи представлен в табл. 7.



**Таблица 7. Рекомендуемый алгоритм терапии иммуноопосредованных нежелательных явлений со стороны кожи**

Параметры	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Показания к применению ступени	1 ст., 2 ст. с улучшением в течение 7 дней	2 ст. без улучшения в течение 7 дней	3–4 ст.	3–4 ст. без улучшения в течение 48 часов
Действия в отношении иммунотерпевтического средства	<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>1,2</sup>
Симптоматическая терапия <sup>3</sup>	<b>Топические ГКС:</b> при зуде – антигистаминные препараты внутрь	<b>При зуде – антигистаминные препараты внутрь</b> или топические ГКС III–IV класса	<b>При зуде – антигистаминные препараты внутрь</b> или полидоканол	<b>При зуде – антигистаминные препараты</b> или полидоканол; <b>антибиотики широкого спектра действия, инфузионная терапия</b> при необходимости
Иммуносупрессивные средства	Нет	<b>ГКС (преднизолон 1 мг/кг/сут.)</b>	<b>ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут.)</b>	<b>ГКС (преднизолон 2 мг/кг)</b> и/или инфликсимаб 5 мг/кг, либо <b>циклофосфамид 100 мг/сут. внутрь</b> либо микофенолата мофетил 1000 мг 2 раза в день внутрь

<sup>1</sup> Полная отмена терапии при отсутствии улучшения по прошествии более 12 нед.;

<sup>2</sup> При перерыве в лечении ИФН возможно продолжение терапии с редукцией дозы препарата на 33 или 66% (при первом и втором эпизодах соответственно), при необходимости дальнейшей редукции – отмена лечения;

<sup>3</sup> Перечень препаратов приведен в разделе 3.2.1.

### 3.2.2. Поражение печени

До начала лечения предполагаемого иНЯ должна быть полностью исключена связь наблюдающихся признаков поражения печени с инфекционным процессом, ее токсическим поражением или нарушением работы печени вследствие значительного метастатического процесса.

При лечении иНЯ со стороны печени используются **диета** (стол № 5 по Певзнеру, см. приложение 1, раздел 4.1), **оральная гидратация (обильное питье) не менее 2 л/сут.**, **инфузионная терапия** (в дополнение к оральной гидратации). 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 капсулы 3 раза в день.

В качестве иммуносупрессивной терапии последовательно используются системные ГКС в дозе 1 мг/кг/сут., а при неэффективности – 2 мг/кг/сут. (по преднизолону). При отсутствии эффекта в течение 72 часов терапию усиливают. Вариантами усиления могут быть повышение дозы ГКС до 4 мг/кг/сут. или добавление к терапии ГКС (2 мг/кг/сут.) микофенолата мофетила 1000 мг 2 раза в день. При

неэффективности (отсутствие снижения АЛТ, АСТ или билирубина) этого подхода в течение 5–7 дней необходима смена микофенолата мофетила на такролимус 0,1–0,15 мг/кг/сут. При дальнейшей неэффективности терапии возможно однократное введение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг. Введения инфликсимаба необходимо, по возможности, избегать из-за риска дальнейшего повреждения печени, вызванного данным препаратом. Указанные препараты принимаются до купирования иНЯ до уровня 2 ст. и далее отменяются полностью. Прием ГКС в дозе 2 мг/кг в это время продолжается с последующим медленным титрованием дозы вниз. Длительность периода снижения дозы ГКС должна быть не менее 1 мес. Рекомендуемая скорость снижения при отсутствии возврата симптомов иНЯ – 2,5 мг 1 раз в 2 дня (по преднизолону). Во время лечения возможно применение дополнительно антибактериальной терапии как для лечения вторичной инфекции, обусловленной самим иНЯ, так и для лечения осложнений иммуносупрессивной терапии. В случае развития гепатотоксичности 4 ст. любой иммунотерапевтический препарат, вызвавший данное иНЯ, должен быть полностью отменен. При гепатотоксичности 3 ст. тактика аналогична, за исключением низких и средних доз цитокинов, для которых возможна редукция дозы препарата. Алгоритм лечения иНЯ с поражением печени представлен в табл. 8.

**Таблица 8. Рекомендуемый алгоритм терапии иммуноопосредованных нежелательных явлений со стороны печени**

Параметры	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени лечения	1 ст.	2 ст.	3 и 4 ст.	Неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 72 ч.
Действия в отношении иммунотерапевтического средства	Продолжение терапии	Приостановить лечение <sup>1</sup>	Постоянная отмена терапии <sup>2</sup> , 3 Постоянная отмена	
Симптоматическая терапия	Диета <sup>4</sup> , оральная гидратация >2 л/сут., гепатотропные препараты <sup>4</sup>	Диета <sup>4</sup> , оральная гидратация >2 л/сут., инфузионная терапия >1 л/сут., гепатотропные препараты <sup>5</sup>	Диета <sup>4</sup> , оральная гидратация >2 л/сут., инфузионная терапия >1 л/сут., гепатотропные препараты <sup>5</sup>	Диета <sup>4</sup> , оральная гидратация >2 л/сут., инфузионная терапия >1 л/сут., гепатотропные препараты <sup>5</sup> , антибиотики широкого спектра
Имуносупрессивные средства	Не показаны	ГКС (преднизолон 1 мг/кг/сут. внутрь)	ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут.)	ГКС (преднизолон 4 мг/кг/сут.), рассмотреть вопрос о добавлении других иммуносупрессивных средств ( <b>микофенолата мофетил</b> 1000 мг 2 раза в день, при неэффективности в течение 5–7 дней – смена на <b>такролимус</b> 0,1–0,15 мг/кг/сут.)

<sup>1</sup> При самостоятельном в течение 5–7 дней снижении степени токсичности до ≤1 ст. или исходного уровня 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> При перерыве в лечении ИФН возможно продолжение терапии с редукцией дозы препарата на 33 или 66% (при первом и втором эпизодах соответственно); при необходимости дальнейшей редукции – отмена лечения;

<sup>4</sup> Используется стол №5 по Певзнеру (см. раздел 4.1);

<sup>5</sup> Возможно использование любых препаратов, направленных на улучшение функции печени.

### 3.2.3. Поражение желудочно-кишечного тракта (мукозиты, колит, диарея)

До начала терапии по поводу предполагаемого иНЯ со стороны ЖКТ должна быть полностью исключена невоспалительная и инфекционная природа наблюдаемых симптомов. При лечении иНЯ со стороны ЖКТ в качестве симптоматической терапии используются **диета** (см. приложение 1, раздел 4.2), **оральная гидратация (обильное питье) не менее 2 л/сут., инфузионная терапия** (в дополнение к оральной гидратации) для возмещения потерь жидкости и электролитов при диарее. В ходе всего лечения могут использоваться сорбенты (например, энтеродез, энтерос-гель, смекта и др.), *лоперамид*. При выраженной патологии со стороны ЖКТ, начиная с иНЯ 3 ст., рекомендуется добавление антимикробных препаратов (например, **сульфасалазин** или месалазин (в гранулах) внутрь 500–1000 мг 4 раза в сут.) и антибиотиков (**ципрофлоксацин** 500 мг 2 раза в сут. внутрь или *ванкомицин* 500 мг 4 раза в сут. внутрь или в/в) для профилактики и борьбы с оппортунистическими инфекциями. Антимикробные препараты при этом несколько подавляют выработку ТНФ, что делает их важной частью патогенетической терапии иНЯ.

В качестве иммуносупрессивной терапии последовательно используются **системные ГКС** в дозе 1 мг/кг/сут. внутрь, а при неэффективности в течение 72 часов – 2 мг/кг (по преднизолону) парентерально. При отсутствии эффекта в течение 3–5 дней показано добавление к терапии **инфликсимаба** 5 мг/кг 1 раз в 2 нед. (повторное введение только при наличии клинического эффекта и рецидиве иНЯ со стороны ЖКТ). При перфорации кишечника или сепсисе прием инфликсимаба противопоказан. Прием ГКС 2 мг/кг/сут. в это время продолжается с последующим медленным снижением дозы в течение не менее 1 мес. Рекомендуемая скорость снижения при отсутствии возврата симптомов иНЯ – 2,5 мг 1 раз в 2 дня (по преднизолону).

При развитии иНЯ со стороны ЖКТ 3–4 ст. любой иммунотерапевтический препарат, вызвавший данное иНЯ, должен быть полностью отменен. Алгоритм лечения иНЯ с поражением ЖКТ представлен в табл. 9.

**Таблица 9. Рекомендуемый алгоритм терапии иммуноопосредованных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта**

Параметры	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени	1 ст.	2 ст.	2 ст. (персистирующие симптомы в течение >5 дней), 3 и 4 ст.	Неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 72 часов
Действия в отношении иммуноотерапевтического средства	Продолжение терапии	Приостановить лечение <sup>1,2</sup>	Постоянная отмена терапии <sup>2</sup>	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	Фаза 2 диеты <sup>3</sup> , оральная гидратация >2 л/сут., сорбенты, <b>лоперамид</b> до 12 мг/сут.	Фаза 1 диеты <sup>3</sup> , оральная гидратация >2 л/сут., инфузионная терапия >2 л/сут., сорбенты, <b>лоперамид</b> до 12 мг/сут.	Фаза 1 диеты <sup>3</sup> , оральная гидратация >2 л/сут., инфузионная терапия >2 л/сут., антимикробные препараты	Парентеральное питание, инфузионная терапия >3 л/сут., антибиотики
Иммуносупрессивные средства	Не показаны	ГКС (преднизолон 1 мг/кг/сут. внутрь)	ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут.)	ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут.) в сочетании с <b>инфликсимабом</b> 5 мг/кг однократно

<sup>1</sup> При уменьшении на фоне симптоматической терапии выраженности симптомов до 1 ст. возможно возобновление лечения иммуноонкологическим препаратом;

<sup>2</sup> При перерыве в лечении ИФН возможно продолжение терапии с редуцированной дозой препарата на 33 или 66% (при первом и втором эпизоде соответственно); при сохраняющихся повторных эпизодах иНЯ или при медленном ответе на проводимую терапию – постоянная отмена терапии;

<sup>3</sup> См. раздел 4.2.

### 3.2.4. Поражение легких (пульмонит)

Перед началом терапии должна быть полностью исключена инфекционная природа наблюдаемых симптомов. При лечении иНЯ с поражением легких в качестве симптоматической терапии используются антигистаминные препараты любого поколения, бронхолитики, антибиотики широкого спектра, кислородотерапия.

В качестве иммуносупрессивной терапии последовательно используются системные ГКС 2 мг/кг/сут. внутрь, а при неэффективности в течение 72 часов – 4 мг/кг/сут. (по преднизолону) парентерально. При отсутствии эффекта в течение 48 часов показано добавление к терапии инфликсимаба 5 мг/кг однократно. Прием ГКС в дозе 4 мг/кг/сут. в это время продолжается с последующим медленным титрованием дозы вниз. Длительность снижения дозы ГКС должна составлять не менее 2 мес. Рекомендуемая скорость снижения при отсутствии возврата симптомов иНЯ – 2,5 мг 1 раз в 2 дня (по преднизолону).

При развитии иНЯ со стороны легких 3–4 ст. любой иммуноотерапевтический препарат, вызвавший данное иНЯ, должен быть полностью отменен. При

кратковременном иНЯ 1–2 ст. (менее 3 дней) возможно возобновление терапии. Алгоритм лечения иНЯ с поражением легких представлен в табл. 10.

**Таблица 10. Рекомендуемый алгоритм терапии иммуноопосредованных нежелательных явлений с поражением легких**

Параметры	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Показания к применению степени	1 ст.	2 ст.	3–4 ст., 2 ст. (при неэффективной предшествующей терапии в течение 72 часов)	Неэффективность терапии предыдущей степени в течение 48 часов
Действия в отношении иммунотерапевтического средства	Приостановить лечение <sup>1</sup>	Приостановить лечение <sup>1</sup>	Постоянная отмена	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	<b>Антигистаминные препараты, бронхолитики</b>	<b>Антигистаминные препараты, бронхолитики, кислородотерапия, антибиотики внутрь</b>	<b>Антигистаминные препараты, бронхолитики, кислородотерапия, антибиотики широкого спектра и антимикотики, инфузионная терапия</b>	<b>Антигистаминные препараты, бронхолитики, кислородотерапия, антибиотики широкого спектра и антимикотики, инфузионная терапия</b>
Иммуносупрессивные средства	Не показана	ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут. внутрь)	ГКС (преднизолон 4 мг/кг/сут.)	ГКС (преднизолон 4 мг/кг/сут.) в сочетании с <b>инфликсимабом</b> 5 мг/кг однократно

<sup>1</sup> При уменьшении на фоне симптоматической терапии выраженности симптома до 1 ст. в течение 3 дней возможно возобновление лечения иммуноонкологическим препаратом; в противном случае – полная отмена терапии;

### 3.2.5. Поражение эндокринной системы

Перед началом использования данного алгоритма необходимо полностью исключить другие причины выявленных состояний. При лечении иНЯ с вовлечением эндокринной системы используется соответствующая гормонозаместительная терапия (при гипотиреозе – **левотироксин**, при гипертиреозе – **тиамазол**, пропилтиоурацил, при сахарном диабете – **инсулин** или **пероральные сахароснижающие препараты**). Дозы определяются эндокринологом на основе рекомендаций по лечению соответствующего состояния. В случае гипергликемии назначается диета №9 по Певзнеру.

В качестве иммуносупрессивной терапии последовательно используются **системные ГКС** в дозе 1 мг/кг/сут. внутрь, а при неэффективности в течение 72 часов – 2 мг/кг/сут. (по преднизолону) парентерально. Длительность снижения дозы

ГКС должна быть не менее 1 мес. Рекомендуемая скорость снижения при отсутствии возврата симптомов иНЯ – 2,5 мг 1 раз в 2 дня (по преднизолону).

При подозрении на острую недостаточность коры надпочечников (тяжелая дегидратация, гипотензия, шок) необходимо приостановить лечение, исключить сепсис (прокальцитониновый тест, С-реактивный белок, определение уровня лактата крови, клинический анализ крови, посевы крови, мочи), получить консультацию эндокринолога, оценить уровень необходимых гормонов (см. раздел 2), калия, натрия и глюкозы. Следует начать симптоматическую инфузионную терапию. При подтверждении диагноза острой надпочечниковой недостаточности то лечение иммунотерапевтическим препаратом полностью прекращается, проводится терапия ГКС с минералокортикоидной активностью (например, **гидрокортизоном**) в/в в высокой дозе (в зависимости от ситуации – 200–400 мг/сут.). При купировании симптомов острой надпочечниковой недостаточности далее (под контролем уровня АКТГ, кортизола, натрия и калия) проводится терапия по аналогии с соответствующей симптоматической эндокринопатией с постепенным переходом на прием ГКС внутрь и добавлением при необходимости минералокортикоидов (кортинеф). В табл. II представлен алгоритм лечения иНЯ с поражением эндокринной системы, который в конкретной клинической ситуации должен быть скорректирован с учетом варианта эндокринопатии.

**Таблица II. Алгоритм терапии иммуноопосредованного нежелательного явления с поражением эндокринной системы (за исключением острой надпочечниковой недостаточности)**

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Показания к применению степени	1 ст.	2 ст.	3 ст., 2 ст. (при неэффективной предшествующей терапии)	Не применимо
Действия в отношении иммунотерапевтического средства	Продолжение терапии	Приостановить лечение <sup>1,2</sup>	Приостановить лечение <sup>1,2</sup>	Постоянная отмена терапии
Симптоматическая терапия	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 (корректирующая) терапия <sup>4</sup>	Диета <sup>3</sup> заместительная гормональная терапия <sup>4</sup>
Иммуносупрессивные средства	Не показаны	ГКС (преднизолон 1 мг/кг/сут. внутрь)	ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут.)	ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут.)

<sup>1</sup> При гипо- или гипертиреозе, сахарном диабете терапия может быть продолжена;

<sup>2</sup> Терапия должна быть приостановлена до купирования выраженности симптомов иНЯ до I ст.;

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

<sup>4</sup> При гипотиреозе – **левотироксин**, при гипертиреозе – **тиамазол**, пропилтиоурацил; дозы определяются эндокринологом на основе рекомендаций по лечению соответствующего состояния.

### 3.2.6. Синдрома выброса цитокинов

Перед использованием данного алгоритма необходимо полностью исключить наличие сепсиса (прокальцитониновый тест, С-реактивный белок, определение уровня лактата крови, клинический анализ крови, посевы крови, мочи). При лечении синдрома выброса цитокинов основу симптоматической терапии составляют НПВС, инфузионная терапия (для поддержания объема циркулирующей крови) и вазопресоры. К симптоматической терапии могут быть добавлены также любые средства, направленные на восстановление вторично нарушенных функций внутренних органов.

В качестве иммуносупрессивной терапии используются **системные ГКС** 2 мг/кг/сут. (по преднизолону) в/в и *тоцилизумаб* 8 мг/кг. Прием ГКС при данном иНЯ краткий и заканчивается сразу после купирования иНЯ (возможна постепенная, но относительно быстрая отмена). Иммуносупрессивная терапия используется только при неэффективности симптоматической терапии или выраженной степени иНЯ. Критериями неэффективности симптоматической терапии являются нестабильность жизненно важных функций, требующая усиления терапии или не поддающаяся быстрому контролю при инициации соответствующей степени лечения. При нежелательном явлении 2 ст. выраженности ввиду умеренности симптомов можно ожидать эффекта проводимой терапии в течение 24 часов. При любом ухудшении состояния или при невозможности полностью контролировать синдром в течение 24 часов необходимо переходить к следующей ступени. При симптомах 3 ст. выраженности в случае быстрого ответа на ГКС можно отложить введение тоцилизумаба. При отсутствии быстрого ответа на терапию ГКС (в течение 2 часов) необходимо интенсифицировать лечение и добавить к терапии *тоцилизумаб* 8 мг/кг в/в 1 час.

При развитии синдрома выброса цитокинов 3 ст. (или 2 ст. у больных со значительной сопутствующей патологией) введение вызвавшего синдром иммуноотрапевтического средства должно быть прервано. После купирования нежелательного явления терапия может быть возобновлена в прежних (высокие дозы цитокинов, анти-CTLA-4, анти-PD, анти-PD-L1) или редуцированных (низкие и средние дозы цитокинов, для блинатумомаба – 9 мкг/сут.) дозах. При развитии иНЯ 4 ст. препарат, вызвавший его, должен быть полностью отменен. Алгоритм лечения синдрома выброса цитокинов представлен в табл. 12.

**Таблица 12. Рекомендуемый алгоритм терапии синдрома выброса цитокинов**

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени	1 ст.	2 ст.	2 ст. (при неэффективности предшествующей терапией в течение 24 часов или при выраженной сопутствующей патологии) и 3 ст.	2–3 ст. (при неэффективности терапии предыдущей ступени в течение 2 часов) и 4 ст.
Действия в отношении иммуноотрапевтического средства	Продолжить терапию	Приостановить лечение <sup>1</sup>	Приостановить лечение <sup>1</sup>	Постоянная отмена

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Симптоматическая терапия	НПВС	<b>НПВС, инфузионная терапия, низкие дозы вазопрессоров, оксигенотерапия (до 40% кислорода), госпитализация</b>	<b>НПВС, инфузионная терапия, низкие дозы вазопрессоров, оксигенотерапия, лечение нарушений внутренних органов, интенсивная терапия</b>	<b>Инфузионная терапия, высокие дозы вазопрессоров, ИВЛ, интенсивная терапия</b>
Иммуносупрессивные средства	Не показаны	Не показаны	ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут.)	<b>ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут.) в сочетании с тоцилизумабом 8 мг/кг в/в</b>

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

### 3.2.7. Редкие иммуноопосредованные нежелательные явления

К редким иНЯ относятся синдром повышенной проницаемости капилляров, нефрит, панкреатит, поражение нервной системы, увеит.

При синдроме повышенной проницаемости капилляров необходима немедленная госпитализация, исключение сепсиса и начало терапии ГКС 2 мг/кг (по преднизолону) для предотвращения полиорганной недостаточности.

При панкреатите (подозрении на панкреатит) достаточно контролировать уровень липазы и амилазы. В большинстве случаев достаточно симптоматической терапии. При отсутствии эффекта необходимо проведение терапии ГКС 1 мг/кг/сут. (по преднизолону), при неэффективности в течение 2–3 дней – 2 мг/кг/сут.

При поражении нервной системы (как правило, иНЯ в этой системе характеризуются высокой клинической значимостью и длительностью течения) необходимо прервать иммунотерапию, начать лечение **ГКС 2 мг/кг/сут.** с последующей медленной отменой лечения. Возможно дополнительное использование инфузий иммуноглобулина 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.

При выявлении бессимптомного повышения креатинина (что может свидетельствовать о нефрите) необходимо исключить иные причины данного состояния. При подтверждении иНЯ показано назначение ГКС 2 мг/кг/сут. (по преднизолону). При неэффективности возможно повышение дозы ГКС до 4 мг/кг/сут.



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 (по преднизолону). Терапию иммунотерапевтическим средством можно продолжать при 1 ст. токсичности, необходимо приостановить до разрешения 2 ст. токсичности и отменить полностью при развитии 3–4 ст. токсичности или невозможности купировать токсичность 2 ст. в течение 12 нед.

## 4. ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

### Состав диет, использующихся при лечении иНЯ

#### 4.1. Диета при поражении печени

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

Таблица 13. Употребление продуктов при диете №5 по Певзнеру

Группа продуктов	Разрешенные продукты питания	Запрещенные продукты питания
Напитки	Слабый чёрный чай с лимоном, полусладкий или с заменителем сахара (ксилитом), молоком; отвар шиповника; соки разбавленные водой (при переносимости); протертые компоты из свежих и сухих фруктов; желе; муссы на заменителе сахара (ксилите) или полусладкие на сахаре; морс и кисель (не кислые); заваренная ромашка	Кофе, какао, шоколад, цикорий; газированные и холодные напитки; алкогольные напитки (включая слабоалкогольные); зеленый чай, листья стевии, трава спорыш, экстракт стевии; молочная сыворотка; каркаде; любые соки; кэроб
Супы	Суп – не на бульоне: супы вегетарианские – протертые с картофелем, кабачками, тыквой, морковью, манной, овсяной или гречневой крупой, рисом, вермишелью; разрешается добавить 5 г сливочного масла или 10 г сметаны; фруктовые супы; молочные супы с макаронными изделиями; борщ (без бульона), щи вегетарианские, свекольник, гороховый суп (жидкий, с минимальным добавлением гороха); суп перловый	Бульоны, сваренные на мясе, рыбе и грибах, а также бульоны на основе бобовых, шавеля или шпината; окрошка (любая)
Каши/Крупы	Каши протертые и полувязкие из гречневой, овсяной, манной крупы, а также риса, сваренные на воде или пополам с молоком; различные изделия из круп (суфле, запеканки, пудинги пополам с творогом, запеканки из вермишели, творога); плов с сухофруктами; мюсли (без запрещенных в диете добавок); овсяные хлопья (без добавок); кус-кус, булгур; пшенная каша; семена льна	Из круп исключаются бобовые (в качестве самостоятельного блюда); перловая, ячневая, кукурузная крупы ограничиваются; чечевица

Группа продуктов	Разрешенные продукты питания	Запрещенные продукты питания
Макароны	Нежирная паста с разрешенными продуктами	Жирные пасты; макароны с запрещенными в диете ингредиентами; паста с острым, сливочным или томатным соусами
Мясо/ рыба/ мясопро- дукты	Нежирная говядина, телятина, крольчатина, курятина, индейка (вся птица без кожи); мясо готовится в отварном или паровом виде, протертое или рубленое (котлеты, суфле, пюре, кнели, бефстроганов, мягкое мясо куском); голубцы, плов с отварным мясом (не кислый соус); молочные сосиски (очень ограниченно); нежирные сорта рыбы (судак, треска, хек, минтай, тунец) варить или запекать после варки, можно делать кнели или фрикадельки, суфле рыбное или целым куском филе; употребление ограничивается до трех раз в неделю; свежие устрицы; креветки, кальмары, мидии – ограниченно; лосось – ограниченно по содержанию жиров и в качестве закуски, а не основного блюда; пельмени с телятиной или курицей (тесто, нежирное мясо, вода соль) – очень ограниченно по содержанию жиров и обязательно – не жареные; конина (в вареном и запеченном виде); куриная грудка вареная или на пару	Почки, печень, язык, все колбасные изделия, копченые изделия, а также мясные консервы; ограничено употребление свиного жира, а кулинарные жиры, наряду с говяжьим и бараньим, полностью исключаются; рыбные консервы, соленая и копченая рыба, жирные сорта рыбы (семга, форель, сазан, угорь, осетрина, севрюга, белуга, сом и пр.); икра зернистая (красная, черная), суши; язык говяжий; крабовые палочки
Хлеб	Отрубной хлеб, ржаной хлеб, сухари; пшеничный хлеб из муки 1-го и 2-го сортов, подсушенный или вчерашней выпечки, сухари; несладкое сухое печенье, галетное печенье; выпечные несдобные изделия с вареным мясом и рыбой, творогом, яблоками; сухой бисквит; слайсы (сухарики) пшеничные; хлебцы (без консервантов); отруби	Все изделия из слоеного и сдобного теста; пончики жареные; свежий хлеб; блины; жареные пирожки; сухари из сдобного теста
Молочные/ кисломолочные продукты	Сметана (минимальной жирности) и сыр (неострый и в очень ограниченном количестве); кефир не более 2% жирности, йогурт и полужирный или нежирный творог, молоко – 200 грамм; творожные блюда, суфле и запеканки, вареники ленивые и ватрушки, простокваша, пудинги; сыр фета – ограниченно по содержанию жиров; йогурты (без консервантов)	Сыры соленых сортов; жирные молочные продукты; сливки, молоко 6%, ряженка, жирный творог; молочная сыворотка
Овощи	Крахмалистые овощи, отварные и запеченные в протертом виде (картофель, цветная капуста, морковь, кабачки, тыква, свекла, пекинская капуста); салаты (ромен, корн, айсберг и другие, нейтральные по вкусу салаты) в ограниченном количестве; болгарский перец (в ограниченном количестве); авокадо; морская капуста; огурцы; помидоры (в очень ограниченном количестве, при обострении – исключить); стручковая фасоль (сами стручки можно готовить на пару или запекать); сельдерей, брокколи (лучше после тепловой обработки)	Грибы, кукуруза, шавель, шпинат и ремень, редька, редис, репа, баклажаны, чеснок, лук, спаржа, перец сладкий в приготовленном виде; лук зеленый, маринованные овощи, консервированные продукты, включая консервированный горошек; травы и салаты горькие, кислые, пряные (петрушка, укроп, шпинат, цикорий, руккола, фриз и пр.) – только в качестве украшения или для аромата в минимальном количестве; томатная паста; белокочанная капуста в сыром виде (для приготовления блюда с термической обработкой в минимальном количестве разрешена).

## 4.2. Диета при поражении желудочно-кишечного тракта

При развитии иНЯ со стороны ЖКТ используется диета с пониженным содержанием жиров, клетчатки, лактозы. Поскольку диета обеднена витаминами и минеральными веществами, необходим прием поливитаминов с микроэлементами. Для удобства назначения варианты диеты разделены на 3 фазы – от наиболее строгой (фаза 1) до наиболее мягкой (фаза 3) (табл. 14).

**Таблица 14. Диета при патологии органов желудочно-кишечного тракта**

Группа продуктов	Разрешенные продукты питания	Запрещенные продукты питания
<b>Фаза 1</b>		
Хлеб, крупы, продукты, содержащие крахмал	Хлеб из пшеничной муки высшего сорта, сухие завтраки из высокоочищенной муки, рисовые чипсы, манная и овсяная каши (на воде, «размазня»), простые макароны, белый рис, соленые сухие печенье или пряники, крекеры из муки грубого помола	Крупы с высоким содержанием клетчатки, такие как отруби из темного хлеба, измельченная пшеница, овсянка, цельнозерновой хлеб, цельнозерновые макароны
Овощи		Все овощи
Фрукты	Яблочный сок, бананы; консервированные в соке или легком сиропе персики или груши	Все прочие фрукты
Молочные продукты	Безлактозное молоко, миндальное молоко, рисовое молоко, соевое молоко	Любые другие виды молока, сыров, молочных продуктов, йогуртов
Мясные продукты, бобовые, орехи		Все мясные продукты, бобы, горошек, орехи, зерна
Напитки и прочие жидкости	Вода, декофеинизированный чай, разведенный сок, бульон	Любой кофе, обычный чай (черный, зеленый, фруктовый), газированные напитки, неразведенный сок, любой сливовый сок
<b>Фаза 2</b>		
Хлеб, крупы, продукты, содержащие крахмал	Хлеб из пшеничной муки высшего сорта, сухие завтраки из высокоочищенной муки, рисовые чипсы, манная и овсяная каши (на воде, «размазня»), простые макароны, белый рис, соленые сухие печенье или пряники, крекеры из муки грубого помола	Крупы с высоким содержанием клетчатки, такие как отруби из темного хлеба, измельченная пшеница, овсянка, цельнозерновой хлеб, цельнозерновые макароны
Овощи	Вареная морковь и зеленые бобы, картофельное пюре на воде	Все прочие овощи, сырые овощи
Фрукты	Яблочный сок, бананы; консервированные в соке или легком сиропе персики или груши	Все прочие фрукты
Молочные продукты	Безлактозное молоко, миндальное молоко, рисовое молоко, соевое молоко	Любые другие виды молока, сыров, молочных продуктов, йогуртов

Группа продуктов	Разрешенные продукты питания	Запрещенные продукты питания
Мясные продукты, бобовые, орехи	Печеная или жареная курица или индейка (без кожи), нежирная (постная) ветчина, яйца, жареная или сваренная на медленном огне рыба, мягкое арахисовое масло, вареный тунец	Жареное мясо, домашняя птица, рыба; все бобы, все орехи и зерна, плотное арахисовое масло
Напитки и прочие жидкости	Вода, чай и кофе без кофеина, разведенный сок, бульон, восстановленные соки	Обычный чай и кофе, газированные напитки, неразведенный сок, любой сливовый сок
<b>Фаза 3</b>		
Хлеб, крупы, продукты, содержащие крахмал	Хлеб из пшеничной муки высшего сорта, сухие завтраки из высокоочищенной муки, рисовые чипсы, манная и овсяная каши (на воде, «размазня»), простые макароны, белый рис, соленые сухие печенье или пряники, крекеры из муки грубого помола, овсяная мука	Крупы с высоким содержанием клетчатки, такие как отруби из темного хлеба, измельченная пшеница, цельнозерновой хлеб, цельнозерновые макароны
Овощи	Вареная морковь, спаржа, очищенные кабачки, зеленые бобы, желудевая тыква, грибы, сельдерей, картофельное пюре на воде	Все прочие овощи, сырые овощи
Фрукты	Консервированные или термически обработанные фрукты	Свежие, неочищенные фрукты, сухофрукты
Молочные продукты	Безлактозное молоко, миндальное молоко, рисовое молоко, соевое молоко, сыр, йогурт	Любые другие виды молока
Мясные продукты, бобовые, орехи	Печеная или жареная курица или индейка (без кожи), нежирная (постная) ветчина, яйца, жареная или сваренная на медленном огне рыба, мягкое арахисовое масло, вареный тунец	Жареное мясо, домашняя птица, рыба; все бобы, все орехи и зерна, плотное арахисовое масло
Напитки и прочие жидкости	Вода, чай и кофе без кофеина, разведенный сок, бульон, восстановленные соки	Обычный чай и кофе, газированные напитки, неразведенный сок, любой сливовый сок

### 4.3. Диета при поражении эндокринной системы

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

Таблица 14. Диета № 9 по Певзнеру (при гипергликемии)

Группа продуктов	Разрешенные продукты питания	Запрещенные продукты питания
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; мед (с ограничениями); 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 и гречневой крупой, картофелем, овощами, фрикадельками	Бульоны жирные и наваристые, молочные супы с лапшой, рисом, манной крупой
Каши/крупы	Бобовые, каши из ячневой крупы, гречневой, овсяной, перловой, пшенной; крупяные изделия употребляют ограниченно, укладываясь в пределы нормы углеводов	Макаронные изделия, манная крупа, рис – эти продукты резко ограничивают или совсем исключают
Яйца	Всмятку, омлеты белковые, до 1,5 в день, желтки – с ограничением	Жареные
Мясо/рыба/мясопродукты	Постная телятина, говядина, мясная и обрезная баранина, свинина, мясо кролика, индейки, кур в отварном, а также жареном (после отваривания) и тушеном виде, как рубленые, так и цельным куском; отварной язык, диетическая колбаса; печень (ограниченно); рыба нежирных пород в запеченном, отварном, иногда жареном виде; рыбные консервы в томате или собственном соку	Утка, гусь, мясные консервы, жирные сорта мяса, копчености, большинство видов колбас и сосисок; рыба жирных пород (соленая, копченая), икра, рыбные консервы в масле и с добавлением масла
Хлеб	Белково-отрубной, пшеничный из муки второго сорта, ржаной, белково-пшеничный; хлебобулочных изделий в день – не более 300 г; за счет уменьшения дневной нормы хлеба разрешается включать в рацион несдобные мучные изделия	Изделия и выпечка из слоеного и сдобного теста
Молочные/кисло-молочные продукты	Кисломолочные напитки, нежирный и полужирный творог, блюда из него, молоко, несоленый, нежирный сыр; сметана – с ограничениями	Сливки, сладкие творожные сырки, сыры соленые
Овощи	Некоторые овощи, богатые углеводами (картофель, зеленый горошек, морковь, свекла) – с учетом общесуточной нормы углеводов; тыква, кабачки, капуста, салат, огурцы, баклажаны и томаты в сыром, тушеном, вареном, запеченном виде, изредка разрешается в жареном	Соленые и маринованные
Жиры	Масло топленое и сливочное несоленое, масло растительное – только в блюдах	Кулинарный и животный жир
Закуски	Икра овощная, кабачковая, винегреты, заливная рыба или мясо, салаты из свежих овощей, продуктов моря, несоленый сыр, вымоченная сельдь, нежирный студень (холодец) из говядины	Копчености, острые и чрезмерно соленые закуски
Пряности, соусы	Томатный, на овощном отваре, нежирные соусы на некрепких мясных, грибных и рыбных бульонах; хрен, горчица, перец – в ограниченных количествах	Соусы соленые, острые и жирные, типа майонез, соевый, табаско и подобные