

**Брошюра для врачей по коррекции
иммуноопосредованных нежелательных явлений
при применении иммунотерапии**

Содержание

Содержание.....	2
Список используемых сокращений.....	3
Введение.....	4
Обследование до начала иммунотерапии.....	6
Обследование в процессе иммунотерапии.....	8
Обследование пациентов с развившимися иоНЯ.....	8
Алгоритм действия при наиболее частых иоНЯ.....	9
Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны кожи.....	10
Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны печени.....	15
Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны ЖКТ (мукозиты, колит, диарея)	19
Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны легких (пневмонит).....	22
Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны эндокринной системы.....	26
Особенности купирования других иоНЯ.....	32
Нежелательные реакции со стороны почек (нефриты).....	34
Синдром выброса цитокинов.....	35
Общие принципы терапии.....	41
Сообщение о нежелательных реакциях.....	44
Список литературы.....	45

Список используемых сокращений

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
БАЛ	бронхоальвеолярный лаваж
ВГН	верхняя граница нормы
ГКС	глюкокортикостероиды
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИЛ	интерлейкин
ИНФ	интерферон
иоНЯ	иммуноопосредованное нежелательное явление
КТ	компьютерная томография
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
МРТ	магнитно-резонансная томография
НЯ	нежелательное явление
ППТ	площадь поверхности тела
СРБ	С-реактивный
ССД	синдром Стивенса-Джонсона
Т3	трийодтиронин
Т4	тироксин
ТТГ	тиреотропный гормон
ТЭН	токсический эпидермальный некролиз
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФВД	функция внешнего дыхания
ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФНО	фактор некроза опухоли
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	электрокардиограмма
СТСАЕ	общие терминологические критерии нежелательных явлений, Common Terminology Criteria for Adverse Even
GAD	титр антител к глутаматдекарбоксилазе

Введение

Иммунотерапия – лечение иммунологическими препаратами с целью воздействия на иммунную систему для получения лечебного эффекта при различных заболеваниях, в том числе злокачественных опухолях.

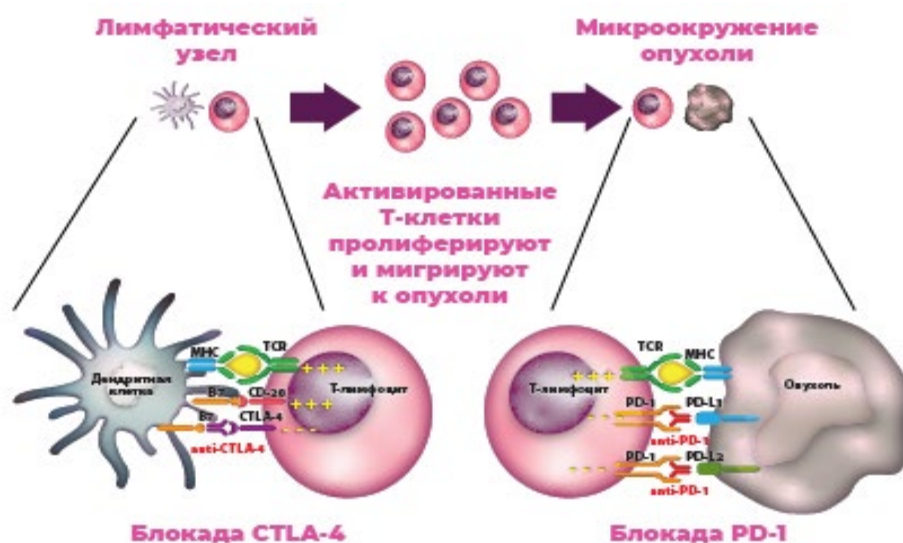


Рисунок 1. Механизм действия иммуноонкологических препаратов.

Новый класс иммуноонкологических препаратов на сегодняшний день подразделяется на 3 группы – антитела к антигену цитотоксических Т-лимфоцитов 4 класса CTLA4 (ипилимумаб, тремелимумаб), блокаторы рецептора программируемой клеточной гибели PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб, цемиплимаб), блокаторы лиганда-1 белка программируемой гибели PD-L1 (дурвалумаб, атезолизумаб, авелумаб).

Новый ингибитор контрольных точек пролголимаб представляет собой препарат на основе моноклональных анти-PD-1 антител класса IgG1, содержащих мутацию LALA в Fc-фрагменте, что обеспечивает иммунопотенцирующие свойства данного препарата за счет предотвращения взаимодействия между Fc-фрагментом и FcγR, экспрессируемых на различных иммунных клетках, в результате чего блокируются возможные эффекторные функции этих антител [19, 21]. Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и убедительный объективный противоопухолевый ответ (частота объективного ответа – 38,1%, 2-летняя общая выживаемость для общей популяции в исследовании в группе дозирования 1 раз в 2 недели – 57,1% и 64,4% – для пациентов с меланомой кожи, не получавших ранее терапию) у пациентов с распространенной меланомой, ранее получавших лечение [22].

Важнейшей отличительной особенностью современной иммунотерапии является её универсальность, что подтверждается эффективностью препаратов при различных злокачественных опухолях.

Терапия ингибиторами контрольных точек наряду с доказанной эффективностью обладает широким спектром нежелательных явлений (НЯ), получивших название иммуноопосредованных.

Иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ) – особый класс нежелательных явлений, возникающих при иммунотерапии злокачественных новообразований и связанных с избыточной активацией иммунной системы.

Для большинства видов иммунотерапии характерен схожий спектр иоНЯ. ИоНЯ могут возникать в разных органах-мишенях: коже, желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), печени, почках, гипофизе, щитовидной железе, легких, органах зрения, нервной системе, миокарде и других [13, 5, 14, 11].

Развитие нежелательных явлений при терапии иммуноонкологическими препаратами тесно связано с их механизмом действия, а именно с подавлением процессов торможения иммунной системы, в результате чего может возникнуть аутоиммунное воспаление как проявление аутоагрессии против своих же клеток и тканей, которое не является целью иммунотерапии.

Частота возникновения иоНЯ варьируются в зависимости от класса и дозы вводимого ингибитора иммунологических контрольных точек, типа опухоли и факторов, связанных с пациентом. В целом, при применении антител против PD-1 или PD-L1, отмечена более низкая частота развития иоНЯ любой степени тяжести, чем при терапии анти-CTLA-4 антителами в монотерапии или комбинированной иммунотерапии. Для различных видов иммуноопосредованной токсичности были описаны переменные сроки проявления, от раннего в течение нескольких дней до отсроченного до 26 недель, со средним началом примерно в 40 дней [23].

Наиболее частыми иоНЯ терапии анти-PD-1 моноклональными антителами являются слабость, кожная токсичность, кашель, диарея, снижение аппетита, констипация, артралгии [15]. Среднее время манифестации иоНЯ любой степени тяжести при терапии анти-PD-1 варьируется от 5,0 до 15,1 недели с наиболее ранним началом кожной (5,0 недель) или гастроинтестинальной токсичности (7,3 недель). Эндокринные иоНЯ имеют наибольшее среднее время разрешения, так как даже при отсутствии клинических симптомов активности данных иммунологических осложнений сохраняется постоянная потребность в проведении заместительной гормональной терапии [16].

Частота развития иоНЯ 3–4 степеней тяжести в исследованиях ингибиторов PD-1 составила 4–10%, в исследованиях комбинации ингибиторов PD-1 и CTLA-4 – 54–55% [6]. В клиническом исследовании BCD-100-2/MIRACULUM при терапии препаратом пролголимаб общая частота иоНЯ всех степеней тяжести составила 36,5%, большинство из которых были 1–2 степеней, иоНЯ 3–4 степеней тяжести наблюдались у 7,9% пациентов [22]. В отличие от ингибиторов CTLA-4, при терапии ингибиторами PD-1 реже отмечается развитие явлений гастроинтестинальной токсичности. Особенностью препаратов этой группы является возникновение пневмонитов (1–5% случаев). В литературе описаны случаи гибели пациентов от пневмонитов 3–4 степени тяжести [12]. Для препарата пролголимаб наиболее характерны иоНР со стороны эндокринной системы (по результатам клинических исследований общая частота эндокринопатий составляет 17,1%), большинство 1–2 степеней тяжести, 3 степени тяжести только у 0,2% пациентов. Частота развития пневмонита при терапии препаратом пролголимаб составила 1,8%. В целом, смертность от осложнений лечения ингибиторами блокаторов иммунного ответа составляет менее 1% [3]. Случаи летальных исходов по причине развития иоНР на фоне применения пролголимаба зафиксированы не были.

Терапия ингибиторами иммунологических контрольных точек, как правило, может продолжаться при иоНЯ легкой степени при условии тщательного наблюдения. Однако иоНЯ умеренной и тяжелой степеней тяжести могут быть связаны с опасным для жизни нарушением функций органов и неприемлемым снижением качества жизни, что требует раннего выявления и надлежащего лечения.

На сегодняшний день спектр токсичности терапии ингибиторами контрольных точек по данным множества исследований признан приемлемым, а накопление опыта клинического применения иммуноонкологических препаратов способствует дальнейшему снижению частоты несвоевременно выявленных иоНЯ, что улучшает общие результаты лечения [7, 9].

Опасность развития жизнеугрожающих иоНЯ, возможная бессимптомность их возникновения и развития требуют от врача, проводящего иммуноонкологическое лечение, дополнительного внимания к больному, его информирования о возможном развитии подобных осложнений как в процессе лечения, так и после окончания курса терапии. Практически все описанные на сегодня случаи летальных исходов от иоНЯ были связаны с поздним обращением больных или их отказом от своевременного и адекватного лечения. Важным моментом является достижение взаимопонимания между пациентом и лечащим врачом в основополагающих моментах лечебного процесса и динамического наблюдения, так как ранняя диагностика и адекватное лечение нежелательных явлений имеют решающее значение для сведения к минимуму вероятности развития жизнеугрожающих состояний на фоне терапии ингибиторами контрольных точек [4].

В настоящее время разработаны алгоритмы диагностики и лечения иоНЯ, которые дают поэтапные рекомендации по их выявлению и купированию [1, 2, 10, 23, 42]. Данная Брошюра для врачей разработана на основании указанных алгоритмов и предназначена для ознакомления медицинских работников с основными проявлениями иоНЯ и рекомендациями по выявлению, оценке и принятию мер по предотвращению серьезных неблагоприятных исходов у пациентов в случае развития иоНЯ.

Обследование до начала иммунотерапии

Сегодня существует множество методов иммунотерапии, но лишь некоторые из них сопровождаются выраженными иоНЯ, требующими своевременного выявления и коррекции. К препаратам, ассоциированным со сравнительно частым возникновением иоНЯ, относятся ингибиторы иммунологических контрольных точек (CTLA-4 и PD-1 / PDL-1). Лечение иоНЯ регламентируется в рамках одних рекомендаций, так как иоНЯ имеют схожие механизмы развития. Многие симптомы могут появляться самостоятельно или в составе какого-либо синдрома, как правило, характеризующегося более тяжелым течением и разнообразием клинической картины.

Оценка степени тяжести иоНЯ проводится по актуальным общим критериям Национального института рака, версия 5.0 (NCI CTCAE, V 5.0).

Определение риска иоНЯ должно быть проведено до начала иммунотерапии. С целью выявления иоНЯ анализ клинических данных во время терапии должен проводиться на каждом визите пациента, лабораторные показатели оцениваются каждые 2-4-6 недели в зависимости от риска развития того или иного иоНЯ и выбранного режима терапии. Пациент должен быть предупрежден о необходимости сообщать лечащему врачу о возникновении

любых новых симптомов в начале, в процессе и после окончания лечения. С учётом возможного проведения иммуноонкологического лечения в рамках реиндукции также необходим сбор клинической информации об иоНЯ и иммуносупрессивной терапии в анамнезе.

В план обследования до начала иммунотерапии входят:

- **сбор жалоб и анамнеза:** должен быть направлен на выявление хронических и аутоиммунных заболеваний, перенесенных инфекционных заболеваний, травм и оперативных вмешательств. Следует с особой тщательностью расспросить пациента о любой сопутствующей терапии (ГКС, иммунодепрессанты, препараты, действующие на тиреоидную функцию, стероидные контрацептивы, антидиабетические препараты), получаемой им до и в процессе иммунотерапии, а также о любых иоНЯ, отмечавшихся ранее, и методах их купирования;
- **физикальное обследование:** осмотр кожных покровов и видимых слизистых оболочек, измерение артериального давления и частоты пульса, аускультация сердца и легких, пальпация живота и периферических лимфатических узлов, пальпация и измерение размеров видимых опухолевых очагов.
- **клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и подсчетом количества тромбоцитов;**
- **биохимический анализ крови:** общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, амилаза, АСТ, АЛТ, билирубин общий, электролиты (калий, натрий, кальций), креатинин, глюкоза, липаза, мочевины, мочевая кислота
- **общий анализ мочи;**
- **эндокринологическое обследование: ТТГ, глюкоза в плазме крови и моче. При выявлении отклонений** в результатах эндокринологического обследования или симптомов, которые могут свидетельствовать о нарушениях в эндокринной системе, обязательна **консультация эндокринолога** и далее по показаниям могут быть использованы дополнительные лабораторные обследования: свТ3, свТ4, кортизол, АКТГ, ФСГ, ЛГ, тестостерон, гликозилированный гемоглобин, С-пептид (подозрительным считается снижение менее 3,0 нг/мл), кетоновые тела в моче, КЩР; при попытке выявления сахарного диабета 1 типа – определение титра антител к глютаматдекарбоксилазе (GAD, или GADA; нормальное значение не выше 1 ЕД/мл). При несахарном мочеизнурении: оценка объема потребляемой и выделяемой жидкости, удельного веса мочи. Характер и степень тяжести нарушений в эндокринной системе должны быть установлены и скорректированы до или в начале иммунотерапии.
- оценка состояния органов грудной клетки – КТ с или без контрастирования/рентгенография;
- ЭКГ;
- ЭХО-КГ с оценкой ФВЛЖ;
- для женщин детородного возраста – тест на беременность;

По показаниям проводятся дополнительные обследования:

- УЗИ щитовидной железы при наличии отклонений в показателях ТТГ: св. Т4, св. Т3;
- билирубин прямой в сыворотке крови;
- при меланоме рекомендовано определение уровня ЛДГ;
- при патологии органов дыхания – ФВД, SpO2 и консультация пульмонолога.

- консультация гастроэнтеролога, ЭГДС, ФКС при наличии патологических процессов в ЖКТ;
- консультация кардиолога, тропонин, креатинфосфокиназа, мозговой натрийуретический пептид (BNP);
- консультация дерматовенеролога;
- HBsAg, HCV, HIV, консультация врача-инфекциониста.

Выявление хронического сопутствующего заболевания в фазе обострения, острого инфекционного процесса требует дообследования и лечения до достижения стадии компенсации перед началом лечения иммунологическими препаратами. Абсолютные противопоказания для проведения иммунотерапии указаны в инструкции по медицинскому применению к каждому иммуноонкологическому препарату.

Обследование в процессе иммунотерапии

Частота обследований пациентов зависит от режима применяемой иммунотерапии и риска возникновения того или иного НЯ в процессе лечения. При проведении дискретного лечения (введение препаратов 1 раз в несколько недель, либо циклами терапии) обследование рекомендуется перед каждым введением/циклом лечения. Объем клинико-биохимического обследования в процессе проведения иммунотерапии крови может быть сокращён до диагностического минимума при условии отсутствия подозрений на развитие иоНЯ:

- клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и подсчетом количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови: общий белок, АСТ, АЛТ, билирубин общий, креатинин, глюкоза;
- общий анализ мочи по показаниям;
- ТТГ 1 раз в 3 месяца, свТ3, свТ4 – по показаниям.

При выявлении какого-либо иоНЯ наблюдение за больными должно быть интенсифицировано в соответствии с клинической ситуацией.

При подозрении на наличие иоНЯ необходимо, в первую очередь, исключить возможные альтернативные причины развития подобного НЯ.

Если по данным дообследования не выявлена другая этиология, симптомы НЯ должны быть расценены как иммуноопосредованные.

В спорных клинических ситуациях для окончательной верификации иоНЯ возможно рассмотрение целесообразности выполнения биопсии доступного очага с последующими цитологическим или гистологическим исследованиями (выявление лимфоцитарной инфильтрации) при условии наличия технической оснащённости, опыта хирурга в проведении подобных манипуляций, отсутствия риска для жизни пациента.

Обследование пациентов с развившимися иоНЯ

Частота обследования и интенсивность наблюдения за пациентами с развившимися иоНЯ определяется, прежде всего, видом и тяжестью иоНЯ, эффективностью терапии. Подробно алгоритмы диагностики и купирования частных иоНЯ будут приведены в следующих разделах.

Хотя общепринятого определения хронических иоНЯ не существует, многопрофильная группа рекомендаций American Society of Clinical Oncology (ASCO) определяет их как симптомы, развивающиеся во время иммунотерапевтического лечения и продолжающиеся от 6 месяцев до 1 года после завершения лечения. Исключением являются иммуноопосредованные эндокринопатии, такие как гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, сахарный диабет I типа и гипогонадизм, которые часто не обратимы, но контролируются пожизненной заместительной гормональной терапией.

Поздние иоНЯ определяются как острые симптомы с началом возникновения позже, чем через 6 месяцев после прекращения терапии ингибиторами контрольных точек [23].

По сравнению с токсичностью цитостатиков предсказать поздние иоНЯ или предотвратить их последствия трудно. Поэтому после окончания иммунотерапии мониторинг за пациентом с целью оценки возможных иоНЯ должен проводиться не менее 3 мес. с использованием графика, аналогичного графику во время терапии.

Алгоритм действия при наиболее частых иоНЯ

По частоте возникновения иоНЯ могут быть разделены на:

Очень частые (>10%)

- Гипертиреоз
- Гипотиреоз

Частые (1–10%)

- Колит, диарея
- Сыпь, зуд
- Повышение уровня ферментов печени (АСТ, АЛТ)
- Тиреоидит
- Пневмонит
- Артралгия, миалгия, артрит
- Периферическая нейропатия

Нечастые (0,1–1%)

- Гепатит
- Гипофизит
- Недостаточность надпочечников
- Сахарный диабет 1 типа
- Нефрит
- Увеит
- Перикардит
- Панкреатит

Редкие (0,01–0,1%)

- Миастения
- Синдром Гийена-Барре
- Миокардит

Для наиболее частых иоНЯ разработаны отдельные алгоритмы, которым следует отдавать предпочтение при лечении соответствующих НЯ.

Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны кожи

Кожная токсичность часто является самым ранним наблюдаемым иоНЯ, который обычно развивается в течение 3 недель после начала терапии ипилимумабом и в течение 6 недель после начала терапии ингибиторами PD-1, однако возможно и отсроченное развитие даже после завершения терапии. Тяжелая кожная токсичность 3 степени или выше по критериям CTCAE 5.0 наблюдается у 3% пациентов, получающих монотерапию ингибиторами контрольных точек [24, 25]. По результатам клинических исследований препарата пролголимаб во взаимосвязи с исследуемым препаратом различные нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки регистрировались у 7,4% пациентов, максимально 3 степени тяжести у 0,5% пациентов.

1. Диагностика до начала лечения

До начала терапии ингибиторами контрольных точек необходимы осмотр и тщательный сбор анамнеза с целью выявления наличия патологии кожи в анамнезе: псориаз, экзема, атопический дерматит, себорейный дерматит, аллергические реакции по типу крапивницы, наличие синдромов Стивена-Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН) в анамнезе, распространенные грибковые и паразитарные заболевания кожи и слизистых оболочек, злокачественные образования кожи.

При длительно существующих или впервые выявленных заболеваниях кожи необходимо получение консультации дерматолога на предмет определения этиологии и активности заболевания, выполнение соскобов и посевов с кожи, дерматоскопического исследования.

При распространенных грибковых и паразитарных кожных патологиях специфическая терапия должна быть проведена до начала лечения препаратами контрольных иммунных точек.

2. Симптомы иоНЯ со стороны кожи

Кожная иммуноопосредованная токсичность может проявляться в виде многоформной эритемы, лихеноидной, экзематозной, псориазоподобной, морбиллиформной сыпи или ладонно-подошвенной эритродизестезии, или ладонно-стопным синдромом, кожными поражениями, включая пятна, папулы или бляшки, а также потерей пигментации кожи, шелушением, кожным зудом, волдырями на коже или язвами во рту или на других слизистых оболочках, повышением температуры тела, появлением кожных геморрагий. Также возможно развитие иммунной алопеции (очаговая алопеция). Зуд может быть серьезным и является наиболее частым сопутствующим симптомом.

В течение терапии иммуноонкологическими препаратами могут возникнуть жизнеугрожающие иммуноопосредованные дерматиты, такие как генерализованное эксфолиативное, с поражением всех слоев изъязвление кожи, язвенный или буллезный некроз кожи, синдром Стивенса-Джонсона (ССД) или токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), которые могут включать лихорадку, распространенную сыпь, кожную боль, шелушение кожи, отек лица или верхних конечностей, пустулы, волдыри или эрозии.

Если не выявлена другая этиология, признаки и симптомы дерматита должны быть расценены как иммуноопосредованные.

Степень тяжести макулопапулезной сыпи определяется по общим критериям Национального института рака, версии 5.0 (NCI CTCAE, V 5.0).

НЯ	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Сыпь	Элементы сыпи покрывают <10% площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью	Элементы сыпи покрывают 10–30% площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью, связаны с психологическим воздействием; 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	–
Синдром Лайела, токсический эпидермальный некролиз	-	-	-	Отслойка эпидермиса кожных покровов, покрывающее $\geq 30\%$ площади поверхности тела, с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура, буллезное поражение)
Синдром Стивенса-Джонсона	-	-	Отслоение кожи менее 10% поверхности тела с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых)	Отслоение кожи на 10–30% поверхности тела с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых)

Дополнительные обследования при наличии кожной токсичности:

- Оценка состояния слизистых оболочек
- Дерматоскопия
- Оценка функции печени и почек (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, мочевины)
- Определение уровня IgE, триптазы
- Консультация дерматолога.
- Консультация офтальмолога, уролога/нефролога при подозрении на развитие ССД, ТЭН.



Рисунок 2. Кожная токсичность 3 ст. на фоне анти-PD-L1 терапии: синдром Стивена-Джонса



Рисунок 3. Осложнение анти-PD-1 терапии: кожная сыпь 3 степени тяжести

3. Лечение иоНЯ со стороны кожи

В качестве иммуносупрессивной терапии последовательно используются **системные ГКС в дозе 0,5–1 мг/кг, в случае неэффективности – 2 мг/кг** (по преднизолону). При отсутствии эффекта в течение 48 часов терапию усиливают. При неэффективности преднизолона в дозе 2 мг/кг возможно добавление к терапии *инфликсимаба* в дозе 5 мг/кг 1 раз в 2 нед. (повторное введение только при наличии клинического эффекта и сохраняющихся признаках сыпи ≥ 3 ст.), или *циклофосамида* в дозе 100 мг/сут. внутрь, или *микофенолата мофетил* в дозе 1000 мг 2 раза в день. Указанные препараты принимаются до купирования НЯ 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 снижения дозы ГКС должна быть не менее 1 мес. Необходимо отметить, что в случае сохранения иоНЯ со стороны кожи ≥ 2 ст. >12 нед. иммунотерапевтический препарат, вызвавший данное иоНЯ, должен быть отменен полностью. При уменьшении токсичности до 1 ст. и менее в сроки до 12 нед., возможно продолжение терапии при любой степени тяжести иоНЯ со стороны кожи.

Таблица 1. Алгоритм действия при иоНЯ со стороны кожи*

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени	1 ст., 2 ст. с купированием 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)	Продолжение лечения	Перерыв в лечении ¹	Перерыв в лечении ¹	Отмена терапии
Симптоматическая терапия	Применение эмоленов. Топические ГКС²⁽²⁾ ; при зуде – антигистаминные препараты внутрь	Применение эмоленов. Топические ГКС ²⁽¹⁾ III–IV класса. При зуде – антигистаминные препараты внутрь.	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 0,5–1 мг/кг/сут.)	ГКС (преднизолон 1–2 мг/кг/сут.)	ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут.) и <i>либо инфликсимаб 5 мг/кг, либо циклофосфамид</i> в дозе 100 мг/сут. <i>внутри</i> <i>либо микофенолата мофетил</i> в дозе 1000 мг 2 раза в день <i>внутри</i>

¹ – полная отмена терапии при отсутствии улучшения более 12 нед.,

² – топические ГКС III и IV класса (1) очень сильные: клобетазолапропионат, хальцинонид; 2) сильные: бетаметазон, будесонид, мометазонафураат, гидрокортизона 17-бутират, дексаметазон, триамцинолонаацетонид, метилпреднизолонаацепонат, флуметазонапивалат, флуоцинолонаацетонид, флутиказонапропионат).

* – Алгоритм действия при иоНЯ для конкретного препарата может быть указан в инструкции по медицинскому применению.

Кожная токсичность 4 степени, вероятно, потребует госпитализации для управления рисками развития системной инфекции и неконтролируемыми симптомами, уходом за ранами и обеспечения нутритивной поддержки и адекватного обезболивания.

При подозрении на ССД и ТЭН приостановить лечение и направить пациента в специализированное учреждение для обследования и лечения. Если диагноз ССД или ТЭН подтверждается, то терапия иммуноонкологическими препаратами полностью прекращается. При развитии ССД или ТЭН возможна интенсификация дозы системных ГКС (преднизолон/метилпреднизолон) до 10 мг/кг, добавление иммуноглобулинов.

При появлении геморрагического кожного синдрома целесообразно добавление к терапии системной гемостатической терапии (Дицинон, Транексам).

Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны печени

Сообщалось о развитии гепатотоксичности у 2–10% пациентов, получавших монотерапию ингибиторами иммунологических контрольных точек [26, 27]. По результатам клинических исследований препарата пролголимаб во взаимосвязи с исследуемым препаратом гепатит регистрировался у 0,2% пациентов.

1. Диагностика до начала лечения

До начала терапии иммуноонкологическими препаратами необходимо провести обследование гепатобилиарной системы, которое включает оценку биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, общий билирубин, прямой билирубин, ЛДГ), клинического анализа крови и коагулограммы, выполнение специфических анализов для выявления вирусных гепатитов (HBsAg, HCV), проведение рентгенологических исследований для исключения структурных изменений и вторичного поражения печени (УЗИ, КТ, МРТ органов брюшной полости), тщательный сбор анамнеза для выявления травм печени, оперативных вмешательств и интоксикаций в анамнезе.

При длительно существующих или впервые выявленных вирусных гепатитах В и С, циррозе печени необходимы консультации инфекциониста и/или гастроэнтеролога, врача-гепатолога на предмет определения активности заболевания.

Печеночная недостаточность средней или тяжелой степени тяжести является противопоказанием к применению препарата пролголимаб.

Длительно существующее повышение уровня общего, прямого и непрямого билирубина в анамнезе без выявленной патологии печени, не корректируемое диетой и проведением гепатотропной терапии, требует проведения специфического исследования для исключения синдрома Жильбера, который не является противопоказанием для проведения терапии иммуноонкологическими препаратами.

2. Симптомы иоНЯ со стороны печени

Повышение уровня трансаминаз, общего и прямого билирубина, иктеричность кожи и склер, выраженные тошнота и рвота, снижение аппетита, боль в правом подреберье, сонливость, апатия, потемнение мочи, светлый кал, кожный зуд без явлений сыпи, повышение температуры тела, повышение кровоточивости, появление экхимозов и гематом.

Необходимо исключить инфекционную этиологию и рассмотреть необходимость проведения дообследования с применением рентгенологических методов обследования. Если не выявлена

другая этиология, то характерные для гепатита изменения лабораторных показателей должны быть расценены как иммуноопосредованные.

Степень тяжести определяется по общим критериям Национального института рака, версия 5.0 (NCI CTCAE, V 5.0).

НЯ	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
АЛТ	ВГН – 1,5–3 ВГН	ВГН >3–5 ВГН	ВГН >5–20 ВГН	>20 ВГН
АСТ	ВГН – 1,5–3 ВГН	ВГН >3–5 ВГН	ВГН >5–20 ВГН	>20 ВГН
Общий билирубин	ВГН >1–1,5 ВГН	ВГН >1,5–3 ВГН	ВГН >3–10 ВГН	>10 ВГН

При подтверждении диагноза синдрома Жильбера и метастатическом поражении печени лабораторные показатели, которые были повышены до 2 степени тяжести до начала терапии без тенденции к повышению уровня, не расцениваются как иоНЯ.

Дополнительные обследования при наличии нарушения функции печени:

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

3. Лечение иоНЯ со стороны печени

Таблица 2. Алгоритм действия при иоНЯ с поражением печени*

Категория	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.
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение терапии	Приостановить лечение ¹	Приостановить лечение; при 4 ст. – постоянная отмена терапии.	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	Диета ³ , оральная гидратация >2 л/сут., гепатопротективные препараты ⁴	Диета ³ , оральная гидратация >2 л/сут, инфузионная терапия >1 л/сут., гепатопротективные препараты ⁴	Диета ³ , оральная гидратация >2 л/сут, инфузионная терапия >1 л/сут., гепатопротективные препараты ^{4,7}	Диета ³ , оральная гидратация >2 л/сут, инфузионная терапия >1 л/сут., гепатопротективные препараты ⁴ , антибиотики широкого спектра ⁷
Иммуносупрессивные средства	Не показаны	ГКС ⁵ в дозе 0,5-1 мг/кг в сутки внутрь	ГКС ⁵ в дозе 2 мг/кг в сутки	ГКС ⁵ в дозе до 4 мг/кг в сутки, рассмотреть вопрос о добавлении других иммуносупрессивных средств (<i>микофенолата мофетил</i> в дозе 500 - 1000 мг 2 раза в день + ГКС 2 мг/кг, при неэффективности в течение 5-7 дней – смена на <i>такролимус</i> 0,1-0,15 мг/кг в день) ^{2,6}

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

² – При дальнейшей неэффективности терапии в качестве терапии отчаяния возможно однократное введение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг. Введение инфликсимаба необходимо, по возможности, избегать из-за риска дальнейшего повреждения печени, вызванного данным препаратом. Также возможно введение антитимоцитарного глобулина (1,5 мг/кг)⁶. В тяжелых случаях может быть использован плазмаферез.

³ – Используется стол №5 по Певзнеру.

⁴– Возможно использование любых препаратов, направленных на улучшение функции печени: адеметионин по 800 мг 2 раза в день внутрь или 1 раз в день в/в, эссенциале (эссенциальные фосфолипиды) по 2 капс. 3 раза в день, урсодезоксихолиевая кислота 500 мг 2 раза в день внутрь, а также метаболических препаратов с гепатотропными свойствами (ремаксол 400-800 мл в сутки в/в).

⁵– Дозы по преднизолону

⁶– Указанные препараты принимаются до купирования иоНЯ 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.

⁷– Оценка функции печени (АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин) каждый день, при достижении улучшения – 1 раз в 5 дней до 1 ст.

* – Алгоритм действия при иоНЯ для конкретного препарата может быть указан в инструкции по медицинскому применению.

При выявлении симптомов печёночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии, повышении кровоточивости, появлении экхимозов и гематом, нарушений со стороны системы свертывания крови, появлении неврологической симптоматики, симптомов угнетения сознания в виде сопора, комы требуется проведение системной гемостатической и интенсивной терапии в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации.

Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны ЖКТ (мукозиты, колит, диарея)

Иммуноопосредованная токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта является одним из наиболее частых осложнений на фоне терапии ингибиторами иммунологических контрольных точек. Хотя частота развития колита на фоне иммуноонкологического лечения, описанная в литературе, колеблется от 8% до 27%, частота диареи может достигать 54% у пациентов, получавших анти-CTLA-4 моноклональные антитела в сочетании с ингибиторами PD-1 [29, 37]. Желудочно-кишечная токсичность менее распространена при монотерапии анти-PD-1, частота диареи составляет $\leq 19\%$. Частота перфорации кишечника на фоне развития иммуноопосредованного колита тяжёлой степени описана примерно у 1% пациентов [38]. По результатам клинических исследований препарата прогалимаб во взаимосвязи с исследуемым препаратом колит регистрировался у 0,2–3,4% пациентов.

1. Диагностика до начала лечения

Перед началом терапии иммуноонкологическими препаратами следует тщательно собрать анамнез на предмет наличия сопутствующей патологии (язвенный колит, болезнь Крона и др.), полученных травм, проведенных оперативных вмешательств и перенесенных инфекционных заболеваний с поражением ЖКТ (дизентерия, холера).

При выявлении в анамнезе хронических заболеваний ЖКТ без клинических проявлений, рекомендовано получение консультации гастроэнтеролога до начала терапии иммуноонкологическими препаратами для подтверждения ремиссии заболевания.

При минимальных клинических проявлениях активности заболевания необходимо выполнить диагностические ЭГДС и колоноскопию с биопсией с последующей консультацией гастроэнтеролога с целью исключения обострения патологии.

2. Симптомы ИОНА ЖКТ

Диарея, не связанная с погрешностями в диете, выраженная перистальтика кишечника, тенезмы, примесь слизи, крови в стуле, темный дегтеобразный вязкий стул, выраженная боль в животе или болезненность при пальпации живота, симптомы раздражения брюшины, отсутствие стула, явления кишечной непроходимости, повышение температуры тела.



Рисунок 4. Эндоскопическая картина эрозивно-язвенного колита 4 ст. тяжести на фоне анти-CTLA-4 -терапии

Необходимо исключить инфекционную этиологию и рассмотреть необходимость проведения эндоскопических исследований при тяжелых и стойких случаях. Если не выявлена другая этиология, симптомы энтероколита должны быть расценены как иммуноопосредованные.

Степень тяжести определяется по общим критериям Национального института рака, версия 5.0 (NCI CTCAE, V 5.0).

НЯ	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
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 или более раз в сутки по сравнению с исходным уровнем; недержание кала; препятствует повседневной активности. Показана госпитализация	Жизнеугрожающее состояние; показана интенсивная терапия
Колит	Бессимптомный, лечение не требуется	Боли в животе, слизь или кровь в стуле	Выраженные боли в животе, перитонеальные симптомы.	Жизнеугрожающие последствия, показана срочная терапия

Дополнительные обследования при подозрении на наличие колита:

- Консультация гастроэнтеролога
- Посев кала на патогенную кишечную группу
- Определение токсинов (А и В) *C. Difficile* в стуле
- Копрограмма
- Фекальный кальпротектин
- Колоноскопия

3. Терапия иоНЯ со стороны ЖКТ (мукозиты, колит, диарея)

В качестве иммуносупрессивной терапии последовательно используются **системные ГКС** в дозе 1 мг/кг/сут. внутрь, а при неэффективности в течение 72 ч - 2 мг/кг/сут. (по преднизолону) парэнтерально. При отсутствии эффекта в течение 3-5 дней показано добавление к терапии **инфликсимаба** в дозе 5 мг/кг 1 раз в 2 нед. (повторное введение только при наличии клинического эффекта и возникновении рецидива иоНЯ со стороны ЖКТ). При наличии перфорации кишечника или сепсиса прием инфликсимаба противопоказан. Прием ГКС в дозе 2 мг/кг/сут. в это время продолжается с последующим медленным титрованием дозы вниз. При неэффективности инфликсимаба возможно применение иммуносупрессивного биологического средства с селективным воздействием на кишечник **ведолизумаба** в дозе 300 мг в/в капельно (повторное введение при клинической необходимости через 2 недели, далее через 6 недель от первого введения, затем каждые 8 недель).

Таблица 3. Алгоритм действия при иоНЯ с поражением ЖКТ*

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени	1 ст.	2 ст.	2 ст. – персистирующие симптомы более 2–3 дней, 3 и 4 ст.	Неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 48 ч.
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение терапии	Приостановить лечение ¹	Приостановить лечение или постоянная отмена терапии	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	Фаза 2 диеты ² , оральная гидратация >2 л/сут, сорбенты – энтеродез, энтеросгель, смекта; <i>лоперамид</i> до 12 мг/сут.	Фаза 1 диеты ² , оральная гидратация >2 л/сут, инфузионная терапия >2 л/сут., сорбенты – энтеродез, энтеросгель, смекта; <i>лоперамид</i> до 12 мг/сут.	Фаза 1 диеты ² , оральная гидратация >2 л/сут, инфузионная терапия >2 л/сут., антимикробные препараты ⁴	Парентеральное питание, Инфузионная терапия >3 л/сут., антибиотики ⁴
Иммуносупрессивные средства	Не показаны ⁵	ГКС ³ в дозе 1 мг/кг в сутки внутрь	ГКС ³ в дозе 2 мг/кг в сутки в/в	ГКС ³ в дозе 2 мг/кг в сутки в/в в сочетании с <i>инфликсимабом</i> 5 мг/кг однократно или <i>ведолизумаб</i> 300 мг однократно ⁶

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

² – Диета с исключением лактозы, жиров, клетчатки.

³ – Дозы по преднизолону

⁴ – При выраженной патологии со стороны ЖКТ, начиная с иоНЯ 3 ст., рекомендуется добавление препаратов 5-аминосалициловой кислоты (например, сульфасалазин (в гранулах) внутрь 500-1000 мг 4 раза в сутки) и антибиотиков (ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день внутрь или ванкомицин 500 мг 4 р/сут. внутрь или в/в) для профилактики и борьбы с оппортунистическими инфекциями.

⁵ – При выявлении значительно повышенной концентрации фекального кальпротектина в кале при 1 ст. тяжести возможен переход на лечебный алгоритм согласно 2 ступени с добавлением противовоспалительных антимикробных препаратов (сульфасалазин).

⁶ – При неэффективности применения инфликсимаба и ведолизумаба возможно рассмотрение иммуносупрессивной терапии препаратом тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза/сут. при условии отсутствия явлений нейтропении и анемии 3 ст. тяж.

* – Алгоритм действия при иоНЯ для конкретного препарата может быть указан в инструкции по медицинскому применению.

При выявлении симптомов перитонита, перфорации кишечника и внутреннего кровотечения показано оперативное лечение.

Трансплантация фекальной микробиоты также продемонстрировала эффективность 75% при лечении 15 случаев рефрактерного к терапии глюкокортикостероидами иммуноопосредованного колита [32, 33].

Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны легких (пневмонит)

Пневмонит определяется как очаговое или диффузное воспаление паренхимы легких, выявляемое обычно при компьютерной томографии. Среднее время до начала пневмонита составляет 34 недели, но может варьироваться от 1,5 до 127 недель [28]. На фоне монотерапии ингибиторами PD-1 частота развития пневмонита составляет 3,3-4,2%, из них 3-4 степени тяжести 0,1-1,1%, при этом среди пациентов с немелкоклеточным раком легкого частота развития пневмонита выше и составляет до 5,7% пациентов (включая пневмонит 3, 4 и 5 степени тяжести у 1,7%, 0,5% и 0,4%, соответственно) [43, 44]. По результатам клинических исследований препарата пролголимаб во взаимосвязи с исследуемым препаратом пневмонит регистрировался у 1,8% пациентов, 3 и 4 степени тяжести у 0,2% и 0,2% пациентов, соответственно, пневмонитов с летальным исходом зарегистрировано не было.

1. Диагностика до начала лечения

До начала лечения иммуноонкологическими препаратами необходимо выявление сопутствующей патологии органов дыхательной системы, выполнение рентгенологических исследований для определения структурных изменений и вторичного поражения легких (рентгенография, КТ органов грудной клетки с контрастированием), тщательный сбор анамнеза для выявления травм органов грудной клетки, оперативных вмешательств, перенесенных пневмоний, плевритов, идиопатического фиброза легких, туберкулеза легких, ранее проводимого химиотерапевтического лечения с включением противоопухолевого антибиотика блеомицина, блеомицетина.

При длительно существующих или впервые выявленных заболеваниях легких необходимо получение консультации терапевта и/или пульмонолога, врача-фтизиатра на предмет определения активности заболевания.

2. Симптомы иоНЯ со стороны легких

Патогномоничных симптоматических, патологических или рентгенологических признаков иммуноопосредованного пневмонита нет, но характерные симптомы могут включать вновь появившийся или усиливающийся кашель, одышку, повышенную потребность в кислороде, боль в груди, редко лихорадку, слабость, а также течение может быть бессимптомным.



Рисунок 5. Иммуноопосредованный пневмонит 2 ст. тяжести на фоне анти-PD-1 - терапии

Необходимо исключить инфекционную этиологию и рассмотреть необходимость проведения дообследования с применением рентгенологических исследований, специфических туберкулезных проб. Если не выявлена другая этиология, то характерные для пневмонита изменения должны быть расценены как иммуноопосредованные.

Степень тяжести определяется по общим критериям Национального института рака, версия 5.0 (NCI CTCAE, V 5.0).

НЯ	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Пневмонит	Отсутствие симптомов; только рентгенологические изменения; только клиническое и диагностическое наблюдение; вмешательство не показано.	Появление симптомов; показано медицинское вмешательство; ограничение работоспособности.	Тяжелые симптомы; ограничение в самообслуживании; необходимы кислородные ингаляции.	Жизнеугрожающая дыхательная недостаточность; гипоксия; показано срочное вмешательство (трахеостомия или интубация).

Дополнительные обследования при подозрении на пневмонит:

- КТ грудной клетки
- Оценка сатурации кислорода в крови
- Оценка функции внешнего дыхания (ФВД)
- Оценка кислотно-основного состава крови.

Роль трансбронхиальной биопсии в диагностике пневмонита (при наличии соответствующей клинической картины) в настоящее время обсуждается, но, как правило, не требуется. Однако биопсия может исключить другую этиологию изменений легочной ткани (лимфангитическое распространение опухоли или инфекционный процесс). Решение о проведении биопсии должно быть принято после тщательного анализа риска и пользы манипуляции.

3. Терапия иоНЯ со стороны легких (пневмонит)

В качестве иммуносупрессивной терапии последовательно используются **системные ГКС** в дозе 2 мг/кг/сут. внутрь, а при неэффективности в течение 72 ч – 4 мг/кг/сут. (по преднизолону) парентерально. При отсутствии эффекта в течении 48 ч течение пневмонита считается стероидорезистентным. Для этой клинической ситуации не существует стандартной иммуносупрессивной терапии; возможно добавление к терапии **инфликсимаба** в дозе 5 мг/кг однократно, при неэффективности — **тоцилизумаб** 8 мг/кг в/в. Другими иммуносупрессивными агентами могут быть **микофенолата мофетил**, **внутривенный иммуноглобулин** или **циклофосфамид**. Прием ГКС в дозе 4 мг/кг/сут. в это время продолжается с последующим медленным титрованием дозы вниз. Длительность снижения дозы ГКС должна быть не менее 2 мес. Необходимо отметить, что в случае развития иоНЯ со стороны легких 3–4 ст. любой иммунотерапевтический препарат, вызвавший данное иоНЯ, должен быть полностью отменен. При кратковременном иоНЯ 1–2 ст. (менее 3 дней) возможно возобновление терапии.

Таблица 4. Алгоритм действия при иоНЯ с поражением легких*

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени	1 ст.	2 ст.	3–4 ст., 2 ст. (при неэффективной предшествующей терапии в течение 48–72 ч.)	Неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 48 ч.
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Приостановить лечение	Приостановить лечение ¹	Постоянная отмена терапии	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	антигистаминные препараты, бронхолитики	антигистаминные препараты, бронхолитики; кислородотерапия антибиотики внутрь	антигистаминные препараты, бронхолитики; кислородотерапия антибиотики широкого спектра и антимикотик, инфузионная терапия	антигистаминные препараты, бронхолитики; кислородотерапия антибиотики широкого спектра и антимикотик, инфузионная терапия
Иммуносупрессивные средства	нет	ГКС ² в дозе 1–2 мг/кг в сутки внутрь	ГКС ² в дозе 2–4 мг/кг в сутки	ГКС ² в дозе 4 мг/кг в сутки в сочетании с <i>инфликсимабом</i> 5 мг/кг в/в однократно, при неэффективности — <i>тоцилизумаб</i> 8 мг/кг в/в однократно или микофенолата мофетил 1000-1500 мг 2 раза в день или внутривенное введение иммуноглобулинов человека 2 г/кг

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

² – дозы по преднизолону

* – Алгоритм действия при иоНЯ для конкретного препарата может быть указан в инструкции по медицинскому применению.

Виды и частота рекомендуемого обследования при развитии пневмонита

иоНЯ	Обследование	Частота
Пневмонит 1 ст.	Оценка наличия симптомов	Каждые 2–3 дня
	КТ грудной клетки	Каждые 2–3 недели или перед каждым циклом терапии
Пневмонит 2 ст.	Оценка наличия симптомов	Каждый день
	КТ грудной клетки	Каждые 3–7 дней.

Лечение иммуноопосредованных пневмонитов возможно только при тесном сотрудничестве с врачом-пульмонологом.

При персистировании симптомов иоНЯ 3-4 ст. тяжести после начала терапии преднизолоном в дозе 4 мг/кг в сутки или инфликсимабом/ тоцилизумабом в течение 48 часов или их усугублении, рекомендовано проведение интенсивной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, рассмотрение необходимости наложения трахеостомы и вентиляции легких аппаратом ИВЛ.

Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны эндокринной системы

Иммуноопосредованные эндокринные НЯ характеризуются поражением железы или органа и включают первичный гипотиреоз, тиреотоксикоз, первичную надпочечниковую недостаточность, гипофизит и сахарный диабет. Среднее время до начала иммуноопосредованной токсичности со стороны эндокринной системы составляет 14,5 недель с диапазоном 1,5–130 недель [34]. На фоне монотерапии ингибиторами PD-1 частота нарушений щитовидной железы составила 13,0–17,5% (3 степени тяжести 0,2%), надпочечниковой недостаточности – 1,0% (3–4 степени тяжести 0,5%), гипофизита – 0,7% (3–4 степени тяжести 0,3%) [43, 44]. По результатам клинических исследований препарата пролголимаб во взаимосвязи с исследуемым препаратом гипотиреоз и гипертиреоз регистрировался у 7,4% и 6,3% пациентов, соответственно, из них гипотиреоз максимально 2 степени тяжести у 5,2% пациентов, гипертиреоз максимально 3 степени тяжести у 0,2% пациентов; надпочечниковая недостаточность отмечена у 0,5% пациентов (максимально 2 степени тяжести), случаев гипофизита зарегистрировано не было.

1. Диагностика до начала лечения

Перед началом лечения ингибиторами контрольных точек необходимы осмотр, тщательный сбор анамнеза (включая сведения об эндокринной патологии в анамнезе), консультация эндокринолога при подозрении на патологию органов эндокринной системы, клинико-биохимическое и минимальное эндокринологическое обследование в начале лечения (ТТГ, глюкоза в плазме крови и моче) и углублённое при клинической необходимости по рекомендациям врача-эндокринолога (свободный Т3, свободный Т4, антитела к ТПО, кортизол, дополнительно для женщин – ФСГ, ЛГ (с учетом фазы менструального цикла или пребывания в постменопаузе), для мужчин – тестостерон), при необходимости определение полей зрения и выполнение инструментальных диагностических исследований (УЗИ щитовидной железы, КТ, МРТ, УЗИ органов брюшной полости, МРТ головного мозга) с целью выявления патологии эндокринной системы: аденомы гипофиза, гипофизита, сахарного диабета, гипотиреоза, тиреотоксикоза, надпочечниковой недостаточности, нарушений менструального цикла, выраженных проявлений климакса, метастатического поражения органов эндокринной системы.

При длительно существующих или впервые выявленных эндокринопатиях необходимо наблюдение и контроль эндокринологических показателей согласно рекомендациям врача-эндокринолога в течение всего периода терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

2. Симптомы иммуноопосредованных эндокринопатий

Симптомы, связанные с эндокринопатиями на фоне проведения иммуноонкологического лечения, могут включать головную боль и изменения зрения, нарушения памяти, особенно изменения полей зрения при гипофизите. Симптомы гипотиреоза могут включать непереносимость холода, сухость кожи, констипации, увеличение веса и/или слабость. Симптомами надпочечниковой недостаточности могут быть учащённое сердцебиение, непереносимость тепла, бессонница, потеря веса. При тиреотоксикозе могут быть отмечены тошнота, рвота, боль в животе, потеря веса, неустойчивый стул, головокружение, ортостаз или обморок, а также выраженная слабость, лихорадка. Диабет или диабетический кетоацидоз могут проявляться полиурией или полидипсией, тошнотой или рвотой, болью в животе и/или нечеткостью зрения.

Также могут быть выявлены следующие симптомы: частые смены настроения, изменения поведения (снижение полового влечения, раздражительность, забывчивость), выпадение волос, гипотензия, изменение тембра голоса, сухость во рту, нарушение электролитного баланса.

В ходе лечения иммуноонкологическими препаратами могут возникнуть тяжелые и жизнеугрожающие иммуноопосредованные эндокринопатии, такие как гипофункция гипофиза, надпочечниковая недостаточность (включая острую недостаточность коры надпочечников), тиреотоксикоз.

У пациента могут наблюдаться неспецифические симптомы, вызванные другими причинами, такими как метастазы в головном мозге и в надпочечниках или сопутствующими заболеваниями.

Если не выявлена другая этиология, признаки и симптомы эндокринопатии должны быть расценены как иммуноопосредованные.

Степень тяжести определяется по общим критериям Национального института рака, версия 5.0 (NCI CTCAE, V5.0).

НЯ	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Сахарный диабет (гипергликемия)	Отклонения уровня глюкозы без медицинского вмешательства Значения глюкозы натощак >ВГН–до 8,9 ммоль/л	Колебания ежедневного уровня глюкозы; показаны оральные гипогликемические препараты Значения глюкозы натощак >ВГН–8,9-13,9 ммоль/л	Показана инсулин-терапия и госпитализация Значения глюкозы натощак >ВГН–13,9-27,8 ммоль/л	Жизнеугрожающие последствия, срочная госпитализация Значения глюкозы натощак >ВГН–27,8 ммоль/л
Диабетический кетоацидоз	pH <нормы, но $\geq 7,3$	–	pH <7,3	Жизнеугрожающие последствия
Гипертиреоз	Отсутствие симптомов или слабовыраженные симптомы, показано только клиническое и диагностическое наблюдение.	Наличие симптомов; показаны подавляющая функцию щитовидной железы, ограничение ежедневной активности.	Тяжелые симптомы; ограничение в самообслуживании; показана госпитализация.	Жизнеугрожающие последствия; показано срочное вмешательство в условиях стационара
Гипотиреоз	Отсутствие симптомов или слабовыраженные симптомы, показано только клиническое и диагностическое наблюдение.	Наличие симптомов; заместительная гормональная терапия, ограничение ежедневной активности.	Тяжелые симптомы; ограничение в самообслуживании; показана госпитализация.	Жизнеугрожающие последствия; показано срочное вмешательство в условиях стационара
Гипофизит	Отсутствие симптомов или слабовыраженные симптомы, показано только клиническое и диагностическое наблюдение.	Состояние средней степени тяжести; показано минимальное локальное или неинвазивное вмешательство; ограничение ежедневной активности.	Состояние тяжелое, но не являющееся жизнеугрожающим, требует немедленной госпитализации; потеря трудоспособности; ограничения в самообслуживании.	Жизнеугрожающие последствия; показано срочное вмешательство в условиях стационара

Недостаточность надпочечников	Отсутствие симптомов или слабовыраженные симптомы, показано только клиническое и диагностическое (лабораторное) наблюдение.	Состояние средней тяжести; показано медицинское вмешательство.	Тяжелые симптомы; показана госпитализация.	Жизнеугрожающие последствия; показано срочное вмешательство в условиях стационара
-------------------------------	---	--	--	---

Возможна оценка степени тяжести согласно Руководствам американской ассоциации изучения диабета (American Diabetes Association Guidelines) и Руководствам международной федерации изучения диабета (International Diabetes Federation Guidelines).

Дополнительные обследования при подозрении на гипопфизит или надпочечниковую недостаточность:

- МРТ головного мозга с контрастированием
- Определение уровня ФСГ, ЛГ, тестостерона (у мужчин), ТТГ, кортизола и АКТГ в крови
- Определение уровня калия, натрия, кальция в крови
- Общий анализ мочи (с акцентом на удельный вес и объем, выделяемый за сутки)
- Консультация эндокринолога

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

- Определение свТ3, свТ4, ТТГ, глюкозы, КЩС, электролиты крови;
- С-пептид;
- Консультация эндокринолога.

3. **Терапия иоНЯ с вовлечением эндокринной системы**

При лечении иоНЯ с вовлечением эндокринной системы в качестве симптоматической терапии используются соответствующая гормонозаместительная терапия (при гипотиреозе – *левотироксин*, при гипертиреозе – *тиамазол*, пропилтиоурацил, при сахарном диабете – *инсулин (обязательно – при первом типе СД) или пероральные сахароснижающие препараты*). Дозы определяются эндокринологом на основе рекомендаций по лечению соответствующего состояния. Также, в случае гипергликемии, назначается диета №9 по Певзнеру.

В качестве иммуносупрессивной терапии возможно последовательно использовать **системные ГКС** в дозе 1 мг/кг/сут. внутрь, а при неэффективности в течение 72 ч – 2 мг/кг/сут. (по преднизолону) парентерально. Общая длительность снижения дозы ГКС должна быть не менее 1 мес. С учётом специфичности системного действия при иммуноопосредованных эндокринопатиях терапии высокими дозами ГКС не все специалисты поддерживают подобную тактику лечения в данной клинической ситуации. В качестве альтернативы и в случае необходимости эндокринологом может быть назначена дополнительная гормонотерапия (например, тирозол) в соответствии с рекомендациями по лечению выявленного патологического состояния. В настоящее время не одобрены никакие иммуносупрессивные стратегии для лечения сахарного диабета 1 типа.

При подозрении на острую недостаточность коры надпочечников (тяжелая дегидратация, гипотензия, шок) необходимо приостановить лечение, исключить возможность наличия сепсиса (прокальцитониновый тест, СРБ, определение уровня лактата крови, клинический анализ крови, посевы крови, мочи), получить консультацию эндокринолога, оценить уровень необходимых гормонов (см. выше), калия, натрия и глюкозы. Следует начать симптоматическую инфузионную терапию. Если диагноз острой надпочечниковой недостаточности подтверждается, то лечение иммунотерапевтическим препаратом полностью прекращается. В этом случае проводится терапия ГКС с определенной минералокортикоидной активностью (в частности, *гидрокортизоном*) внутривенно в высокой «стрессовой дозе», не менее – в зависимости от ситуации – 200-400 мг/сут. После купирования симптомов острой

надпочечниковой недостаточности далее (под контролем уровня АКТГ, кортизола, натрия и калия) проводится терапия как при соответствующей симптоматической эндокринопатии с постепенным переходом на прием ГКС внутрь и добавлением при необходимости минералокортикоидов (флудрокортизон). Алгоритм лечения иоНЯ со стороны эндокринной системы должен быть скорректирован с учетом варианта эндокринопатии.

Таблица 5. Алгоритм действия при иоНЯ с поражением эндокринной системы (за исключением острой надпочечниковой недостаточности)*

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени	1 ст.	2 ст.	3 ст., 2 ст. (при неэффективной предшествующей терапии)	Не применимо
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение терапии	Приостановить лечение ^{1,2}	Приостановить лечение ²	Приостановить лечение ⁵
Симптоматическая терапия	Диета ³ Заместительная гормональная (корректирующая) терапия ⁴	Диета ³ Заместительная гормональная (корректирующая) терапия ⁴	Диета ³ Заместительная гормональная (корректирующая) терапия ⁴	Диета ³ Заместительная гормональная терапия ⁴

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

² – Терапия должна быть приостановлена до купирования иоНЯ до 1 ст.

³ – Диета №9 по Певзнеру (при гипергликемических состояниях).

⁴ – При гипотиреозе – *левотироксин*, при гипертиреозе – *тиамазол*, пропилтиоурацил. Дозы определяются эндокринологом на основе рекомендаций по лечению соответствующего состояния. 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.

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

* – Алгоритм действия при иоНЯ для конкретного препарата может быть указан в инструкции по медицинскому применению.

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

Виды и частота рекомендуемого обследования при развитии эндокринопатий

иоНЯ	Обследование	Частота
Эндокринопатии	Характер и частоту обследований определяет эндокринолог в зависимости от вида и тяжести нарушений и требований по контролю за заместительной гормональной терапией	

иоНЯ	Обследование	Частота
Нарушение функции щитовидной железы 1–2 ст.	Свободные Т3 и Т4, ТТГ	1 раз в месяц, по возможности перед каждым введением или каждые 2–4 недели в случае остановки иммунотерапии по любой причине
	АТА	1-кратно, повтор через 1 мес.
Нарушение функции щитовидной железы 3–4 ст.	Свободные Т3 и Т4, ТТГ (при подозрении на гипертиреоз и антитела к рецепторам ТТГ)	2 раза в нед. или в соответствии с клинической ситуацией
Надпочечниковая недостаточность	АКТГ, кортизол	1 раз в 3 дня – кортизол, каждые 7 дней – АКТГ
	Калий и натрий	Ежедневно или по показаниям
Гипергликемия 2 ст.	Глюкоза	Ежедневно

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

Лечение иммуноопосредованных эндокринопатий желательнее проводить при тесном сотрудничестве с врачом-эндокринологом, имеющим опыт лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений.

Длительная терапия глюкокортикостероидами, проводимая для купирования иоНЯ, 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.

Особенности купирования других иоНЯ

Редкие иоНЯ как правило характеризуются нестандартной клинической картиной, что на фоне единичных случаев встречаемости особенно затрудняет их распознавание. К редким иоНЯ относятся нейротоксичность (периферическая сенсорная нейропатия, миастения, синдром Гийена-Барре), гематологическая токсичность (анемия, тромбоцитопения), сердечно-сосудистая (миокардиты, перикардиты, васкулиты), офтальмологическая (блефариты, конъюнктивиты, увеиты), почечная токсичность (нефриты), нарушение функции поджелудочной железы (эндокринной и экзокринной), синдром выброса цитокинов, иммуноопосредованная токсичность со стороны костно-мышечной системы (рабдомиолиз), органов зрения, гематологические иоНЯ и др. [17]. Некоторые редкие иоНЯ, например аутоиммунный миокардит, могут иметь стремительное клиническое течение с ранним началом и быстрым прогрессированием, что обуславливает его потенциальный жизнеугрожающий характер. Миокардиты обладают высокой смертностью (52 из 131 случая – 39, 7%). Кардиологические и неврологические иоНЯ наиболее значимы в отношении фатальности течения (летальность 43%). По данным метаанализа D. Y. Wang (2018) медиана времени от появления симптомов подобных иоНЯ до смерти составила 32 дня [18].

К редким формам иоНЯ могут быть отнесены события, перечисленные ниже:

- Кровь и лимфатическая система: гемолитическая анемия, тромбоцитопения, синдром выброса цитокинов;
- ЖКТ: стоматит, глоссит, панкреатит;
- Сердечно-сосудистая система: ангиопатия, миокардит, перикардит, височный артериит, васкулит, синдром повышенной проницаемости капилляров;
- Орган зрения: блефарит, конъюнктивит, эписклерит, ирит, склерит, увеит
- Костно-мышечная система: полимиалгия, рабдомиолиз;
- Поражение нервной системы: полинейропатия, синдром Гийена-Барре, демиелинизирующие заболевания;
- Инфекции: менингит;
- Кожа: псориаз, лейкоцитокластический васкулит;
- Гепатобилиарная система: изолированная гипербилирубинемия;
- Мочевыделительная система: нефрит.



Рисунок 6. Осложнение анти-PD-1-терапии: стоматит/глоссит 2 степени тяжести



Рисунок 7. Реактивный артрит 1–2 ст. на фоне анти-PD-1-терапии



Рисунок 8. Эписклерит 3 ст. на фоне анти-PD-1-терапии

Нежелательные реакции со стороны почек (нефриты)

Связанные с иммунитетом почечные токсические эффекты включают нефрит или острое повреждение почек. Среднее время до начала почечной токсичности составляет 14 недель, но может варьироваться от 6,5 до 21 недели [41]. Последние данные обзора литературы предполагают высокую частоту развития острой почечной недостаточности (диапазон 9,9–29%) при использовании ингибиторов контрольных иммунологических точек. Большая часть иоНЯ со стороны почек относится к 1 степени тяжести и обычно связана с электролитными нарушениями, а не со снижением почечной функции [35]. По результатам клинических исследований препарата пролголимаб во взаимосвязи с исследуемым препаратом нефрит и острое повреждение почек регистрировались у 0,4% и 0,2% пациентов, соответственно.

До начала терапии иммуноонкологическими препаратами необходимо выявление патологии органов мочевыделительной системы, оценка клинико-биохимических показателей крови (креатинин, мочевины), электролитного состава крови, общего анализа мочи, обязательно выполнение рентгенологических исследований для исключения структурных изменений и вторичных поражений органов мочевыделительной системы (МРТ, КТ органов брюшинного пространства и малого таза с контрастированием), при необходимости выполнение цистоскопии, посевов мочи, тщательный сбор анамнеза для выявления травм почек и органов мочевыделительной системы, оперативных вмешательств, перенесенных гломерулонефритов, циститов, аутоиммунных заболеваний (амилоидоз почек), ранее проводимого химиотерапевтического лечения с включением платиносодержащих препаратов, алкилирующих средств.

При длительно существующих или впервые выявленных заболеваниях почек и мочевыводящих путей необходимо получение консультации нефролога и/или уролога на предмет определения этиологии и активности заболевания.

Терапия ингибиторами контрольных точек, по-видимому, безопасна для пациентов с исходной почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести на неиммунной основе (например, ранее перенесенная нефрэктомия, пожилой возраст и артериальная гипертензия), однако пациенты с почечным аллотрансплантатом имеют риск отторжения трансплантированной почки и необходимости диализа.

Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести является противопоказанием к назначению препарата пролголимаб

Симптомами иоНЯ со стороны почек могут быть повышение уровня сывороточного креатинина, олигурия, кровь в моче, повышение уровня белка в моче, слабость, потеря аппетита, редко повышение температуры тела, частое мочеиспускание, темную мутную мочу, задержка жидкости (отек) лица, живота и конечностей, резкое увеличение веса, боль в животе или тазу, тошнота или рвота, высокое кровяное давление и / или изменение психического статуса, например сонливость. Необходимо исключить инфекционную этиологию и рассмотреть необходимость проведения дообследования с применением эндоскопических (цистоскопия) и рентгенологических исследований. Если не выявлена другая этиология, то характерные для нефрита изменения должны быть расценены как иммуноопосредованные.

Лечение иммуноопосредованных нефритов возможно только при тесном сотрудничестве с врачом-нефрологом, имеющим опыт лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений.

При подтверждении иоНЯ показано назначение ГКС при 2 ст. тяжести в дозе 0,5–1 мг/кг в сутки (по преднизолону), при 3–4 ст. тяжести - 2 мг/кг в сутки. Проведение инфузионной симптоматической терапии, гидратации в сочетании с мочегонными препаратами на фоне контроля электролитного состава крови. При неэффективности возможно повышение дозы ГКС до 4 мг/кг в сутки. Рассмотрение вопроса о выполнении биопсии почки в случае стероидрезистентности. При усугублении симптомов в течение 48 часов после назначения ГКС в дозе 4 мг/кг в сутки или их усугублении, рекомендовано проведение интенсивной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, рассмотрение необходимости проведения гемодиализа. В случае персистирования симптомов на фоне терапии ГКС в течение 4–6 недель возможно решение вопроса о добавлении к лечению иммуносупрессанта (азатиоприн, циклофосфамид, инфликсимаб, микофенолата мофетил).

Синдром выброса цитокинов

Перед началом лечения ингибиторами контрольных точек необходимо полностью исключить наличие у больного хронических воспалительных заболеваний в стадии обострения, сепсиса, инфекционных заболеваний. Симптомы синдрома выброса цитокинов: головная боль, миалгии, лихорадка, гипотония, тошнота, рвота, диарея, озноб, сыпь, одышка, олигурия.

Дополнительные обследования при подозрении на синдром повышенной проницаемости капилляров или синдром выброса цитокинов: определение СРБ, оценка сатурации кислорода в крови, контроль АД, ЧСС, температуры каждые 15-30 мин, контроль водного баланса каждый час, контроль электролитов 2-3 раза в день, определение ИЛ-6, ФНО, интерферона-гамма в крови.

При лечении синдрома выброса цитокинов основу симптоматической терапии составляют НПВС, инфузионная терапия (для поддержания объема циркулирующей крови) и вазопрессоры. Также к симптоматической терапии могут быть добавлены любые средства, направленные на восстановление вторично нарушенных функций внутренних органов - оксигенотерапия (до 40% кислорода). При улучшении на фоне симптоматической терапии до 1 ст. в течение 3 дней возможно в последующем возобновление лечения иммуноонкологическим препаратом.

В качестве иммуносупрессивной терапии используются **системные ГКС** в дозе 2 мг/кг/сут. (по преднизолону) в/в и **тоцилизумаб** в дозе 8 мг/кг. Назначение иммуносупрессивной

терапии используется только при неэффективности симптоматической терапии или выраженной степени иоНЯ. Критериями неэффективности симптоматической терапии являются нестабильность жизненно важных функций, требующая усиления терапии или не поддающаяся быстрому контролю при инициации соответствующей ступени лечения. При 2 ст. нежелательного явления, ввиду умеренности симптомов, можно ожидать эффект проводимой терапии в течение 24 ч. При любом ухудшении состояния или при невозможности полностью контролировать синдром в течение 24 ч. необходимо переходить к следующей ступени. При 3 ст., в случае быстрого ответа на ГКС, можно отложить введение тоцилизумаба. При отсутствии быстрого ответа на терапию ГКС (в течение 2 ч.) необходимо интенсифицировать лечение и добавить к терапии *тоцилизумаб* 8 мг/кг в/в 1 ч.

Следует отметить, что в случае развития синдрома выброса цитокинов 3 ст. (или 2 ст. у больных со значительной сопутствующей патологией) введение вызвавшего синдром иммунотерапевтического средства должно быть прервано с возможностью возобновления после купирования иоНЯ. При развитии данного иоНЯ 4 ст. препарат, вызвавший его, должен быть полностью отменен.

Частота рекомендуемого обследования при развитии синдрома выброса цитокинов

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

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

При панкреатите (подозрении на панкреатит) достаточно контролировать уровень липазы и амилазы. Иммуноопосредованный панкреатит был зарегистрирован менее чем у 1% пациентов, получавших ниволумаб или пембролизумаб [22], по результатам клинических исследований препарата пролголимаб не отмечалось случаев панкреатита во взаимосвязи с исследуемым препаратом. Регулярный мониторинг амилазы или липазы у бессимптомных пациентов не рекомендуется, и следует начать стандартное обследование для выявления панкреатита и его возможных причин, если у пациента развиваются подозрительные клинические или рентгенологические симптомы при плановом контрольном обследовании [36]. Симптомы напоминают классический панкреатит с болями в верхней части живота или спины, а также возможно бессимптомное повышение уровня амилазы и липазы. При панкреатите 2 ст. тяжести необходимо приостановить иммунотерапию.

Целесообразна консультация гастроэнтеролога. В большинстве случаев, достаточно симптоматической и инфузионной терапии. При отсутствии эффекта и развитии иоНЯ 3 ст. тяжести необходимо проведение терапии ГКС в дозе 0,5–1 мг/кг/сут. (при неэффективности в течение 2–3 дней – 1–2 мг/кг/сут.) по преднизолону.

При поражении нервной системы отмечен широкий спектр неврологических синдромов, включая миастению или миастенический синдром, миастению с наложением миозита, асептический менингит, энцефалит, синдром Гийена-Барре и множество других вариантов периферической нейропатии и демиелинизирующие расстройства. Среднее время начала токсического действия на нервную систему при проведении иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, как правило, составляет 4 недели и может варьироваться от 1 до 68 недель [37, 38].

Симптомы миастении могут включать в себя быстро наступающую или неустойчивую мышечную слабость, птоз, двоение в глазах, дисфагию, дизартрию, слабость лицевых мышц и / или опускание головы или слабость мышц шеи. Синдром Гийена-Барре может проявляться восходящей прогрессирующей мышечной слабостью, одышкой, снижением тонуса мышц лица, онемением и покалыванием в ступнях или руках, жжением, колющими или стреляющими болями в пораженных участках, потерей равновесия и координации. Вследствие поражения вегетативной нервной системы также могут быть затронуты артериальное давление, контроль температуры тела, пищеварение, функция мочевого пузыря и сексуальная функция.

Асептический менингит может проявляться головной болью, светобоязнью, ригидностью мышц шеи, тошнотой или рвотой, а иногда и лихорадкой. Психическое состояние должно быть нормальным, в отличие от энцефалита. Симптомы энцефалита могут включать спутанность сознания, измененное психическое состояние и поведение, головные боли, судороги, слабость и нестабильность походки. Другие потенциально связанные с иммуноопосредованной токсичностью демиелинизирующие заболевания включают рассеянный склероз, поперечный миелит, острый диссеминированный энцефаломиелит, неврит зрительного нерва и оптический нейромиелит.

Для большинства неврологических иоНЯ диагностическое обследование должно включать МРТ головного мозга и / или позвоночника с контрастированием и без него, а также анализ спинномозговой жидкости, включая цитологическое исследование, чтобы исключить лептоменингеальные метастазы. ИоНЯ в этой системе характеризуются высокой клинической значимостью и длительностью течения. Необходимо прервать проводимую иммунотерапию, начать лечение ГКС в дозе 1-2 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. При усугублении симптомов, появлении неврологической симптоматики или симптомов энцефалита, рекомендовано проведение интенсивной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Лечение неврологических иоНЯ необходимо проводить совместно с неврологом с использованием соответствующих рекомендаций.

Сердечно-сосудистые нежелательные явления терапии ингибиторами иммунологических контрольных точек могут включать миокардит, перикардит, аритмии, нарушение функции желудочков с сердечной недостаточностью, васкулит и венозную

тромбоэмболию. Среднее время до появления сердечно-сосудистой иммуноопосредованной токсичности составляет 6 недель, но может варьироваться от 2 до 54 недель [41]. Симптомы могут включать прогрессирующую утомляемость, миалгию или мышечную слабость, учащённое сердцебиение, боль в груди, потерю сознания, одышку и периферические отеки. В тяжелых случаях может развиваться кардиогенный шок или внезапная смерть. Симптомы часто могут быть замаскированы или совпадать с другими иоНЯ (миозитом, пневмонитом и гипотиреозом) или легочными симптомами, связанными со злокачественными новообразованиями или сопутствующими заболеваниями. Симптомы, относящиеся к васкулиту и венозной тромбоэмболии на фоне проведения иммуноонкологического лечения могут включать боль, отек конечностей, повышенную видимость кожных вен или пурпурную сыпь, эритему и цианоз, сопровождающиеся необъяснимой лихорадкой, одышкой, плевритом, кашлем с хрипами или кровохарканьем.

По данным клинических исследований анти-CTLA-4 и анти-PD-1 препаратов **иммуноопосредованный миокардит является редким, но потенциально серьезным иоНЯ** [6, 8]. К факторам риска относятся комбинированная терапия с ингибиторами тирозинкиназы, VEGF, применение ранее кардиотоксических противоопухолевых препаратов, а также наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета.

Иммуноопосредованный миокардит может привести к сердечной недостаточности и / или аритмии. Миокардит может быть молниеносным, прогрессирующим и опасным для жизни. Острая сердечная недостаточность может развиваться вторично по отношению к снижению сердечной функции и уменьшению фракции выброса. Нарушения проводимости могут включать полную блокаду сердца. Также могут возникать различные аритмии, включая контролируемые наджелудочковые тахикардии или опасные для жизни желудочковые тахикардии. Основываясь на результатах биопсии миокарда, предполагается, что эти осложнения вызваны лимфоцитарной инфильтрацией миокарда и проводящей системы миокарда [46].

На сегодняшний день нет убедительных доказательств относительно эффективности или ценности рутинных исходных или серийных ЭКГ или измерений тропонина у пациентов, получающих терапию ингибиторами контрольных точек. В некоторых центрах проводится базовое тестирование, в других - в течение начального периода терапии [48].

При выявлении миокардита необходимо исключить иные причины данного состояния (кардиотоксическое действие цитостатиков и таргетных препаратов, тромбоэмболия легочной артерии, пневмонит, кардиомиопатия ввиду поражения кардиотропными вирусами).

Дополнительными методами диагностики являются ЭКГ, Эхо-КГ, серологические исследования (тропонин I или T, креатининфосфокиназа и креатининфосфокиназа-МВ, натрийуретический пептид мозга, СРБ, СОЭ, кардиотропные вирусы), МРТ сердца, биопсия миокарда. Зарегистрированные случаи развития иммуноопосредованного миокардита неизменно имели повышение уровня тропонина, креатининфосфокиназы и креатининфосфокиназы-МВ. Натрийуретический пептид мозга также будет повышен в случаях со сниженной фракцией выброса. МРТ сердца может продемонстрировать признаки миокардита, но менее чувствительна, чем эндомиокардиальная биопсия. Возможность выполнения эндомиокардиальной биопсии следует рассматривать для пациентов, которые являются нестабильными или не реагируют на первоначальную терапию, а также

установленный диагноз которых вызывает сомнения. Однако при высоком клиническом подозрении лечение следует начинать эмпирически до получения подтверждающего патологического исследования.

При развитии иммуноопосредованной токсичности миозит и миастения часто протекают одновременно с миокардитом, что требует исключения данных токсических эффектов. Из-за возможности развития опасных для жизни аритмий или сердечной блокады необходимо вовлечение в лечебный и диагностический процесс кардиолога на раннем этапе, а также постоянный телеметрический мониторинг.

При подтверждении иммуноопосредованного миокардита 2 ст. тяжести показано назначение ГКС в дозе 1–2 мг/кг в сутки (по метилпреднизолону) на фоне проведения кардиотропной терапии (антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, диуретики), восполнения электролитного состава крови. Лечение проводится до нормализации сердечной функции, далее постепенная отмена 4–6 нед. При неэффективности 1-й ступени в течение 72 часов или развитии кардиотоксичности 3–4 ст. тяжести показано проведение пульс терапия метилпреднизолон в дозе 1000 мг/сут 3–5 дней, далее — метилпреднизолон в дозе 1–2 мг/кг в сутки перорально или в/в. Лечение проводится в рамках круглосуточного стационара, отделения кардиологии или интенсивной терапии. При персистировании симптомов в течении 48 часов после назначения пульс терапии ГКС согласно ступени 2 рекомендовано проведение лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, добавление иммуносупрессивной терапии – *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. Лечение иммуноопосредованных миокардитов возможно только при тесном сотрудничестве с врачом-кардиологом, имеющим опыт лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений. Развитие иммуноопосредованного миокардита 2–4 ст. тяжести является показанием для полной отмены терапии ингибиторами иммунологических контрольных точек.

При развитии иммуноопосредованных увеита, ирита, эписклерита среднее время наступления иоНЯ составляет 5 недель, но может варьировать от 1 до 72 недель. Симптомы, связанные с офтальмологической токсичностью, вызванной иммунотерапией, могут включать нечеткость зрения, изменение цветового зрения, фотофобию, искажение, скотомы, изменения полей зрения, двоение в глазах, болезненность, боль при движении глаз, отек век, птоз, покраснение и / или сухость [49].

Во всех случаях развития офтальмологических иоНЯ необходимо получение консультации офтальмолога. При 1 ст. тяжести возможно наблюдение и применение увлажняющих топических средств. При 2 ст. рекомендована терапия топическими ГКС в каплях, при эписклерите и 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, необходимо приостановить до разрешения 2 ст. токсичности и отменить полностью при рецидивировании иоНЯ 3 ст. тяжести или развитии 4 ст. токсичности или невозможности купировать 2 ст. в течение 12 нед. Добавление инфликсимаба можно рассматривать в тяжелых и стероидорезистентных случаях.

Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны скелетно-мышечной системы характеризуются как воспалительный артрит, миозит и синдром полимиалгии.

Скелетно-мышечные иоНЯ, такие как артралгия и миалгия, часто встречаются у пациентов, получающих терапию иммуноонкологическими препаратами, о чем сообщало до 40% пациентов, получавших лечение в клинических испытаниях. Более тяжелые иоНЯ данной группы встречаются не так часто, но могут значительно изменять качество жизни пациентов из-за их влияния на функции и повседневную деятельность [40, 41]. По результатам клинических исследований препарата пролголимаб во взаимосвязи с исследуемым препаратом различные нарушения со стороны скелетно-мышечной системы регистрировались у 5,4% пациентов, максимально 3 степени тяжести у 0,2% пациентов.

Среднее время до начала развития данных иоНЯ составляет 38 недель, но может значительно варьировать от 1 до 127 недель. Симптомы иммуноопосредованного артрита могут включать боль в суставах, сопровождающуюся отеком суставов, и/или воспалительные симптомы, такие как скованность после бездействия или утром, продолжительностью от 30 минут до 1 часа. Важно отметить, что улучшение симптомов с помощью нестероидных противовоспалительных средств или ГКС, но не опиоидов или других обезболивающих, также может указывать на иммуноопосредованный характер артрита. Симптомы миозита, вызванного иммунотерапией, могут включать мышечную боль и слабость. У пациентов с миозитом также может развиваться синдром миастении и/или миокардит (подробнее см. сердечно-сосудистые и неврологические разделы), что может быть опасным для жизни при поражении дыхательных мышц или миокарда. Симптомы полимиалгии-подобного синдрома, связанные с терапией ингибиторами контрольных точек, включают боль и скованность в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей.

Клиническая картина пациентов с иммуноопосредованным артритом может быть вариабельной в отношении поражения больших и/или мелких суставов: олигоартрит крупных суставов, таких как колени, лодыжки или запястья. Могут быть и другие признаки, обычно наблюдаемые при реактивном артрите, такие как конъюнктивит или уретрит, боли в спине или шейном отделе, указывающие на сакроилиит. Другие пациенты с симметричным полиартритом, напоминающим ревматоидный артрит, могут иметь аутоантитела, такие как антитела к ядерным антигенам, ревматоидный фактор и/или антитела к цитруллинированному белку, присутствующие в их сыворотках. У многих пациентов также появляются симптомы сухости в глазах и во рту. Иногда обнаруживаются аутоантитела к компоненту SS-A/SS-B, но большинство пациентов, как правило, являются серонегативными.

Пациенты с ранее существовавшим артритом, ревматическими синдромами мягких тканей и остеоартритом могут отмечать обострение во время терапии ингибиторами иммунологических контрольных точек [42]. Маркеры воспаления обычно очень повышены у пациентов с иммуноопосредованным артритом, что может быть полезным для дифференциации этих явлений от других ревматических синдромов.

Рекомендовано получение консультации врача-ревматолога. При 1–2 ст. тяжести **иммуноопосредованного артрита** рекомендована терапия низкими дозами преднизолона и нестероидными противовоспалительными препаратами. При неэффективности в течение 7 дней возможно добавление синтетических или биологических противовоспалительных препаратов после согласования с ревматологом (*сульфасалазин* терапевтическая доза составляет 1,5–3 г/сут., до 6 месяцев и более; *гидроксихлорохин* 200 или 400 мг/сут. и др.). При недостаточном терапевтическом эффекте или развитии 3–4 ст. тяжести – системные ГКС преднизолон 0,5–1 мг/кг/сут. внутрь, при неэффективности – 2 мг/кг/сут. парентерально (дозы

по преднизолону) до купирования иоНЯ до 1–2 ст. тяжести с последующим медленным снижением дозы.

Терапию иммунотерапевтическим средством можно продолжать при 1–2 ст. токсичности, необходимо приостановить при 3–4 ст. тяжести до частичного стойкого разрешения до степени тяжести 1–2, отменить при стойком и рецидивирующем стероидорезистентном течении 3–4 ст. тяжести с выраженными клиническими проявлениями. При иммуноопосредованных артрите/миозите тяжелой степени и неэффективности системного применения ГКС показано рассмотрение применения внутривенного человеческого иммуноглобулина, инфликсимаба, ритуксимаба или микофенолата мофетила. Отличительной особенностью данного иоНЯ является возможность неполного разрешения после оптимального объёма иммуносупрессивной терапии, что потребует поддерживающей терапии малыми дозами ГКС после согласования с ревматологом. Внутрисуставные инъекции кортикостероидов возможны, если поражен только один или два сустава.

Общие принципы терапии

Суммировав основные положения вышеизложенных рекомендаций по лечению иоНЯ, рекомендуется придерживаться нескольких общих принципов.

Ступенчатая терапия. При лечении всех иоНЯ используется ступенчатый подход. Начальная ступень выбирается исходя из тяжести развившегося иоНЯ, 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 иоНЯ. Обобщенная информация о ступенях терапии представлена в табл. 6.

Во время лечения иоНЯ могут использоваться любые ГКС в эквивалентных дозах. Коэффициенты пересчета представлены в приложениях в табл. 7.

Таблица 6. Ступенчатая терапия иоНЯ

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени	1–2 ст. токсичности ¹	2–3 ¹ ст. токсичности	3–4 ст., неэффективность предшествующей терапии	неэффективность предшествующей терапии
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение лечения	Перерыв в лечении	Перерыв в лечении или отмена терапии	Отмена терапии
Симптоматическая терапия	Применяется	Усиленная	Усиленная	Максимальная
Иммуносупрессивные средства	нет	ГКС (преднизолон 0,5–1 мг/кг/сут. внутрь или в/в)	ГКС (преднизолон 1–2 мг/кг/сут. в/в)	ГКС (преднизолон 2–4 мг/кг/сут. в/в) и/или ингибиторы цитокинов (ИЛ-6, ФНО, например, инфликсимаб, тоцилизумаб), ведолизумаб, цитостатики (циклофосфамид, микофенолата мофетил)

¹ – клинически незначимые иоНЯ

Таблица 7. Коэффициенты пересчета доз ГКС¹

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

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

При применении ГКС необходимо проведение терапии, направленной на снижение кислотности желудочного сока (*омепразол/пантопразол* или другие ингибиторы протонной помпы) и препаратов калия (*калия аспарагинат и магния аспарагинат 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. Данный вариант применим только при коротких курсах терапии. При таком варианте необходим строгий контроль самочувствия, контроль уровня кортизола, АКТГ, натрия и калия не реже 1 раза в нед. При возникновении рецидивов иоНЯ 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 – например, по 2,5 мг 1 раз в 2 дня (по преднизолону).

Во всех случаях при пероральном приеме рекомендуется 40–50% дозы ГКС принимать утром, 30–40% днем, 20% – вечером.

Применение самой иммуносупрессивной терапии ГКС не влияет на противоопухолевую эффективность лечения.

При назначении высоких доз (>1 мг/кг) ГКС или других иммуносупрессивных препаратов на длительный срок (более 3-4 нед.) возможно проведение профилактики оппортунистических инфекций антибиотиками широкого спектра действия (например, амоксициллин + клавулановая кислота 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. Следует учитывать, что применение антибиотиков может снизить противоопухолевый эффект терапии.

Длительная терапия ГКС, проводимая для купирования иоНЯ, 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 лечения и после его окончания.

При перерыве в лечении из-за иоНЯ возобновление терапии возможно только после купирования иоНЯ до 1 ст. или полного разрешения иоНЯ.

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.

Сообщение о нежелательных реакциях

Пожалуйста, сообщайте о подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственный препарат пролголимаб (держатель регистрационного удостоверения АО «БИОКАД») любым удобным способом:

- по электронной почте: safety@biocad.ru
- по почте: 198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи., 34-А
- по факсу с пометкой «фармаконадзор»: 8 (812) 380-49-33 доб. 8639
- по телефону: 8 (812) 380-49-33
- заполнить онлайн форму на сайте <https://biocad.ru/farmakonadzor>

Список литературы

1. Проценко С. А., Антимоник Н. Ю., Баллюзек М. Ф., Берштейн Л. М., Жукова Н. В., Новик А. В. и соавт. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 203–241.
2. Харкевич Г.Ю., Орлова К.В. Иммуно-опосредованные нежелательные явления ингибиторов блокаторов иммунного ответа // Практическая онкология Т. 17, №2 – 2016:110-118.
3. Bertrand A., Kostine M., Barnetche T. et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. BMC Medicine, 2015, Vol. 13. P. 211–224.
4. Davies M., Duffield E. A. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events // ImmunotargetsTher. 2017 Aug 24;6:51-71.
5. Giao Q. Phan, James C. Yang, Richard M. Sherry et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma // PNAS. 2003;100:8372-8377.
6. Hofmann L., Forschner A., Loquai C., Goldinger S.M., et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy // Eur J Cancer. – 2016. – Vol. 60. – P. 190-209.
7. Kahler, K.C. Treatment and side effect management of CTLA-4 antibody therapy in metastatic melanoma / K.C. Kahler, A. Hauschild // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2011. – Vol. 9. – P. 277- 286.
8. Läubli H, Balmelli C, Bossard M, Pfister O, Glatz K, Zippelius A. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. J Immunother Cancer 2015;3:11-11.
9. Lin, R. An analysis of the effectiveness of specific guidelines for the management of ipilimumab-mediated diarrhea/colitis: prevention of gastrointestinal perforation and/or colectomy [abstract] / R. Lin [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26, Suppl., abstract 9063.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Management of Immunotherapy – Related Toxicities (Immune Checkpoint Inhibitor – Related Toxicities) // Version 2.2018 – September 19, 2018.
11. Robinson M.R., Chan C.C., Yang J.C., Rubin B.I., Gracia G.J., Sen H.N., Csaky K.G., Rosenberg S.A. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma: a new cause of uveitis // Immunother. 2004 Nov-Dec;27(6):478-9.
12. Sally M. Amos, Connie P. M. Duong, Jennifer A. Westwood, David S. Ritchie, Richard P. Junghans, Phillip K. Darcy and Michael H. Kershaw. Autoimmunity associated with immunotherapy of cancer // Blood 2011 118:499-509.
13. Thomas S. Lin, Kathleen A. Donohue, John C. Byrd, Margaret S. Lucas, Eva E. Hoke, Elizabeth M. Bengtson, Kanti R. Rai, James N. Atkins, Brian K. Link, and Richard A. Larson. Consolidation Therapy With Subcutaneous Alemtuzumab After Fludarabine and Rituximab Induction Therapy for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of CALGB 10101 // J Clin Oncol. 2010 Oct 10; 28(29): 4500–4506.

14. Villadolid J., Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immunerelated toxicities. *Transl Lung Cancer Res*, 2015.Vol. 4, No. 5. P. 560–575.
15. Weber, J. S., Hodi, F. S., Wolchok, J. D., Topalian, S. L., Schadendorf, D., Larkin, J., et al. (2017). Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.* 35 (7), 785–792.
16. Weber J.S., Postow M., Lao C.D., Schadendorf D. Management of Adverse Events Following Treatment With Anti-Programmed Death-1 Agents. *Oncologist*. 2016 Oct; 21(10):1230-1240. Epub 2016 Jul 8.
17. Wang D.Y. et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.*2018 Dec 1;4(12):1721-1728. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3923
18. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 9506-9506. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9506
19. Beers SA, Glennie MJ, White AL. Influence of immunoglobulin isotype on therapeutic antibody function. *Blood* 2016;127:1097e101. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-625343>
20. Tjulandin S, Fedyanin M, Semiglazova T, Moiseenko V, Odintsova S, Alekseev B, et al. BCD-100 e first Russian PD-1 inhibitor. *J Mod Oncol* 2017;19:13e20. <https://moderonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/27133/pdf>
21. Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V., Protsenko S., Semiglazova T. et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding nonresectable/ metastatic melanoma therapy choice. *European Journal of Cancer* 149 (2021) 222-232. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.02.030>.
22. Schneider B.J., Naidoo J., Santomasso B.D. et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. DOI: 10.1200/JCO.21.01440 *Journal of Clinical Oncology* (2021).
23. Raschi E, Gatti M, Gelsomino F, et al: Lessons to be learnt from real-world studies on immune-related adverse events with checkpoint inhibitors: A clinical perspective from pharmacovigilance. *Target Oncol* 15:449-466, 2020.
24. Sibaud V.: Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: Skin toxicities and immunotherapy. *Am J Clin Dermatol* 19:345-361, 2018.
25. Nanda R., Chow L.Q., Dees E.C., et al: Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 study. *J Clin Oncol* 34:2460-2467, 2016.
26. Ziemer M., Koukouliti E., Simon J.C., et al: Managing immune checkpoint-inhibitor-induced severe autoimmune-like hepatitis by liver-directed topical steroids. *J Hepatol* 66:657-659, 2017.
27. Naidoo J., Wang X., Woo K.M., et al: Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 35:709-717, 2017
28. Gupta A., De Felice K.M., Loftus E.V., et al: Systematic review: Colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 42:406-417, 2015.
29. Cabanillas G.: Immune related adverse events and their treatment in melanoma patients receiving ipilimumab. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl 15; abstr e14598).
30. Kumar V., Chaudhary N., Garg M., et al: Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol* 8:49, 2017.

31. Cervantes J., Rosen A., Dehesa L., et al: Granulomatous reaction in a patient with metastatic melanoma treated with ipilimumab: First case reported with isolated cutaneous findings. *Actas Dermosifiliogr* 110:43-49, 2019.
32. Assi T., Danu A., Mateus C., et al: Post-shingles granulomatous dermatosis related to anti-programmed cell death 1. *Immunotherapy* 11:591-598, 2019.
33. Qin Q., Patel V.G., Wang B., et al: Type, timing, and patient characteristics associated with immune-related adverse event development in patients with advanced solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol.* 38:e15160, 2020.
34. Wanchoo R., Karam S., Uppal N.N., et al: Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: A narrative review. *Am J Nephrol* 45:160-169, 2017.
35. Shah R., Sleiman J., Simons-Linares R., et al: Variations of diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor pancreatic injury (ICIPI) and immune checkpoint inhibitor pancreatitis: A single institution experience. *Am J Gastroenterol* 114:S58, 2019.
36. Cuzzubbo S., Javeri F., Tissier M., et al: Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer* 73:1-8, 2017.
37. Reynolds K.L., Guidon A.C.: Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated neurologic toxicity: Illustrative case and review of the literature. *Oncologist* 24:435-443, 2019.
38. Wang D.Y., Okoye G.D., Neilan T.G., et al: Cardiovascular toxicities associated with cancer immunotherapies. *Curr Cardiol Rep* 19:21, 2017.
39. Cappelli L., Gutierrez A.K., Shah A.A., et al: Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: A systematic literature review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69:1751-1763, 2016.
40. Calabrese L., Velcheti V.: Checkpoint immunotherapy: Good for cancer therapy, bad for rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 76:1-3, 2017.
41. Kim S.T., Bittar M., Kim H.J., et al: Recurrent pseudogout after therapy with immune checkpoint inhibitors: A case report with immunoprofiling of synovial fluid at each flare. *J Immunother Cancer* 7:126, 2019.
42. NCCN Clinical Practice «Guidelines in Oncology Management of immunotherapy-related toxicities» version 4.2021 – September 27, 2021
43. Summary of Product Characteristics for KEYTRUDA®: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf.
44. Summary of Product Characteristics for OPDIVO®: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf.