

УДК 614.2

## ЭКСПЕРТИЗА КАЧЕСТВА ИММУНОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В СИСТЕМЕ ОМС: ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КАК ДЕФЕКТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ. ЧАСТЬ 2

А.А. Старченко, А.В. Устюгов

ООО «Капитал МС»



**И.В. Меньшикова и В.В. Строгонова (2020)** представили обзор о распространенности, клинических характеристиках и подходах к лечению ревматических иммуноопосредованных осложнений иммунотерапии злокачественных новообразований (ЗНО) и сообщили, что чаще всего осложнения характеризуются умеренной степенью тяжести, однако у 2% пациентов возникают летальные осложнения. Наиболее частым ревматологическим иммуноопосредованным осложнением является артрит (частота 0,7–5,1%); время появления первых симптомов колеблется от 2 до 24 месяцев от начала иммунотерапии; может проявляться развитием полиартрита мелких суставов, напоминающего ревматоидный артрит или спондилоартрит, характеризующийся болью в спине воспалительного характера, энтезитом, дактилитом и поражением крупных суставов, описано развитие псориатического артрита, при этом ревматоидные факторы и антинуклеарные антитела не выявляются.

Иммуноопосредованный артрит I степени тяжести (небольшая боль с эритемой или припухлостью

сустава): сбор анамнеза, осмотр области сустава и кожи; рентгенограмма, ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ) (для исключения метастазов); лабораторные исследования: маркеры аутоиммунного заболевания в крови (антинуклеарные антитела (АНА), ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)), маркеры воспаления (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ)). Иммуноопосредованный артрит II–IV степени тяжести (умеренная; сильная слабость с болью или без нее; необратимое повреждение суставов; ограниченный уровень самообслуживания): сбор анамнеза, осмотр области сустава и кожи; лабораторные анализы, как и при I степени; УЗИ и/или МРТ по клиническим показаниям (невосприимчивость к лечению, необходимость в дифференциальной диагностике метастазов с септическим артритом); II степень требует временного приостановления иммунотерапии; при уменьшении симптоматики, возобновить терапию и назначить глюкокортикоиды.

Вторым по частоте осложнением является миозит, возникающий у 0,15–1,28% пациентов, чаще при использовании комбинации анти-PD-1 и анти-CTLA-4, чем при монотерапии; развивается в первые 2 месяца лечения и проявляется симптомами полимиозита, а в тяжелых случаях – рабдомиолиза: миалгия, слабость проксимальных мышц, птоз и глазодвигательные нарушения с диплопией.

Иммуноопосредованный миозит I степени тяжести (небольшая слабость с болью или без нее): анамнез, неврологическое обследование; лабораторные исследования: оценка уровней креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы, трансаминаз, альдолазы, СОЭ, СРБ; оценка значений тропонинов; эхокардиограмма (ЭхоКГ) (оценка поражения миокарда); в случае если не удастся определить диагноз, пациенту назначают электронейромиографию (ЭМГ), МРТ и/или биопсию мышц.

Иммуноопосредованный миозит II–IV степени тяжести (умеренная/сильная слабость с болью или без нее; ограниченный уровень самообслуживания): анамнез, физикальное обследование и лабораторные анализы, как и при I степени; исследование на маркеры аутоиммунного миозита (миозит-специфические антитела и миозит-ассоциированные антитела), в случае если не удастся определить диагноз, пациенту назначают ЭМГ, МРТ и/или биопсию мышц; обязательна консультация невролога и ревматолога; II степень: временно приостановить иммунотерапию; III–IV степени: отказаться от использования иммунотерапии. Нередко развиваются осложнения в виде миокардита (до 32% случаев). Развитие симптомов, напоминающих ревматическую полимиалгию, отмечено примерно у 2% пациентов. Время от начала иммунотерапии до появления первых признаков данных заболеваний варьирует от 10 суток до 1 года. При лабораторном исследовании отмечается повышение уровня СРБ. Зарегистрировано несколько случаев волчаночно-подобных кожных реакций, ассоциированных с применением анти-PD-1, и один случай волчаночного нефрита на фоне лечения анти-CTLA-4-препаратами.

Иммуноопосредованная ревматическая полимиалгия I степени тяжести (небольшая ригидность и боль): необходимо оценить наличие симптомов; лабораторные исследования: АНА, РФ, КФК, АЦЦП, СОЭ, СРБ.

Ревматическая полимиалгия II степени тяжести (умеренная ригидность и боль, ограничивающая самообслуживание): как для I степени; раннее направление к ревматологу; временно приостановить лечение.

Ревматическая полимиалгия III–IV степени (ригидность высокой степени и боль, ограничивающая самообслуживание): диагностика, как для II степени. При III–IV степени необходимо отказаться от использования иммунотерапии; лечение может быть возобновлено только в случае уменьшения симптомов до I степени.

**Д.И. Юдин и соавт. (2020)** с целью предоставления необходимой информации и рекомендаций практическим онкологам относительно коррекции часто встречающихся вариантов иммуноопосредованной эндокринопатии (в том числе гипотиреоза, гипертиреоза, гипопаратиреоза, надпочечниковой недостаточности) опубликовали данные по иммуноопосредованной эндокринопатии у пациентов на фоне иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунитета (ИКТИ): анти-PD1- (ниволумаб, пембролизумаб), анти-PD-L1- (атезолизумаб, дурвалумаб), анти-CTLA-4-моноклональными антителами (ипилимумаб).

Авторы указали, что одним из наиболее распространенных осложнений иммунотерапии является иммуноопосредованная эндокринопатия. По данным клинических исследований, частота развития серьезных эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений в целом при монотерапии анти-PD1-моноклональными антителами невелика и составляет 3,5–8,0%. Однако применение анти-CTLA-4-препаратов, комбинированных режимов, проведение иммунотерапии после химиолучевой терапии значительно повышают частоту развития серьезных нежелательных явлений – до 30%. В реальной клинической практике иммуноопосредованная эндокринопатия была выявлена у 22 из 245 пациентов (8,9%), получавших иммунотерапию в химиотерапевтическом отделении № 17 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по поводу немелкоклеточного рака легкого и гепатоцеллюлярного рака. У большинства пациентов развились нежелательные явления 1–2-й степени, у двух пациентов – 3-й степени, что потребовало прекращения лечения.

Авторы привели данные литературы о частоте развития иммуноопосредованных эндокринопатий (осложнения всех степеней тяжести, %/осложнения 3–4-й степени, %):

- 1) ипилимуаб: гипотиреоз – 6,8%/0,4%; гипопаратиреоз – 10,6%/2,4%;
- 2) ниволумаб: гипотиреоз – 10,8%/0,2%; гипопаратиреоз – 1,5%/0,4%;
- 3) пембролизумаб: гипотиреоз – 9–11,6%/<1%; гипертиреоз – 2–6%/<1%; надпочечниковая недостаточность – 2–6%/<1%;

недостаточность –  $<1\%/<1\%$ ; гипофизит –  $<0,5-1\%/<1\%$ ;

- 4) комбинация ниволумаб + ипилимумаб: гипотиреоз – 11,6%/0,3%;
- 5) дурвалумаб: гипотиреоз – 11,6%/0,2%;
- 6) комбинация атезолизумаб + бевацизумаб + химиотерапия: надпочечниковая недостаточность – 0,3%/0,3%; гипергликемия – 0,3%/0,3%; гипофизит – 0,3%/0,3%.

Авторы приводят алгоритмы диагностики и лечения иммуноопосредованных эндокринопатий:

1. Гипотиреоз/гипертиреоз: выявление любых нарушений функции щитовидной железы составляет 23% при лечении анти-CTLA-4-препаратами, 39% – на фоне анти-PD-1-терапии, достигая 50% при комбинированной терапии; как и большинство других иммуноопосредованных нежелательных явлений, нарушения функции щитовидной железы чаще диагностируются в первые дни иммунотерапии (примерно в первые 4–15 недель), но в некоторых случаях могут возникать и после ее окончания. Алгоритм диагностики и лечения иммуноопосредованной дисфункции щитовидной железы:

- 1) определение тиреотропного гормона (ТТГ), свТ3, свТ4 1 раз в месяц;
- 2) при подозрении на гипотиреоз:
  - при повышении ТТГ до двух верхних границ нормы при нормальных свТ3, свТ4: продолжение иммунотерапии, консультация эндокринолога или назначение левотироксина 25–50 мкг;
  - при повышении ТТГ более двух верхних границ нормы при нормальных свТ3, свТ4 или при появлении симптомов гипотериоза: продолжение иммунотерапии. Консультация эндокринолога для подбора доз левотироксина;
  - при нормальном или низком ТТГ и низких уровнях свТ3, свТ4: консультация эндокринолога для исключения гипофизита или вторичного гипотериоза;
- 3) при подозрении на гипертиреоз: низкий уровень ТТГ, высокие уровни свТ3, свТ4:
  - бессимптомное течение: продолжение иммунотерапии, консультация эндокринолога для решения вопроса о назначении неселективных  $\beta$ -блокаторов;
  - симптомное течение: возможна приостановка иммунотерапии; консультация эндокринолога; назначение неселективных  $\beta$ -блокаторов (пропранолол или атенолол или метопролол) до разрешения симптомов.

2. Надпочечниковая недостаточность: первичное поражение надпочечников встречается достаточно редко, при монотерапии анти-PD-1-препаратами – менее чем в 1% случаев, однако есть данные, что комбинированное использование ингибиторов контрольных точек может повышать вероятность развития данного нежелательного явления до 4,2%. Иммуноопосредованное поражение ткани надпочечников неспецифично и проявляется остро и тяжело, с резким развитием слабости, гиповолемии, гипотонии, выраженных электролитных нарушений, в первую очередь гипонатриемии.

Алгоритм диагностики и лечения иммуноопосредованной первичной надпочечниковой недостаточности:

- 1) при бессимптомной стойкой гипонатриемии или подозрении на первичную надпочечниковую недостаточность следует определить уровень кортизола в крови (утренний), аденокортикотропный гормон (АКТГ), электролиты (Na, K);
  - 2) при выявлении нормальных показателей: исключение других причин данного состояния (диарея, алиментарные причины и др.);
  - 3) при выявлении высокого уровня АКТГ, низкого уровня кортизола, при наличии или отсутствии электролитных нарушений: остановка или отмена иммунотерапии; консультация эндокринолога; назначение глюкокортикоидов; при наличии нестабильной гемодинамики – дальнейшее наблюдение и лечение в условиях отделения интенсивной терапии, гидрокортизон 100 мг каждые 6–8 ч (препарат выбора), инфузионная терапия более 2 л/сут.
3. Гипофизит: осложнение монотерапии анти-CTLA-4-препаратами или их комбинации с анти-PD-1/PD-L1-антителами с частотой до 17%: утомляемость, слабость, головная боль, тошнота, перемены настроения, диплопия, потеря памяти, анорексия, бессонница, галлюцинации, симметричное увеличение гипофиза при МРТ, различные изменения уровней гормонов. Алгоритм диагностики и лечения иммуноопосредованного гипофизита:
- 1) контроль гипонатриемии;
  - 2) при подозрении на поражение гипофиза следует определить уровень АКТГ, кортизол, ТТГ, свТ4, электролиты (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>), по возможности – фолликулостимулирующий гормон

(ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), тестостерон (у мужчин); по возможности – выполнить МРТ головного мозга;

- 3) низконормальные изменения в анализах крови, нормальный уровень АКТГ при неадекватно низких значениях кортизола являются признаком вторичной надпочечниковой недостаточности, так же как нормальный уровень ТТГ при сниженных значениях свТ4 является признаком поражения щитовидной железы: остановка или отмена иммунотерапии; консультация эндокринолога: при наличии симптомов – назначение преднизолона или метилпреднизолона внутривенно 1–2 мг/кг/сут; гормонозаместительная терапия.
4. Сахарный диабет: иммуноопосредованное поражение поджелудочной железы также не является частым осложнением (0,1% случаев), но со стремительным развитием выраженной гипергликемии с кетоацидозом.

*Авторы заключили, что самым частым поражением является тиреоидит, начинающийся с гипертиреоза на фоне деструкции щитовидной железы и переходящий в стойкий гипотиреоз через 1–3 месяца. Наиболее угрожающим осложнением иммунотерапии является гипофизит с развитием надпочечниковой недостаточности на фоне анти-CTLA-4-терапии. Ключевым звеном в успешном лечении таких пациентов является тщательный, регулярный и своевременный лабораторный мониторинг, позволяющий улучшить качество жизни и предупредить развитие жизнеугрожающих состояний.*

**Е.С. Денисова и соавт. (2020)** представили обзор и клинический случай иммуноопосредованного пневмонита после комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого. Авторы указали, что при лечении меланомы, почечно-клеточного рака и немелкоклеточного рака легкого препаратами иммунотерапии – ингибиторами PD-1 – общая частота иммуноопосредованного пневмонита составляет 2,7% для монотерапии и 6,6% для комбинированной терапии. При этом развитие пневмонитов значительно чаще отмечается у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и раком почки в сравнении с пациентами с меланомой. Более высокая частота пневмонитов среди пациентов с раком легкого может объясняться курением и сопутствующими заболеваниями легкого, такими как хроническая обструктивная болезнь легких, легочный фиброз и т.д. В условиях сопутствующей легочной патологии в совокупности

с курением ранняя диагностика пневмонита является сложной задачей, т.к. его симптомы неспецифичны и могут быть схожи с проявлениями других заболеваний. Пневмонит, особенно высокой степени тяжести, ассоциируется с повышенной смертностью у пациентов с немелкоклеточным раком легкого при терапии ингибиторами PD-1/PD-L1.

Общий коэффициент смертности, связанный со всеми иммуноопосредованными нежелательными явлениями, вызываемыми PD-1/PD-L1-ингибиторами, составляет около 0,45%, но пневмонит при этом является наиболее распространенной причиной смерти среди побочных эффектов, связанных с иммунотерапией (28,0%). Продолжительность иммунотерапии до возникновения пневмонита варьирует, как правило, от 9 дней до 19 месяцев, со средним значением 2,8 месяца. Клинически отсутствуют специфические клинические симптомы, характерные проявления при компьютерной томографии (КТ) или серологические маркеры иммуноопосредованного пневмонита. Иногда трудно полностью исключить инфекцию, особенно у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, которые не в состоянии пройти бронхоскопию.

*Авторы подчеркнули: именно поэтому клиницистам необходимо уделять больше внимания этому редкому, но серьезному иммуноопосредованному осложнению.*

**А.Г. Кедрова (2020)** представила обзор применения иммунотерапии у больных раком шейки матки: иммунотерапия открыла новую эру для лечения рака, которая распространяется и на женщин с гинекологическим раком. Накопление опыта и знаний о побочных эффектах этого класса препаратов могут иметь решающее значение для расширения показаний к лечению и увеличения частоты использования пембролизумаба в клинической практике. Осложнения применения ингибитора CTLA-4 ипилимумаба обычно развиваются в течение первых нескольких недель или месяцев после начала лечения. Наиболее частыми побочными эффектами ипилимумаба являются: кожные аллергические реакции (зуд и сыпь), расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (колит и диарея), нарушения функции печени (аутоиммунный гепатит) и эндокринной системы (дисфункция щитовидной железы и гипофиза). Токсичность анти-CTLA-4 ипилимумаба четко дозозависимая и по сравнению с токсичностью анти-PD-1/PD-L1 встречается чаще, выражена тяжелее и имеет тенденцию возникать раньше. Несмотря

на то что ипилимумаб может применяться в качестве монотерапии, его использование более эффективно в комбинациях, которые стали доступны. Комбинированная терапия анти-CTLA-4 и анти-PD-1 продемонстрировала наибольшую эффективность по сравнению с каждым отдельным препаратом, но обходится слишком дорого экономически. При этом увеличивается частота побочных эффектов: так, сочетание ингибиторов CTLA-4 с ингибиторами PD-1 или PD-L1 приводило к неблагоприятным событиям в 95% наблюдений, а частота токсичности III или IV степени тяжести составляла 55%. Профиль безопасности блокады лиганда PD-1 аналогичен таковому при блокаде CTLA-4, но имеет менее серьезные побочные эффекты. Одним из главных исключений является пневмонит. Лечение ингибиторами PD-1/PD-L1 связано с повышенным риском развития пневмонита, и когда ингибитор CTLA-4 комбинируется с ингибитором PD-1, риск увеличивается. Большинство иммунных побочных реакций имеют легкую и среднюю степень тяжести и управляемы, если быть к ним готовыми.

*Автор считает необходимым всегда проводить предварительную оценку пациента, включающую определение функционального статуса, когнитивных возможностей, комплаентности, сопутствующих заболеваний, проведение скрининга на наличие аутоиммунных и инфекционных заболеваний, которые могут отрицательно повлиять на результаты лечения.*

**В.К. Лядов и соавт. (2021)** указали, что применение иммунотерапии ИКТИ привело к революции в лекарственной терапии солидных опухолей. Многообразие тканей и клеток организма требует наличия механизма их защиты от собственной иммунной системы, которая в отсутствие таковой защиты могла бы распознавать их как чужеродные и уничтожать. Регуляторные Т-лимфоциты экспрессируют на своей поверхности коингибирующие молекулы (белки-контролеры), которые действуют как негативные регуляторы активации лимфоцитов, что позволяет избежать гиперактивации иммунной системы и повреждения здоровых тканей. Опухолевые клетки способны ускользнуть от иммунного ответа благодаря избыточной экспрессии таких иммуносупрессивных молекул, как цитотоксический антиген 4, ассоциированный с Т-лимфоцитами (CTLA-4), белок программируемой клеточной гибели (PD-1) и его лиганд (PD-L1). Показано, что использование антител к CTLA-4 и PD-L1/PD-L1 позволяет потенцировать противоопухолевый иммунный ответ. Моноклональные антитела (в наименовании препаратов оканчиваются на -аб)

к данным супрессивным молекулам называются ингибиторы контрольных точек, они реактивируют цитотоксические Т-лимфоциты, что приводит к разрушению опухолевых клеток.

**М.А. Лядова и В.К. Лядов (2021)** представили обзор о применении иммунотерапии пожилых пациентов: старение влияет на функционирование иммунной системы. Высказано мнение, что эффективность иммунотерапии у пожилых людей может снижаться, в то же время результаты ретроспективных исследований применения препаратов вне протокола указывают на то, что профиль эффективности и безопасности у молодых и пожилых сопоставим. Авторы привели суммированные результаты наиболее масштабных исследований по изучению эффективности и безопасности иммунотерапии у пожилых пациентов:

- средняя частота всех степеней тяжести осложнений иммунотерапии у пожилых пациентов – 57%;
- средняя частота всех степеней тяжести осложнений иммунотерапии у пациентов в возрасте 65–74 года – 58%;
- средняя частота всех степеней тяжести осложнений иммунотерапии у пациентов в возрасте старше 75 лет – 61%;
- средняя частота 3–4-й степени тяжести осложнений иммунотерапии у пожилых пациентов – 26%;
- средняя частота 3–4-й степени тяжести осложнений иммунотерапии у пациентов в возрасте 65–74 года – 25%;
- средняя частота 3–4-й степени тяжести осложнений иммунотерапии у пациентов в возрасте старше 75 лет – 36%.

**Н.А. Огнерубов и Т.С. Антипова (2021)** сообщили, что при применении комбинации атезолизумаба и химиотерапии метастатического мелкоклеточного рака легкого в 41% случаев возникают иммуноопосредованные осложнения (сыпь – 20–22%; гипотириоз – 12,6–16,3%; гепатит – от 7,6 до 70,0%).

**А.С. Калпинский и соавт. (2021)** представили опыт применения комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом в 1-й линии у больных метастатическим почечно-клеточным раком.

Авторы констатировали, что в настоящее время основное место в их лечении, согласно рекомендациям Национальной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), Европейского общества медицинской онкологии (European Society

for Medical Oncology, ESMO), Ассоциации онкологов России и Минздрава России, занимают иммунные и иммунотаргетные комбинации (ниволумаб с ипилимумабом, пембролизумаб с акситинибом или ниволумаб с кабозантинибом, а в качестве альтернативного режима – авелумаб с акситинибом).

Все вышеуказанные комбинации продемонстрировали достоверное преимущество в отношении общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП), частоты объективного ответа и контроля над заболеванием при удовлетворительной переносимости. В результате применения комбинации ниволумаба и ипилимумаба осложнения выявлены у 81,6% пациентов, в том числе 3–4-й степени тяжести – у 23,7%. Наибольшее количество осложнений носили 1–2-ю степень тяжести, среди которых чаще всего диагностировали слабость (у 26,3% больных), гипотиреоз и сыпь (у 15,8%). Наиболее частым осложнением 3–4-й степени тяжести явился гепатит (у 7,9% пациентов); непереносимые иммуноопосредованные осложнения послужили причиной для отмены комбинированной иммунотерапии у 7,9% пациентов, перерыва в лечении у 23,7% пациентов; госпитализация для коррекции проявлений токсичности потребовалась 21% пациентов. Среди иммуноопосредованных осложнений зарегистрированы следующие:

- 1) 1–2-я степень тяжести: слабость – 26,3%; гипотиреоз – 15,8%; сыпь – 15,8%; COVID-19 – 13,1%; отсутствие аппетита – 7,9%; гепатит – 7,9%; снижение массы тела – 7,9%; хроническая болезнь почек – 7,9%; боль – 5,3%; анемия – 7,9%; гипертермия – 5,3%; сахарный диабет 2-го типа – 5,3%; диарея, тошнота, гипертиреоз, надпочечниковая недостаточность – по 2,6%;
- 2) 3–4-я степень тяжести: гепатит – 7,95%; COVID-19 – 5,3%; отек головного мозга, острая почечная недостаточность, тромбоцитопения – по 2,6%.

**В.А. Чубенко (2021)**, анализируя комбинации иммунотерапии и химиопрепаратов, заметил, что на сегодняшний день в клинической практике наблюдается длительный контроль (более 5 лет) над опухолевым процессом у ряда больных, например, метастатической меланомой, на фоне применения иммунотерапевтических препаратов (ниволумаб, пембролизумаб и ипилимумаб). В этой связи автор логично предположил, что две стратегии – таргетная терапия и иммунотерапия – могут взаимно дополнять друг друга в лечении ЗНО. Таким образом, иммунотерапевтиче-

ский подход может консолидировать драматический эффект таргетной терапии, сохраняя его за счет преодоления возможной резистентности.

**М.А. Лядовой и соавт. (2021)** представлено клиническое наблюдение развития некроза фаланг пальцев рук при назначении ИКТИ у пациента с лимфомой Ходжкина. Во время лечения у пациента развилась ишемия V пальца левой кисти и II пальца правой кисти. В связи с подозрением на аутоиммунный характер осложнения по решению консилиума были назначены инфликсимаб, преднизолон, клопидогрель и трентал. После проведенного лечения состояние пальцев рук в целом улучшилось, однако развилась сухая гангрена дистальной фаланги V пальца левой кисти. После 11-го введения ниволумаба у пациента развилась ишемия V пальца левой кисти и II пальца правой кисти. В связи с подозрением на развитие аутоиммунного процесса (синдром Рейно) по решению междисциплинарного консилиума с целью предотвращения развития гангрены были назначены 360 мг инфликсимаба (моноклональное антитело – ингибитор фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), анти-TNF- $\alpha$ -терапия), 1,8 мг/кг преднизолона и симптоматическая терапия – клопидогрель, трентал. У пациента отмечена сухая гангрена 1 см дистальной фаланги V пальца левой кисти. От проведения ампутации дистальной фаланги V пальца пациент отказался. Затем в течение 5 месяцев лечение не получал. На 5-й месяц назначен брентуксимаб (конъюгат моноклонального антитела и противоопухолевого агента, который вызывает избирательный апоптоз опухолевых клеток), на фоне трех курсов которого отмечались клинические и рентгенологические признаки прогрессирования заболевания – повышение температуры до 37,5 °C, слабость, снижение массы тела, появление новых очагов по результатам КТ. Учитывая неэффективность проводимой терапии, по решению консилиума было рекомендовано вернуться к применению иммунотерапии пембролизумабом, поскольку пациент категорически отказался от повторного применения ниволумаба, что привело к стабилизации заболевания в виде нормотермии, ликвидации астенического синдрома, нормализации показателей крови, отсутствию иммуноопосредованных реакций. Возникшие, по данным КТ легких, через 3 месяца признаки вирусной пневмонии были купированы на фоне применения преднизолона.

Описанная клиническая ситуация свидетельствует, что иммунотерапия может приводить к развитию жизнеугрожающих осложнений. Успех при лечении

таких осложнений, как синдром Рейно и иные варианты васкулитов, возможен лишь при условии ранней диагностики и своевременного начала комплексной терапии. Врачи должны помнить о возможности появления еще не описанных в литературе иммуноопосредованных осложнений.

*Применение комбинации противовоспалительной, реолитической и анти-TNF- $\alpha$ -терапии позволило минимизировать последствия данного осложнения и в последующем вернуться к назначению иммунотерапии в другом составе. Данное наблюдение демонстрирует необходимость раннего распознавания и быстрого вмешательства при возникновении иммуноопосредованных осложнений иммунотерапии с целью их максимально быстрой и эффективной коррекции.*

**Д.И. Юдин и соавт. (2021)** представили результаты 5 лет применения ниволумаба у больных с метастатическим немелкоклеточным раком легкого в реальной клинической практике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина: частота иммуноопосредованных осложнений применения ингибитора PD-1 ниволумаба следующая:

- 1) пневмония: 1–2-я степень тяжести – 1,8%; 3–4-я степень тяжести – 4,6%;
- 2) кожная токсичность: 1–2-я степень тяжести – 3,7%; 3–4-я степень тяжести – 0,9%;
- 3) гипо/гипертиреоз: 1–2-я степень тяжести – 5,5%;
- 4) гепатит: 1–2-я степень тяжести – 1,8%; 3–4-я степень тяжести – 0,9%;
- 5) диарея: 1–2-я степень тяжести – 1,8%;
- 6) центральная нейропатия: 3–4-я степень тяжести – 0,9% (иммуноопосредованное осложнение потребовало остановки иммунотерапии; по данным литературы, неврологические иммуноопосредованные нежелательные явления встречаются менее чем в 1% случаев);
- 7) всего: 1–2-я степень тяжести – 14,6%; 3–4-я степень тяжести – 7,3%.

*Авторы пришли к выводам, что в настоящий момент иммунотерапия однозначно заняла приоритетные позиции в лечении пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого; опыт применения ниволумаба у пациентов с немелкоклеточным раком легкого в реальной клинической практике свидетельствует о том, что препарат эффективен, безопасен и хорошо переносим; достигнутая 5-летняя выживаемость (19,4%) значительно превосходит исторические достижения химиотерапии в лечении таких пациентов.*

**Е.А. Дегтярева и соавт. (2020)** представили обзор редких иммуноопосредованных нежелательных осложнений, спектр которых различается в зависимости от применения анти-CTLA-4- или анти-PD-1/PD-L1-моноклональных антител, однако наиболее часто поражаются кожа, ЖКТ, печень, легкие и железы внутренней секреции; реже проявляются осложнения со стороны мочевыделительной, мышечно-суставной и кровяной систем, но встречаются и нетипичные проявления лекарственной токсичности, составляющие менее 1% всех осложнений, важно учитывать, что нередко они носят жизнеугрожающий характер.

1. Поражение глаз и их придаточного аппарата на фоне иммунотерапии является редким феноменом и отмечается менее чем в 1% случаев. В среднем осложнения развиваются после 3-го или 4-го введения препарата; диагностируются увеиты, ириты и конъюнктивиты, однако возможны и другие осложнения, в частности, эрозии роговицы, субконъюнктивальное кровоизлияние, перфорация роговицы, миастения глаз, гипотоническая макулопатия, цистоидный макулярный отек, серозная отслойка сетчатки, хориоидит, неврит зрительного нерва, миозиты и меланома-ассоциированная ретинопатия; офтальмологические нарушения обычно носят билатеральный характер, а степень их проявлений может быть от бессимптомных форм вплоть до полной потери зрения. Ниволумаб чаще всего приводит к поражению глаз: отмечены миастения глаз, увеиты или другие воспалительные процессы; на фоне терапии пембролизумабом или ипилимумабом отмечено развитие увеита.

Авторы предупреждают: с целью своевременной диагностики вышеуказанных осложнений онколог до начала иммунотерапии, а также перед каждым ее циклом должен проводить краткий опрос и офтальмологический осмотр, подразумевающий контроль наличия нарушений зрения (помутнение, «летающие мушки» перед глазами, дефекты поля зрения), гиперемии или болевого синдрома. При появлении новых симптомов обязательна консультация офтальмолога.

2. Среди кардиологических осложнений на фоне иммунотерапии авторы указывают на доминирование миокардита, кардиомиопатии Такоцубо, острого коронарного синдрома и перикардита. Поражение миокарда наблюдается до 70% случаев среди всех побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Поражение серд-

ца обычно развивается в течение первых 30 дней с момента начала иммунотерапии, но наиболее часто после 1-го или 2-го введения препаратов, хотя несколько авторов описывают более позднее начало симптомов, вплоть до 1 года, как правило, при моноиммунотерапии. Диагноз устанавливается на основании повышенного уровня тропонина, креатинкиназы-MB, NT-proBNP, пониженной фракции выброса левого желудочка, нарушений ритма или проводимости на электрокардиограмме. При неясном диагнозе дополнительно рекомендуется выполнить МРТ и биопсию сердца. При возникновении минимальных признаков кардиотоксичности иммунотерапию следует немедленно прекратить. В 7–14% случаев среди всех кардиогенных осложнений иммунотерапии диагностируются перикардит, перикардальный выпот или тампонада сердца, при этом частота летальных исходов, по имеющимся данным, достигает 21–58%. Авторы отметили, что в последнее время отмечается тенденция к увеличению числа пациентов с острым коронарным синдромом на фоне иммунотерапии; развитие острого инфаркта миокарда имело место в 1,0% случаев, преимущественно на терапии пембролизумабом.

3. Сосудистые осложнения: иммунотерапия сопряжена с повышенным риском развития васкулитов с поражением сосудов всех калибров.
4. Иммуноопосредованные поражения нервной системы составляет 1–12%. В литературе описаны следующие осложнения: асептический менингит, энцефалит, миелит, менингоградикулоневрит, периферическая нейропатия, миастения, синдром Гийена–Барре и другие.

Среди всех осложнений со стороны нервной системы, возникших вследствие иммунотерапии, преобладали миастения гравис (0,47%), асептический энцефалит и/или миелит (0,51%), периферическая нейропатия (1,16%) и асептический менингит (0,15%). Миастению, энцефалит и миелит чаще диагностировали на фоне терапии анти-PD-1/PD-L1-препаратами, в то время как синдром Гийена–Барре и менингит чаще возникали при комбинированной терапии либо при монотерапии ипилимумабом. В среднем неврологическая симптоматика развивалась в течение первых 3 месяцев (29–80 дней). Авторы указывают на необходимость внимательного мониторинга неврологического статуса, поскольку частота развития неврологических осложнений в реальной практике может быть выше: обязательна консульта-

ция невролога с целью исключения инфекционных, аутоиммунных и других патологических процессов. Грозным осложнением является миастения гравис, в 20% случаев заканчивающаяся летальным исходом; вторым серьезным осложнением является синдром Гийена–Барре.

В заключение авторы предупреждают:

- 1) в первые 12 недель (4 цикла) терапии существует угроза развития редких нежелательных явлений, согласно статистике, при применении ингибиторов PD-1/PD-L1 чаще отмечаются аутоиммунные реакции со стороны органов зрения, сердца и нервной системы, в то время как терапия ипилимумабом больше ассоциирована с повреждением сосудистой стенки. При этом моноклональные антитела нового поколения (атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб) обладают минимальной токсичностью;
- 2) особенностью редких осложнений является их молниеносное течение, что при запоздалой диагностике может приводить к декомпенсации пораженного органа и неблагоприятному исходу;
- 3) хотя полноценный опрос и физикальный осмотр всех систем органов невозможен при каждом визите пациента, надеемся повысить осведомленность врачей о некоторых редких и менее изученных осложнениях;
- 4) ранняя диагностика осложнений и их своевременная коррекция служат залогом успешного лечения онкологических больных;
- 5) на сегодняшний момент оптимальным решением считается возобновление инфузий только при развитии токсичности легкой степени тяжести, при этом рекомендуется смена иммуноонкологического препарата.

**В.К. Лядов и соавт. (2021)** указали, что использование препаратов моноклональных антител к CTLA-4 и PD-L/PD-L1 позволяет потенцировать противоопухолевый иммунный ответ. В то же время воздействие на иммунные контрольные точки может приводить к иммуноопосредованному повреждению ЖКТ, кожи, легких, печени, эндокринной системы и других органов. Такие неблагоприятные реакции обозначаются термином «иммуноопосредованные нежелательные явления», т.е. осложнения, которые могут развиваться на любом этапе иммунотерапии, наиболее часто в первые 6 месяцев от начала лечения. Распространенность иммуноопосредованных осложнений 3–4-й степени выше при использовании ком-

бинированной терапии анти-CTLA-4- и анти-PD-L/PD-L1-препаратами у 5–22% пациентов. Наиболее часто при применении блокады CTLA-4 поражаются кожа (сыпь, зуд) и ЖКТ (диарея, колит). При терапии анти-PD-1/PD-L1-препаратами осложнения 3–4-й степени развиваются у 7–12% пациентов. Осложнения 3–4-й степени встречаются в 3 раза чаще при применении комбинации ипилимумаба и ниволумаба по сравнению с монотерапией ниволумабом и в 2 раза чаще, чем при монотерапии ипилимумабом.

Авторы относят к предикторам иммуноопосредованных осложнений следующие:

- наличие у пациента индекса массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup>;
- отношение абсолютного числа нейтрофилов к разнице общего числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов, превышающее на момент начала лечения 3, является предиктором низкого риска развития иммуноопосредованных осложнений;
- исходное абсолютное количество эозинофилов выше 240 в 1 мкл является предиктором высокого развития иммуноопосредованных эндокринных осложнений;
- исходное абсолютное количество эозинофилов менее 125 в 1 мкл является предиктором низкого развития иммуноопосредованных эндокринных осложнений;
- относительное количество эозинофилов через 1 месяц после начала терапии более 3,2% наряду с исходным уровнем более 240 в 1 мкл – маркер эндокринных иммуноопосредованных осложнений.

**А.А. Глибка и соавт. (2021)** представили клинический случай пациентки с меланомой кожи, которой была назначена иммунотерапия пембролизумабом, на фоне лечения после 3 введений развились иммуноопосредованные осложнения с поражением эндокринных органов: деструктивного тиреодит (с короткой фазой тиреотоксикоза и последующим стойким гипотиреозом) и сахарный диабет.

Авторы – сотрудники НМИЦ эндокринологии – отметили, что экспоненциальный рост применения ИКТИ (ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб) в качестве нового стандарта лечения злокачественных опухолей приводит к увеличению случаев иммуноопосредованных осложнений, обусловленных активацией иммунной системы. Эндокринные осложнения – третьи по частоте выявления. При этом щитовидная железа

наиболее подвержена аутоиммунной агрессии, вызванной ИКТИ, и ассоциирована с использованием анти-PD-1-моноклональных антител. В то время как гипофизит чаще развивается на фоне терапии анти-CTLA-4-моноклональными антителами. Такие осложнения, как сахарный диабет, гипопаратиреоз, поражения гонад, встречаются в около 1% случаев. Медиана дебюта эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений определяется в диапазоне 7–20 недель от первого введения иммунотерапии. В клиническом примере впервые выраженная гипергликемия была выявлена на 6-й неделе от начала иммунотерапии: перед каждым введением препарата проводился биохимический анализ крови и наблюдалась нормогликемия (5,0 ммоль/л). Одновременно с сахарным диабетом был диагностирован тиреотоксикоз. При этом до первого введения пембролизумаба функция щитовидной железы не была нарушена (ТТГ 0,91 мкМЕ/мл, свТ4 17,88 пмоль/л).

*Авторы заключили, что, с учетом вариабельности и специфичности клинических проявлений осложнений, каждый пациент должен быть информирован о признаках наиболее грозных эндокринных осложнений (гипофизит, сахарный диабет, гипопаратиреоз).*

Также следует обращать внимание больных на необходимость информирования лечащего врача обо всех новых симптомах. В отличие от тиреоидных поражений, которые могут развиваться с частотой до 50%, частота развития сахарного диабета как иммуноопосредованного осложнения крайне невелика. Тем не менее следует помнить, что возможно развитие осложнений с поражением нескольких эндокринных желез одновременно. Возможное развитие иммуноопосредованных эндокринных осложнений при использовании иммунотерапии диктует необходимость более внимательного отношения к таким пациентам. Ввиду тяжести состояния клиническая картина может быть стертой, а значит, привести к несвоевременной диагностике эндокринопатий. Эндокринные иммуноопосредованные осложнения чаще соответствуют 1–2-й степени тяжести, однако своевременно инициированная терапия не только предотвращает развитие осложнений, но и дает возможность продолжения иммунотерапии основного онкологического заболевания в полном объеме, что увеличивает общую и безрецидивную выживаемость.

**М.И. Дмитриевская и соавт. (2021)** представили обзор механизмов действия препаратов иммунотерапии, а также анализ последствий их применения. Применение первого препарата иммунотерапии

ипилимумаба с 2011 года продемонстрировало возможность существенного увеличения ОВ отдельных пациентов – примерно 20% имеют шансы прожить более 3 лет, у некоторых продолжительность жизни увеличивается до 10 лет. Однако препараты иммунотерапии вызывают и иммуноопосредованные осложнения, частота развития которых выше при использовании препаратов, блокирующих CTLA-4 по сравнению с ингибиторами PD-1/PD-L1. Так, при лечении ингибиторами CTLA-4 чаще наблюдаются кожные реакции (зуд, сыпь), поражения эндокринной системы (гипофизит), ЖКТ (диарея, колит). Терапия препаратами, блокирующими PD-1, характеризуется нарушениями со стороны дыхательной системы (пневмонит), реже – ЖКТ, кожи и эндокринных желез. Блокаторы PD-L1 вызывают развитие пневмонита. У пациентов, получающих терапию ИКТИ, может развиваться состояние, известное как синдром высвобождения цитокинов, которое, помимо других симптомов, может сопровождаться лихорадкой, тахикардией, снижением артериального давления (АД) и др. Синдром вызван большим и быстрым высвобождением цитокинов в кровь из иммунных клеток, на которые воздействует иммунотерапия. Синдром высвобождения цитокинов обычно развивается в течение нескольких часов или дней после инфузии; у большинства пациентов возможна незначительная реакция на инфузию, но у некоторых – более тяжелая: пациенты могут испытывать неврологические симптомы, такие как спутанность сознания, тремор. У пациентов, получающих иммунотерапию, могут развиваться побочные эффекты вскоре после приема первой дозы лекарства или спустя долгое время после окончания курса лечения. При иммунотерапии, даже после однократной инъекции, возможно развитие неожиданных осложнений, таких как сахарный диабет 1-го типа, поэтому пациенты, получающие ингибиторы контрольных точек, должны находиться под пристальным наблюдением, чтобы на ранней стадии можно было диагностировать и лечить потенциально опасные для жизни осложнения. В связи с риском развития осложнений иммунотерапии своевременная диагностика и лечение нарушений являются залогом успеха лечения злокачественных новообразований.

**А.А. Мусаелян и соавт. (2021)** представили данные о предиктивных маркерах ответа на ИКТИ при немелкоклеточном раке легкого:

- нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО): высокий показатель НЛО ( $\geq 5$ ) ассоци-

ирован с низкими показателями ВБП и ОВ при применении ниволумаба;

- отношение абсолютного количества нейтрофилов к разности суммы количества лейкоцитов и нейтрофилов (пНЛО): исходное значение пНЛО  $>3$  указывает на низкий показатель ОВ;
- иммунный прогностический индекс, который включает пНЛО (пороговое значение положительного результата  $>3$ ) и лактатдегидрогеназу (выше верхней границы нормы): индекс позволяет разделять пациентов, получающих иммунотерапию, на 3 прогностические группы: хорошего (отсутствие 2 факторов), промежуточного (наличие 1 фактора) и плохого прогнозов (наличие 2 факторов) для ОВ и ВБП;
- интерлейкин 6 (ИЛ-6): низкий исходный уровень и уменьшение уровня ИЛ-6 ассоциированы с более высокими показателями ОВ и ВБП;
- наличие предсуществующих аутоантител (ревматоидный фактор, антиреолоидные антитела) связано с высокими показателями ВБП; также появление аутоантител (антинуклеарный фактор, антител к экстрагируемому нуклеарному антигену или гладким мышцам) во время иммунотерапии ассоциировано с увеличением показателей ВБП.

**М.Е. Мельников и В.А. Клавденкова (2021)** сообщили об особенностях иммуноопосредованных осложнений применения блинатумумаба – препарата моноклонального антитела для лечения В-клеточных острых лейкозов и неходжкинских лимфом, транзитивно активирующего выработку цитолитических белков, высвобождение воспалительных цитокинов и пролиферацию Т-лимфоцитов. При этом имеется риск развития жизнеугрожающих состояний – синдрома высвобождения цитокинов («цитокиновый шторм») и синдрома активации макрофагов, являющихся системной воспалительной реакцией при чрезмерной активации Т-лимфоцитов.

*Авторы заключили, что синдром высвобождения цитокинов является частым осложнением при терапии блинатумумабом со сложным механизмом развития и способностью маскироваться под различные инфекционные процессы. В связи с этим необходимы тщательный мониторинг и правильная оценка состояния больного при терапии блинатумумабом, а также своевременное принятие необходимых профилактических и терапевтических мер, так как тяжелые стадии «цитокинового шторма» являются жизнеугрожающими.*

**М.А. Лядова и В.К. Лядов (2021)** представили обзор литературы по иммуноопосредованным осложнениям иммунотерапии.

Авторы выделили системные иммуноопосредованные осложнения: а) слабость и утомляемость, которые составляют от 16 до 24% осложнений использования анти-PD-1- и анти-PD-L1-препаратов, но могут достигать 40% при применении анти-CTLA-4-агентов и даже 71% при использовании иммунотерапевтических препаратов в комбинации друг с другом или противоопухолевыми препаратами других классов (например, химиотерапевтическими препаратами); б) лихорадка, озноб, инфузионные реакции, связанные с выбросом цитокинов, наблюдаются у 10–25% пациентов.

Авторами представлен спектр поражения органов и систем при иммуноопосредованных осложнениях:

- 1) нервная система: нейропатии, миелопатии, синдром Гийена–Барре, миастения гравис-подобный синдром, энцефалит, менингит;
- 2) кожа: дерматиты, эритродермия, псориаз, витилиго, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонса;
- 3) печень: гепатит;
- 4) почки: нефрит, люпус-подобный гломеруло-нефрит;
- 5) глаза: конъюнктивиты, увеиты, ириты, ретиниты, склерит, эписклерит, блефариты;
- 6) эндокринная система: гипо- и гипертиреозидизм, гипофизит, гипопитуитаризм, надпочечниковая недостаточность, сахарный диабет 1-го типа;
- 7) кардиотоксичность: миокардит, перикардит, васкулит;
- 8) легкие: пневмонит, плеврит, интерстициальная болезнь легких;
- 9) опорно-двигательная система: артриты, артралгии, миалгия, миозит;
- 10) ЖКТ: колиты, илеит, панкреатит, гастрит, перфорация полого органа.

Частота иммуноопосредованных осложнений на фоне иммунотерапевтических препаратов:

- 1) ниволумаб: общая частота осложнений – 42–88%; зуд – 8–18%; сыпь – 6–26%; диарея – 7–19%; колит – 1,0–1,7%; гипотиреоз – 3–8%; пневмонит – 1,3–4,0%;
- 2) ипилимумаб: общая частота осложнений – 86%; зуд – 35%; сыпь – 32%; диарея – 33%; колит – 11,6%; гипотиреоз – 4%; пневмонит – 1,6%;
- 3) пембролизумаб: общая частота осложне-

ний – 61–73%; зуд – 8–19%; сыпь – 7–11%; диарея – 9–14%; колит – 1,9–2,3%; гипотиреоз – 6,4–9,0%; пневмонит – 4,0–5,8%;

- 4) атезолизумаб: общая частота осложнений – 64–69%; зуд – 10%; сыпь – 7%; диарея – 8–15%; колит – 0,3–1,0%; гипотиреоз – 3,9–6,4%; пневмонит – 4,1–5,8%;
- 5) комбинация ипилимумаб и ниволумаб: общая частота осложнений – 96%; зуд – 33%; сыпь – 40%; диарея – 44%; колит – 12%; гипотиреоз – 15%; пневмонит – 6,4%.

Частота иммуноопосредованных осложнений 3–4-й степени тяжести:

- 1) ниволумаб: общая частота осложнений – 10–16%; диарея – 1,0–2,2%; колит – 0,6%; пневмонит – 1,3–1,5%;
- 2) ипилимумаб: общая частота осложнений – 27%; зуд – 0,3%; сыпь – 1,9%; диарея – 6,1%; колит – 8,7%; пневмонит – 0,3%;
- 3) пембролизумаб: общая частота осложнений – 15–27%; сыпь – 0,4–0,6%; диарея – 1,1–3,9%; колит – 1,1–1,3%; пневмонит – 2,3–2,6%;
- 4) атезолизумаб: общая частота осложнений – 14–16%; колит – 0,3%; пневмонит – 0,7–1,0%;
- 5) комбинация ипилимумаб и ниволумаб: общая частота осложнений – 55%; зуд – 1,9%; сыпь – 4,8%; диарея – 9,3%; колит – 7,7%; гипотиреоз – 0,3%; пневмонит – 1,0%.

К наиболее опасным (в т.ч. фатальным) осложнениям авторы относят: синдром Стивенса–Джонса, токсический эпидермальный некролиз, перфорацию ЖКТ, гепатит, гипофизит, острую надпочечниковую недостаточность, пневмонит, миокардит, миелопатии, синдром Гийена–Барре, миастения гравис-подобный синдром, энцефалит, менингит. Гипофизит чаще возникает на фоне лечения анти-CTLA-4, чем анти-PD-1 или анти-PD-L1, его частота при комбинированной терапии составляет 6,4%, при лечении анти-CTLA-4 – 3,2%, при применении анти-PD-1 и анти-PD-L1 – менее 0,1–0,4%. Гипофизит обычно наблюдается на 8–9-й неделе после начала лечения и проявляется снижением уровня пролактина, АКТГ, ТТГ, а также фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов и гормона роста.

Наиболее тяжелое осложнение со стороны эндокринной системы – первичная недостаточность коры надпочечников, которая наблюдается у 0,7% пациентов и проявляется острой надпочечниковой недостаточностью. Клинико-диагностическое обследование должно включать измерение уровня АКТГ и кортизо-

ла в утренние часы, анализ электролитов, необходимо также исключить сепсис. Пневмонит – потенциально фатальное осложнение, частота которого у пациентов, получающих иммунотерапевтические препараты, составляет 5%, особенно в случае комбинированной терапии, а также у пациентов, страдающих раком легких. Пневмонит возникает чаще при применении анти-PD-1, чем анти-CTLA-4. Медиана времени до появления симптомов составляет почти 3 месяца. КТ является предпочтительным методом исследования и контроля пневмонита. Неврологическая токсичность встречается менее чем у 5% пациентов, принимающих иммунотерапевтические препараты.

К серьезным периферическим нейротоксическим эффектам относят синдром, сходный с миастенией, при котором возможно поражение диафрагмы с нарушением дыхания, а также токсичность по типу фатального острого идиопатического полиневрита. Центральная токсичность может проявляться асептическим менингитом, аутоиммунным энцефалитом, поперечным миелитом.

*Продолжение следует.*

*Список литературы имеется в редакции и может быть получен у авторов.*

## Для корреспонденции

### **Старченко Алексей Анатольевич**

*Советник генерального директора ООО «Капитал МС», д.м.н., профессор, член Совета общественных организаций по защите прав пациентов при Росздравнадзоре, президент НП «Национальное агентство по безопасности прав пациентов и независимой экспертизе», эксперт качества медпомощи*

*Тел.: +7 (495) 287-81-25, доб. 4079*

*E-mail: oms@kapmed.ru*

### **Устюгов Антон Владимирович**

*Заместитель генерального директора ООО «Капитал МС», к.м.н.*

*Тел.: +7 (495) 287-81-25, доб. 4079*

*E-mail: oms@kapmed.ru*

*Адрес: 115035, г. Москва, Кадашевская набережная, д. 30*