

Том 10 №3s2 • 2020

malignanttumors.org

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

спецвыпуск

№ 2

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ Российского общества клинической онкологии

Часть 2

◆ Поддерживающая терапия
в онкологии



Международный ежеквартальный
научно-практический журнал по онкологии

Официальный журнал Российского общества
клинической онкологии (RUSSCO)

Общероссийская общественная организация
«Российское общество клинической онкологии»
(RUSSCO)

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Международный ежеквартальный научно-практический рецензируемый
журнал по онкологии
Официальный печатный орган RUSSCO

Включён в перечень изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией (2015 г.)
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-77419 от 10.12.2019 г.

Учредитель и издатель:
Общероссийская общественная организация
«Российское общество клинической онкологии»
Адрес: 127051, г.Москва Трубная улица, д.25, корп.1, 7 этаж
Телефон: +7 (499) 686-02-37
e-mail: office@russco.org
web-сайт: <http://www.malignanttumors.org>

При перепечатке материалов цитирование журнала обязательно.
Редакция не несёт ответственности за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах

Общероссийская общественная организация
«Российское общество клинической онкологии» (RUSSCO)

Злокачественные опухоли

Международный ежеквартальный научно-практический рецензируемый
журнал по онкологии.

Официальный печатный орган RUSSCO.

Том 10, #3, 2020, спецвыпуск 2

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
Поддерживающая терапия в онкологии**

Главный редактор спецвыпуска

Моисеенко Владимир Михайлович,

Директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи»,
член Правления RUSSCO, доктор медицинских наук, профессор,
Санкт-Петербург

Научный редактор спецвыпуска (раздел поддерживающей терапии)

Гладков Олег Александрович,

директор медицинского центра «ЭВИМЕД», Заслуженный врач Российской Федерации,
член Правления RUSSCO, доктор медицинских наук,
Челябинск

Редактор спецвыпуска

Стенина Марина Борисовна,

ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России,
доктор медицинских наук,
Москва

Редактор спецвыпуска

Деньгина Наталья Владимировна,

заведующая радиологическим отделением ГУЗ «Областной клинический
онкологический диспансер», доцент ФГБОУ ВО «УГУ»
кандидат медицинских наук,
Ульяновск

Технический редактор-координатор спецвыпуска

Плыкина Анна Андреевна,

менеджер журнала «Злокачественные опухоли»,
Москва

Спецвыпуск выходит 1 раз в год.



**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА
КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ**

Часть 2

**Поддерживающая терапия
в онкологии**

Москва
2020

Злокачественные опухоли [спецвыпуск журнала] : Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Поддерживающая терапия в онкологии / под редакцией: В. М. Моисеенко. — М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2020. — 240 с.

ISSN 2224-5057 (печатное издание)

ISSN 2587-6813 (электронное издание)

В сборнике представлены современные практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей и поддерживающей терапии в онкологии, разработанные группами экспертов Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). Настоящие рекомендации основаны на принципах доказательной медицины и являются практическим руководством для врачей-онкологов и специалистов по поддерживающей терапии в онкологии.

Глубокоуважаемые коллеги!

Практические рекомендации RUSSCO издаются 8 год. Это коллективный труд большого числа ведущих онкологов нашей страны.

Изначально в качестве основной задачи при подготовке рекомендаций мы видели помощь практическому врачу при выборе объема обследования и тактики лечения пациентов со злокачественными опухолями. За эти годы удалось нивелировать ошибки первых изданий (прежде всего касающиеся формы) и сделать рекомендации удобными для практического использования.

Опрос, проведенный среди отечественных онкологов в 2020 году, показал, что несмотря на появление официальных клинических рекомендаций, утвержденных Минздравом РФ, практические рекомендации RUSSCO по-прежнему остаются востребованными в нашей стране. Почему? На мой взгляд дело в том, что они полностью соответствуют клиническим рекомендациям по существу, так как готовятся одним и тем же коллективом авторов на основе международных рекомендаций. Однако лишены обязательных для официальных документов ссылок на источник информации, не так громоздки и удобны для использования.

Что нового в практических рекомендациях 2020 года?

Во-первых, вследствие принятия Правительством РФ Национальной программы борьбы с онкологическими заболеваниями значительно увеличилось финансирование оказания помощи. Это позволило нам включить в раздел лекарственного лечения дорогостоящие препараты, которые ранее были мало-доступны в нашей стране. Это касается, прежде всего, иммунотерапевтических и таргетных препаратов.

Во-вторых, широко представлены методы индивидуализации лечения на основе молекулярно-генетических маркеров. Это сделано в связи с тем, что за последние годы они стали широко использоваться в нашей стране не только в крупных федеральных центрах и коммерческих клиниках, но и в практических учреждениях.

В-третьих, жизнь не стоит на месте, появляются новые эффективные диагностические и лечебные методы. Мы включили в рекомендации те, которые, вероятно, в будущем войдут в стандарты лечения, так как показали высокую эффективность в клинических исследованиях. Их применение off label возможно по решению врачебного консилиума и при условии согласия пациента.

Для оптимизации Практических рекомендаций в будущем нам очень важна от вас обратная связь. Мы приветствуем критические замечания и конструктивные предложения, которые мы сможем использовать при подготовке следующих изданий.

В. М. Моисеенко,
главный редактор

СОДЕРЖАНИЕ

Коллектив авторов.....	7
Список сокращений.....	10
Анемия	17
Тошнота и рвота.....	24
Патология костной ткани	35
Фебрильная нейтропения	45
Гепатотоксичность	52
Кардиоваскулярная токсичность	66
Дерматологические реакции	88
Нутритивная поддержка.....	102
Синдром анорексии-кахексии.....	111
Ферментная терапия.....	115
Нефротоксичность.....	118
Тромбоэмболические осложнения	131
Экстравазация	141
Хронический болевой синдром	148
Иммуноопосредованные нежелательные явления	168
ЖНВЛП 2020	200
МКБ-10.....	210

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

	<p>Главный редактор раздела Гладков О.А., ООО «Эвимед», Челябинск</p>
Анемия	<p>Председатель: Орлова Р. В., ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гладков О.А., ООО «Эвимед», Челябинск • Жуков Н.В., ФГБУ ФНКЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева • Копп М.В., Медицинский университет «Реавиз», Самара • Королева И.А., «Медицинский университет «Реавиз», Самара • Ларионова В.Б., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Моисеенко В.М., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург • Поддубная И.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Птушкин В.В., ГБУЗ г. Москвы «ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ», Москва
Тошнота и рвота	<p>Председатель: Владимирова Л. Ю., ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, Ростов-на-Дону</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гладков О.А., ООО «Эвимед», Челябинск • Королева И.А., «Медицинский университет «Реавиз», Самара • Румянцев А.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Семиглазова Т.Ю., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • Трякин А.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
Патология костной ткани в онкологии	<p>Председатель: Багрова С.Г., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Копп М.В., Медицинский университет «Реавиз», Самара • Кутукова С.И., СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург • Манзюк Л.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Семиглазова Т.Ю., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Фебрильная нейтропения	<p>Председатель: Сакаева Д.Д., ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Курмуков И.А., ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ», Москва • Орлова Р.В., ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург • Шабеева М.М., ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России, Астрахань

Гепатотоксичность	<p>Председатель: Ткаченко П. Е., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ивашкин В. Т., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва • Маевская М. В., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва
Кардиоваскулярная токсичность	<p>Председатель: Вицены М. В., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Агеев Ф. Т., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России • Гиляров М. Ю., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»; ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова» Региональный сосудистый центр, Москва • Овчинников А. Г., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России • Орлова Р. В., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург • Полтавская М. Г., ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России
Дерматологические реакции	<p>Председатель: Королева И. А., «Медицинский университет «Реавиз», Самара</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Болотина Л. В., МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Гладков О. А., ООО «Эвимед», Челябинск • Горбунова В. А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Круглова Л. С., ФГБУ ДПО «Центральная Государственная Медицинская Академия» УДП РФ, Москва • Манзюк Л. В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Орлова Е. В., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва • Орлова Р. В., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург
Нутритивная поддержка	<p>Председатель: Сытов А. В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зузов С. А., ГБУЗ «МГОБ № 62» ДЗМ, Москва • Лейдерман И. Н., ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург • Хотеев А. Ж., ГБУЗ «МГОБ № 62» ДЗМ, Москва
Синдром онорексимкоhexисии	<p>Председатель: Сытов А. В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зузов С. А., ГБУЗ «МГОБ № 62» ДЗМ, Москва • Лейдерман И. Н., ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург • Хотеев А. Ж., ГБУЗ «МГОБ № 62» ДЗМ, Москва
Ферментативная терапия	<p>Председатель: Сытов А. В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зузов С. А., ГБУЗ «МГОБ № 62» ДЗМ, Москва • Лейдерман И. Н., ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург • Хотеев А. Ж., ГБУЗ «МГОБ № 62» ДЗМ, Москва

Нефротоксичность	<p>Председатель: Громова Е. Г., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Бирюкова Л. С., ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва • Джумабаева Б. Т., ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва • Курмуков И. А., ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ», Москва
Тромбозмимические осложнения	<p>Председатель: Соимова О. В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Антух Э. А., ГБУЗ «МГОБ № 62» ДЗМ, Москва • Долгушин Б. И., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Елизарова А. Л., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Сакаева Д. Д., ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа • Сельчук В. Ю., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Трякин А. А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Черкасов В. А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
Экстравазация	<ul style="list-style-type: none"> • Буйденюк Ю. В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
Хронический болевой синдром	<p>Председатель: Когония Л. М., ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Новиков Г. А., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва • Орлова Р. В., ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург • Сидоров А. В., ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль
Иммуноопосредованные нежелательные явления	<p>Председатель: Проценко С. А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Антимоник Н. Ю., СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург • Берштейн Л. М., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • Жукова Н. В., ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург • Новик А. В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • Носов Д. А., ФГБУ «ЦКБ Управления делами Президента РФ», Москва • Петенко Н. Н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Семенова А. И., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург • Чубенко В. А., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург • Харкевич Г. Ю., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Юдин Д. И., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБ — антибактериальные (средства)
- АГ — артериальная гипертония
- АД — артериальное давление
- АКТГ — адренкортикотропный гормон
- АЛТ — аланинаминотрансфераза
- АСТ — аспартатаминотрансфераза
- АТФ — аденозинтрифосфат
- АФП — альфа-фетопротеин
- АЧН — абсолютное число нейтрофилов
- АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
- Бк — беккерель (единица измерения активности радиоактивного источника в Международной системе единиц (СИ))
- β-ХГЧ — бета-хорионический гонадотропин человека
- БСЛУ — биопсия сторожевого лимфатического узла
 - в/а — внутриартериально
 - в/в — внутривенно
 - в/м — внутримышечно
- ВГН — верхняя граница нормы
- ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
- ВПЧ — вирус папилломы человека
 - г — грамм
- ГКС — глюкокортикостероиды
- Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
 - Гр — Грей (единица поглощённой дозы ионизирующего излучения в Международной системе единиц (СИ))
- ГРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон
- ГТ — гормонотерапия
- ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
- Д-димер — показатель внутрисосудистого тромбообразования
 - дл — децилитр
- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
- Ед. — единицы
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- ЗГОЯ — злокачественные герминогенные опухоли яичников
- ЗЛАЭ — забрюшинная лимфаденэктомия
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких
- ИГХ — иммуногистохимическое (исследование)
- ИЛ — интерлейкин
- ИМ — инфаркт миокарда

- ИМТ — индекс массы тела
ИФН — интерферон
ИЦХ — иммуноцитохимическое (исследование)
Ки — кюри (внесистемная единица измерения активности)
КТ — компьютерная томография
КЩС — кислотно-щелочное состояние
ЛАГ — лёгочная артериальная гипертония
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛЖ — левый желудочек
ЛПС — ладонно-подошвенный синдром
ЛТ — лучевая терапия
МАБ — максимальная андрогенная блокада
мг — миллиграмм
МЕ — международные единицы
МКА — моноклональное (ые) антитело (а)
МНН — международное непатентованное название
МНО — международное нормализованное отношение
МРТ — магнитно-резонансная томография
МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
МэВ — мегаэлектронвольт
МЭН — множественная эндокринная неоплазия (синдром)
НГН — нижняя граница нормы
НПВ — нижняя полая вена
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
НСЕ — нейронспецифическая енолаза
ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки
ОМА — остеомодифицирующие агенты
ОФЭ — орхифуникулэктомия
п/к — подкожно
Пг — пикограмм
ПНЭО — примитивная нейроэктодермальная опухоль
ПСА — простатспецифический антиген
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота
ПЭТ/КТ — совмещённая позитронно-эмиссионная и компьютерная томография
РОД — разовая очаговая доза
РП — рецепторы прогестерона
РПЭ — радикальная простатэктомия
РФП — радиофармпрепарат

- РЧА — радиочастотная абляция
РЭ — рецепторы эстрогенов
РЭА — раковый эмбриональный антиген
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
см — сантиметр
СН — сердечная недостаточность
СОД — суммарная очаговая доза
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
СТБ — стереотаксическая биопсия
сут. — сутки
ТЗ — трийодтиронин
Т4 — тироксин
ТГВ — тромбоз глубоких вен
ТНФ — туморнекротический фактор
ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование
ТТГ — тиреотропный гормон
ТУР — трансуретральная резекция
ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии
УЗДГ — ультразвуковая доплерография
УЗИ — ультразвуковое исследование
УФ — ультрафиолетовые (лучи)
ФБС — фибробронхоскопия
ФВД — функция внешнего дыхания
ФВлж — фракция выброса левого желудочка
ФДГ — фтордезоксиглюкоза
ФДТ — фотодинамическая терапия
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХЛТ — химиолучевая терапия
ХТ — химиотерапия
ХЦР — холангиоцеллюлярный рак
ЦНС — центральная нервная система
ЧД — частота дыхания
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЧХЧГ — чрескожная чреспеченочная холангиография
ЩФ — щелочная фосфатаза
ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ — электрокардиография
Эндо-УЗИ — эндоскопическое ультразвуковое исследование
ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
ЭхоКГ — эхокардиография
ЭЭГ — электроэнцефалография
AJCC — Американский объединённый комитет по раку (American Joint Committee on Cancer)

- ALK — киназа (тирозинкиназный рецептор) анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase, ALK tyrosine kinase receptor)
- APC — аденоматозный полипоз кишки (ген) (adenomatous poliposis coli (gene))
- AUC — площадь под фармакокинетической кривой (area under the curve)
- BCG — бацилла Кальметта–Герена (bacillus Calmette – Guérin)
- BRAF — ген, кодирующий белок B-Raf (B-Raf proto-oncogene serine/threonine-protein kinase)
- BRCA — гены рака молочной железы (breast cancer gene)
- CA125 — онкомаркер рака яичников (cancer antigen 125)
- CA199 — онкомаркер рака желудочно-кишечного тракта (поджелудочной железы) (cancer antigen 19.9)
- CD117, KIT, c-kit — рецепторная тирозинкиназа, продукт гена KIT
- Child – Pugh — оценочная методика определения тяжести циррозов печени и предполагаемой выживаемости пациента
- CIN — цервикальная интраэпителиальная дисплазия/неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia)
- CIS — карцинома in situ (carcinoma in situ)
- CISH — хромогенная in situ гибридизация (chromogenic in situ hybridization)
- CMV — цитомегаловирус (cytomegalovirus)
- CTC AE — универсальная шкала оценки симптомов токсичности (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
- CTLA — белок, ассоциированный с цитотоксическими лимфоцитами (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein)
- CYP — общее название ферментов семейства P450 (cytochrome P450)
- DEB — лекарственные элюирующие шарики (drug eluting beads)
- dMMR — дефицит репарации неспаренных оснований (mismatch repair deficiency)
- DOG1 — антитело, используемое для диагностики гастроинтестинальных стромальных опухолей (discovered on GIST)
- DPD — дигидропиримидин дегидрогеназа (dihydropyrimidine dehydrogenase)
- ECOG — Восточная Кооперативная Онкологическая Группа (Eastern Cooperative Oncology Group)
- EGFR — рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor)
- ENETS — Европейское общество по изучению нейроэндокринных опухолей (European Neuroendocrine Tumor Society)

- ENSAT — Европейская сеть по изучению опухолей надпочечника (European Network for the Study of Adrenal Tumors)
- EONS — Европейское общество онкологических медсестёр (European Oncology Nursing Society)
- EORTC — Европейская организация по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer)
- ESGO — Европейское общество онкогинекологов (European Society of Gynaecological Oncology)
- ESMO — Европейское общество медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology)
- ESTRO — Европейское общество по лучевой терапии и онкологии (European Society for Radiotherapy & Oncology)
- FGFR — рецепторы фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor receptors)
- FIGO — Международная федерация акушеров и гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics)
- FIP — фармакопейные единицы Франции (Federation Internationale Pharmaceutique)
- FISH — флуоресценция in situ гибридизации (fluorescence in situ hybridization)
- 5-HT₃ — мембранный рецептор 5-гидрокситриптамина
- FLT-3 — FMS-подобная тирозинкиназа 3 (FMS-like tyrosine kinase 3)
- G — степень злокачественности (Grade)
- GLS — общая продольная деформация (миокарда) (global longitudinal strain)
- Hb — гемоглобин
- HBV — вирус гепатита В (hepatitis B virus)
- HBsAg — австралийский антиген (hepatitis B surface antigen)
- HCV — вирус гепатита С (hepatitis C virus)
- HE4 — человеческий эпидимальный секреторный белок 4 (human epididymus protein 4)
- HER2 — 2-й рецептор эпидермального фактора роста человека (human epidermal growth factor receptor 2)
- IDH — изоцитратдегидрогеназа (isocitrate dehydrogenase)
- IGCCCG — Международная коллаборативная группа по изучению герминогенных опухолей (International Germ Cell Cancer Collaborative Group)
- IGRT — радиотерапия, корректируемая по изображению (Image-guided radiation therapy)
- IMRT — радиотерапия с модуляцией интенсивности (Intensity Modulated Radiation Therapy)
- Ki67 — антиген, определяющийся в делящихся клетках

- KRAS — гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы Кирстена (Kirsten rat sarcoma)
- MASCC — Многонациональная ассоциация по поддерживающей терапии при раке (Multinational Association of Supportive Care in Cancer)
- MEK — внеклеточная митоген-регулируемая киназа (mitogen extracellular signal regulated kinase)
- MGMT — ген 0(6)-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (0(6)-methylguanine-DNA methyltransferase gene)
- MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 — гены, дисфункция которых ассоциируется с микросателлитной нестабильностью; в норме осуществляют репарацию неспаренных нуклеотидов ДНК
- MSI — микросателлитная нестабильность (microsatellite instability)
- MSI-H — высокая микросателлитная нестабильность (microsatellite instability high)
- m-TOR — мишень рапамицина млекопитающих (Mammalian target of rapamycin)
- mut — мутированный (ген) (mutated)
- MYH — ген MYH гликозилазы, мутация ассоциируется с семейным аденоматозным полипозом
- NCCN — Национальная всеобщая онкологическая сеть (National Comprehensive Cancer Network)
- NK1 — нейрокинин 1 (neurokinin 1)
- NRAS — один из генов RAS, первоначально идентифицированный в клетках нейробластомы человека (neuroblastoma RAS viral oncogene homolog)
- NTproBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрий-уретического пептида (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide)
- NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (New York Heart Association)
- paCO₂ — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
- paO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови
- pH — водородный показатель, кислотность (pondus hydrogenii)
- PARP — поли (АДФ-рибоза) — полимеразы (poly (ADP-ribose) polymerase)
- PD — программируемая клеточная гибель (programmed death)
- PDGF — фактор роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor)
- PDGFRA — рецептор α фактора роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor receptor A)

- PDL — лиганд белка программируемой клеточной гибели (programmed death ligand)
- R — резекция (resection)
- RAF — серин-треониновая киназа
- RANK — рецепторный активатор ядерного фактора каппа-B (receptor activator of nuclear factor kappa-B)
- RANO — критерии оценки эффекта в нейро-онкологии (Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria)
- RECIST — критерии оценки эффекта при солидных опухолях (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
- RET — протоонкоген, кодирующий рецепторную тирозинкиназу (rearranged during transfection)
- ROS1 — протоонкоген
- SCC — маркер плоскоклеточных карцином (squamous-cell carcinoma)
- SISH — гибридизация in situ с серебром (silver in situ hybridization)
- SpO₂ — сатурация периферической крови кислородом
- TNM — международная классификация стадий злокачественных опухолей (Tumor, Nodus, Metastasis)
- TP — тимидин фосфорилаза (thymidine phosphorylase)
- TS — тимидилат синтетаза (thymidilate synthetase)
- UICC — Международный противораковый союз (Union for International Cancer Control)
- VEGF — фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor)
- VEGFR — рецептор фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor receptor)
- wt — дикий (не мутированный) вариант гена (wild type)
- WT1 — ген-супрессор опухоли Вилмса (Wilms' tumor suppressor gene 1)

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Коллектив авторов: Орлова Р.В., Гладков О.А., Жуков Н.В., Копп М.В., Королева И.А., Ларионова В.Б., Моисеенко В.М., Поддубная И.В., Птушкин В.В.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-36

Ключевые слова: поддерживающая терапия, анемия, эритропоэтин, железодефицитная анемия, анемия онкологических больных

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) определяется как снижение концентрации Hb ниже нормального значения (обычно 120 г/л) или более чем на 20 г/л от исходного значения и может быть обусловлена как наличием самой опухоли, так и её лечением. Слабая степень анемии представляет собой снижение концентрации Hb в диапазоне от 100 до 119 г/л, анемия средней степени — концентрация Hb от 80 до 99 г/л, тяжёлая анемия — концентрация Hb ниже 80 г/л.

Согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0 выделяют 5 степеней тяжести анемии (табл. 1).

Таблица 1. Классификация анемии по критериям CTCAE v 5.0

Степень тяжести (grade)	Уровень Hb (г/л)	Комментарии
1	< 100 г/л	–
2	80–100 г/л	–
3	< 80 г/л	Показана гемотрансфузия
4	Жизнеугрожающее состояние, необходимо срочное медицинское вмешательство	–
5	Смерть	–

Клиническая значимость анемии определяется:

- отрицательным влиянием на качество жизни онкологических больных с развитием слабости;
- отрицательным влиянием на продолжительность жизни при большинстве типов опухолей;
- снижением эффективности противоопухолевого лечения (отдельных цитотоксических препаратов и ЛТ).

Цитирование: Орлова Р.В., Гладков О.А., Жуков Н.В., Копп М.В., Королева И.А., Ларионова В.Б. и соавт. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).36

1. ДИАГНОСТИКА

1.1. Анамнез

При сборе анамнеза у больных с анемией необходимо оценить:

- возможность наследственной анемии или гемоглобинопатии;
- характер и длительность предшествующей противоопухолевой терапии (вид лекарственной терапии, количество курсов, миелотоксичность, включение препаратов платины);
- наличие острого или хронического кровотечения;
- хронические воспалительные заболевания почек;
- наличие аутоиммунных заболеваний.

1.2. Лабораторные показатели

- Общий анализ крови с определением концентрации Hb, количества эритроцитов и ретикулоцитов, гематокрита (Hct), среднего объема эритроцита (MCV), среднего содержания Hb в эритроците (MCH), средней концентрации Hb в эритроците (MCHC), среднего содержания Hb в ретикулоците;
- исследование костного мозга — по показаниям;
- оценка показателей обмена железа: содержание сывороточного ферритина с поправкой на содержание С-реактивного белка (повышение ферритина как белка острой фазы при воспалении), насыщение сывороточного трансферрина железом, содержание в крови фолатов и витамина B12;
- оценка возможности скрытого кровотечения из ЖКТ (пробы на скрытую кровь в кале, эндоскопическое исследование), почечной недостаточности (клиренс креатинина < 60 мл/мин.) с нарушением продукции эндогенного эритропоэтина;
- проба Кумбса (при хроническом лимфолейкозе, неходжкинских лимфомах, аутоиммунных заболеваниях в анамнезе);
- определение концентрации эндогенного эритропоэтина (при подозрении на миелодиспластический синдром).

Диагностику анемии и выявление причин необходимо проводить до проведения заместительных трансфузий эритроцитов (если нет экстренных показаний) или назначения эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП) и препаратов железа. Алгоритм диагностики анемии у онкологического больного представлен на рис. 1.

2. ЛЕЧЕНИЕ

2.1. Гемотрансфузии

Традиционным методом коррекции сниженного Hb и жизнеугрожающих ситуаций, связанных с острой кровопотерей (обширные операции), являются заместительные трансфузии эритромаcсы. Однако для лечения анемии, связанной с опухолевым процессом (распад опухоли, интоксикация) и противоопухолевым лечением, гемотрансфузии не являются безопасным и эффективным методом. Переливания эритромаcсы могут сопровождаться гемолитическими реакциями, в том числе фатальными (частота — 1 : 1000), трансфузионными поражениями лёгких (частота — 1 : 5000), бактериальной контаминацией, в том числе фатальным сепсисом (частота — 1 : 10000), передачей вирусов гепатита В (частота — 1 : 30000), гепатита С и вируса иммунодефицита человека (частота — 1 : 1000000). Кроме того, многие потенциально опасные вирусные инфекции в настоящее время у доноров не тестируются. Наряду с вышесказанным, иммунодепрессия, вызванная переливанием эритроцитов, приводит к повышению риска тромбозов, инфекционных осложнений и снижением безрецидивной и общей выживаемости при ряде опухолевых заболеваний (колоректальный рак, рак мочевого пузыря). Повышение концентрации Hb после гемотрансфузий является кратковременным, и для поддержания его нормального значения их необходимо повторять. В связи с этим ВОЗ рекомендует максимально регламентировать заместительные гемотрансфузии у онкологических больных и использовать альтернативные методики коррекции Hb.

Согласно приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 03.06.2013 г. № 348Н, гемотрансфузии при снижении концентрации Hb < 70–80 г/л показаны только в случае острых постгеморрагических анемий при одномоментном снижении гематокрита до $\leq 25\%$. При хронических анемиях главной задачей является устранение причины, вызвавшей анемию, и гемотрансфузии назначаются только для коррекции клинически значимых симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения Hb и не поддающихся патогенетической терапии.

2.2. Лекарственная терапия

2.2.1. Эритропоэз-стимулирующие препараты

2.2.1.1. Показания

Альтернативным методом коррекции АЗН является назначение ЭСП в монотерапии или в комбинации с препаратами железа. Их применение показано при симптомной анемии и Hb < 100 г/л и всем пациентам с анемией тяжелой степени. В случае отсутствия эффекта (увеличение Hb менее, чем на 10 г/л при исходном уровне Hb < 100 г/л) лечение ЭСП должно быть прекращено через 8 недель. Использование ЭСП позволяет повысить продукцию эритроцитов

костным мозгом и увеличить содержание Hb без переливания донорских эритроцитов. Результаты контролируемых исследований показали, что применение ЭСП при АЗН, а также при анемии, вызванной ХТ, повышает концентрацию Hb в 60–70 % случаев и сопровождается существенным снижением потребности в заместительных гемотрансфузиях (относительный риск 0,64; 95 % ДИ 0,6–0,68). У больных с солидными опухолями и больных, получающих платиносодержащую ХТ, применение ЭСП более эффективно, чем при других типах опухолей и других видах ХТ. В ряде исследований продемонстрировано улучшение качества жизни при применении ЭСП. Однако в других исследованиях различия в показателях качества жизни признаны незначимыми.

Применение ЭСП повышает вероятность венозных тромбозов (ВТЭО), относительный риск которых увеличивается на 67 % по сравнению с плацебо (ОР 1,67; 95 % ДИ: 1,35–2,06). Однако назначение эритропоэтинов не требует дополнительной профилактики ВТЭО. Влияние ЭСП на выживаемость онкологических больных изучается, однако результаты исследований неоднозначны. Данные трёх мета-анализов показали негативное влияние ЭСП на общую выживаемость, а результаты двух других мета-анализов подобного влияния не выявили. Однако во всех мета-анализах не было выявлено значимого негативного влияния ЭСП у больных, получающих ХТ. В связи с этим большинство экспертов считает нецелесообразным применение ЭСП у больных, не получающих ХТ или ХЛТ, за исключением пациентов с миелодиспластическим синдромом.

2.2.1.2. Противопоказания

- Известная гиперчувствительность к ЭСП или их компонентам;
- неконтролируемая АГ;
- высокий риск тромбозов (тромбоз в анамнезе, обширное хирургическое вмешательство, длительная иммобилизация или ограничение активности, лечение талидомидом или леналидомидом в комбинации с доксорубицином и ГКС; данные о роли профилактического использования антикоагулянтов или аспирина отсутствуют);
- хроническая почечная недостаточность (возможны случаи истинной эритроцитарной аплазии, вызванной нейтрализующими антиэритропоэтиновыми антителами; случаев истинной эритроцитарной аплазии среди онкологических больных не описано).

2.2.1.3. Осложнения

- Редкие аллергические реакции, включая удушье, кожную сыпь и крапивницу;
- артралгии;
- периферические отёки;
- незначительная и преходящая боль в месте инъекции.

Рекомендуемые дозы ЭСП и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных, получающих ХТ, представлены в табл. 2.

2.2.2. Препараты железа

У части больных на фоне терапии ЭСП быстро развивается абсолютный или функциональный дефицит железа, в связи с чем необходимо исходное и периодическое измерение насыщения железом сывороточного трансферрина, содержания сывороточного ферритина и С-реактивного белка. Показателями нарушения обмена железа являются содержание сывороточного ферритина < 100 нг/мл и насыщения железом сывороточного трансферрина $< 20\%$. Содержание сывороточного ферритина < 100 нг/мл у онкологического больного свидетельствует об абсолютном дефиците железа и необходимости терапии препаратами железа; предпочтительны в/в лекарственные формы, т. к. при приеме внутрь железо плохо всасывается. Более высокое содержание сывороточного ферритина (100–800 нг/мл) и насыщение железом сывороточного трансферрина $< 20\%$ свидетельствует о функциональном дефиците железа.

У больных с анемией и дефицитом железа парентеральное введение препаратов железа приводит к значительно большему повышению концентрации Hb, чем без применения железосодержащих препаратов или при назначении препаратов железа внутрь. Поддержка препаратами железа уменьшает также число больных, нуждающихся в трансфузиях эритроцитов.

В связи с возможным взаимодействием железа и некоторых цитостатиков (антрациклины, препараты платины) необходимо воздерживаться от введения препаратов железа в дни введения противоопухолевых препаратов.

Рекомендуемые дозы и режим введения препаратов железа представлены в табл. 3.

В табл. 4 представлена сводная информация о лекарственных препаратах, рекомендуемых для лечения анемии у онкологических больных.

Таблица 2. Рекомендуемые дозы эритропоэз-стимулирующих препаратов и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию

Параметры	Эпоэтин альфа1	Эпоэтин бета1	Эпоэтин тета1	Дарбэпоэтин альфа1
Начальная доза	150 МЕ/кг × 3 раза в нед. 12 000 МЕ × 3 раза в нед. 40 000 МЕ × 1 раз в нед.	30 000 МЕ × 1 раз в нед.	20 000 МЕ × 1 раз в нед.	2,25 мкг/кг × 1 раз в нед. 500 мкг × 1 раз в нед.
Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина ¹	25–50% дозы			
Остановка в лечении	При Hb > 130 г/л следует приостановить введение препарата до снижения Hb до уровня < 120 г/л			
Отмена препарата	Окончание ХТ или отсутствие эффекта после 8 нед. лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях)			

¹ Все эритропоэтины вводятся п/к.

² Достижение уровня Hb 120 г/л или увеличение уровня Hb более, чем на 20 г/л за 2 нед.

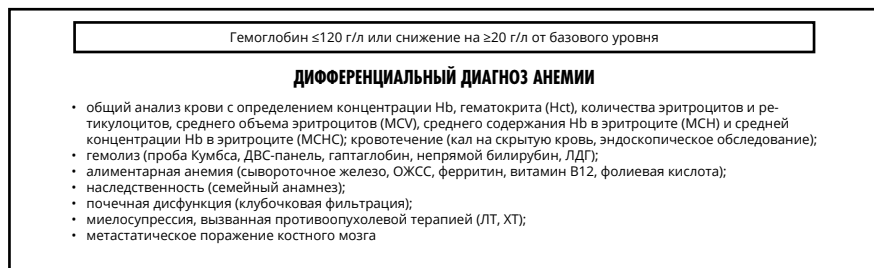
Таблица 3. Рекомендуемые режимы внутривенного введения препаратов железа

Препарат	Способ введения и дозировка	Тест-доза
Железа [II] гидроксид сахарозный комплекс ¹	<ul style="list-style-type: none"> В/в струйно: 200 мг × 3 раза в нед. В/в капельно: 7 мг/кг, однократная доза — не более 500 мг железа; минимальное время введения — 3,5 часа 	В/в медленно (в течение 1–2 мин.) 20 мг — для взрослых и детей весом более 14 кг, для детей весом менее 14 кг — 1,5 мг/кг; ожидание — 15 мин., при отсутствии нежелательных явлений возможно введение полной дозы с рекомендованной скоростью
Железа карбоксимальтоза ¹	<ul style="list-style-type: none"> В/в струйно: 200 мг × 3 раза в нед. В/в капельно 20 мг/кг в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа; минимальное время введения — 15 мин. 	Нет
Железа [III] гидроксид декстран ¹	Зависит от точного типа декстрана, см. инструкцию по применению. Минимальное время инфузии 240–360 мин. (4–6ч.).	В/в медленно (в течение 1–2 мин.) 25 мг или 0,5 мл препарата; время ожидания — 15 мин., при отсутствии нежелательных явлений возможно введение полной дозы с рекомендованной скоростью
Железа [III] гидроксид олигоизомальтозат ¹	<ul style="list-style-type: none"> До 500 мг внутривенно струйно до 3 раз в неделю со скоростью до 250 мг железа/мин. Препарат в дозах до 1000 мг вводят строго в течение более 15 мин. Препарат в дозах выше 1000 мг вводят строго в течение более 30 мин. 	Нет

¹ Препараты железа не должны вводиться в дни введения противоопухолевых препаратов.

Таблица 4. Препараты, рекомендованные для лечения анемии у онкологических больных

Группа	Препарат, начальная доза
Эритропоэз-стимулирующие препараты	Эпоэтин альфа 150 МЕ/кг × 3 раза в нед, п/к 12 000 МЕ × 3 раза в нед, п/к 40 000 МЕ × 1 раз в нед, п/к
	Эпоэтин бета 30 000 МЕ × 1 раз в нед, п/к
	Эпоэтин тета 20 000 МЕ × 1 раз в нед, п/к
	Дарбэпоэтин альфа 2,25 мкг/кг × 1 раз в нед, п/к 500 мкг × 1 раз в 3 нед, п/к
Препараты железа	Железа [III] гидроксидсахарозный комплекс 200 мг × 3 раза в нед, в/в струйно 7 мг железа на кг массы тела, в однократной дозе не более 500 мг железа × 1 раз в неделю, в/в инфузия не менее 3,5 часов
	Железа карбоксимальтозат 200 мг железа × 3 раза в нед, в/в струйно 20 мг максимального железа на кг массы тела в однократной дозе не более 1000 мг, × 1 раз в неделю в/в капельно не менее 15 мин.
	Железа [III] гидроксид декстран зависит от точного типа декстрана, см. инструкцию по применению. Минимальное время инфузии 240–360 мин. (4–6ч.).
	Железа [III] гидроксид олигоизомальтозат до 500 мг × 3 раз в нед, в/в струйно со скоростью до 250 мг железа/мин.; максимально 20 мг/кг массы тела. В дозах выше 1000 мг вводят строго в течение более 30 мин.
Витамины	Цианкобаламин (Витамин В12) 0,5 мг/мл — 1,0 мл, п/к через день
	Фолиевая кислота 2 мг/сут. внутрь



ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОМИНИРУЮЩЕЙ ПРИЧИНЫ

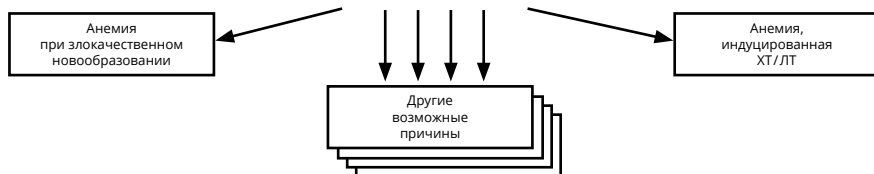


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм обследования онкологического больного с анемией.

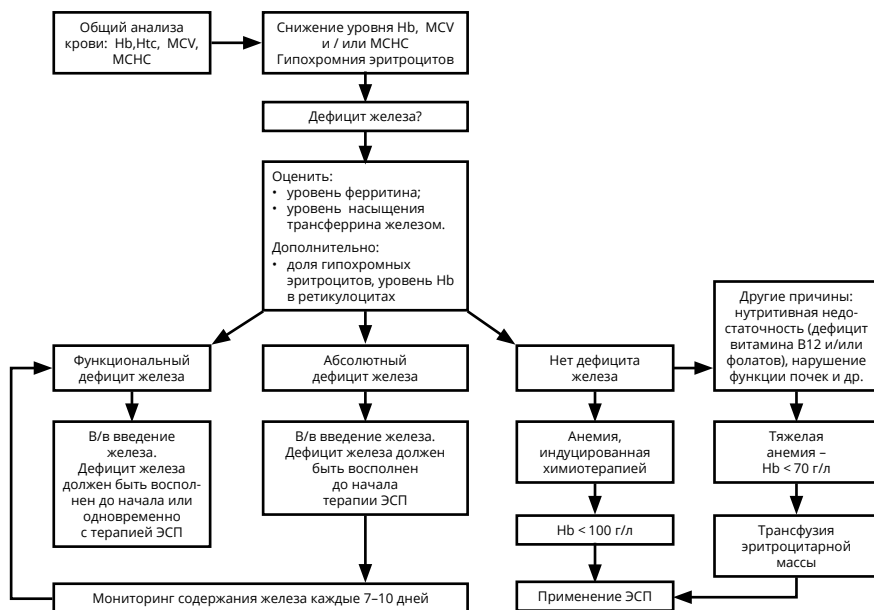


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения анемии у онкологических больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТОШНОТЫ И РВОТЫ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Коллектив авторов: Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А., Румянцев А.А., Семиглазова Т.Ю., Трякин А.А.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-37

Ключевые слова: поддерживающая терапия, антиэметики, тошнота и рвота при химиотерапии, профилактика тошноты и рвоты

Тошнота и рвота являются одним из наиболее частых побочных эффектов химиотерапии (ХТ) и существенно ухудшают качество жизни пациентов.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ

1.1. Типы тошноты и рвоты

- Острая рвота развивается в первые 24 ч после химиотерапии, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой.
- Отсроченная рвота развивается на 2–5-е сутки после начала химиотерапии, менее интенсивна, чем острая, и, как правило, сопровождается постоянной тошнотой.
- Условно-рефлекторная рвота представляет собой классический условный рефлекс на химиотерапию и/или сопутствующие ей манипуляции и окружающую обстановку. Формируется в тех случаях, когда противоопухолевая терапия сопровождается тошнотой и рвотой. Риск её развития увеличивается пропорционально числу проведённых курсов и может сохраняться в течение длительного времени после окончания химиотерапии.
- Неконтролируемая (breakthrough — «прорывная») тошнота и рвота развивается на фоне адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции.
- Рефрактерная рвота возникает на последующих циклах химиотерапии при неэффективности противорвотной профилактики и/или препаратов резерва на предыдущих курсах лечения.

Цитирование: Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А., Румянцев А.А., Семиглазова Т.Ю., Трякин А.А. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).37

1.2. Эметогенный потенциал противоопухолевого препарата

Под уровнем эметогенности понимается риск развития рвоты у больных, получающих тот или иной цитостатик в монорежиме без противорвотной терапии. Классификация противоопухолевых препаратов в зависимости от уровня эметогенности по рекомендациям MASCC/ESMO представлена в табл. 1.

Эметогенный потенциал препаратов для внутривенного введения определяется чаще всего для режима однодневного введения, то есть устанавливаются эметогенность разовой дозы. В основу эметогенной классификации таблетированных препаратов положен учёт эметогенности полного курса лечения.

Эметогенность комбинированного режима химиотерапии определяется, как правило, препаратом, обладающим наибольшим эметогенным потенциалом. Это положение является абсолютно верным для режимов, включающих высокоэметогенные цитостатики.

Комбинация умеренно эметогенных противоопухолевых препаратов может повышать эметогенность режима в целом.

Таблица 1. Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов (в монотерапии), схем и режимов. Рекомендации MASCC/ESMO 2016 г., ASCO 2017 г.

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приёма внутрь
Высокий (рвота у 90% больных и более)	<ul style="list-style-type: none"> • Антрациклин/ циклофосфамид • дакарбазин • кармустин > 250 мг/м² • стрептозоцин • циклофосфамид > 1500 мг/м² • цисплатин • карбоплатин AUC ≥ 4 • доксорубицин ≥ 60 мг/м² • ифосфамид ≥ 2000 мг/м² (одна доза) • эпирубицин > 90 мг/м² 	<ul style="list-style-type: none"> • Гексаметилмеламин • прокарбазин
Умеренный (рвота у 30–90% больных)	<ul style="list-style-type: none"> • Азациитидин • алемтузумаб • бендамустин • даунорубицин • доксорубицин < 60 мг/м² • идарубицин • интерферон альфа ≥ 10 млн МЕ/м² • иринотекан • ифосфамид < 2000 мг/м² (одна доза) • карбоплатин AUC < 4 • кармустин < 250 мг/м² • клофарабин • метотрексат ≥ 250 мг/м² • оксалиплатин • темозоломид • тиотепа • трабектедин • циклофосфамид ≤ 1500 мг/м² • цитарабин > 200 мг/м² • эпирубицин ≤ 90 мг/м² 	<ul style="list-style-type: none"> • Босутиниб • винорельбин • иматиниб • кризотиниб • ленватиниб • темозоломид • церитиниб • циклофосфамид • олапариб • этопозид

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приёма внутрь
Низкий (рвота у 10–30%)	<ul style="list-style-type: none"> • Атезолизумаб • афлиберцепт • блинатумомаб • бортезомиб • брентуксимаб • винфлунин • гемцитабин • доксорубин пегилированный липосомальный • доцетаксел • иксабепилон • ипилимумаб • кабазитаксел • карфилзомиб • катумаксумаб • метотрексат > 50 мг/м²–< 250 мг/м² • митоксантрон • митомидин • наб-паклитаксел • паклитаксел • панитумумаб • пеметрексед • пертузумаб • темсиролимус • топотекан • трастузумаб-эманзин • цетуксимаб • цитарабин 100–200 мг/м² • элутузумаб • эрибулин • этопозид • 5-фторурацил 	<ul style="list-style-type: none"> • Аксатиниб • афатиниб • вандетаниб • венетоклакс • вориносат • дабрафениб • дазатиниб • ибрутиниб • иксазомиб • капецитабин • кобиметиниб • лапатиниб • леналидомид • нилотиниб • осимертиниб • пазопаниб • палбоциклиб • панобиностат • регорафениб • сунитиниб • тегафур • урацил • траметиниб • флударабин • эверолимус
Минимальный (< 10% больных)	<ul style="list-style-type: none"> • Бевацизумаб • блеомицин • бусульфан • винбластин • винкристин • винорельбин • даратумумаб • кладрибин • ниволумаб • обинутузумаб • офатумумаб • пембролизумаб • пиксантрон • рамуцирумаб • ритуксимаб • трастузумаб • флударабин 	<ul style="list-style-type: none"> • Вемурафениб • висмодегиб • гефитиниб • гидроксисура • мелфалан • метотрексат • помалидомид • руксолитиниб • сорафениб • хлорамбуцил • эрлотиниб • 6-тиогуанин • L-фенилаланин мустард

2. ЛЕЧЕНИЕ

2.1. Противорвотные препараты

Основные препараты для профилактики тошноты и рвоты, а также особенности их использования представлены в табл. 2.

Таблица 2. Группы препаратов и препараты для лечения тошноты и рвоты

Группы препаратов/препараты	Особенности применения
Антагонисты 5-HT₃-рецепторов: ондансетрон, гранисетрон, тропи-сетрон, палонсетрон	У пациентов с врождённым долгорочным QT-синдромом следует избегать применения препаратов первого поколения 5-HT ₃ -антагонистов, за исключением палонсетрона, который не оказывает влияния на параметры ЭКГ (интервал QT). Рекомендуется мониторинг ЭКГ у больных с признаками кардиальных нарушений, включая сердечную недостаточность, брадиаритмию. Также может быть целесообразно оценить концентрацию калия и магния в плазме крови и провести корректирующую терапию в случае выявления клинически значимых отклонений. Палонсетрон является препаратом последнего поколения, имеет самый длительный период полувыведения (до 40 часов), в 30 раз более сильное сродство к 5HT ₃ рецепторам, чем препараты первого поколения. Применяется однократно с 1-го дня 1-го цикла. При многодневных курсах химиотерапии возможно применение препарата через день — при многодневных введениях высокоэметогенных химиопрепаратов.
Глюкокортикостероиды: дексаметазон	Дексаметазон не назначают дополнительно при проведении режимов ХТ, уже содержащих дексаметазон. Дексаметазон противопоказан при терапии интерлейкином-2 и интерферонами.
Антагонисты NK1-рецепторов: апрепитант, фосапрепитант, нетупитант	Являются умеренным ингибитором и индуктором CYP3A4, что необходимо учитывать при одновременном использовании препаратов, метаболизирующихся этой же системой. Например, апрепитант снижает эффективность гормональных контрацептивов, в связи с чем необходимо использование альтернативных методов контрацепции. Апрепитант повышает концентрацию кортикостероидов. В комбинации с апрепитантом доза дексаметазона должна быть снижена приблизительно на 50%. У пациентов, получающих антивитамины К (варфарин), необходимо дополнительно, до 2 раз в неделю, контролировать уровень МНО (международного нормализованного отношения).
Блокаторы рецепторов допамина: бензамиды (метоклопрамид, итоприд), фенотиазины (хлорпромазин или ами-назин, прометазин, метопемазин), бути-рофеноны (дроперидол, галоперидол), бензодиазепины (диазепам, лоразепам, альпрозолам)	Обладают седативными и анксиолитическими свойствами.
Нейролептики: оланзапин	Обладает аффинностью к множеству рецепторов в центральной нервной системе, участвующих в патогенезе тошноты и рвоты на фоне проведения химиотерапии, включая 5-HT ₃ рецепторы, H1-гистаминорецепторы, D1 - 4-рецепторы. Может вызвать седатацию, особенно у пожилых.

3. ПРОФИЛАКТИКА

3.1. Алгоритм профилактики и терапии тошноты и рвоты

- Определить эметогенный потенциал назначенного режима ХТ (табл. 1).
- Назначить профилактическую терапию, исходя из эметогенности режима ХТ, начиная с первого курса.
- Назначить лечение в случае развития тошноты и рвоты на фоне профилактической терапии.

- В случае развития тошноты и рвоты внести изменения в профилактическую терапию на последующих циклах ХТ.

Критерием эффективности противорвотной терапии является полное отсутствие (полный контроль) рвоты и тошноты в течение острого и отсроченного периода.

3.2. Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты

3.2.1. Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при высокоэметогенной однодневной химиотерапии

- Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии с высокоэметогенным потенциалом, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии. В настоящее время наиболее эффективными антиэметическими режимами являются комбинации противорвотных препаратов, включающие:
 1. Антагонист NK1-рецепторов + оланзапин + антагонист рецепторов серотонина (5-НТЗ) + дексаметазон;
 2. антагонист NK1-рецепторов + антагонист рецепторов серотонина (5-НТЗ) + дексаметазон;
 3. Оланзапин + антагонист рецепторов серотонина (5-НТЗ) + дексаметазон
- Для пациентов с низким индивидуальным риском развития тошноты и рвоты на фоне химиотерапии возможно применение двухкомпонентных режимов профилактики ТиР (ондансетрон/ дексаметазон и прочее) при обязательной эскалации противорвотной терапии при развитии ТиР после проведения 1 курса лечения.
- Добавление бензодиазепинов и блокаторов H2-гистаминорецепторов или ингибиторов протонной помпы проводится по показаниям на усмотрение лечащего врача (табл. 3).

Таблица 3. Профилактика рвоты и тошноты при однодневной высокоэметогенной химиотерапии

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3	День 4
Блокаторы NK1-рецепторов	Апрепитант или	125 мг внутрь 1 раз в день за 60 мин до ХТ	80 мг внутрь 1 раз утром	80 мг внутрь 1 раз утром	-
	Фосапрепитант	150 мг в/в, капельно (однократно) за 30 минут до ХТ	-	-	-
Нейрорептики	Оланзапин	5 мг внутрь не менее, чем за 1 час до ХТ или накануне вечером*	5 мг внутрь 1 раз в день	5 мг внутрь 1 раз в день	5 мг внутрь 1 раз в день

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3	День 4
Блокатор 5-HT ₃ -рецепторов	Палонсетрон или	0,25 мг в/в (однократно) за 30–60 минут до ХТ	–	–	–
	Ондансетрон или	8–16 мг в/в или 8–16 мг внутрь за 30–60 минут до ХТ	–	–	–
	Гранисетрон или	1–3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30–60 минут до ХТ	–	–	–
	Трописетрон	5 мг в/в или внутрь за 30–60 минут до ХТ	–	–	–
	Комбинированный блокатор NK ₁ -рецепторов и 5-HT ₃ -рецепторов	Нетупитант+ Палонсетрон	300 мг + 0,5 мг		
Глюкокортикостероиды	Дексаметазон	12 мг внутривенно 1 раз за 30–60 минут до ХТ	8 мг внутрь или в/м 2 раза в день	8 мг внутрь или в/м 2 раза в день	8 мг внутрь или в/м 2 раза в день, до 5 дней
± Бензодиазепины	Лоразепам	0,5–2 мг внутрь или внутримышечно/внутривенно, при этом разовая доза составляет 50 мкг/кг каждые 4–6 ч. Максимальная суточная доза при приеме внутрь составляет 10 мг. При внутримышечном или внутривенном введении разовая доза – 4 мг.			
± H ₂ -блокаторы или ингибиторы протонной помпы					

* При недостаточном эффекте противорвотной терапии и удовлетворительной переносимости препарата возможно увеличение дозы до 10 мг/сутки

Рекомендованной дозой ондансетрона для пациентов моложе 60 лет является 8 мг внутривенно и 16 мг перорально (в контролируемых исследованиях 8 мг перорально 2 раза в сутки). Для пациентов старше 60 лет рекомендованная доза ондансетрона — 8 мг внутривенно и 8 мг перорально.

При использовании фосапрепитанта в 1-й день, дексаметазон на 2-й–5-й дни может не назначаться или использоваться в дозе 8 мг 1 раз в день.

Рандомизированные исследования показали, что на фоне применения палонсетрона доза дексаметазона может быть уменьшена до 8 мг в 1-й день профилактики и не использоваться на 2-й и 3-й дни.

3.2.2. Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при умеренноэметогенной однодневной химиотерапии

- Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии с умеренно эметогенным потенциалом, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения

химиотерапии. В настоящее время наиболее эффективной антиэметической комбинацией является комбинация противорвотных препаратов, включающая (табл. 4): антагонист рецепторов серотонина (5-НТЗ) + дексаметазон.

- При наличии других индивидуальных факторов риска развития тошноты и рвоты рекомендуется рассмотреть возможность назначения трехкомпонентных режимов профилактики тошноты и рвоты с использованием апрепитанта / фосапрепитанта или оланзапина

Таблица 4. Профилактика рвоты и тошноты при умеренно эметогенной однодневной химиотерапии

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3
Блокатор 5-НТЗ-рецепторов	Палонсетрон или	0,25 мг в/в (однократно) за 30–60 минут до ХТ	–	–
	ондансетрон или	8 мг в/в или 8–16 мг внутрь за 30–60 минут до ХТ	–	–
	гранисетрон или	1–3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30–60 минут до ХТ	–	–
	трописетрон	5 мг в/в или внутрь за 30–60 минут до ХТ	–	–
Глюкокортикоиды	Дексаметазон	8–12 мг внутривенно или внутрь за 30–60 минут до ХТ	8 мг внутрь или в/м	8 мг внутрь или в/м
± Бензодиазепины	Лоразепам	0,5–2,0 мг внутрь или внутривенно каждые 4–6 ч.		
± Н2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы				

Рекомендованной дозой ондансетрона для пациентов моложе 60 лет является 8 мг внутривенно или 16 мг перорально (в контролируемых исследованиях — 8 мг п/о 2 раза в сутки). У пациентов старше 60 лет рекомендованная доза ондансетрона — 8 мг внутривенно или 8 мг перорально.

Рандомизированные исследования показали, что на фоне применения палонсетрона доза дексаметазона может быть уменьшена до 8 мг в 1-й день профилактики и не использоваться на 2-й и 3-й дни.

Назначение дексаметазона на 2-й–3-й дни производится при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача. Исключение составляют схемы, содержащие карбоплатин, АС, ВЕР, при которых дексаметазон назначается, как при ВЭХТ.

3.2.3. Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при низкоэметогенной однодневной химиотерапии

Для профилактики тошноты и рвоты при химиотерапии с низкой эметогенностью следует использовать только один из препаратов: дексаметазон, антагонист 5-НТЗ-рецепторов или антагонист рецепторов дофамина (например, метоклопрамид) (табл. 5).

Таблица 5. Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при низкоэметогенной однодневной химиотерапии

Группа	Препарат
Глюкокортикоиды	Дексаметазон 8 мг внутрь или внутривенно в день 1
	или
Блокатор 5-HT ₃ -рецепторов	Ондансетрон внутрь, в свечах или внутривенно, однократно, за 30–60 мин до ХТ или гранисетрон 1–3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30–60 минут до ХТ или трописетрон 5 мг в/в или внутрь за 30–60 минут до ХТ или палонсетрон 0,25 мг в/в за 30–60 минут до ХТ
	или
Блокатор рецепторов допамина	Метоклопрамид 10–40 мг внутрь или внутривенно за 30–60 мин до ХТ

3.2.4. Профилактика тошноты и рвоты при минимально эметогенной однодневной химиотерапии

Профилактика не требуется.

3.2.5. Профилактика тошноты и рвоты при многодневной химиотерапии с высоким риском эметогенности

- У пациентов, получающих многодневную химиотерапию, граница между острой и отсроченной тошнотой и рвотой стирается, перекрываются острый и отсроченный периоды, при этом имеет значение как индивидуальная эметогенность цитостатиков, так и их сочетания. Риск развития отсроченных эметических реакций зависит как от эметогенности режима, так и от эметогенного потенциала последнего введённого цитостатика. Поэтому профилактика тошноты и рвоты должна проводиться с 1-го дня цикла ХТ и ещё в течение 2–3 дней после его окончания. Антиэметики назначают ежедневно (исключение составляет палонсетрон, назначаемый через день) на основе эметогенного потенциала цитостатиков, вводимых в тот или иной день. Выбор противорвотной комбинации осуществляется на основе препарата, обладающего наибольшей эметогенностью.
- Антагонист 5-HT₃-рецепторов должен быть назначен до первого введения умеренно- или высокоэметогенного препарата. По данным клинических исследований, при многодневных курсах химиотерапии возможно введение палонсетрона через день, то есть рекомендуемая доза составляет 0,25 мг в 1-й, 3-й, 5-й дни химиотерапии.

Дексаметазон должен быть назначен в 1-й день для умеренно и высокоэметогенных препаратов внутрь или внутривенно, затем через 2–3 дня после окончания ХТ. Дексаметазон не добавляют к режимам, уже содержащим дексаметазон (при лечении онкогематологических заболеваний).

Апрепитант может быть назначен при высокоэметогенной многодневной химиотерапии в стандартном режиме ИЛИ в дозе 125 мг в 1 день и 80 мг в 2–5 дни или в режиме 125 мг внутрь день 3, 80 мг внутрь в дни 4–7.

Возможно применение оланзапина в дозе 5–10 мг внутрь в дни введения высокоэметогенных препаратов и до трех дней после завершения химиотерапии.

3.2.6. Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении лучевой терапии

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей на фоне лучевой терапии, проводится с учётом зоны облучения (табл. 6). При недостаточной эффективности антагонистов 5-НТЗ-рецепторов в монотерапии возможно присоединение глюкокортикоидов. Предпочтительно использовать препараты в пероральных формах.

Таблица 6. Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении лучевой терапии

Зона облучения	Группа	Препараты
Область верхней части живота, краниоспинальной зоны	Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов	Палонсетрон 0,25 мг внутривенно однократно в день (через день) или ондансетрон 16–24 мг внутрь или ректально (предпочтительно) или внутривенно, или внутримышечно в день или гранисетрон 2 мг внутрь (предпочтительно) или 1–3 мг внутривенно или внутримышечно в день или трописетрон 5 мг внутрь (предпочтительно) или внутривенно или внутримышечно в день
	Глюкокортикоиды (в сочетании с антагонистами 5-НТЗ-рецепторов при недостаточной их эффективности в монотерапии)	Дексаметазон 4 мг внутрь (предпочтительно) внутривенно или внутримышечно. Препараты применяют за 30–60 мин до облучения
1. Облучение черепа, области головы — шея, нижней части грудной клетки, таза 2. Области молочных желез, конечностей	У данной группы пациентов проведения профилактики тошноты и рвоты не требуется. В случае наличия тошноты и рвоты можно назначить любой препарат из группы антагонистов 5-НТЗ-рецепторов. Препараты применяют за 30–60 мин до облучения. Предпочтительны пероральные формы.	

3.2.7. Проведение профилактики тошноты и рвоты при сочетании химиотерапии и лучевой терапии

При проведении лучевого воздействия на фоне химиотерапии при антиэметической профилактике рекомендуется:

- Определять эметогенный потенциал по максимально эметогенному воздействию (по зоне лучевой нагрузки или по цитостатику);
- При наличии 3 или более факторов риска (женский пол, малый приём алкоголя, страх перед лечением, возраст моложе 55 лет и тошнота и рвота в анамнезе) эметогенность может быть поднята на одну степень выше.

3.3. Терапия неконтролируемой тошноты и рвоты

При развитии прорывной тошноты и рвоты предлагается следующий алгоритм действий:

3.3.1. Дополнительная фармакологическая коррекция тошноты и рвоты

Могут использоваться следующие лекарственные препараты:

- Оланзапин 10 мг внутрь 1 раз в сутки внутрь в течение 3 дней (предпочтительно);
- Дексаметазон 12 мг в/в или внутрь;
- Метоклопрамид 10–20 мг в/в или внутрь каждые 4–6 часов;
- Использование «дополнительной» дозы антагониста 5-НТ-3 рецепторов: ондансетрон 8–16 мг в/в или 16–24 мг внутрь ИЛИ гранисетрон 1 мг в/в или 1–2 мг внутрь ИЛИ палонсетрон 0,25 мг в/в¹
- Лоразепам по 0,5–2 мг каждые 4–6 часов;
- Аминазин 25 мг внутрь каждые 6 часов ИЛИ галоперидол 1–2 мг внутрь каждые 4–6 часов.

Оптимальный подход к фармакотерапии «прорывной» тошноты и рвоты на фоне химиотерапии в настоящее время не определен. По данным рандомизированного исследования оланзапин достоверно превосходит метоклопрамид при развитии данного осложнения в связи с чем применение данного препарата является предпочтительной опцией.

Результаты небольшого рандомизированного исследования показали эффективность замены ондансетрона на гранисетрон у пациентов с недостаточным эффектом антиэметогенной терапии при проведении последующих курсов химиотерапии, что указывает на целесообразность применения этого препарата у пациентов, с развитием «прорывной» ТиР на фоне применения ондансетрона. Кроме того, антагонисты 5-НТ3-рецепторов имеют различный метаболизм в печени, у ряда пациентов с так называемым сверхбыстрым метаболическим фенотипом может наблюдаться ускоренное выведение препаратов из организма (например, трописетрона). В данной ситуации также целесообразна замена 5-НТ3-блокатора на другой представитель данного класса.

В случае недостаточного контроля рвоты и отсутствии дополнительных причин развития тошноты и рвоты (см. ниже) возможно применение нескольких препаратов из перечисленного списка — исходя из индивидуального соотношения пользы и риска их применения. В случае развития рвоты предпочтительным может являться парентеральный путь введения препаратов либо введение в ректальных свечах по сравнению с их пероральным назначением (при доступности соответствующих лекарственных форм).

¹ Препарат может применяться не чаще, чем через день (1 раз в 48 часов)

3.3.2. Оценка наличия других причин развития тошноты и рвоты на фоне проводимого лечения

- Обструкция или парез кишечника (винкристины);
- Метастатическое поражение центральной нервной системы, лептоменингеальный канцероматоз;
- Гиперкальциемия, гипонатриемия, гипергликемия;
- Уремия;
- Назначение опиатов;
- Психофизиологические (рвота ожидания).

В случае подозрения или выявления какой-либо из вышеперечисленных причин следует провести их коррекцию.

В случае развития выраженной рвоты на фоне химиотерапии следует проводить коррекцию гиповолемии и электролитных нарушений вне зависимости от причины, вызвавшей рвоту.

При наличии явлений диспепсии целесообразно применение H₂-гистаминоблокаторов или ингибиторов протонной помпы.

3.3.3. Принципы профилактики и лечения «прорывной» тошноты и рвоты

При проведении последующих курсов химиотерапии у пациентов с отмеченным развитием «прорывной» тошноты и рвоты следует соблюдать ряд принципов профилактики и лечения тошноты и рвоты:

- Провести эскалацию режима противорвотной терапии до следующего уровня эметогенности. Пациентам, получавшим трехкомпонентные режимы профилактики тошноты и рвоты следует назначать четырехкомпонентные режимы;
- При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне четырехкомпонентной противорвотной схемы стандартного подхода нет. Следует рассмотреть возможность профилактического применения подхода, который был использован для лечения тошноты и рвоты;
- Назначать антиэметики строго по часам, а не только при появлении тошноты или рвоты.

3.4. Профилактика и терапия условно-рефлекторной рвоты

Для профилактики и лечения условно-рефлекторной тошноты и рвоты применяются:

- Оптимальная профилактика тошноты и рвоты при каждом цикле ХТ;
- Бензодиазепины: лоразепам по 0,5–2 мг на ночь накануне и утром перед химиотерапией;
- Психотерапия, гипноз, акупунктура, арт-терапия, системная десенсибилизация.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИХ АГЕНТОВ (ОМА) ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Коллектив авторов: Багрова С.Г., Копп М.В., Кутукова С.И., Манзюк Л.В., Семиглазова Т.Ю.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-38

Ключевые слова: остеомодифицирующие агенты, метастазы в кости, остеопороз, бисфосфонаты, золедроновая кислота, деносумаб.

К патологии костной ткани у онкологических больных относят потерю костной массы на фоне противоопухолевой лекарственной терапии (остеопороз) и метастазы в костях при распространенном опухолевом процессе.

Метастатическое поражение костей

Костные метастазы развиваются более чем у 1,5 млн. больных со злокачественными опухолями во всем мире, и около 500 тыс. из них погибает ежегодно.

Метастазы в кости находятся на третьем месте по частоте встречаемости после метастатического поражения легких и печени. Наиболее часто кости поражаются при таких опухолях, как рак молочной железы (РМЖ) и рак предстательной железы (РПЖ) — до 75%, рак легкого — 40%; костные метастазы также нередки при раках желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, мочевого пузыря, почки, неходжкинских лимфомах и множественной миеломе. Медиана общей выживаемости при наличии костных метастазов составляет около 6 месяцев при меланоме, 7 месяцев при раке легкого, 6–9 месяцев при раке мочевого пузыря, 12 месяцев при почечно-клеточном раке, 12–53 месяцев при раке простаты, 19–25 месяцев при раке молочной железы.

Поражение костей резко ухудшает качество жизни онкологических больных, (их наличие сопровождается болью, ограничением подвижности) и значительно снижает их выживаемость. Кроме того, лечение больных с метастазами в кости требует существенных экономических затрат.

Условно выделяют несколько типов костных метастазов:

- Остеолитические (преобладают процессы остеолизиса);
- Остеобластические (характеризуются склеротическими явлениями);

Цитирование: Багрова С.Г., Копп М.В., Кутукова С.И., Манзюк Л.В., Семиглазова Т.Ю. Использование остеомодифицирующих агентов (ОМА) для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).38

- Смешанные (в равной степени присутствуют литические и склеротические явления).

Анализ результатов биопсийного материала показал, что не бывает истинно остеолитических или остеобластических очагов, поскольку процессы резорбции и восстановления костной ткани идут в обоих типах очагов, но с разной интенсивностью.

1. ДИАГНОСТИКА МЕТАСТАЗОВ В КОСТИ

К диагностическим методам относят остеосцинтиграфию (радиоизотопное сканирование скелета), рентгенографию, рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Остеосцинтиграфия — рутинный скрининговый метод диагностики метастазов во всем скелете, позволяющий в 59% случаев обнаружить костные метастазы задолго до появления изменений на рентгенограммах. Данный инструментальный метод обладает высокой чувствительностью и низкой специфичностью (радиоактивный изотоп технеция — ^{99m}Tc — маркер остеобластической активности и увеличения кровотока). Ложноотрицательные результаты возможны при литических очагах, так как нет субстрата для радиоактивной метки — повышенного притока крови, формирования остеоидов и их повышенной минерализации. Очаги гиперфиксации РФП требуют обязательного подтверждения рентгенографией, МРТ или КТ.

Рентгенография используется для выявления метастазов в костях (очаги повышенной фиксации радиофармпрепарата при скинтиграфии) и для оценки эффективности лекарственного лечения. Метод чувствителен при литических и остеобластических очагах. Однако отмечено, что около 50% костных метастазов, подтвержденных данными аутопсии, не определялись на рентгенограммах. Причинами ложноотрицательных результатов могут быть: применение данного метода в рентген-негативной фазе; потеря минерального состава костной ткани на момент обследования до 30%; массивное поражение костного мозга.

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) — основной метод в уточняющей диагностике костных метастазов. КТ может использоваться для оценки эффективности лекарственного лечения. Недостатком метода являются лучевая нагрузка на пациента и применение больших доз йодсодержащего контрастного препарата.

ПЭТ с ^{18}F -дезоксиглюкозой также является методом диагностики изменений в скелете при некоторых опухолях (не используется при раке простаты). Детальный анализ ряда сравнительных исследований продемонстрировал некоторое преимущество ПЭТ перед скинтиграфией при выявлении остеолитических очагов (чувствительность 92% против 73%) и меньшую чувствительность при диагностике остеобластических метастазов (74% против 95%), что

объясняется низкой гликолитической активностью большинства очагов. Таким образом, ПЭТ в самостоятельном варианте может рассматриваться в качестве дополнительного метода диагностики остеолитических костных метастазов. Однако, следует отметить, что **совмещение ПЭТ с КТ (ПЭТ-КТ)** обеспечивает высокую диагностическую ценность за счет увеличения разрешающей способности (5 мм) и более точной визуализации анатомических структур. При использовании ПЭТ и ПЭТ-КТ с ^{18}F -дезоксиглюкозой в качестве метода оценки эффективности лекарственного лечения вывод о прогрессировании костных метастазов можно делать только при выявлении новых очагов. Изменение активности накопления РФП в ранее имеющихся очагах может говорить об изменении соотношения остеолитических и остеобластических процессов.

МРТ — высокочувствительный метод как для диагностики, так и для оценки эффективности лечения костных метастазов. МРТ незаменима в качестве уточняющего метода для рентген-негативных очагов и при минимальных метастазах в костях. Ограничения при проведении МРТ: наличие у больного конструкций, содержащих металл (кардиостимуляторы, слуховые протезы и стимуляторы, металлические протезы, искусственные клапаны сердца и др.)

2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

2.1. Симптомы

Метастатическое поражение костей может протекать бессимптомно, однако нередко у больных возникает болевой синдром, и развиваются различные осложнения, так называемые «события, связанные со скелетом» — skeletal related event, к которым относятся:

- Появление или усиление болевого синдрома;
- Патологические переломы, в том числе, компрессионные переломы тел позвонков;
- Компрессия спинного мозга;
- Гиперкальциемия.

Эти осложнения приводят к ухудшению качества жизни больных, препятствуют продолжению специфического противоопухолевого лечения и негативно сказываются на выживаемости. Зачастую возникает необходимость проведения паллиативных оперативных вмешательств или лучевой терапии.

2.2. Гиперкальциемия

В клинической практике под гиперкальциемией понимают повышение уровня кальция выше верхней границы нормы — 2,6 ммоль/л. Выделяют три степени гиперкальциемии:

- Легкая степень — уровень кальция 2,6–3,0 ммоль/л,
- Средняя степень — уровень кальция 3,0–3,38 ммоль/л,

- Высокая степень — уровень кальция выше 3,38 ммоль/л.

Гиперкальциемия является смертельно опасным осложнением, встречается чаще при распространенных формах болезни (до 10%), причем независимо от наличия метастазов в костях. Симптомы гиперкальциемии варьируют в зависимости от уровня кальция в сыворотке крови, начиная от сухости во рту, жажды, полиурии, тошноты, рвоты до почечной недостаточности и нарушения сознания. Электролитные нарушения приводят к прогрессирующей дегидратации, вплоть до комы и сердечного коллапса. Гиперкальциемия при уровне кальция в сыворотке крови выше 3,0–3,2 ммоль/л представляет реальную угрозу жизни пациента и требует немедленного начала интенсивной инфузионной терапии под контролем общего состояния, уровня электролитов в сыворотке крови и диуреза.

Основные принципы лечения гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях заключаются в регидратации, которая способствует усилению выведения кальция с мочой, назначения кортикостероидов и антирезорбтивной терапии. Используются различные остеомодифицирующие агенты (бисфосфонаты, деносумаб, кальцитонин).

2.3. Остеопороз

Остеопороз — системное прогрессирующее метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности костной ткани, нарушением микроархитектоники, повышением хрупкости костей и, как следствие, нарастающим риском переломов. Факторами риска развития остеопороза являются возраст старше 65 лет, малотравматичные переломы в анамнезе, соблюдение диет, прием стероидов, курение и др.

У онкологических пациентов риск развития остеопороза повышен. Этому способствует противоопухолевая терапия, снижающая уровень половых гормонов, например, гормон-депривационная терапия при РПЖ. У женщин остеопороз развивается вследствие ранней менопаузы, обусловленной овариальной супрессией независимо от способа ее достижения. Длительная гормонотерапия ингибиторами ароматазы (ИА) при РМЖ как в адъювантном режиме, так и при лечении диссеминированного процесса (без наличия метастазов в костях) приводит к снижению МПК.

Диагностика остеопороза осуществляется при помощи денситометрии не реже 1 раза в год. Для оценки риска переломов возможно ориентироваться на инструмент FRAX (онлайн-калькулятор), который разработан ВОЗ, он основан на индивидуальной для каждого человека модели, включающей клинические факторы риска и минеральную плотность костной ткани (МПК) в шейке бедра.

Для профилактики и лечения остеопороза и связанных с ним осложнений также применяются ОМА — бисфосфонаты и деносумаб.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Остеомодифицирующие агенты

Применение ОМА для лечения больных с костными метастазами является частью мультидисциплинарного подхода наряду со специфическим противоопухолевым лечением (химио- и/или гормональной терапией, лучевой терапией, хирургическими вмешательствами) и обезболиванием.

3.1.1 Бисфосфонаты

Бисфосфонаты — это аналоги эндогенного пирофосфата костного матрикса, в котором атом кислорода замещен на атом углерода, необходимый для связывания гидроксиапатита. Они действуют на уровне остеокластов, нарушая их метаболизм, адгезию опухолевых клеток к костному матриксу, подавляя их миграцию, инвазию и ангиогенез, а также активируя естественную гибель остеокластов — апоптоз.

Выделяют два основных класса бисфосфонатов: не содержащие азот бисфосфонаты (этидроновая кислота, клодроновая кислота) и азотсодержащие бисфосфонаты (алендроновая, ибандроновая, памидроновая, золедроновая кислоты).

Существуют бисфосфонаты для в/в введения и для приема внутрь. При костных метастазах рака молочной железы было доказано преимущество парентеральных препаратов по сравнению с пероральными в снижении риска скелетных осложнений.

Максимальной активностью среди бисфосфонатов, по данным непрямого сравнения, обладает золедроновая кислота.

К основным побочным явлениям внутривенного введения препаратов относятся острофазовые реакции (гриппоподобный синдром, артралгия или миалгия) и отсроченные осложнения (гипокальциемия, гипофосфатемия). Почечная недостаточность, которая зачастую зависит от дозы и длительности введения препарата, может быть как острой, так и хронической. Одно из серьезных осложнений азотсодержащих бисфосфонатов — остеонекроз челюсти, чаще наблюдается при лечении золедроновой кислотой и зависит от ее кумулятивной дозы. Для пероральных препаратов характерна низкая всасываемость в желудочно-кишечном тракте, диарея, эзофагит, тошнота.

Для снижения частоты побочных реакций перед началом использования бисфосфонатов необходимо определять уровни кальция, витамина D и креатинина в сыворотке крови, применять гидратацию (500–1000 мл физиологического раствора) перед введением препарата. Также требуется консультация стоматолога и санация полости рта.

В настоящее время бисфосфонаты входят в стандарт лечения метастазов в кости, остеопороза, гиперкальциемии при различных злокачественных опухолях.

Показания для назначения бисфосфонатов:

- Остеолитические, смешанные метастазы в костях;
- Множественная миелома.
- Гиперкальциемия
- Профилактика и лечение остеопороза, в том числе у больных, получающих терапию ингибиторами ароматазы;

Противопоказания (общие для бисфосфонатов)

- Повышенная чувствительность к препарату;
- Одновременный прием других ОМА (бисфосфонатов, деносумаба);
- Выраженное нарушение функций почек (клиренс креатинина 30 мкмоль/л и менее);
- Беременность, кормление грудью.

Клодроновая кислота выпускается в капсулах по 400 мг, таблетках по 400 мг и 800 мг и ампулах по 5 мл (300 мг). При метастазах в кости стандартная суточная доза составляет 1600 мг, которую следует принимать однократно утром натощак. Необходим адекватный прием жидкости (250 мл). Препарат принимается от нескольких месяцев до нескольких лет (два года и более). Дозировка определяется индивидуально, использовать суточную дозу свыше 3200 мг не рекомендуется, дозу делят на два приема. При гиперкальциемии препарат вводят по 300 мг в/в капельно в течение 2 ч ежедневно (не более 7 дней подряд) или по 1500 мг в/в капельно в течение 4 ч.

Ибандроновая кислота — это азотсодержащий бисфосфонат, выпускается в таблетках по 50 мг и 150 мг, а также во флаконах по 2 мл (2 мг) и 6 мл (6 мг). Применяется в/в капельно или внутрь. Ибандроновую кислоту в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий обычно применяют в условиях стационара и вводят в/в капельно в течение 1–2 ч после предварительного разведения в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы.

При метастатическом поражении костей применяют 6 мг ибандроновой кислоты в/в капельно в течение не менее 15 мин один раз в 3–4 нед. При приеме ибандроновой кислоты внутрь рекомендуемая доза — 50 мг один раз в сутки. Препарат принимают натощак за 30 мин. до еды. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом (180–240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя; рекомендуется не ложиться в течение 60 мин после приема ибандроновой кислоты.

При гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях ибандроновую кислоту применяют только в виде 1–2-часовых внутривенных инфузий. Лечение начинают с адекватной гидратации 0,9% раствором натрия хлорида. Доза препарата зависит от степени тяжести гиперкальциемии. При тяжелой гиперкальциемии (≥ 3 ммоль/л) однократно вводят 4 мг ибандроновой кислоты. Больным с умеренной гиперкальциемией (< 3 ммоль/л) — 2 мг.

С целью лечения остеопороза ибандронат применяют в дозе 150 мг 1 раз в месяц. Таблетку проглатывают целиком, запивая стаканом (180–240 мл) чи-

стой воды в положении сидя или стоя, не следует ложиться в течение 60 мин после приема.

Памидроновая кислота выпускается во флаконах по 5 и 10 мл, в 1 мл — 9 мг. Препарат вводят только внутривенно капельно, медленно. Длительность инфузии — около 2 ч.

При метастазах злокачественных опухолей в кости (преимущественно остеолитического характера) и миеломной болезни препарат вводят по 90 мг каждые 4 нед. Для приготовления инфузионного раствора сухое вещество предварительно растворяют в воде для инъекций (30 мг — в 10 мл), затем разбавляют 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы в 1000 мл для лечения гиперкальциемии, в 500 мл — в остальных случаях. Для разведения нельзя применять растворы, содержащие кальций. При назначении пациентам с выраженными нарушениями функций почек скорость инфузии не должна превышать 20 мг/ч.

Золедроновая кислота выпускается в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий 4 мг/5 мл. Применяется только внутривенно. Рекомендуемая доза золедроновой кислоты — 4 мг. Содержимое флакона разводят в 100 мл не содержащего кальций раствора для инфузий (0,9% раствор натрия хлорида или 5% раствор декстрозы). Препарат вводят внутривенно капельно; длительность инфузии составляет не менее 15 мин. Кратность назначения — каждые 4 нед. После 9–12 месяцев ежемесячного применения золедроновой кислоты в дозе 4 мг возможно дальнейшее назначение 1 раз в 3 месяца в прежней дозе 4 мг.

При лечении гиперкальциемии, обусловленной злокачественными опухолями, рекомендуемая доза золедроновой кислоты также составляет 4 мг в виде однократной внутривенной инфузии в течение не менее 15 мин.

С целью лечения и профилактики остеопороза золедроновая кислота назначается в дозе 4 мг в/в капельно 1 раз в 6 месяцев. Из особых указаний: в процессе лечения требуется контроль биохимических показателей (кальция, фосфатов, магния). При повторном назначении золедроновой кислоты перед каждым введением следует определять концентрацию креатинина в сыворотке. Пациентам с незначительными или умеренными нарушениями функций почек требуется корректировка дозы (табл. 1), адекватная гидратация, с выраженными — перевод на терапию деносумабом.

Таблица 1. Корректировка дозы золедроновой кислоты в зависимости от клиренса креатинина

Исходное значение клиренса креатинина, мл/мин	Рекомендуемая доза золедроновой кислоты
> 60	4 мг (5 мл концентрата)
50–60	3,5 мг (4,4 мл концентрата)
40–49	3,3 мг (4,1 мл концентрата)
30–39	3,0 мг (3,8 мл концентрата)

3.1.2. Моноклональные антитела (деносумаб)

Деносумаб — таргетный препарат, представляющий собой полностью человеческое моноклональное антитело, обладающее высокой аффинностью и специфичностью к человеческому RANK-лиганду — основному медиатору процесса костной деструкции. Деносумаб является аналогом естественного белка остеопротегерина, который участвует в подавлении процесса созревания, функционирования и выживания остеокластов, тормозя тем самым процесс резорбции кости. Деносумаб «работает» во внеклеточном пространстве и не включается в костный матрикс, как бисфосфонаты, поэтому отмена терапии ведет к быстрому прекращению антирезорбтивного действия. Для деносумаба характерны быстрая абсорбция, отсутствие нейтрализующих антител к препарату. Период полувыведения составляет 30–46 дней. Деносумаб достоверно снижает риск развития костных осложнений (SRE) на 17% по сравнению с золедроновой кислотой при всех типах опухолей, значительно уменьшает болевой синдром. Также является препаратом патогенетической терапии при лечении гигантоклеточной опухоли кости (остеокластобластоме) у взрослых и подростков со сформировавшимся скелетом.

Препарат применяется подкожно в область бедра, плеча или живота. Существуют две лекарственные формы и два дозовых режима применения препарата:

- При метастазах в костях: 120 мг 1 раз в 4 нед.
- С целью профилактики и лечения остеопороза: 60 мг подкожно 1 раз 6 месяцев.
- Для лечения гигантоклеточной опухоли: 120 мг 1 раз в 4 нед. с дополнительным введением 120 мг в 8 и 15 дни первого месяца терапии.

Противопоказаниями к использованию деносумаба являются повышенная чувствительность к препарату, тяжелая нелеченная гипокальциемия, беременность и кормление грудью.

У пациентов с почечной недостаточностью не требуется коррекции режима дозирования препарата. Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или находящиеся на диализе подвержены большому риску развития гипокальциемии, необходим мониторинг концентрации кальция перед каждым введением.

Деносумаб в первую очередь следует назначать следующим пациентам:

- с нарушением функции почек по клиренсу креатинина;
- с наличием болевого синдрома;
- с множественными метастазами (> 2) солидных опухолей;
- с преимущественным поражением осевого скелета (позвоночник, кости таза);
- с существующей угрозой патологического перелома;
- при отсутствии адекватного венозного доступа.

Смена терапии бисфосфонатами на терапию деносумабом целесообразна в следующих клинических ситуациях:

- Невозможность продолжения терапии бисфосфонатами из-за нарушения функции почек;
- Неэффективность терапии бисфосфонатами (возникновение новых множественных костных осложнений, усугубление болевого синдрома и пр);
- Невозможность внутривенных инфузий.

3.2. Основные принципы применения ОМА

- Для назначения ОМА необходимо рентгенологическое подтверждение наличия метастазов в костях. Полагаться только лишь на данные скintiграфии не рекомендуется;
- При использовании любого из ОМА необходимо обеспечить ежедневный прием кальция 1200–1500 мг внутрь + витамин D 400–800 Ед;
- Применение ОМА с целью купирования болевого синдрома должно начинаться как можно раньше и может сочетаться с одновременным использованием лучевой терапии, нестероидных противовоспалительных препаратов, опиоидных и неопиоидных анальгетиков, кортикостероидов;
- Биохимические маркеры костного метаболизма не используются в повседневной клинической практике для мониторинга эффективности лечения;
- Оптимальная продолжительность лечения ОМА на сегодняшний день окончательно не определена. Считается, что оно должно продолжаться до появления клинически значимых осложнений или существенного ухудшения состояния вследствие прогрессирования болезни. Прогрессирование метастатического процесса в костях не является показанием к отмене остеомодифицирующих агентов;
- Последние публикации свидетельствуют о том, что введение золедроновой кислоты на втором году терапии раз в 3 месяца равноэффективно ежемесячному.
- В связи с возможностью развития остеонекроза челюсти на фоне приема остеомодифицирующих агентов (частота данного осложнения не превышает 1–2 %) перед началом лечения рекомендуется профилактический осмотр у стоматолога, санация полости рта.

Основные режимы применения ОМА представлены в табл. 2.

Таблица 2. Основные режимы применения ОМА при метастатическом поражении костей.

Препарат	Доза и режим введения
Деносумаб	Подкожно 120 мг (1,7 мл) каждые 4 нед
Золедроновая кислота	Внутривенная инфузия 4 мг > 15 мин каждые 4 нед
Памидроновая кислота	Внутривенная инфузия 90 мг 2–4 часа каждые 4 нед
Ибандроновая кислота	Внутривенная инфузия 6 мг 1–2 часа каждые 4 нед
Клодроновая кислота (при остеолитических очагах)	Внутривенная инфузия 1500 мг > 4 ч каждые 4 нед

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основой успешного лечения больных с метастатическим поражением костей является эффективная противоопухолевая лекарственная терапия (химио-, гормоно- или таргетная) в комбинации с хирургическими и/или лучевыми методами. ОМА являются эффективным средством поддерживающей терапии и должны назначаться в дополнение к основному лечению.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ

Коллектив авторов: Сакаева Д. Д., Курмуков И. А., Орлова Р. В., Шабаетова М. М.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-39

Ключевые слова: поддерживающая терапия, противоопухолевая терапия, нежелательное явление, фебрильная нейтропения, антибиотикотерапия, колониестимулирующие факторы

Фебрильная нейтропения (ФН) — неотложное состояние, опасное нежелательное явление противоопухолевой терапии, ведущее к увеличению общей летальности и возрастанию расходов на лечение онкологических больных. При современном лекарственном противоопухолевом лечении развитие ФН прогнозируется у 7,9–11,7% пациентов с атрибутивной летальностью до 11%.

ФН диагностируется в том случае, когда у пациента с нейтропенией развивается фебрильная лихорадка (D70 по МКБ-10). Под нейтропенией понимают уровень нейтрофилов периферической крови ≤ 500 клеток в мкл, либо ≤ 1000 клеток в мкл, если в течение следующих 2 суток вероятно их снижение до ≤ 500 клеток в мкл. В исключительных случаях недоступности определения лейкоцитарной формулы ориентиром может служить количество лейкоцитов ≤ 1000 клеток в мкл.

Фебрильная лихорадка подразумевает хотя бы однократное повышение температуры тела, эквивалентное $\geq 38,3$ °C при измерении во рту или прямой кишке (соответствует $\geq 38,1$ °C при измерении в подмышечной впадине), либо повышение температуры тела, эквивалентное $\geq 38,0$ °C при измерении во рту или прямой кишке (соответствует $\geq 37,8$ °C при измерении в подмышечной впадине), сохраняющееся в течение ≥ 1 часа.

В 90% случаев основной причиной ФН у пациентов с солидными опухолями является бактериальная инфекция. Эмпирическая терапия всегда должна быть направлена на элиминацию бактериальной инфекции.

1. ДИАГНОСТИКА И ОЦЕНКА РИСКОВ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО РАЗВИТИЯ ФН

Обязательное обследование при ФН, направленное на оценку тяжести состояния и определение причин лихорадки, включает:

- опрос, осмотр и полное физикальное обследование пациента;
- общеклинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы;

Цитирование: Сакаева Д. Д., Курмуков И. А., Орлова Р. В., Шабаетова М. М. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).39

- биохимическое исследование крови с определением глюкозы, креатинина, АЛТ, альбумина, натрия и калия;
- бактериологическое исследование крови из периферической вены (исследование подразумевает одновременное использование 2-х сред обогащения, аэробной и анаэробной). Если во время развития ФН у пациента уже имеется сосудистый доступ, кровь на стерильность берется и через него (если сосудистый доступ многопросветный, то через каждый отдельный просвет), одновременно с кровью из периферической вены и аналогичным образом.

Необходимость и объем дополнительных исследований определяется врачом в соответствии с данными анамнеза, выявляемыми симптомами, доступностью отдельных методов исследования. При наличии лабораторных возможностей, особенно в период сезонного роста заболеваемости ОРВИ, целесообразно исследование мазков из носо- и ротоглотки на вирусные антигены наиболее частых возбудителей (как правило, методом флуоресцирующих антител). В соответствии с действующими локальными или временными правилами обязательной может быть проверка и на иные инфекции: во время работы над настоящими рекомендациями, например, это исследование мазков из носо- и ротоглотки на наличие вирусной РНК SARS-CoV-2 (методом ПЦР).

При тяжелом общем состоянии пациента показана экстренная госпитализация и дальнейшее лечение в условиях круглосуточного стационара. В остальных случаях оценивается наличие факторов риска неблагоприятного развития ФН. С этой целью используются два прогностических индекса, MASCC и CISNE, позволяющие ранжировать пациентов в группы различного риска. Тяжелое течение заболевания предполагается при индексе риска MASCC <21 или CISNE ≥ 3 (табл. 1, 2).

Таблица 1. Шкала MASCC-score и интерпретация результата

Показатель и критерий его оценки	Балл
Общая выраженность симптомов ФН (сепсиса): нет или легкие/умеренные/тяжелые	5/3/0
АД сист. > 90 мм рт ст: да/нет	5/0
Без ХОБЛ: да/нет	4/0
Без инвазивного микоза в анамнезе: да/нет	4/0
Без дегидратации: да/нет	3/0
Лихорадка появилась не во время госпитализации: да/нет	3/0
Возраст младше 60 лет: да/нет	2/0
Интерпретация результата	Сумма баллов
Низкий риск (дополнительные тяжелые осложнения 8–12%, 28-дневная летальность 1%; в отдельных случаях возможно амбулаторное лечение)	≥ 21
Высокий риск (подразумевает госпитализацию)	16–20
Крайне высокий риск (подразумевает лечение в ОРИТ)	≤ 15

Таблица 2. Шкала CISNE-score и интерпретация результата

Показатель и критерий его оценки	Балл
ECOG-PS ≥ 2	2
Стресс-индуцированная гипергликемия	2
Хроническое обструктивное заболевание легких	1
Хроническое сердечно-сосудистое заболевание	1
Мукозит ≥ 2 степени по CTCAE	1
Моноциты < 200 кл в мкл	1
Интерпретация результата (вероятность смерти)	Сумма баллов
Низкий риск (1 %)	0
Высокий риск	1–2
Крайне высокий риск ($\geq 13\%$)	3–8

Другими важными неблагоприятными прогностическими факторами являются:

- длительность ФН до начала антибиотикотерапии более 1 суток;
- предполагаемая продолжительность нейтропении более 7 дней;
- выявление очага инфекции и соответствующая ему клиническая картина (высокая вероятность сепсиса);
- острое нарушение или декомпенсация функции жизненно-важных органов (высокая вероятность дальнейшего прогрессирования нарушений).

Наличие любого из перечисленных факторов является показанием к лечению пациента в условиях круглосуточного стационара, а клиническая нестабильность и острое нарушение или декомпенсация функции жизненно-важных органов — к госпитализации в отделение с расширенными возможностями круглосуточного наблюдения и прикроватного мониторинга (палата интенсивной терапии, отделение реанимации и интенсивной терапии).

Если риск (по шкалам MASSC и CISNE) оценивается как низкий, а другие факторы тяжелого течения или неблагоприятного исхода ФН отсутствуют, дальнейшее лечение может быть организовано в рамках как стационарной, так и амбулаторно-поликлинической помощи. Амбулаторное лечение возможно при условии хорошего контакта с пациентом, постоянного контроля за его состоянием и возможности обеспечения ухода со стороны близких, при необходимости — немедленной связи (для дополнительной консультации врачом и коррекции лечения) и быстрой транспортировки в клинику. Лучший контроль (в том числе лабораторный) обеспечивает лечение в условиях стационара на дому (медицинский патронаж) или дневного стационара. При сомнениях в качестве ухода на дому или иных проблемах, снижающих безопасность, пациенту следует предлагать лечение в условиях круглосуточного стационара.

2. ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

Антибиотикотерапия является основным методом лечения ФН; раннее начало, достаточная доза и кратность введения антибиотиков позволяют уменьшить период лихорадки, снизить тяжесть проявлений (в том числе обусловленных инфекцией органов поврежденных) и атрибутивную летальность, увеличивают вероятность своевременного продолжения противоопухолевого лечения.

Эмпирическая антибиотикотерапия должна быть инициирована как можно раньше, обычно сразу после забора крови на бактериологическое исследование. При первом введении антибиотик широкого спектра действия в достаточной дозе (рекомендуется использовать высшую разовую дозу препарата) вводится внутривенно.

2.1 Антибиотики, прием внутрь

Могут назначаться пациентам, способным принимать препараты внутрь, получающим лечение амбулаторно и не получавшим фторхинолоны в последние 6 недель, например:

- Моксифлоксацин (по 0,4 г один раз в день)
- Левофлоксацин (по 0,5 г каждые 12 часов или по 0,75 г один раз в день) и амоксициллин / клавуланат (по 0,875 / 0,175 г каждые 8 часов или 1,0 / 0,25 г каждые 12 часов)
- Ципрофлоксацин (по 0,75 г каждые 12 часов) и амоксициллин / клавуланат (по 0,875 / 0,175 г каждые 8 часов или 1,0 / 0,25 г каждые 12 часов)
- Ципрофлоксацин (по 0,75 г каждые 12 часов) и клиндамицин (по 0,3 г каждые 8 часов)

2.2 Антибиотики, парентеральное введение

В отсутствии индивидуальных противопоказаний (например, аллергии) или применения пациентом аналогичного антибактериального средства в последние 6 недель, рекомендуется назначение бета-лактамных антибиотиков широкого спектра действия с высокой активностью в отношении псевдомонад, как правило, в режиме монотерапии, например:

- Цефепим (по 2,0 г каждые 8 часов, внутривенно);
- Имипенем / циластатин (по 0,5 г каждые 6 часов, внутривенно);
- Меропенем (по 1,0 г каждые 8 часов, внутривенно);
- Пиперациллин / тазобактам (по 4,5 г каждые 6 часов, внутривенно).

При аллергии на бета-лактамные антибиотики могут использоваться комбинированные схемы, например, азтреонам (по 2,0 г каждые 8 часов, внутривенно) и ванкомицин (по 1,0 г каждые 12 часов, внутривенно).

2.3 Особые варианты антибиотикотерапии — ФН с выявляемым очагом инфекции

При выявлении очага инфекции предпочтительно проведение комбинированной антибиотикотерапии: бета-лактамы широкого спектра действия с высокой активностью в отношении псевдомонад + антибиотик с активностью в отношении возбудителей, характерных для соответствующего очага:

- при катетер-ассоциированной инфекции — ванкомицин;
- при инфекции кожи, мягких тканей и пневмонии — линезолид;
- при мукозите и энтероколите — амикацин (15–20 мг/кг/сутки, внутривенно) и/или метронидазол (по 0,5 г каждые 6 часов, внутривенно).

Подробный анализ рациональной антибиотикотерапии иных очаговых проявлений бактериальной инфекции выходит за рамки настоящих рекомендаций; в таких случаях эмпирический выбор препаратов и режима их дозирования должен основываться на конкретной клинической ситуации, данных локальных эпидемических исследований и, как правило, является предметом междисциплинарного обсуждения.

3. КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Эффективность эмпирической антибиотикотерапии при ФН определяется контролем фебрильной лихорадки. В большинстве случаев раннего назначения антибиотиков широкого спектра действия и отсутствия очага персистирующей инфекции (например, инфицированного венозного доступа, очаговой пневмонии, абсцесса) контроль над лихорадкой достигается в первые 24 часа, а полный контроль — в первые 48 часов лечения. При полном контроле лихорадки показанием к прекращению антибиотикотерапии является отсутствие признаков инфекции и уровень нейтрофилов периферической крови выше 1000 клеток в мкл. Необходимо помнить, что выявление некоторых возбудителей требует длительного применения антибиотиков даже при полном восстановлении уровня нейтрофилов (например, 3–4 недели при инфекции кровотока, вызванной *Staphylococcus aureus*); подробную информацию можно найти в соответствующих руководствах.

В случае, если лихорадка сохраняется дольше 72 часов на фоне эмпирической антибиотикотерапии, требуется повторное обследование, в том числе бактериологическое. Необходимо повторно оценить возможное наличие очага инфекции (в том числе, любого имплантированного пациенту устройства), рассмотреть клиническую целесообразность использования методов визуализации (например, ЭхоКГ для исследования клапанов сердца, КТ грудной клетки или органов брюшной полости и т. д.). Амбулаторным пациентам рекомендуется госпитализация в круглосуточный стационар; если

пациент первоначально получал лечение антибиотиками для приема внутрь, их следует отменить и назначить один из вариантов эмпирической внутривенной антибиотикотерапии. Если к этому времени получен положительный результат первичного бактериологического исследования крови, следует провести коррекцию антибиотикотерапии в соответствии с чувствительностью выявленного возбудителя (антибиотикограммы). В отсутствие положительного результата бактериологического исследования крови полезный ориентир может дать исследование биохимических маркеров бактериальной (прокальцитонин) и грибковой (галактоманнан) инфекций. Если общее состояние не ухудшается до анализа результатов повторного обследования, то необходимости в эскалации эмпирической антибиотикотерапии, как правило, нет. При ухудшении общего состояния, прогрессировании органных нарушений — вариант интенсификации лечения следует выбрать по результатам междисциплинарного обсуждения с привлечением специалистов, имеющих более глубокие знания и клинический опыт в области интенсивной терапии и госпитальной инфекции.

4. ПРИМЕНЕНИЕ Г-КСФ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ФН

Применение препаратов Г-КСФ, уменьшающее продолжительность нейтропении и/или ее глубину, может оказаться полезным методом профилактики или, в отдельных случаях, лечения ФН. Общими правилами являются: Г-КСФ назначается не ранее, чем через 24 часа по окончании химиотерапии, а прекращается не позднее, чем за 48 часов до начала следующего курса; введение Г-КСФ продолжается ежедневно до достижения желаемого уровня нейтрофилов периферической крови (как правило, не выше 10000 кл в мкл).

4.1 Первичная профилактика ФН

Первичная профилактика целесообразна либо при высоком прогнозируемом риске ФН, либо при существенных негативных последствиях ФН:

- при нозологиях и режимах противоопухолевого лечения с высоким риском ФН (табл. 3);
- истощении (малом резерве) костного мозга, в том числе у пациентов старше 65 лет, или вследствие повторных курсов противоопухолевого лечения;
- для обеспечения оптимальной интенсивности лечения в тех случаях, когда редукция доз цитостатиков может негативно влиять на выживаемость.

Первичная профилактика Г-КСФ не рекомендуется при ХЛТ с облучением органов грудной клетки (возможно, увеличивает частоту ФН и общую летальность).

Таблица 3. Нозологии и режимы химиотерапии с высоким (>20%) риском развития ФН

Нозология	Режим
Рак мочевого пузыря	Метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин
	Паклитаксел, цисплатин
Рак молочной железы	Дозо-уплотнённые режимы (доксорубицин, циклофосфамид/паклитаксел 1 раз в 2 нед.)
Рак шейки матки	Паклитаксел, цисплатин
Немелкоклеточный рак лёгкого	Доцетаксел, карбоплатин
Мелкоклеточный рак лёгкого	Циклофосфамид, доксорубицин, этопозид
Саркомы	Доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин
Рак яичников	Топотекан 1,5 мг/м ² (1–5-й дни)
Опухоли яичка	Этопозид, ифосфамид (+ месна), цисплатин
Рак головы и шеи	Паклитаксел, ифосфамид, цисплатин
Рак желудка	Доцетаксел, фторурацил, цисплатин

4.2 Вторичная профилактика ФН

Пациентам, ранее пережившим ФН, при последующем противоопухолевом лечении профилактическое введение Г-КСФ целесообразно при более чем 10% вероятности повторного эпизода, в том числе, когда по соображениям противоопухолевой эффективности, изменение протокола лечения и редукция доз противоопухолевых препаратов нежелательны.

4.3. Применение колониестимулирующих факторов для лечения фебрильной нейтропении

В общей популяции пациентов с ФН использование Г-КСФ статистически значимо снижает длительность нейтропении на 1–2 дня, не сокращает продолжительность лихорадки и длительность АБ терапии в случае развития ФН и не снижает стоимости лечения одного эпизода ФН.

Однако Г-КСФ могут принести пользу отдельным пациентам, при лечении которых длительность и глубина нейтропении могут иметь решающее значение, в частности при сочетании глубокой нейтропении и выраженных симптомов инфекции, сохраняющихся на фоне активной многокомпонентной антибиотикотерапии.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

Коллектив авторов: Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-40

Ключевые слова: Гепатотоксичность, гипербилирубинемия, печёночная недостаточность, химиотерапия

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ФАКТОРЫ РИСКА

Гепатотоксичность — это повреждение печени, вызванное чужеродными веществами (ксенобиотиками). Частным случаем гепатотоксичности является лекарственное поражение печени (ЛПП) — повреждение, вызванное приёмом рецептурных либо безрецептурных лекарственных препаратов. Клинические проявления ЛПП могут быть представлены как острым, так и хроническим поражением печени, а по тяжести варьировать от бессимптомного повышения печёночных аминотрансфераз до развития фульминантной печёночной недостаточности. Отличительной особенностью подавляющего большинства препаратов, применяемых в химиотерапии онкологических заболеваний, является их исходная цитотоксичность. Это в значительной степени определяет гепатотоксический потенциал противоопухолевых препаратов, принимая во внимание центральную роль печени в их метаболизме. Патогенетические механизмы развития гепатотоксичности представлены на рис. 1.

Цитирование: Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).40

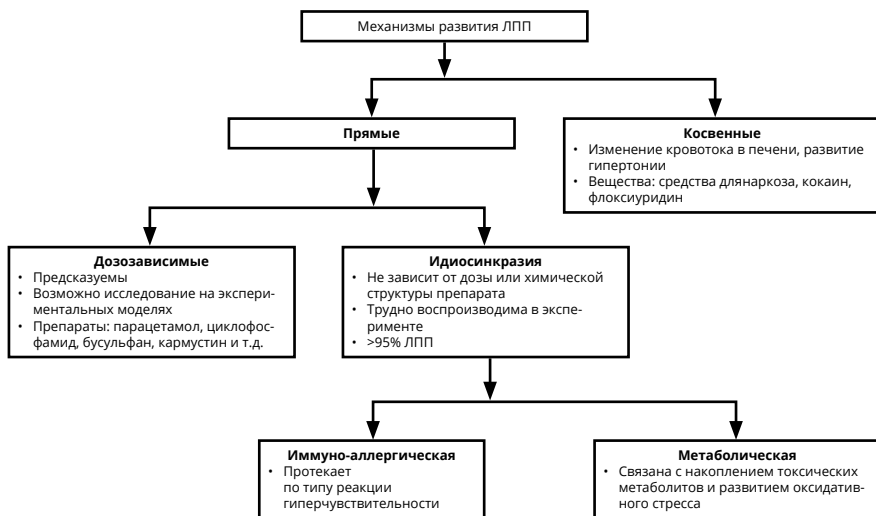


Рисунок 1. Лекарственное поражение печени.

1.2. Факторы риска ЛПП

1.2.1. Определяемые организмом

- Пожилой возраст
- Женский пол
- Беременность
- Генетическая предрасположенность
- Фоновые заболевания печени
- Особенности иммунного статуса
- Сопутствующие системные заболевания
- Количество принимаемых препаратов
- Пищевые факторы

1.2.2. Определяемые препаратом

- Суточная доза
- Метаболический профиль
- Риск взаимодействия с другими препаратами (особенно при полипрагмазии)
- Липосомальные препараты

2. КЛАССИФИКАЦИЯ

По клинико-морфологической картине выделяют следующие формы ЛПП:

- Гепатоцеллюлярные (цитолитические) поражения печени
- Холестатические поражения печени
- Смешанный тип поражения
- Сосудистые поражение печени
- Лекарственно индуцированный стеатоз/стеатогепатит
- Гранулематозный тип поражения

3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Гепатоцеллюлярная форма поражения печени характеризуется повышением АЛТ более, чем в 2 раза относительно верхней границы нормы (ВГН). При этом также возможно повышение щелочной фосфатазы (ЩФ), являющейся маркером холестаза. Для гепатоцеллюлярного поражения характерно соотношение АЛТ/ЩФ ≥ 5 .

Холестатические поражения характеризуются канальцевым, паренхиматозно-канальцевым и внутрипротоковым холестазом. При этом отмечается повышение уровня ЩФ в 2 и более раз, соотношение АЛТ/ЩФ ≤ 2 .

При смешанной форме ЛПП как АЛТ, так и ЩФ повышены более, чем в два раза, причём соотношение АЛТ/ЩФ находится в диапазоне от 2 до 5 (таблица 1).

Таблица 1. Варианты паренхиматозного поражения печени

Тип повреждения	Биохимические показатели
Гепатоцеллюлярный	АЛТ > 2N или соотношение АЛТ/ЩФ ≥ 5
Холестатический	ЩФ > 2N или соотношение АЛТ/ЩФ ≤ 2
Смешанный	АЛТ > 2N и ЩФ > 2N; соотношение АЛТ/ЩФ от 2-5

Лекарственные взаимодействия — частая причина развития нежелательных явлений и гепатотоксичности. Пациенты с онкологическими заболеваниями помимо противоопухолевой терапии получают ряд лекарственных препаратов, направленных на коррекцию осложнений химиотерапии и лечение сопутствующих заболеваний (обезболивающие, противорвотные, противосудорожные и т.д.), что повышает риск лекарственных взаимодействий.

Наиболее важен фармакокинетический тип взаимодействия — когда один препарат влияет на абсорбцию, распределение, метаболизм или экскрецию другого препарата. Поскольку большинство лекарственных препаратов метаболизируются при участии системы цитохромов P450, а определённые лекарственные вещества могут быть индукторами или ингибиторами цитохромов данной системы, риск развития нежелательных явлений возрастает.

В таблице 2 приведены индукторы и блокаторы изоферментов CYP450, а также субстраты из числа основных противоопухолевых препаратов. Кроме того, для оценки потенциального взаимодействия лекарственных препаратов, могут быть использованы электронные ресурсы.

Таблица 2. Основные блокаторы и индукторы изоферментов CYP450

Субстраты	Ингибиторы	Индукторы
CYP1A2		
5-фторурацил Дакарбазин Оксалиплатин	Амиодарон Амитриптилин Амлодипин Ибесартан Карбамазепин Кларитромицин Кломифен Котримоксазол Омепразол Ондасетрон Флувастатин Ципрофлоксацин	Рифампицин Пантопразол
CYP2B6		
Ифосфамид Циклофосфамид (индуктор)	Амлодипин Доксорубицин Итраконазол Кетоконазол Клопидогрел Клотримоксазол Пароксетин Сертралин Сорафениб Тамоксифен Тиклопедин Цисплатин	Верапамил Аторвастатин Флувастатин Нифедипин Метамизол Клофибрат Дексаметазон Нилотиниб Фенобарбитал Фенитоин Рифампицин Сульфипиразон Карбамазепин
CYP3A		
Цитарабин Бусульфан Ифосфамид Доксорубицин (ингибитор) Паклитаксел Доцетаксел Винкристин Топотекан (ингибитор) Иринотекан Этопозид Эрлотиниб Гефитиниб Сорафениб Пазопаниб	Циметидин Кларитромицин Дилтиазем Эритромицин Флуконазол Кетоконазол Ритонавир Верапамил	Карбамазепин Эфавиренц Фенобарбитал Фенитоин Пиоглитазон Рифампицин

Субстраты	Ингибиторы	Индукторы
CYP2C9		
Капецитабин (ингибитор) Цисплатин (ингибитор)	Амиодарон Амлодипин Аторвастатин Варфарин Валсартан Диазепам Диклофенак Ибупрофен Изониазид Кетоконазол Лансопризол Метронидазол Нифедипин Омепразол Пантопризол Розувастатин Тамоксифен Тиклопидин Триметоприм Флувастатин Флуконазол Циклоспорин	Рифампицин Карбамазепин Циклофосфамид Дексаметазон Фенобарбитал
CYP2E1		
Дакарбазин Оксалиплатин	Амитриптилин Хлорпромазин Циметидин Кломифен Клоназепам Клотримоксазол Диазепам Диклофенак Этанол Эторикоксиб Изониазид Итраконазол Мидазолам Никотинамид Нифедипин Пропофол Силденафил Тиклопидин УДХК	Клофибрат Колхицин Фенобарбитал Рифампицин

Спектр клинических проявлений ЛПП варьирует от бессимптомного повышения печёночных аминотрансфераз до развития желтухи, холестаза, обструкции синусоидов, прогрессирования фиброза и развития fulminantной печёночной недостаточности. Тщательный анализ всех факторов риска, контроль сопутствующих заболеваний, подбор оптимальной терапии позволяет

снизить вероятность возникновения ЛПП. Однако в большинстве случаев повреждение печени протекает по механизму идиосинкразии, что в значительной степени затрудняет оценку риска его развития.

При сосудистых поражениях в патологический процесс могут вовлекаться ветви воротной вены, печёночной артерии, печёночной вены, центральных вен и синусоидов. Механизм их развития до конца не известен. При синдроме обструкции синусоидов (СОС) отмечается повреждение эндотелиальных клеток, что в свою очередь приводит к истончению интимы и выходу эритроцитов в пространство Диссе. Агрегация эндотелиальных клеток и эритроцитов в синусоидах создаёт препятствие венозному оттоку, приводя к стазу крови и расширению синусоидов. Развивается фиброз и облитерация центральных вен, что может приводить к центрилобулярному некрозу гепатоцитов. Клинические проявления СОС характеризуются быстрым увеличением размеров и повышением плотности печени, нарастанием асцита. В биохимическом анализе крови преобладает повышение маркёров холестаза (ЩФ, ГГТ). СОС наиболее часто наблюдается у пациентов на этапе подготовки к трансплантации костного мозга. Факторами риска выступают высокие дозы облучения, а также бусульфан, цитарабин, циклофосфамид, кармустин, митомицин, 6-меркаптопурин, азатиоприн, дакарбазин и оксалиплатин.

Лекарственно-индуцированный стеатоз морфологически может быть представлен как крупнокапельной, так и мелкокапельной жировой инфильтрацией гепатоцитов. Поражение развивается в результате нарушения окислительного фосфорилирования в митохондриях. Клинически стеатоз протекает бессимптомно и может быть выявлен с помощью лучевых методов диагностики. Присоединение воспалительной реакции ведёт к лекарственно-индуцированному стеатогепатиту; он характеризуется повышением уровня печёночных аминотрансфераз и может приводить к развитию фиброза и цирроза печени.

Важным аспектом снижения риска развития ЛПП является обследование пациента с целью исключения существующей патологии печени до назначения противоопухолевой химиотерапии. При выявлении фонового заболевания печени необходимо определить его значение для жизненного прогноза больного, возможность проведения противоопухолевой химиотерапии. Нарушение функции печени влияет на фармакокинетику и фармакодинамику многих химиопрепаратов. Уменьшение печёночного кровотока и общего количества функционирующих гепатоцитов снижает клиренс препарата, а низкий уровень альбумина изменяет объём распределения лекарственного вещества.

4. ДИАГНОСТИКА

1. Сбор жалоб и анамнеза
2. Врачебный осмотр
3. Лабораторная диагностика (клинический и биохимический (+альбумин, электролиты) анализы крови, АФП, коагулограмма (МНО, ПИ), общий анализ мочи

4. Диагностика вирусных гепатитов
 - a. Определение поверхностного антигена к гепатиту В (HBsAg).
 - b. Если HBsAg+: HBeAg, HBeAb и количественное определение ДНК HBV, HDVAb.
 - c. Определение антител к ядерному антигену гепатита В (HBcAb) IgG.
 - d. Определение антител к гепатиту С (HCV), если позитивные: определение количества РНК в плазме, определение генотипа и консультация гепатолога.
5. Оценка функционального статуса печени по классификации Child-Pugh (CP) для случаев известного фонового цирроза печени. Каждый признак в зависимости от выраженности оценивается в баллах от 1 до 3 (табл. 3). Сумма баллов 5–6, 7–9 и 10–15 классифицируются как CP класса А, В и С соответственно.
6. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Таблица 3. Балльная система Child-Pugh при циррозе печени

Характеристика	1 балл	2 балла	3 балла
Энцефалопатия (степень)	Нет	I–II степень (или компенсируется меди-каментозно)	III–IV степень (или рефрактерная)
Асцит	Нет	«незначительный»	«умеренный»
Альбумин плазмы (г/дл)	> 3,5 2,8–3,5 < 2,8		
Протромбиновое время, увеличение, сек. (N = 12–14 сек.) или МНО	+ 1–4 сек < 1,7	+ 4–6 сек 1,7–2,3	>+ 6 сек. > 2,3
Общий билирубин	1–2 мг/дл (или < 34,2 мкмоль/л)	2–3 мг/дл (или 34,2–51,3 мкмоль/л)	> 3 мг/дл (или > 51,3 мкмоль/л)

Для диагностики ЛПП у больных с фоновой патологией печени с момента назначения противоопухолевой химиотерапии необходимо проведение мониторинга биохимических показателей крови, (общий билирубин, альбумин, АЛТ, АСТ, ЩФ) 1 раз в 7–14 дней. Для уточнения диагноза могут использоваться лучевые методы диагностики (например, для выявления сосудистого поражения, развития билиарной патологии). При необходимости возможна пункционная биопсия и морфологическое исследование паренхимы печени.

Необходим тщательный анализ принимаемых пациентом препаратов с учётом дозировки и длительности приёма. Изменения биохимических показателей вскоре после назначения препарата и последующая нормализация после его отмены свидетельствуют в пользу лекарственной гепатотоксичности. Тем не менее, в большинстве случаев диагностика ЛПП бывает затруднительной, особенно у пациентов с уже имеющимся заболеванием печени, а также у больных, получающих одновременно несколько препаратов. Помимо этого необходимо оценивать роль опухолевого поражения

печени, а также возможное развитие паранеопластического синдрома. Для оценки вероятности ЛПП может применяться шкала CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method), оценивающая факторы риска, токсический потенциал препарата, наличие сопутствующей терапии и течение заболевания, а также временную связь между приёмом препарата с развитием клинических проявлений. (<http://www.pmidcalc.org/?sid=8229110&newtest=Y>)

Для оценки тяжести гепатотоксичности также используются критерии Национального института изучения рака (National Cancer Institute, NCI), (таб. 4). Изолированное повышение печёночных ферментов не всегда свидетельствует о развитии органной недостаточности, в связи с чем необходимо проведение всесторонней оценки показателей.

Таблица 4. Критерии тяжести гепатотоксичности Национального института рака США

Параметр	Степень гепатотоксичности			
	I	II	III	IV
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	< 2,5 ВГН	2,5–5 ВГН	> 5–20 ВГН	> 20 ВГН
Общий билирубин	< 1,5 ВГН	1,5–3 ВГН	3–10ВГН	> 10 ВГН
Гамма-глутамил-транс-пептидаза (ГГТ)	< 2,5 ВГН	2,5–5 ВГН	5–20 ВГН	> 20 ВГН
АСТ	< 2,5 ВГН	2,5–5 ВГН	5–20 ВГН	> 20 ВГН
АЛТ	< 2,5 ВГН	2,5–5 ВГН	5–20 ВГН	> 20 ВГН
Печёночная недостаточность	Нет	Нет	Астериксис (порхающий тремор)	Тяжёлая энцефалопатия, кома
Портальный кровоток	Норма	Снижен	Ретроградный кровоток, ВРВП/асцит	Состояние, требующее экстренного оперативного вмешательства

ВГН — верхняя граница нормы, ВРВП — варикозное расширение вен пищевода/желудка

Для оценки тяжести ЛПП и прогноза заболевания также могут использоваться критерии тяжести гепатотоксичности группы по изучению лекарственно-индуцированных поражений печени Национального института здоровья (NIH DILI network), основанные на анализе показателей АЛТ, ЩФ, общего билирубина и МНО.

В таблице 5 представлены наиболее распространённые варианты ЛПП, наблюдаемые при проведении противоопухолевой химиотерапии.

Таблица 5. Частота развития ЛПП на фоне использования основных химиопрепаратов

Класс препаратов	Препарат	Частота развития гепатотоксичности
Антиметаболиты	5-фторурацил	Повышение АСТ/АЛТ в 70% случаев
	Капецитабин	АСТ/АЛТ > 5 ВГНв < 1% случаев Умеренное повышение билирубина > 40%
	Гемцитабин	Повышение АСТ/АЛТ в 30–70% случаев АЛТ > 5 ВГН в 5–12% случаев Повышение билирубина, ЩФ — редко
	Метотрексат	Повышение АСТ/АЛТ в 15–50% случаев
	Пеметрексед	Повышение АСТ/АЛТ в 30–60% случаев Повышение билирубина, ЩФ — редко
Алкилирующие агенты	Циклофосфамид	Повышение АСТ/АЛТ в 70% случаев
	Ифосфамид	Умеренное повышение АСТ/АЛТ
	Оксалиплатин	Умеренное повышение АСТ/АЛТ
	Цисплатин	Небольшое повышение АСТ/АЛТ
	Карбоплатин	Повышение АСТ/АЛТ в 30% случаев
	Дакарбазин	Умеренное повышение АСТ/АЛТ
Противоопухолевые антибиотики	Доксорубин и эпирубинин	Повышение АСТ/АЛТ в 40% случаев
	Блеомицин	Повышение АСТ/АЛТ от 10% до 30% случаев
Препараты, воздействующие на тубулин	Винкаалкалоиды	Повышение АСТ/АЛТ от 5% до 10% случаев
	Трабектедин	Повышение АСТ/АЛТ в 40% случаев
	Паклитаксел	Повышение АСТ/АЛТ от 7% до 26% случаев
	Доцетаксел	Умеренное повышение АСТ/АЛТ
Ингибиторы топоизомеразы	Иринотекан	Повышение АСТ/АЛТ > 15% случаев в комбинации с другими препаратами Выраженное повышение АСТ/АЛТ от 1% до 4% случаев
	Топотекан	Повышение АСТ/АЛТ > 15% случаев Выраженное повышение АСТ/АЛТ от 1% до 4% случаев
	Этопозид	Повышение АСТ/АЛТ от 5% до 100% случаев в комбинации с другими препаратами
Моноклональные антитела	Ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб	Описаны отдельные случаи развития ЛПП I–IV степени тяжести, вплоть до фулминантной печёночной недостаточности
	Бевацизумаб	возможность протективного эффекта

Класс препаратов	Препарат	Частота развития гепатотоксичности
Мульти) киназные ингибиторы	Эрлотиниб	Умеренное повышение АСТ/АЛТ Повышение АСТ/АЛТ > 5 ВГН в > 10% случаев
	Гефитиниб	Повышение АСТ/АЛТ от 9 до 13% случаев Повышение АСТ/АЛТ > 5 ВГН в 2–4% случаев
	Лапатиниб	Повышение АСТ/АЛТ от 5% до 15% случаев Повышение АСТ/АЛТ > 5 раз — редко
	Сорафениб	Умеренное повышение АСТ/АЛТ Повышение АСТ/АЛТ > 5 ВГН 1–3% случаев
	Пазопаниб	Повышение АСТ/АЛТ в > 50% случаев Повышение АСТ/АЛТ > 5 ВГН в > 8% случаев Увеличение уровня общего билирубина в 30% случаев Комбинация увеличения уровня о.билирубина и АЛТ в 1–2% случаев
	Сунитиниб	Повышение АСТ/АЛТ в > 40% случаев Повышение АСТ/АЛТ > 5 ВГН в > 2–3% случаев Редко — гипераммониемия и развитие печёночной энцефалопатии
	Регорафениб	Повышение АСТ/АЛТ в 39–45% случаев Повышение АСТ/АЛТ > 5 ВГН в 3–6% случаев Редко — гипераммониемия и развитие печёночной энцефалопатии
	Вемурафениб	Повышение АСТ/АЛТ в 30% случаев Повышение АСТ/АЛТ > 5 ВГН в 3% случаев
Гормональные препараты	Тамоксифен	Развитие неалкогольной жировой болезни печени в 40% случаев к 1 году применения
	Абиратерон	Описаны отдельные случаи развития ЛПП I–IV степени тяжести

ВГН — верхняя граница нормы

5. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение проводится в соответствии с действующими национальными рекомендациями и должна учитывать онкологический статус пациента. Может потребоваться коррекция дозы противоопухолевого химиопрепарата с низким терапевтическим индексом и/или если препарат метаболизируется при участии СУР3А4/5, активность которого снижается при хронических заболеваниях печени.

Наиболее сложной проблемой является возможность противоопухолевого лечения при нарушении белково-синтетической (уровень МНО > 1,2, альбумин < 30 г/л, неопухольный рефрактерный асцит) и детоксикационной (общий билирубин > 51,3 мкмоль/л) функций печени. При наличии исходной печёночной

недостаточности назначение определённых химиотерапевтических агентов может потребовать коррекцию их дозы (примеры коррекции дозы препаратов представлены в таблице 7).

5.1. Лечение гепатотоксичности у пациентов, получающих противоопухолевую терапию

Поскольку гепатотоксичность на фоне противоопухолевой терапии чаще всего обусловлена идиосинক্রазией, возможности лекарственной коррекции и/или лечения ЛПП весьма ограничены. В большинстве клинических ситуаций коррекция/лечение лекарственно-индуцированной гепатотоксичности невозможно без редукции доз противоопухолевых химиопрепаратов. Для большинства химиотерапевтических схем выработаны конкретные рекомендации по изменению дозировки, основываясь на степени тяжести лекарственного поражения печени (таб. 7). Общие рекомендации по ведению пациентов с развитием лекарственно-индуцированного поражения печени на фоне проводимой химиотерапии базируются на критериях тяжести гепатотоксичности Национального института рака США (таб. 4). При изменении биохимических показателей, соответствующих 1 степени гепатотоксичности, возможно продолжить проведение химиотерапии с тщательным мониторингом лабораторных показателей пациента (оценка биохимических показателей, функциональных печёночных тестов) 1–2 раза в неделю. У больных с лекарственным поражением печени 2 степени необходимо рассмотреть возможность уменьшения дозы или временного прекращения приёма химиопрепарата. Также требуется проведение оценки динамики биохимических показателей крови с частотой 1 раз в 3–4 дня. Развитие гепатотоксичности 3–4 степени диктует необходимость временной или полной отмены химиопрепарата, проведение оценки биохимических показателей крови 1 раз в 2 дня для обеспечения своевременной диагностики развития фульминантной печёночной недостаточности.

Таблица 7. Коррекция доз противоопухолевых химиопрепаратов

Препарат	Общий билирубин, мг/дл	Амино-трансферазы	Щелочная фосфатаза	Снижение дозы от исходной (%)
Цитарабин	–	Любые	–	50
Циклофосфамид	3,1–5,0	> 3 ВГН	–	75
	> 5,0			0
Дактиномицин	–	Любые	–	50
Доксорубицин		> 3 ВГН	–	75
	1,2–3,0	> 3 ВГН		50
	3–5,0			25
	> 5,0			0

Препарат	Общий билирубин, мг/дл	Амино-трансферазы	Щелочная фосфатаза	Снижение дозы от исходной (%)
Даунорубицин	1,2–3,0	–	–	75
	3–5,0			50
	> 5,0			0
5-фторурацил	> 5,0	–	–	0
Этопозид	1,5–3,0	АСТ > 3 × ВГН	–	50
Гемцитабин	> 1,6	–	–	Начинать с 800 мг/м ²
Ифосфамид	> 3,0	–	–	25
Иринотекан	1,5–3,0	–	–	75
Метотрексат	3,1–5,0	> 3 ВГН	–	75
	> 5,0			0
Паклитаксел	< 1,5	В 2 раза >ВГН	–	75
	1,6–3,0			40
	> 3,0			25
Доцетаксел	–	> 1,5 ВГН	–	100
		1,6–6 ВГН		75
		> 6 ВГН		На усмотрение лечащего врача
Прокарбазин		> 1,6–6 ВГН	–	75
		> 6 ВГН		На усмотрение лечащего врача
Винкристин	1,5–3,0	> 2–3 ВГН	Повышена	50
Винбластин	> 3,1	> 3 ВГН	–	0
Винорелбин	2,1–3,0	–	–	50
	> 3,0			25
Сорафениб	< 1,5 ВГН	АСТ > ВГН		400 мг 2 раза в сутки
	1,5–3 ВГН	Любой уровень АСТ		200 мг 2 раза в сутки
Сорафениб при альбумине < 2,5 г/дл	Любой уровень	Любой уровень		200 мг в сутки
Бортезомиб	> 1,5 ВГН			0,7 мг/м ²

ВГН — верхняя граница нормы

На сегодняшний день среди препаратов, используемых для коррекции ЛПП, наибольшей доказательной базой обладает S-аденозилметионин (SAdMet, AdoMet) — метаболически плеiotропная молекула, которая участвует во множестве биохимических процессов в клетке, выступая в качестве донора метильной группы в реакциях метилирования нуклеиновых кислот, фосфоли-

пидов, гистонов, биогенных аминов и протеинов. Кроме того, S-аденозилметионин является предшественником глутатиона — основного антиоксиданта в гепатоците.

Основываясь на доступном клиническом опыте, назначение S-аденозилметионина в дозе 800 мг в сутки парентерально в течение 2 недель, с последующим переходом на пероральный приём в дозе 800–1600 мг в сутки показало наибольшую эффективность в лечении ЛПП, индуцированном противоопухолевыми препаратами. Общая длительность терапии зависит от динамики биохимических показателей и может составлять от 3 до 6 месяцев. Эффективность терапии S-аденозилметионином необходимо оценивать по степени снижения уровня печёночных аминотрансфераз.

При холестатическом/смешанном варианте поражения печени возможно совместное назначение S-аденозилметионина с препаратами урсодезоксиcholевой кислоты (УДХК) в дозе 15–20 мг/кг массы тела в 2–3 приёма до разрешения холестаза.

5.2. Лечение гепатотоксичности, ассоциированной с применением ингибиторов контрольных точек

Иммунотерапия раковых заболеваний с использованием селективных моноклональных антител, блокирующих «контрольные точки» иммунного ответа (immune checkpoint inhibitors), находит всё большее применение в терапии раковых заболеваний. Рекомендации по мониторингу и ведению пациентов с лекарственным поражением печени, ассоциированным с терапией ингибиторами контрольных точек, представлены в таблице 6.

Таблица 6. Тактика ведения пациентов с лекарственным поражением печени, вызванным терапией ингибиторами контрольных точек

Степень гепатотоксичности	Изменение лабораторных показателей	Тактика ведения
1	АЛТ, АСТ > 1–3 ВГН; Общий билирубин > 1–1,5 ВГН	<ul style="list-style-type: none"> • Продолжить терапию • Б/х анализ крови, оценка функции печени раз в неделю
2	АЛТ, АСТ > 3 ≤ 5 ВГН; Общий билирубин > 1,5 ≤ 3 ВГН	<ul style="list-style-type: none"> • Приостановить терапию • Исключить вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, билиарную обструкцию, новые метастазы или тромбоз • Назначить преднизолон 0,5–1 мг/кг/сут (или метилпреднизолон в эквивалентной дозе) на 4 недели, с последующим уменьшением дозировки • Контроль б/х показателей дважды в неделю • При необходимости — проведение биопсии печени • Возобновить терапию ингибиторами контрольных точек возможно при снижении дозы преднизолона до 10 мг/сут (улучшение б/х показателей до 1 степени гепатотоксичности)

Степень гепатотоксичности	Изменение лабораторных показателей	Тактика ведения
3-4	АЛТ, АСТ > 5 ВГН; Общий билирубин > 3 ВГН	<ul style="list-style-type: none"> • Полностью прекратить терапию ингибиторами контрольных точек • Контроль б/х показателей крови каждые 1-2 дня • Назначить преднизолон в дозе 1-2 мг/мг/сут • При отсутствии положительной динамики через 3 дня лечения добавить мофитил микрофенолат • При улучшении б/х показателей начать постепенное снижение дозы преднизолона через 4 недели • При необходимости — проведение биопсии печени

ВГН — верхняя граница нормы

Нежелательные явления терапии, приводящие к развитию лекарственного поражения печени, обычно протекают по типу бессимптомного повышения уровня печёночных аминотрансфераз, а также в ряде случаев общего билирубина. Обычно отмечаются на 6-14 неделе с начала лечения ингибиторами контрольных точек и в некоторых случаях сопровождаются повышением температуры тела. Частота развития лекарственной гепатотоксичности зависит от дозировки назначаемых препаратов и варьирует от 5 до 30%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Коллектив авторов: Виценья М. В., Агеев Ф. Т., Гиляров М. Ю., Овчинников А. Г., Орлова Р. В., Полтавская М. Г.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-41

Ключевые слова: поддерживающая терапия, химиотерапия, кардиотоксичность, дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца

Кардиотоксичность — термин, который включает в себя различные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванные противоопухолевой терапией. Кардиотоксичность может проявляться как во время лечения, так и после его окончания. Залогом успешной борьбы с проявлениями кардиотоксичности является скоординированная работа онкологов и кардиологов на всех этапах оказания помощи онкологическому больному. Возможные сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой лекарственной терапии представлены в табл. 1.

Пациенты, которым проводилась или планируется кардиотоксичная химиотерапия и/или лучевая терапия на область грудной клетки или крупных сосудов, относятся к категории высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (при наличии SCORE > 5 %, ССЗ, сахарного диабета, систолического АД \geq 180 мм рт. ст., семейной гиперлипидемии, СКФ < 60 мл / мин).

С целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений всем больным независимо от планирующегося лечения рекомендуется:

- здоровый образ жизни, включая здоровое питание, отказ от курения, регулярные физические нагрузки умеренной интенсивности \geq 150 мин в неделю;
- выявление и контроль традиционных факторов риска до, в процессе и по окончании лечения с достижением целевых уровней АД < 140/90 мм рт. ст., холестерина липопротеидов низкой плотности < 1,8 ммоль / л при высоком риске, < 1,4 ммоль / л при очень высоком риске, HbA1c < 7 % (> 75 лет — 7,5–8 %).

Цитирование: Виценья М. В., Агеев Ф. Т., Гиляров М. Ю., Овчинников А. Г., Орлова Р. В., Полтавская М. Г. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).41

Таблица 1. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой лекарственной терапии

	Дисфункция ЛЖ/СН	АГ	Артериальная гипотония	Ишемия миокарда	ИМ	Нарушения ритма и проводимости	↑QTc	Синдром Рейно	Инсульт	Заболевания периферических артерий	Лёгочная артериальная гипертензия	ТГВ/ПЭЛА	Отеки	Перикардит /перикардальный выпот	Миокардит
Антрациклины	x					x									
Блеомицин				x	x			x	x		x				
5-фторурацил				x	x	x		x							
Капецитабин				x	x	x		x							
Гемцитабин				x	x			x							
Паклитаксел	x	x	x	x	x	x	x					x	x		
Цисплатин	x	x		x	x	x		x	x	x		x	x		
Циклофосфамид	x			x		x					x			x	x
Винкристин		x	x	x	x	x		x							
Эверолимус		x		x								x			
Темсиролимус		x		x								x			
Трастузумаб	x														
Бевацизумаб	x	x		x	x				x			x			
Афлиберцепт		x			x				x				x		
Сорафениб	x	x		x	x	x	x		x			x	x		
Сунитиниб	x	x		x	x	x	x		x			x	x	x	
Пазопаниб	x	x		x	x				x			x			
Акситиниб		x		x	x				x			x			
Регорафениб		x		x	x										
Вандетаниб		x							x						
Лапатиниб	x			x		x	x								
Иматиниб	x	x										x	x	x	
Интерферон-альфа	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x			
Интерлейкин 2		x	x		x										
Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа															x

Консультация кардиолога для оценки необходимости дополнительного лечения и/или интенсивного кардиологического мониторинга показана пациентам:

- с симптомами ССЗ и/или указаниями на ССЗ в анамнезе;
- с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений;
- с плохо контролируемыми факторами риска (АД, холестерин);
- с существенным повышением сердечных биомаркеров (тропонин, нитрий-уретические пептиды и др.) или значимой патологией при инструментальных исследованиях (ЭКГ, Эхо-КГ).

1. ДИСФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

1.1. Классификация и факторы риска

Одним из наиболее грозных сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии является систолическая дисфункция ЛЖ, которую условно подразделяют на два основных типа (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика двух типов дисфункции левого желудочка, связанной с противоопухолевой терапией

	Дисфункция левого желудочка	
	I типа	II типа
Провоцирующий препарат-прототип	Доксорубин	Трастузумаб
Инструментальная диагностика	Снижение ФВлж	Снижение ФВлж
Время возникновения	Обычно после завершения ХТ, чаще всего в течение первого года	На фоне терапии
Морфологические изменения в миокарде	<ul style="list-style-type: none"> • вакуолизация; • некроз; • нарушение расположения мышечных волокон 	Отсутствуют
Зависимость от дозы	Есть	Нет

	Дисфункция левого желудочка	
	I типа	II типа
Факторы риска	<ul style="list-style-type: none"> • высокая кумулятивная доза препарата (≥ 250 мг/м² доксорубина, ≥ 600 мг/м² эпирубина); • болюсное введение препарата; • комбинация с другими кардиотоксичными противоопухолевыми препаратами (трастузумаб, циклофосфамид, паклитаксел и др.); • предшествующая/одновременная ЛТ на область средостения/левую половину грудной клетки; • ССЗ (ИБС, умеренные/значимые клапанные пороки); • Исходная дисфункция ЛЖ (ФВлж < 55%) • Факторы риска ССЗ: <ul style="list-style-type: none"> – АГ; – курение; – дислипидемия; – сахарный диабет; – малоподвижный образ жизни; • дефицит или избыточная масса тела; • почечная недостаточность; • возраст > 60 лет; • женский пол 	<ul style="list-style-type: none"> • предшествующая/одновременная терапия антрациклинами и другими противоопухолевыми препаратами; • ССЗ (ИБС, кардиомиопатия, умеренные/значимые клапанные пороки); • исходная дисфункция ЛЖ (ФВлж < 55%); • факторы риска ССЗ: <ul style="list-style-type: none"> – АГ; – курение; – дислипидемия; – сахарный диабет; – избыточная масса тела; – употребление алкоголя; – возраст > 60 лет
Клиническое течение после отмены препарата	Стабилизация возможна, но повреждение миокарда на клеточном уровне необратимо	Высокая вероятность полного восстановления в течение ближайших месяцев с хорошим отдалённым прогнозом
Возобновление терапии	Высокая вероятность прогрессирования дисфункции ЛЖ	Относительно безопасно на фоне назначения кардиопротективной терапии

1.2. Диагностика

1.2.1. До начала противоопухолевой терапии рекомендовано обследование:

- сбор жалоб с целью выявления симптомов, типичных для СН (одышка, утомляемость, плохая переносимость нагрузок, отёки нижних конечностей, ортопноэ, сердечная астма), анамнеза (сведения о наличии ИБС, АГ и других ССЗ и их факторов риска, семейный анамнез);
- физикальное обследование с измерением офисного АД;
- ЭхоКГ для оценки ФВлж, общей продольной деформации миокарда (GLS) ЛЖ (при доступности метода) и других показателей структурно-функционального состояния сердца;
- МРТ сердца, равновесная изотопная вентрикулография — по показаниям (при недостаточной информативности ЭхоКГ);
- ЭКГ в 12 отведениях с расчётом QTс;
- биохимический анализ крови с определением липидного спектра, глюкозы, креатинина с расчётом клиренса креатинина и/или СКФ, калия, натрия, АСТ, АЛТ, креатинкиназы;
- Сердечные биомаркеры: тропонин I или T (предпочтительно высокочувствительный), натрийуретические пептиды (BNP, NT-proBNP) — особенно у больных с высоким риском развития дисфункции ЛЖ/СН.

1.2.2. В процессе терапии

Рекомендованы опрос и физикальное обследование больных перед каждым циклом ХТ с целью выявления симптомов, типичных для СН. Диагностика дисфункции сердца, связанной с противоопухолевой терапией, основана на серийном определении ФВлж. Для мониторинга функции сердца целесообразно использовать тот же метод, который применялся при первичной оценке ФВлж (ЭхоКГ, изотопную вентрикулографию или МРТ). Критерием дисфункции сердца, связанной с противоопухолевой терапией, является снижение ФВлж более, чем на 10 единиц от исходной величины, при абсолютном значении ниже 50%. При доступности рекомендовано определение маркёров субклинического поражения сердца, с высокой точностью предсказывающих последующее снижение ФВлж и развитие СН:

- GLS; значимым является снижение более чем на 12% от исходной величины;
- тропонин I или T; значимым считается уровень тропонина, превышающий верхнюю границу референсных значений, указанных для каждой конкретной лаборатории.

Частота обследования зависит от режима противоопухолевой терапии и состояния сердечно-сосудистой системы больного. У бессимптомных пациентов с исходно нормальной функцией сердца повторное определение ФВлж, GLS, тропонина I или T следует проводить по завершении антрациклин-содержащей ХТ, если доза доксорубицина не превышает 250 мг / м² (или эквивалентной дозы другого антрациклина). При кумулятивной дозе доксорубицина > 250 мг / м² дополнительное обследование рекомендовано после каждого повышения дозы примерно на 100 мг / м² (или примерно 200 мг / м² эпирубицина). Тропониновый тест целесообразно проводить каждые 3–6 недель или перед каждым циклом ХТ в условиях одной и той же лаборатории.

У бессимптомных пациентов с исходно нормальной функцией сердца определение ФВлж, GLS, тропонина I или T (при доступности) рекомендовано проводить каждые 3 месяца в процессе терапии трастузумабом и по ее завершении. Пациентам, исходно имеющим ССЗ или нарушение функции сердца, может потребоваться более частый мониторинг.

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении противоопухолевых препаратов, ассоциирующихся с развитием дисфункции ЛЖ СН, представлен на рис. 1.

При появлении в процессе противоопухолевой терапии симптомов СН или выявлении бессимптомного снижения ФВлж более чем на 10 единиц от исходной величины и менее 50% необходимо приостановить лечение, направить пациента на консультацию кардиолога (кардиоонколога) для назначения / коррекции кардиопротективной терапии и повторить обследование через 2–3 недели. Целесообразно подтвердить снижение ФВлж с помощью МРТ, особенно в случаях, когда рассматривается прекращение противоопухолевой терапии

из-за развития дисфункции ЛЖ. Решение о тактике дальнейшего лечения принимается совместно онкологом и кардиологом с учётом имеющихся рисков.

При бессимптомном снижении ФВлж до 40–49% и принятии решения о возобновлении терапии антрациклинами в связи с отсутствием альтернативного лечения рекомендована оценка ФВлж, сердечных биомаркеров и осмотр кардиологом после каждой последующей дозы антрациклина. При бессимптомном снижении ФВлж до 40–49% возможно продолжение терапии трастузумабом при более частом мониторинге ФВлж и сердечных биомаркеров. При ФВлж < 40% терапия антрациклинами и трастузумабом допускается лишь в случае отсутствия альтернативного противоопухолевого лечения. Риск и польза возобновления лечения должны обсуждаться мультидисциплинарной командой и с пациентом.

Снижение показателя GLS и / или повышение уровня тропонина I или Т при нормальном значении ФВлж не является поводом для отмены противоопухолевой терапии, но требует более тщательного дальнейшего мониторинга и консультации кардиолога с целью решения вопроса о назначении кардиопротективной терапии для минимизации риска последующего развития систолической дисфункции ЛЖ/СН.

1.3. Профилактика и лечение дисфункции ЛЖ/СН

1.3.1. Профилактика

Профилактика должна проводиться у всех больных высокого риска её развития. Существуют две основные стратегии профилактики: изменение противоопухолевой терапии с целью снижения её потенциальной кардиотоксичности и использование кардиопротективных препаратов. Профилактика может быть первичной (до начала противоопухолевого лечения) и вторичной — по факту появления маркёров субклинического поражения сердца (повышение уровня биомаркеров повреждения миокарда, снижение GLS при отсутствии симптомов сердечной недостаточности).

Возможные меры профилактики включают:

- ограничение кумулятивной дозы антрациклинов в рекомендованных пределах (доксорубицин < 360 мг/м², даунорубицин < 800 мг/м², эпирубицин < 720 мг/м², идарубицин < 150 мг/м², митоксантрон < 160 мг/м²);
- использование менее кардиотоксичных режимов противоопухолевой терапии (без антрациклинов), если имеются доказательства не меньшей их эффективности;
- использование липосомальной формы доксорубицина (при раке яичников, ВИЧ-ассоциированной саркоме Капоши, при неэффективности по крайней мере одной линии предшествующей терапии, при метастатическом раке молочной железы);
- отказ от одновременного назначения антрациклинов и трастузумаба;

- коррекция модифицируемых факторов риска и лечение имеющихся у больного ССЗ согласно общепринятым рекомендациям с использованием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл, рамиприл, периндоприл и др.) / блокаторов рецепторов ангиотензина II (кандесартан, телмисартан, валсартан и др.) и / или бета-адреноблокаторов (предпочтительно карведилол, небиволол); статинов (аторвастатин и др.) у пациентов с дислипидемией;
- применение эналаприла в качестве средства вторичной профилактики при повышении уровня тропонина на фоне терапии антрациклинами;
- дексразоксан (при его доступности) при метастатическом РМЖ, если кумулятивная доза доксорубицина составила более 300 мг / м² или эпирубицина — 540 мг / м², в случае целесообразности продолжения терапии антрациклинами, а также при исходном поражении сердца (наряду с проводимой кардиологической терапией) больным, которым показана терапия антрациклинами, независимо от типа онкологического заболевания;
- регулярные аэробные физические нагрузки (не менее 150 мин в нед.) при терапии антрациклинами.

1.3.2. Лечение

При выявлении дисфункции ЛЖ, соответствующей критериям кардиотоксичности, вопрос о тактике дальнейшего ведения больного решается в зависимости от степени снижения и значения ФВж, наличия симптомов СН и времени выявления (на фоне проведения или после окончания противоопухолевой терапии). При развитии дисфункции ЛЖ / СН на фоне лечения противоопухолевую терапию следует приостановить. Пациентам с дисфункцией ЛЖ, даже при отсутствии клинических проявлений, необходимо как можно раньше начинать стандартную терапию СН, предусмотренную клиническими рекомендациями для общей популяции. Терапия включает диету (ограничение потребления соли, жидкости), режим физической активности с учётом исходной толерантности к физическим нагрузкам, медикаментозные, электрофизиологические, хирургические, механические методы лечения, а также психологическую реабилитацию. От своевременности назначенного лечения зависит вероятность восстановления (частичного или полного) функции ЛЖ. Для назначения оптимальной терапии и последующего контроля её эффективности и безопасности необходима консультация кардиолога.

1.4. Наблюдение после окончания противоопухолевой терапии, связанной с риском развития дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности

Частота обследования после завершения антрациклин-содержащей ХТ зависит от клинической ситуации и определяется индивидуально.

Бессимптомным больным с нормальной сократимостью сердца после лечения кардиотоксичными препаратами показано обследование с целью исключения дисфункции ЛЖ спустя 6–12 месяцев, в последующем — раз в 2 года.

Больным, у которых в процессе лечения наблюдались признаки субклинической кардиотоксичности или СН, может потребоваться более частое обследование и наблюдение у кардиолога.

1.5. Алгоритмы ведения больных, получающих противоопухолевую терапию, ассоциирующуюся с развитием дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности

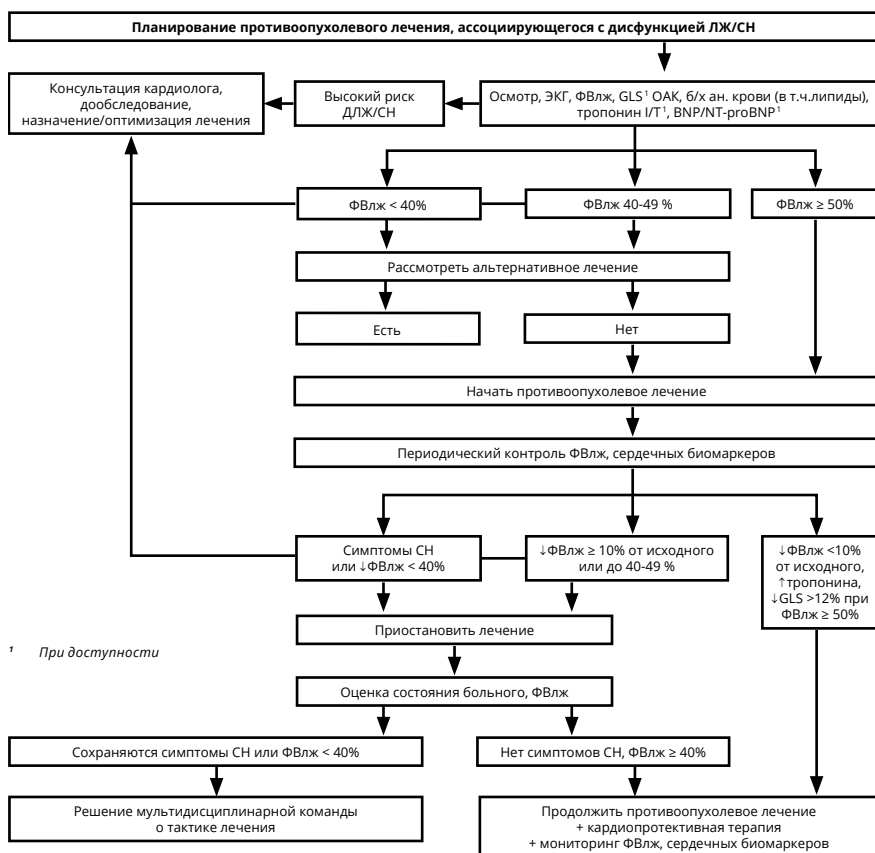


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении противоопухолевых препаратов, ассоциирующихся с развитием дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности.

2. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

2.1. Классификация и факторы риска

Ишемические осложнения (стенокардия напряжения и покоя, безболевая ишемия миокарда, ИМ и индуцированные ишемией нарушения ритма сердца) наиболее часто связаны с применением фторпиримидинов (5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин), препаратов платины (цисплатин), таксанов (паклитаксел), анти VEGF терапии (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб, и др., табл. 1). Препараты различаются по патогенетическим механизмам сосудистой токсичности (вазоспазм, артериальный тромбоз, ускорение атерогенеза) и продолжительности неблагоприятных эффектов (преходящий и долгосрочный типы токсичности), что влияет на выбор тактики ведения больных в процессе и после завершения противоопухолевой терапии.

Факторы риска развития ишемических осложнений

- ИБС (стенокардия, безболевая ишемия, ИМ, коронарная реваскуляризация в анамнезе);
- АГ;
- сахарный диабет;
- дислипидемия;
- курение;
- ожирение;
- малоподвижный образ жизни;
- семейный анамнез раннего развития ИБС или инсульта (у мужчин до 55 лет, у женщин — до 60 лет);
- нарушение мозгового кровообращения в анамнезе;
- венозные и артериальные тромбозы, тромбоземболия в анамнезе;
- синдром Рейно в анамнезе;
- сопутствующая или предшествующая ЛТ;
- пожилой возраст.

2.2. Диагностика

2.2.1. До начала терапии:

- сбор жалоб (выявление клинических симптомов стенокардии) (табл. 3), анамнеза (сведения о наличии ИБС, АГ и других ССЗ и их факторов риска);
- физикальное обследование;
- ЭКГ в 12 отведениях;
- ЭхоКГ;

- нагрузочные пробы (велозергометрия, тредмил-тест, стресс-эхокардиография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография с нагрузкой), холтеровское мониторирование ЭКГ для верификации ишемии — по показаниям¹;
- коронароангиография, МСКТ коронарных артерий — по показаниям¹;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови с определением общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, глюкозы, трансаминаз, креатинкиназы, креатинина и расчётом клиренса креатинина и /или СКФ, калия, натрия.

2.2.2. В процессе терапии:

- опрос больного с целью выявления клинических симптомов стенокардии напряжения или покоя (и их эквивалентов);
- ЭКГ в 12 отведениях как минимум перед каждым циклом, а также на фоне терапии у больных с ИБС или при появлении клинических симптомов стенокардии для выявления признаков ишемии миокарда;
- нагрузочные пробы, холтеровское мониторирование ЭКГ для верификации ишемии — по показаниям²;
- коронароангиография, МСКТ коронарных артерий — по показаниям².

Таблица 3. Клиническая классификация болей в грудной клетке

Типичная стенокардия	Соответствует всем трём следующим признакам: <ul style="list-style-type: none"> • боль за грудиной, возможно с иррадиацией в левую руку, спину, челюсть (одышка как эквивалент) длительностью до 5 мин.; • провокация физической или эмоциональной нагрузкой; • купирование в покое и/или после приёма нитроглицерина
Атипичная стенокардия	При наличии 2-х из 3-х признаков
Неангинозная боль в грудной клетке	Соответствует одному из признаков или не соответствует им вообще

2.3. Профилактика и лечение

До начала терапии, ассоциирующейся с ишемическими осложнениями, всем больным должны быть даны рекомендации по изменению образа жизни, необходима коррекция модифицируемых факторов риска ССЗ и оптимизация терапии имеющих ССЗ согласно общепринятым рекомендациям. У больных

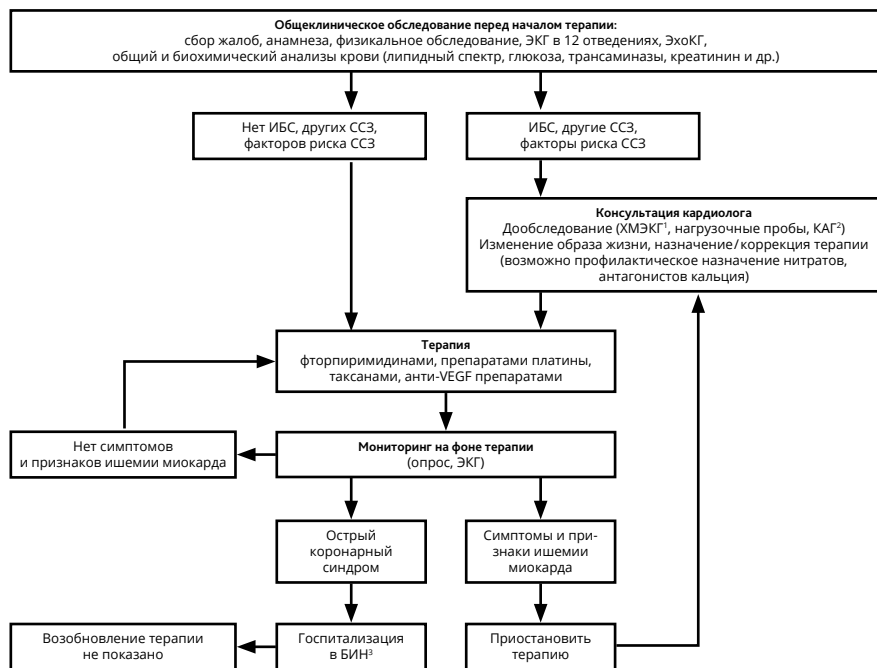
¹ При наличии болей ангинозного характера, анамнестических указаний на наличие ИБС; рекомендована консультация кардиолога для определения оптимальной тактики дальнейшего обследования и лечения.

² При появлении на фоне терапии болей ангинозного характера, усугублении ранее имевшихся симптомов стенокардии или выявлении ЭКГ-признаков безболевого ишемии миокарда необходимо приостановить терапию, рекомендована консультация кардиолога для определения оптимальной тактики дальнейшего обследования и лечения.

ИБС при отсутствии альтернативной терапии следует избегать продолжительной и высокодозной терапии фторпиримидинами и другими противоопухолевыми препаратами, ассоциирующимися с риском ишемических осложнений. При предполагаемом высоком риске вазоконстрикции (фторпиримидины, таксаны) возможно профилактическое назначение нитратов и/или антагонистов кальция. Перед началом терапии, ассоциированной с долгосрочной сосудистой токсичностью (препараты платины, блеомицин, интерферон альфа), возможно назначение антиагрегантов, статинов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция.

При развитии ишемии миокарда рекомендовано приостановить терапию, назначить нитраты (нитроглицерин сублингвально или изосорбида динитрат в ингаляциях) при тщательном мониторинге. При планировании дальнейшего лечения препаратом, вызвавшим ишемию миокарда, или сходными препаратами необходима консультация кардиолога, тщательное обследование и коррекция терапии. В случае документированного вазоспазма (элевация сегмента ST на ЭКГ) возобновление терапии возможно только при отсутствии альтернативы, на фоне назначения профилактической терапии и продолжительного ЭКГ мониторинга в день введения препарата. Может быть предложен 3-дневный курс нитратов или антагонистов кальция: за сутки до, во время и сутки после введения препарата.

При наличии симптомов и признаков, позволяющих подозревать острый коронарный синдром — ИМ (интенсивная боль за грудиной продолжительностью более 20 мин., сопровождающаяся слабостью, одышкой, кашлем, сердцебиением, обмороком, характерными изменениями ЭКГ), нестабильную стенокардию (впервые возникшая, прогрессирующая стенокардия), показана экстренная госпитализация в специализированное кардиологическое отделение с блоком интенсивной терапии для проведения комплекса диагностических и лечебных мероприятий. До приезда бригады скорой медицинской помощи показан приём ацетилсалициловой кислоты 500 мг (разжевать), при продолжающемся болевом синдроме — нитроглицерин сублингвально. Следует избегать возобновления противоопухолевой терапии у больных с развившимся на её фоне ИМ (рис. 2).



¹ ХМЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ

² КАГ — коронароангиография

³ БИН — блок интенсивного наблюдения

Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении противоопухолевых препаратов, ассоциирующихся с развитием ИБС.

2.4. Наблюдение после окончания противоопухолевой терапии, связанной с риском развития ИБС

У пациентов, пролеченных препаратами с долгосрочной сосудистой токсичностью (препараты платины, блеомицин, интерферон альфа), пожизненно повышен риск заболевания ИБС. Больным необходимо дать рекомендации по изменению образа жизни и коррекции модифицируемых факторов риска ССЗ (повышение физической активности, отказ от курения, здоровое питание, контроль АД, уровня глюкозы и липидов крови). Рекомендуется ежегодное кардиологическое обследование, включающее:

- опрос для выявления кардиальных симптомов;
- физикальное исследование;
- ЭКГ;

- нагрузочные тесты (по показаниям);
- исследование лодыжечно-плечевого индекса;
- ультразвуковое исследование магистральных артерий головы — раз в 2 года.

3. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ

Артериальная гипертония — наиболее распространённая коморбидная сердечно-сосудистая патология у пациентов со злокачественными новообразованиями. Она может быть обусловлена как самим онкологическим заболеванием (например, рак почки), так и противоопухолевой терапией. Возникновение или дестабилизация ранее контролируемой АГ наиболее часто (у 11–45 % больных) наблюдается при применении ингибиторов VEGF (сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб и др.). К АГ могут предрасполагать и другие виды противоопухолевой и сопутствующей терапии: алкилирующие средства (цисплатин, циклофосфамид), стероидные гормоны, НПВС, эритропоэтин.

3.1. Факторы риска повышения артериального давления на фоне анти-VEGF терапии

- АД \geq 140/90 мм рт. ст. до начала терапии;
- сахарный диабет;
- ССЗ (ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, кровоизлияние в мозг в анамнезе; ИМ, стенокардия, коронарная реваскуляризация; СН; болезни периферических артерий);
- субклиническое поражение органов-мишеней (гипертрофия ЛЖ; хроническая болезнь почек со снижением СКФ $<$ 60 мл/мин//1,73 м², микроальбуминурия; утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий $>$ 0,9 мм, наличие атеросклеротических бляшек);
- факторы риска ССЗ (курение, дислипидемия, ожирение, малоподвижный образ жизни).

3.2. Диагностика

3.2.1. До начала терапии рекомендовано обследование:

- сбор анамнеза (сведения о наличии АГ и других ССЗ, семейный анамнез);
- физикальное обследование с измерением офисного АД;
- внеофисное измерение АД (суточное мониторирование АД, самоконтроль АД) — по показаниям, особенно при подозрении на «гипертонию белого халата»;
- ЭКГ для выявления гипертрофии ЛЖ, аритмий, сопутствующих болезней сердца;
- ЭхоКГ для определения структурно-функционального состояния сердца;

- биохимический анализ крови с определением креатинина и расчётом клиренса креатинина и /или СКФ, калия, натрия, липидного спектра, глюкозы;
- общий анализ мочи;
- тест на микроальбуминурию;
- УЗИ почек, ультразвуковое дуплексное сканирование почечных артерий — по показаниям.

3.2.2. В процессе анти-VEGF терапии

Рекомендован еженедельный мониторинг АД на первом цикле терапии и затем, как минимум, каждые 2–3 недели во время лечения. После окончания первого цикла терапии, если АД остаётся на целевом уровне, мониторинг может быть ограничен рутинным офисным измерением или самоконтролем АД в домашних условиях. Из-за возможных нефротоксических эффектов рекомендовано проводить тест на микроальбуминурию в динамике.

3.3. Профилактика и лечение

До начала терапии необходима коррекция модифицируемых факторов риска ССЗ и оптимизация терапии имеющихся ССЗ. Лечение АГ проводится согласно общепринятым рекомендациям, однако целесообразно раннее назначение фармакологической терапии. Цель лечения — снижение краткосрочных рисков, связанных с опосредованными АГ заболеваниями, наряду с сохранением эффективной противоопухолевой терапии. Задача — достижение и поддержание целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст. и ниже при наличии протеинурии). Рекомендовано изменение образа жизни (изменение режима питания, ограничение употребления поваренной соли, увеличение физической активности, нормализация веса, отказ от курения) и раннее фармакологическое лечение, для назначения или коррекции которого целесообразна консультация кардиолога или терапевта.

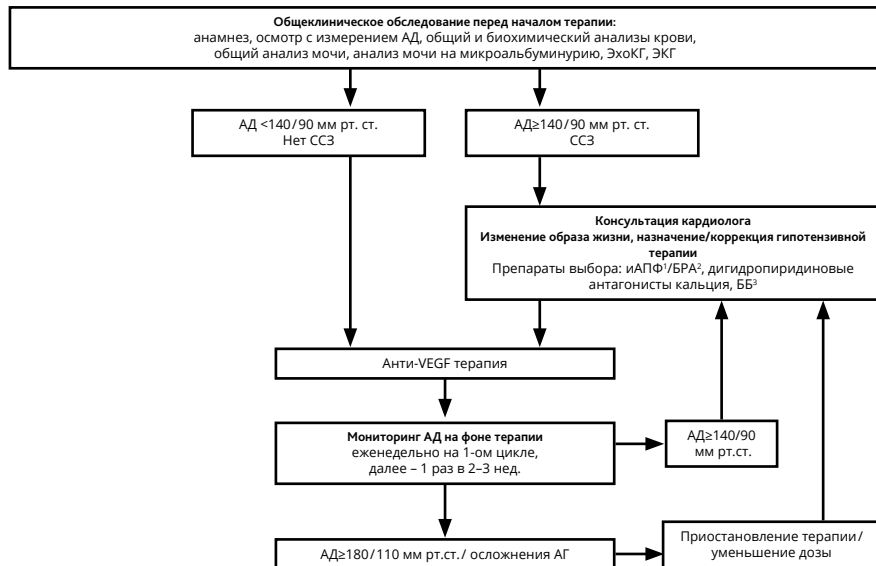
В качестве препаратов I линии для лечения АГ, индуцированной анти-VEGF терапией, предлагается использовать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, фозиноприл и др.), блокаторы рецепторов ангиотензина II (валсартан, лозартан, телмисартан и др.) и дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин, фелодипин).

У пациентов с ИБС или риском развития дисфункции ЛЖ/СН помимо ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II рекомендовано использование бета-адреноблокаторов (предпочтительно небиволол, карведилол).

Диуретики не следует использовать в качестве препаратов I линии для лечения АГ, индуцированной анти-VEGF терапией, в связи с повышением риска электролитных нарушений и удлинения интервала QTc. Не рекомендовано совместное назначение недигидропиридиновых антагонистов кальция

дилтиазема и верапамила с анти-VEGF препаратами в связи с возможным межлекарственным взаимодействием.

Вопрос об уменьшении дозы или приостановлении противоопухолевой терапии может рассматриваться только при неконтролируемой или осложнённой АГ. При достижении контроля АД терапия должна быть возобновлена при тщательном мониторинге (рис. 3).



¹ иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

² БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II

³ ББ — бета-адреноблокаторы

Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий на фоне анти-VEGF терапии.

4. НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА

Пациенты с онкологическими заболеваниями могут страдать различными нарушениями ритма и проводимости сердца (тахи- и брадиаритмиями), которые могут быть связаны с сопутствующей раку патологией, прямым действием опухоли или токсическим эффектом противоопухолевой терапии. Удлинение интервала QT и сопряжённое с ним жизнеугрожающее нарушение ритма в виде полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» могут быть вызваны

назначением различных химиотерапевтических средств (табл. 1), наиболее часто — триоксидом мышьяка, таргетными препаратами (сорафениб, сунитиниб, лапатиниб), ингибиторами CDK 4/6 (рибоциклиб), а также электролитными расстройствами, сопутствующей медикаментозной терапией и другими предрасполагающими факторами (табл. 4). Из наджелудочковых тахикардий особого внимания заслуживает фибрилляция предсердий, которая сопряжена с высоким риском инсульта и системных тромбоэмболических осложнений, что требует рассмотрения вопроса о назначении антикоагулянтной терапии.

4.1. Факторы риска удлинения интервала QT

Существуют 2 типа факторов риска, представленные в табл. 4.

Таблица 4. Факторы, предрасполагающие к удлинению интервала QT

Модифицируемые	Немодифицируемые
<p>Состояния, связанные с электролитным дисбалансом:</p> <ul style="list-style-type: none"> • рвота; • диарея; • лечение петлевыми диуретиками; • гипокалиемия $\leq 3,5$ ммоль/л; • гипомагниемия $\leq 1,6$ мг/дл; • гипокальциемия $\leq 8,5$ мг/дл; • гипотиреоз <p>Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • антиаритмики; • антибиотики; • противогрибковые; • нейролептики; • антидепрессанты; • противорвотные; • антигистаминные 	<ul style="list-style-type: none"> • указания на случай внезапной смерти в семье (скрытый врожденный синдром удлиненного QT); • необъяснимые обмороки; • исходно удлиненный интервал QT; • женский пол; • пожилой и старческий возраст; • заболевания сердца; • перенесенный инфаркт миокарда; • почечная недостаточность; • печеночная недостаточность

4.2. Диагностика

4.2.1. До начала лечения

- сбор жалоб (перебои в работе сердца, неритмичное сердцебиение, синкопальные состояния);
- анамнеза (сведения о наличии нарушений ритма сердца и других ССЗ);
- физикальное обследование;
- ЭКГ в 12 отведениях с определением скорректированного интервала QT (QTc) и оценкой факторов, потенциально влияющих на его величину. Величина QTc определяется автоматически (на современных электрокардиографах) или по формуле Базетта ($QTc = QT / \sqrt{RR}$, сек при ЧСС 60–100 ударов/мин.), по формуле Фредерика ($QTc = QT / 3\sqrt{RR}$, сек при ЧСС < 60 и > 100 ударов/мин.). Нормальное значение QTc для мужчин — менее 430 мс, для женщин — менее 450 мс;

- холтеровское мониторирование ЭКГ;
- ЭхоКГ;
- биохимический анализ крови с определением калия, натрия, магния;
- определение тиреоидных гормонов.

4.2.2. В процессе лечения

- Опрос больного с целью выяснения клинических симптомов нарушений ритма сердца;
- ЭКГ в 12 отведениях перед каждым циклом терапии или чаще при необходимости.

В процессе лечения препаратами, способными удлинять интервал QT, следует регистрировать ЭКГ в 12 отведениях с определением QTc: на 7–15 день после начала лечения или изменения дозы, далее — ежемесячно в течение первых 3 мес. и затем — периодически при продолжении лечения. Ежедневная регистрация ЭКГ рекомендована пациентам, имеющим патологию сердца, удлинённый интервал QT в анамнезе, электролитные расстройства, брадикардию, гипотиреоз, а также получающим сопутствующие препараты, удлиняющие интервал QT.

При увеличении длительности QTc > 500 мс или более, чем на 60 мс от исходного значения следует временно прекратить противоопухолевое лечение и устранить возможные предрасполагающие факторы (электролитные расстройства, брадикардию) (рис. 4). Лечение может быть возобновлено в уменьшенной дозе после нормализации величины QTc. При отсутствии альтернативного эффективного лечения для данной конкретной опухоли следует продолжить лечение препаратом, удлинившим QTc, осуществляя более частый мониторинг ЭКГ, вплоть до постоянного с помощью прикроватного или носимого телемонитора.

4.3. Лечение

Лечение нарушений ритма и проводимости сердца проводится согласно общепринятым рекомендациям, однако должно быть индивидуализировано. Решение о назначении антиаритмических препаратов или об использовании имплантируемых устройств должно приниматься на основании ожидаемой продолжительности жизни с точки зрения течения онкологического заболевания, риска смерти от сердечной патологии, качества жизни и риска развития осложнений.

4.3.1. В случае возникновения пробежек желудочковой тахикардии типа «пируэт»

Следует назначить внутривенную инфузию 10 мл 25 % раствора магния сульфата, при тенденции к брадикардии возможно использование учащающей трансвенозной кардиостимуляции или внутривенно инфузии допамина

или добутамина. В случае развития устойчивого пароксизма желудочковой тахикардии «пируэт» проводят электрическую кардиоверсию.

4.3.2. Фибрилляция предсердий и трепетание предсердий

При возникновении фибрилляции или трепетания предсердий рекомендована консультация кардиолога для назначения или коррекции терапии и последующего контроля её эффективности и безопасности. Решение о выборе тактики контроля ритма или частоты сердечных сокращений должно основываться на выраженности симптомов аритмии и выборе пациента.

Для оценки риска развития инсульта и тромбоэмболических осложнений используется шкала CHA2DS2-VASc. Наличие ≥ 2 баллов является показанием к назначению антикоагулянтов. При наличии 1 балла у мужчин или 1 балла у женщин (если этот фактор не женский пол) возможно назначение антикоагулянтов, если нет высокого риска кровотечений. Последний определяется по наличию факторов риска (модифицируемых и немодифицируемых) на основании шкал риска кровотечений (HAS-BLED, HEMORR2HAGES, ATRIA, ORBIT, ABC). Следует учесть, что, с одной стороны, рак является протромбогенным состоянием, с другой — он может увеличивать риск кровотечений (распад опухоли, аррозия сосуда, снижение числа тромбоцитов и т. п.). В настоящее время в качестве антикоагулянтов могут рассматриваться низкомолекулярные гепарины (в краткосрочной и среднесрочной перспективе), варфарин или новые оральные антикоагулянты (дабигатран, апиксабан и ривароксабан) при уровне тромбоцитов не менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$.

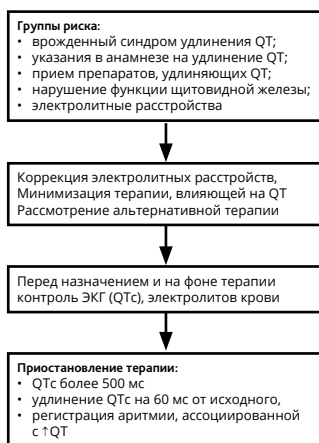


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении противоопухолевых препаратов, удлиняющих интервал QT.

5. МИОКАРДИТ, ИНДУЦИРОВАННЫЙ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА (ИКТ)

Терапия ИКТ может сопровождаться целым рядом иммуно-опосредованных побочных эффектов, включая миокардит. Клинические проявления варьируют от бессимптомного повышения сердечных тропонинов до фульминантного миокардита с быстрым развитием кардиогенного шока, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости (желудочковые тахикардии, АВ блокады 2 и 3 степени). Хотя частота тяжелого миокардита невелика (до 1,1%), летальность составляет от 25 до 50%. Миокардит может манифестировать по типу острой или хронической сердечной недостаточности, а также «острого коронарного синдрома», что требует исключения коронарной патологии. Возможен выпот в перикарде, который необходимо дифференцировать с опухолевым перикардитом, в первую очередь при раке легкого. Кардиотоксичность нередко сочетается с некардиальными иммунными осложнениями, такими как миастения и миозит. В типичных случаях кардиотоксичность развивается в первые 1–2 месяца терапии ИКТ, однако возможны как ранний дебют после первой же инфузии, так и поздний — через год и более на фоне длительной терапии.

5.1. Факторы риска

Факторы риска кардиотоксичности ИКТ неизвестны. Более внимательный мониторинг рекомендуется при назначении комбинированной иммунотерапии.

5.2. Диагностика

5.2.1. До начала терапии

- сбор жалоб и анамнеза (сведения о наличии ССЗ и их факторов риска);
- физикальное обследование;
- ЭКГ в 12 отведениях;
- ЭхоКГ;
- Кардиомаркеры (тропонин, BNP или NT-proBNP).

5.2.2. В процессе терапии

- Опрос больного с целью выявления симптомов, позволяющих заподозрить миокардит: появление болей в груди, одышки, ортопноэ, ночных приступов удушья, слабости, обмороков, жалоб на перебои в сердце и сердцебиения;
- При отсутствии симптомов кардиотоксичности в течение первого месяца терапии еженедельно рекомендуется:
 - ЭКГ в 12 отведениях;
 - анализ на сердечный тропонин (в первую очередь у пациентов, получающих комбинацию ИКТ).

- При появлении симптомов, подозрительных на миокардит, и/или изменений на ЭКГ, повышении тропонина:
 - консультация кардиолога (желательно кардиоонколога);
 - расширенное обследование: ЭКГ, Тропонины, BNP или NT-proBNP, С-реактивный белок, вирусологическое исследование, ЭхоКГ с оценкой GLS (при возможности), МРТ сердца, эндомикардиальная биопсия, коронароангиография (объем обследования определяется кардиологом).

Диагноз миокардита может быть подтвержден на основании МРТ сердца и/или биопсии миокарда. Учитывая вероятность фульминантного течения, обследование должно быть проведено максимально быстро.

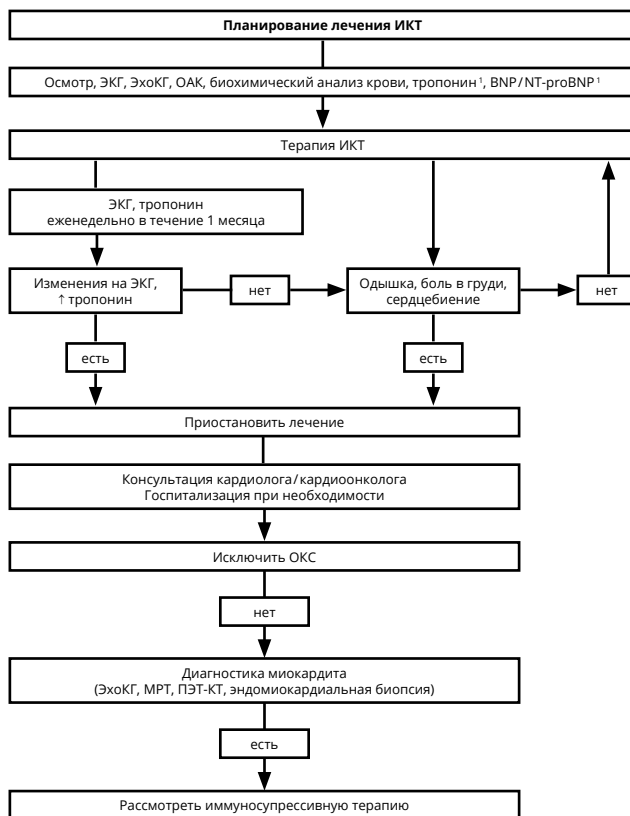
5.3. Профилактика и лечение

Меры профилактики кардиотоксичности ИКТ не разработаны.

При подозрении или подтвержденном диагнозе миокардита противоопухолевую терапию следует остановить, госпитализировать пациента в кардиологическое отделение или отделение интенсивной терапии (в зависимости от клинических проявлений) и незамедлительно (желательно в первые 24 часа) начать лечение высокими дозами кортикостероидов (метилпреднизолон в/в 1000 мг в сутки с переходом на таблетированный преднизолон 1 мг/кг/сутки). При отсутствии быстрого эффекта возможно добавление других иммуносупрессивных препаратов: антитимоцитарного иммуноглобулина, инфликсимаба (кроме больных с СН), микофенолата мофетила или абатацепта. Терапию продолжать до исчезновения симптомов, нормализации уровня тропонина, систолической функции ЛЖ и проводимости сердца.

Лечение СН/дисфункции левого желудочка, нарушений ритма и проводимости проводить на основании соответствующих клинических рекомендаций.

5.4. Алгоритм ведения больных, получающих терапию ИКТ



* При доступности

Рисунок 5. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении ИКТ.

Возможность возобновления терапии ИКТ

Решение о возобновлении терапии ИКТ после лечения по поводу кардиотоксичности при отсутствии альтернативы принимается строго индивидуально мультидисциплинарной командой на основании оценки риска и ожидаемой пользы с учетом стадии онкологического процесса, ответа на предшествующее лечение, тяжести кардиотоксичности и ее ответа на терапию, предпочтений

пациента. Возобновление терапии ИКТ крайне нежелательно после подтвержденного миокардита, тяжелых нарушениях ритма и проводимости сердца. Если принято решение о возобновлении терапии, следует выбрать монотерапию ингибиторами программируемой гибели клеток 1 типа (анти-PD-1) с частым последующим кардиомониторингом.

Если миокардит исключен, а повышение тропонина было обусловлено инфарктом миокарда, болезнью Такоцубо, фибрилляцией предсердий и другими причинами, возможно возобновление терапии ИКТ после стабилизации состояния пациента при условии частого мониторинга. При ОКС решение о возобновлении терапии должно приниматься не ранее, чем через месяц с учетом результатов повторного тестирования на кардиомаркеры.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ЛЕКАРСТВЕННУЮ ТЕРАПИЮ

Коллектив авторов: Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Горбунова В.А., Круглова Л.С., Манзюк Л.В., Орлова Е.В., Орлова Р.В.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-42

Ключевые слова: поддерживающая терапия, химиотерапия, таргетная терапия, акнеподобная сыпь, зуд, сухость кожи, трещины кожи, паронихий, ладонно-подошвенный синдром, ЛПС, EGFR

При проведении лекарственной терапии опухолей могут развиваться различные дерматологические реакции. Кожная токсичность может сопровождаться болью, причиняющей дополнительные страдания пациентам, а при локализации на открытых участках кожи воспринимается как уродующая их внешность, что значительно ухудшает качество жизни. Дерматологические реакции вызывают многие таргетные препараты. Наиболее часто дерматологические реакции вызывают ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), это классовый эффект всех ингибиторов EGFR, связанный с ингибированием физиологических сигналов EGFR в коже. Кожную токсичность может вызывать ряд противоопухолевых химиопрепаратов, к примеру, алопеция характерна для большинства цитостатических препаратов. При терапии ингибиторами EGFR дерматологические реакции развиваются в разные сроки (табл. 1).

Цитирование: Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Горбунова В.А., Круглова Л.С., Манзюк Л.В. и соавт. *Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).*42

Таблица 1. Виды дерматологических реакций

Дерматологическая реакция	Группа препаратов или препарат	Сроки развития дерматологической реакции после начала терапии	Профилактика и лечение
Акнеподобная сыпь	Ингибиторы EGFR	2-3 недели	Да
Ксероз/трещины кожи	Ингибиторы EGFR	5 и более недель	Да
Изменения ногтей: паронихия	Ингибиторы EGFR	5 и более недель	Да
Изменение ногтей: онихолизис	Химиопрепараты: Доцетаксел	6 и более недель	Нет
Изменения волос: трихомегалия, гипертрихоз	Ингибиторы EGFR	5 и более недель	Тримминг, химическая или лазерная эпиляция
Алопеция	Химиопрепараты	2-4 недели	Нет
Ладонно-подошвенный синдром	Ингибиторы EGFR		Да
	Химиопрепараты: Капецитабин, Липосомальный доксорубицин и др.		Да

1. ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ EGFR

1.1. Акнеподобная сыпь (макуло-папулезные высыпания)

Акнеподобная сыпь является наиболее распространенным нежелательным явлением при применении ингибиторов EGFR. Для цетуксимаба и эрлотиниба выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью тяжести процесса и общей выживаемостью больных.

Акнеподобная сыпь развивается первой при назначении ингибиторов EGFR, часто сопровождается зудом и болезненностью. Обычно после 2-4 месяцев терапии ингибитором EGFR интенсивность сыпи уменьшается. Акнеподобные высыпания представлены папулезными элементами (бесполостное кожное образование, возвышающееся над поверхностью кожного покрова, диаметром менее 5 мм) и пустулами (полостное кожное образование, возвышающееся над поверхностью кожи, в полости которых содержится гной). Обычно акнеподобная сыпь появляется на коже средней трети лица, волосистой части головы и верхней части груди и спины. При прекращении терапии ингибитором EGFR сыпь полностью исчезает через 4-6 недель, не оставляя рубцов.

1.1.1. Диагностика

Для определения степени тяжести акнеподобной сыпи используют классификации NCI-CTCAE (табл. 2). Для различных ингибиторов EGFR характерна различная интенсивность высыпаний (табл. 3).

Таблица 2. Степени выраженности акнеподобной сыпи NCI-CTCAE V. 4.03

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Папулы и/или пустулы, поражение тела < 10%; сопровождается или не сопровождается кожным зудом или болезненностью	Папулы и/или пустулы; поражение тела 10–30%; сопровождается или не сопровождается кожным зудом или болезненностью; отрицательное психологическое воздействие; ограничение активности	Папулы и/или пустулы; поражение тела > 30%; сопровождается или не сопровождается кожным зудом или болезненностью; ограничение самообслуживания; возможна локальная суперинфекция	Папулы и/или пустулы; площадь поражения тела любая; ассоциируется с распространенной суперинфекцией, требующей назначения в/в антибиотикотерапии; жизнеугрожающие последствия

Таблица 3. Частота возникновения акнеподобной сыпи при терапии ингибиторами EGFR

Препарат	Частота возникновения акнеподобной сыпи	Частота возникновения акнеподобной сыпи 3–4 степени тяжести
Цетуксимаб	70–90 %	10%
Панитумумаб	70–90 %	10%
Эрлотиниб	49–80 %	5–9%
Гефитиниб	37–66 %	2–3%
Афатиниб	89,1 %	16,2%
Вандетаниб	46,1 %	3,5%
Лапатиниб	28–45%	Редко

Первым симптомом, появляющимся в первые 2–3 недели терапии, является акнеподобная папуло-пустулезная сыпь, часто сопровождающаяся зудом и жжением, реже болезненностью, гиперемией и отечностью. Далее (после 2–4 месяцев терапии) интенсивность сыпи обычно уменьшается и ведущими симптомами становятся паронихии, трещины кожи, ксероз (сухость) кожи и связанный с ней кожный зуд.

1.1.2. Профилактика (памятка для пациентов доступна на сайте rosoncology.ru в разделе «Библиотека»)

- Всем пациентам, получающим терапию ингибиторами EGFR, рекомендуется использовать солнцезащитные средства и головные уборы, ограничить пребывание на солнце, поскольку солнечный свет может усилить любые возможные кожные реакции.
- Пациентам следует каждое утро наносить увлажняющие и солнцезащитные средства (с солнцезащитным фильтром: SPF > 20 (защита от УФВ излучения) и PPD > 1/3 SPF (защита от УФА излучения) средства на открытые участки кожи (лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь).
- Во время лечения необходимо избегать травм, контакта с агрессивными реагентами (мыло, моющие и чистящие средства и т. п.).
- По возможности исключить макияж и обрезной маникюр.

- Бритье не противопоказано, электробритвы не рекомендуются.
- Рекомендуется носить свободную и удобную одежду и обувь, использовать хлопчатобумажное белье.
- Рекомендуется ограничить водные процедуры.
- Профилактическая медикаментозная терапия начинается накануне или в день введения/приема препарата (табл. 4).

Таблица 4. Профилактическая медикаментозная терапия акнеподобной сыпи, сухости кожи, трещин кожи

Категория средств	Препарат	Способ применения
Увлажняющий крем	-	Наносить на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь утром ежедневно
Кортикостероид для местного применения	Гидрокортизоновая мазь 1 %	Наносить перед сном на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь (площадь не более 20% поверхности тела)
Солнцезащитный крем	Средства с солнцезащитным фильтром SPF > 20, PPD > 1/3 SPF	Наносить перед выходом на улицу на открытые участки тела в период весна-осень
Системные антибиотики	Доксициклин капсулы 100 мг*	Принимать 1 раз в сутки внутрь длительно

* Доксициклин наиболее часто назначают для профилактики акнеподобной сыпи при проведении терапии цетуксимабом и панитумумабом. Профилактический прием доксициклина должен быть начат одновременно с началом терапии цетуксимабом или панитумумабом, позволяет избежать развития акнеподобной сыпи 3 степени. Длительный прием доксициклина хорошо переносится, но до начала приема пациент должен быть проинформирован о возможных нежелательных явлениях.

1.1.3. Лечение акнеподобной сыпи

Если на фоне терапии ингибиторами EGFR при проведении адекватной профилактики развивается сыпь 1–2 степени, то следует продолжить терапию ингибитором EGFR, прекратить использование гидрокортизона наружно, продолжить использование увлажняющих и солнцезащитных средств (табл. 4) и назначить терапию местным антибактериальным средством (табл. 5). При выраженном отеке и зуде кожи лица назначается комбинированный препарат, содержащий кортикостероид и антибактериальный компонент, пимекролимус или такролимус 2 раза в день.

При появлении сыпи 3–4 степени, следует прервать терапию ингибитором EGFR до стихания сыпи до 1–2 степени. Показана консультация дерматолога. Продолжить профилактическую терапию акнеподобной сыпи (табл. 4) и назначить терапию местным антибактериальным средством и доксициклином, если пациент не получал его раньше (первые сутки 200 мг затем по 100 мг 2 раза в сутки) (табл. 5). Редукция доз ингибиторов EGFR при возобновлении терапии следует проводить согласно инструкции к каждому препарату.

В отдельных случаях можно не прерывать терапию ингибитором EGFR при сыпи 3 степени (более 30% поверхности тела), если она не сопровождается значимым снижением качества жизни.

Таблица 5. Препараты для терапии акнеподобной сыпи, трещин кожи, паронихии*

Категория средств	Препарат	Способ применения
Дерматотропные средства, антагонист кальциевых каналов (при сыпи всех степеней при выраженном отеке и зуде)	Пимекролимус крем 1%	При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
	Такролимус мазь 0,1%	
Топический кортикостероид + антибактериальное вещество (при сыпи всех степеней при выраженном отеке и зуде)	Бетаметазон+ фузидовая кислота	При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
Кортикостероид для системного применения (при выраженном зуде)	Бетаметазона динатрия фосфат раствор 1 мл (0,0053 г бетаметазона динатрия фосфата)	1–2 мл внутримышечно один раз в день, на 2-е и 3-е сутки после введения ингибитора EGFR
Местные антибактериальные средства (при сыпи 1–2 степени)	Метронидазол крем 1%	Наносится на кожу тонким слоем и слегка втирается 1–2 раза в день
	Клиндамицин гель для наружного применения (в 1 г геля — 10 мг клиндамицина)	Наносится на кожу тонким слоем и втирается 1–2 раза в сутки
	Эритромицин и ацетат цинка. Порошок для приготовления раствора для наружного применения в комплексе с растворителем	Раствор наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в сутки
	Бензоила пероксид гель 2,5%, 5%	Тонкий слой 2,5–5% геля наносится на пораженные участки кожи 1 раз в сутки в течение 2–3 недель
Местные антибактериальные средства (при сыпи 3–4 степени) *	Эритромициновая мазь 10 000 ЕД в 1 г	Наносится на кожу тонким слоем 2 раза в сутки. Длительность использования эритромициновой мази не должна превышать 2 месяца
	Бацитрацин и неомицин мазь: 250 ЕД бацитрацина и 5000 ЕД неомицина в 1 г.	Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2–3 раза в сутки до 10 дней.
	Мупироцин мазь 2%	Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2–3 раза в сутки до 10 дней
Системные антибактериальные средства (при сыпи 3–4 степени) **	Доксициклин капсулы 100 мг	По 1 капсуле внутрь 2 раза в сутки
Местные антисептические средства (при трещинах кожи)	Пантенол 5%, 9%	Наносить на трещины кожи 2 раза в день, возможно под окклюзионную повязку
Комбинированный кортикостероид для местного применения (при акнеподобной сыпи, при паронихии)	Гидрокортизон+ неомицин+натмицин крем	Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в сутки

Категория средств	Препарат	Способ применения
Противомикробное комбинированное средство (при болезненных трещинах кожи, паронихии)	Офлоксацин 1% + метилурацил 4% + лидокаин 3%	Наружно 1 раза в день
Антисептики (при трещинах кожи, паронихии)	Хлогексидин раствор 0,05%	Наружно 2–3 раза в день
Антисептики (при паронихии)	Нитрат серебра, карандаш медицинский	Точно на пораженный участок 1 раз день

* Для уточнения торгового названия комбинированного препарата следует ввести состав препарата из таблицы в поисковую строку в любой поисковой системе интернета.

** Рекомендована консультация дерматолога

Если на фоне акнеподобной сыпи у пациента развиваются фурункулы или карбункулы, рекомендовано:

- Консультация хирурга;
- Системная антибиотикотерапия (табл. 5) (препараты резерва: цефалоспорины, фторхинолоны);
- Мазь с антибиотиком (табл. 5);
- Солевые компрессы: 100 г каменной или морской соли на 1 л воды комнатной температуры или температуры тела. Продолжительность 15 минут, 2–3 компресса 3 раза в день, несколько дней. Нельзя накрывать целлофаном или низкопропускной тканью. После каждого компресса повторно наносить мазь с антибиотиком.
- При возникновении суперинфекции рекомендовано проведение бактериологического исследования и системной антибиотикотерапии по результатам бактериологического исследования.
При развитии трещин кожи рекомендовано:
- Антисептики;
- Для лечения инфицированных трещин применяют мазь с антибиотиком или пантенол 5%, 9% (табл. 5).

1.2. Паронихии

Паронихии развиваются на фоне терапии ингибиторами EGFR после 4–5 недель приема препарата. Паронихии могут развиваться как на верхних, так и на нижних конечностях. Паронихия может рецидивировать на одном и том же пальце несколько раз за время терапии ингибитором EGFR. При нагноении, выраженной симптоматике или формировании инфекционной гранулемы рекомендована консультация хирурга.

1.2.1. Профилактика паронихий

Выполнение щадящего (необрезного) маникюра и педикюра целесообразно до начала терапии.

1.2.2. Лечение паронихий

- Местная терапия: хлоргексидин, эритромициновая мазь, крем гидрокортизон+ неомицин+натамицин для ежедневного использования (табл. 5)
- Системная терапия: доксициклин
- Нестероидные противовоспалительные препараты могут быть использованы в качестве симптоматической терапии
- При нагноении, выраженной симптоматике рекомендована консультация хирурга
- При возникновении суперинфекции рекомендовано проведение бактериологического исследования и системной антибиотикотерапии по результатам бактериологического исследования.

2. ЛАДОННО-ПОДОШВЕННЫЙ СИНДРОМ

Ладонно-подошвенный синдром (ЛПС, ладонно-подошвенная эритродизестезия) — токсическая реакция с проявлением на коже ладоней и подошв, возникающая в результате применения химиопрепаратов, мультикиназных ингибиторов.

Помимо ЛПС выделяют ладонно-подошвенную кожную реакцию (hand-foot skin reaction, HFSR). HFSR зависит от дозы и локализуется в областях давления или трения на коже, таких как пятки, плюсневые головки и области трения, вызванные обувью. Очаги поражения резко ограничены, эритематозные, отечные, болезненные, характерны нежные волдыри, которые эволюционируют в воспаленные и болезненные мозоли, трещины.

Таблица 6. Частота возникновения ЛПС

Препарат	Частота возникновения
Капецитабин	60%
Фторурацил длительные инфузии	35%
Липосомальный доксорубин	75%
Цитарабин	14–33%
Доцетаксел	37%
Регорафениб	60%
Сорафениб	34–48%
Акситиниб	29%
Сунитиниб	36%
Вемурафениб	19–28%
Цетуксимаб+ FOLFIRI	18%
Афлиберцепт+ FOLFIRI	11%
Менее часто ЛПС возникает при назначении препаратов: паклитаксел, метотрексат, циклофосфамид, цисплатин, этопозид, винорелбин, иринотекан, эфирбицин	

2.1. Факторы риска развития ЛПС

- Противоопухолевый препарат, доза, длительность инфузии, комбинация двух и более препаратов;
- возраст < 65 лет;
- женский пол;
- нарушения функции почек и печени;
- сопутствующие кожные заболевания (себорея, гипергидроз, дерматиты);
- алкоголизм;
- перегревание тела (горячие водные процедуры, активная физическая нагрузка, климат);
- повышенная кровоточивость;
- ожирение (повышенное давление на подошвы, трение в местах физиологических складок, сгибов).

2.2. Диагностика

Химиопрепараты вызывают ЛПС за счет токсического действия и преимущественно вызывают эритему и десквамацию кожи ладоней и стоп. Таргетные препараты вызывают нарушение микроциркуляции в коже, это приводит к замедлению процессов репарации и к развитию гиперкератоза и пузырей в местах наибольшего давления (табл. 7). Оценка степени выраженности ЛПС основывается, прежде всего, на том, насколько ЛПС нарушает функции конечностей и влияет на качество жизни пациента (табл. 8).

Таблица 7. Особенности клинической картины ЛПС в зависимости от группы препаратов, вызвавшего его

Препараты	Химиопрепараты		Мультикиназные ингибиторы и BRAF-ингибиторы
	Таксаны	Антрациклины и антиметаболиты	
Предвестники	Дизестезия или парестезия (покаывание, онемение), гиперчувствительность к горячему (воде, предметам)		
Клинические проявления	Отёк, пятнисто-папулезные высыпания, эритема	Эритема, отёк, шелушение (десквамация), трещины	Гиперкератоз, эритема, пузыри, окруженные ободком эритемы
Локализация на подошвах и ладонях	Дорсальная поверхность	Вентральная поверхность или диффузное поражение	<ul style="list-style-type: none"> • Вентральная поверхность • Локальное поражение • Преимущественно в местах наибольшего трения, давления, травматизации — феномен Кебнера*: дистальные фаланги пальцев, выпуклые части стопы, область межфаланговых сочленений, боковые поверхности пальцев.
Изменения ногтей	Онихолизис	Гиперкератоз	Подногтевые гематомы

* Нарушение микроциркуляции в коже приводит к замедлению процессов репарации в местах, подверженных наибольшей травматизации (трение, давление).

Таблица 8. Степени выраженности ладонно-подошвенного синдрома NCI-CTCAE V. 4.03

Степень 1	Степень 2	Степень 3
<p>Минимальные клинические проявления: эритема, отёк, гиперкератоз.</p> <p>Нет боли.</p> <p>Нет нарушения повседневной активности.</p>	<p>Умеренные клинические проявления: шелушение, трещины, пузыри, кровоподтёки, отёк, гиперкератоз.</p> <p>Контактная болезненность.</p> <p>Ограничение повседневной активности (приготовление еды, обращение с предметами, работа по дому).</p>	<p>Выраженные клинические проявления: шелушение, трещины, пузыри, кровоподтёки, отёк, гиперкератоз.</p> <p>Болезненность.</p> <p>Ограничение самообслуживания (умывание, туалет, одевание и раздевание, прием лекарств), физической активности (ходьба).</p>

2.3. Профилактика ЛПС

- Осмотр кистей и стоп пациента до начала терапии. При выявлении факторов риска (гиперкератоз, экзема, грибковые заболевания и др.) пациент должен быть проконсультирован дерматологом для определения сопутствующей терапии.
- Осмотр кожи ладоней и подошв на каждом визите пациента.
- Проинформировать пациента о мерах профилактики, необходимости ежедневно самостоятельно осматривать кожу ладоней и стоп, незамедлительного обращения к врачу при появлении первых признаков ЛПС.
- Регулярно наносить смягчающий, увлажняющий крем на кисти и стопы (4–5 и более раз в день).
- Избегать веществ, раздражающие кожу (духи, алкоголь, сильнодействующие моющие средства и др.)
- Рекомендовать пациенту до начала терапии удалить загрубевшие участки кожи, мозоли (желательно аппаратным методом). Самостоятельно использовать только мягкие пилинги для обработки кожи стоп, ванночки с морской солью, натуральную неабразивную мочалку — не чаще одного раза в неделю. Ежедневно мыть ноги теплой водой (утром и вечером). При принятии водных процедур использовать теплую воду, мягкое (жидкое) мыло, промокать (не растирать!) кожу мягким полотенцем.
- За 3–5 дней до начала противоопухолевой терапии начать профилактическую медикаментозную терапию (табл. 9).
- Рекомендовать пациенту носить только хлопчатобумажное бельё (толстые носки, перчатки) и комфортную обувь, исключающую чрезмерное сжатие стопы. Обувь должна быть из натуральных материалов, хорошо вентилируемая (исключить кроссовки), с мягкими (ортопедические) стельками.
- Избегать использования любых типов пластырей.
- Избегать длительно повторяющихся движений, вызывающих трение кожи, а также пребывание в одном положении в течение длительного времени.
- Давать в течение дня несколько раз возвышенное положение конечностям.

- Рекомендовать пациенту ограничить или по возможности исключить занятия спортом, длительные пешие прогулки, но при этом стараться часто изменять позицию стопы; по возможности ограничить активные виды деятельности с использованием пальцев рук (клавиатура компьютера, клавишные инструменты, оборудование, требующее плотного захвата (музыкальные инструменты, теннисная ракетка и т. д.); выполнять работу лучше сидя.
- Использовать перчатки при домашней работе, приготовлении пищи.
- Аккуратно использовать полотенца, не растирать кожу.
- Рекомендовать пациенту полноценное питание, богатое нутриентами, витаминами и минералами (особенно важно потреблять продукты, богатые кальцием, железом, цинком, витаминами А, Е и омега-3 жирными кислотами); обеспечить адекватную гидратацию для предотвращения сухости кожи: 8–12 стаканов воды в день (если нет противопоказаний).

Таблица 9. Профилактическая медикаментозная терапия ладонно-подошвенного синдрома

Категория средств	Препарат	Способ применения
Увлажняющий крем	–	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день (после ванны, перед сном)
Другие разные средства	Пантенол 5%, 9%	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день (после ванны, перед сном)
Другие разные средства	Антиоксидантная гель-пленка для профилактики ладонно-подошвенного синдрома при проведении химиотерапии	Наносить на кожу ладоней и подошв 3 раза в день
Кератолитический крем	Мочевина крем 10%, мочевина крем 2–5%	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день

2.4. Лечение ЛПС

При развитии ЛПС наиболее важным является правильная оценка степени выраженности. При ЛПС 1 степени терапия может быть продолжена, при ЛПС 2–3 степени необходимо прервать прием препарата до снижения ЛПС до 1 степени. Медикаментозная терапия ЛПС назначается в зависимости от степени выраженности ЛПС (табл. 10). При возобновлении приема цитостатика или таргетного препарата необходима редукция дозы, при этом следует руководствоваться инструкцией к конкретному препарату.

Таблица 10. Медикаментозная терапия ладонно-подошвенного синдрома

Степень ЛПС	Редукция дозы противоопухолевого препарата	Категория средств	Препарат	Способ применения
1	Нет	Керотолитический крем	Мочевина крем 10% Мочевина крем 2–5% Крем с мочевиной, молочной и гликолевой кислотами	Наносить на кожу ладоней и подошв 3 раза в день
		Другие средства	Антиоксидантная гелевая пленка для профилактики ладонно-подошвенного синдрома при проведении химиотерапии	Наносить на кожу ладоней и подошв 3 раза в день
		Местные антисептические средства	Салициловая мазь 2%	2 раза в день в виде компрессов
			Пантенол 5%, 9%	2 раза в день
Увлажняющие, репаративные покрытия	Силиконовые повязки Гидрогели Защитные пленки (биополимерные) Сетчатые покрытия Пористые покрытия	2 раза в день		
2	Редукция дозы препарата*	Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии	Гидрокортизона-17-бутират Метилпреднизолона ацепонат Бетаметазон	Наносить 2 раза в день на воспаленные участки
			Клобетазона бутират мазь 0,05% или крем 0,05%	Наносить 1–2 раза в день на воспаленные участки (не более 28 дней)
			Флуметазона пивалат мазь или крем (1 г крема или мази — 0,0002 г флуметазона пивалата)	
		Обезболивающие средства	Лидокаин гель, спрей Лидокаин асепт 10%	2–4 раза в день

Степень ЛПС	Редукция дозы противоопухолевого препарата	Категория средств	Препарат	Способ применения
3	Прекратить терапию до снижения токсичности до 1 степени, затем редукция дозы препарата* **	Кортикостероид в комбинациях	Комбинированные составы (кортикостероиды+ антибактериальный и/или антимикотический компонент)	Наносить 2 раза в день на воспаленные участки (не более 14 дней)
		Кортикостероид в комбинациях	Фиксированная комбинация (бетаметазон+ кальципотриол)	Наносить 2 раза в день на воспаленные участки
		Местные комбинированные антибактериальные средства (при сыпи 3–4 степени) *	Бетаметазон+ фузидовая кислота Гидрокортизон+ неомицин+ натамицин	Наносить 2 раза в день на воспаленные участки (не более 14 дней)
		Местный анестетик	Лидокаин гель 5%	Для обезболивания. на воспаленные участки 2 раза в день

* Коррекцию доз противоопухолевой терапии необходимо проводить, руководствуясь инструкцией по применению противоопухолевого препарата.

** Лечение проявлений кожной токсической реакции должно быть согласовано с дерматологом.

3. АЛОПЕЦИЯ

Алоpecia (выпадение волос) развивается при введении многих цитостатических препаратов. При этом алоpecia является одним из наиболее эмоционально окрашенных нежелательных явлений химиотерапии. Страх пациентов перед этой стигмой может явиться причиной отказа от химиотерапии. Помимо волос на голове могут быть затронуты волосы на лице и лобке, меньшее повреждение волос этих зон, связано с тем, что в этих зонах фаза роста волосяного фолликула короче. Ряд пациентов могут испытывать болезненность кожи волосистой части головы при прикосновении и боль. Отрастание волос обычно происходит в течение нескольких недель после прекращения противоопухолевой терапии. Отрастающие волосы могут отличаться по цвету (светлее или темнее) и структуре (вьющиеся) по сравнению с первоначальными. Ряд препаратов могут вызывать диффузное облысение (равномерное облысение по всей волосистой части головы): ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы BRAF, интерферон-альфа, тамоксифен. Механизм развития диффузного облысения до сих пор не ясен. Частота развития и интенсивность алопеции зависит от препарата: так, таксаны вызывают алопецию более чем у 80% пациентов, а антиметаболиты, например 5-фторурацил — у 10–50%. Комбинация двух или более цитостатиков вызывает алопецию чаще, чем монотерапия. В настоящее время не существует эффективных лекарственных препаратов для профилактики и лечения ало-

пеции, вызванной химиотерапией, относительной профилактической мерой является только охлаждение кожи головы.

Таблица 11. Частота развития алопеции при монотерапии различными противоопухолевыми препаратами

Высокая частота	Умеренная частота	Низкая частота
Циклофосфамид Доксорубицин Эпирубицин Даунорубицин Доцетаксел Паклитаксел Этопозид в/в Ифосфамид Топотекан Иринотекан Виндезин Винорелбин в/в	Блеомицин 5-фторурацил Цитарабин Гемцитабин Ломустин Мелфалан Тиофосфамид Винбластин Винкристин	Карбоплатин Цисплатин Капецитабин Кармустин Флударабин 6-меркаптопурин Метотрексат Митоксантрон Прокарбазин Винорелбин капс.
Сорафениб Вемулофениб Регорафениб Дабрафениб Кабозатиниб Нилотиниб		

Учитывая значительный страх пациентов перед алопецией, отсутствие возможности профилактики и терапии, пациенты должны быть проинформированы об алопеции, её обратимости и психологически подготовлены к потере волос. Целесообразно до потери волос дать пациенту советы по ношению парика и головных уборов. Позитивную роль могут играть пациентские сообщества.

4. ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК (ИКТ)

Иммуноопосредованные нежелательные явления (ИНЯ) — особый класс нежелательных явлений, возникающих при иммунотерапии злокачественных новообразований. Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны кожи могут развиваться в любой момент проведения терапии ИКТ. Сыпь чаще всего развивается на коже туловища и конечностей; ладони, стопы и голова, как правило, не поражаются.

Помимо развития специфических кожных проявлений могут также обостряться уже существующие кожные заболевания, такие как экзема, псориаз, розацеа, волчанка, герпес, гемфиноид, витилиго, алопеция.

Таблица 12. Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны кожи

Иммуноопосредованное нежелательное явление	Определение	Симптомы
Экзантемы	Высыпания на коже	Розеолезная, пятнистая (реже — пятнистопапулезная, уртикарная, петехиальная) сыпь преимущественно на туловище и конечностях, зуд кожи с или без элементов сыпи

Синдром Лайела	Крайняя форма кожной токсичности — токсический эпидермальный некролиз	Буллезные сливающиеся элементы, как правило: эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых
Синдром Стивена–Джонса	Тяжелый пузырьный кожно-слизистый синдром, вызывающий поражение как минимум 2 участков слизистой оболочки	Эритематозные папулы, везикулы темного цвета, пурпура, мишеневидные очаги, чаще на лице и туловище. Отмечается также поражение слизистых, иногда — конъюнктивы

Таблица 13. Степени выраженности дерматологических иммуноопосредованных нежелательных явлений

иНЯ	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Сыпь	Папулы и/или пустулы, поражение тела < 10%; сопровождается или не сопровождается кожным зудом или болезненностью	Папулы и/или пустулы; поражение тела 10–30%; сопровождается или не сопровождается кожным зудом или болезненностью; отрицательное психологическое воздействие; ограничение активности	Папулы и/или пустулы; поражение тела > 30%; сопровождается или не сопровождается кожным зудом или болезненностью; ограничение самообслуживания; возможна локальная суперинфекция	Папулы и/или пустулы; площадь поражения тела любая; ассоциируется с распространенной суперинфекцией, требующей назначения в/в антибиотикотерапии; жизнеугрожающие последствия
Синдром Лайела, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)	–	–	–	Шелушение кожных покровов, покрывающее > 30% площади поверхности тела, с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура или отслоение кожи)
Синдром Стивена–Джонса (ССД)	–	–	Отслойка кожи менее 10% поверхности тела с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых)	Отслойка 10–30% поверхности тела с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых)

Принципы лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений со стороны кожи изложены в разделе «Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Коллектив авторов: Сытов А. В., Зузов С. А., Лейдерман И. Н., Хотеев А. Ж.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-43

Ключевые слова: нутритивная недостаточность, энтеральное питание, парентеральное питание

Нутритивная поддержка – это процесс обеспечения полноценного питания больных с использованием специальных средств, максимально сбалансированных в количественном и качественном соотношении. Нутритивная поддержка необходима онкологическим больным не только для поддержания метаболических резервов организма, но и для повышения его устойчивости к лечению (хирургическому, лекарственному, лучевому).

1. ЦЕЛИ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

- Поддержание оптимальной массы тела.
- Предотвращение или коррекция дефицита макро- и микронутриентов.
- Повышение переносимости противоопухолевой терапии.
- Снижение выраженности побочных эффектов ХТ и ЛТ.
- Повышение уровня качества жизни.

2. ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ В ОНКОЛОГИИ

Неадекватный приём пищи у онкологических больных встречается сравнительно часто и, как правило, ассоциирован с существенной потерей массы тела. Неадекватным следует считать питание, при котором пациент не может сам обеспечить поступление более 60% от своих энергетических потребностей в течение 1–2 недель. Потеря мышечной массы характерна для онкологического процесса и вносит значимый вклад в снижение физической активности и переносимости лечебных методов. У пациентов с высоким риском развития питательной недостаточности целесообразно увеличивать объём принимаемой через рот пищи путём подбора диеты и /или назначения пероральных энтеральных диет.

Цитирование: Сытов А. В., Зузов С. А., Лейдерман И. Н., Хотеев А. Ж. *Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10), 43*

При наличии показаний к проведению нутритивной поддержки предпочтительным методом является энтеральное питание. В том случае, если проведение энтерального питания невозможно или неэффективно, необходимо назначать парентеральное питание. Доставка белка должна быть не менее 1 г/кг/сут., но при возможности если это возможно, то нужно стремиться к 1,5 г/кг/сут. У больных с сопутствующей хронической почечной недостаточностью белковое обеспечение не должно превышать 1–1,2 г/кг/сут. Энергетическое обеспечение больного с онкологическим заболеванием следует поддерживать на уровне 20–30 ккал/кг/сут.

3. ПОКАЗАНИЯ К НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКЕ

Для диагностики степени недостаточности питания предложено много критериев. Однако, первым этапом является скрининг недостаточности питания, который должен проводиться на протяжении всего времени лечения онкологического больного. Своевременное выявление пациентов из группы нутритивного риска позволяет защитить пациента от прогрессирующей потери массы тела и развития рефрактерной кахексии. Для первичного скрининга наиболее удобно использовать хорошо зарекомендовавшие себя шкалы, такие как NRS-2002 (Nutritional Risk Screening). Этапы оценки риска недостаточного питания представлены в табл. 1, 2, 3.

Таблица 1. Предварительный скрининг риска недостаточного питания

Индекс массы тела 20,5 кг/м ² ?	Да ¹	Нет ²
Наблюдалась ли у пациента потеря веса на протяжении предыдущих 3 мес.?	Да	Нет
Было ли снижено питание на предыдущей неделе?	Да	Нет
Страдает ли пациент серьезным заболеванием (или находится в отделении реанимации и интенсивной терапии)?	Да	Нет

¹ При ответе «Да» на один из этих вопросов необходимо проведение основного скрининга.

² При ответе «Нет» на все вопросы пациент должен проходить новый скрининг 1 раз в нед.

Таблица 2. Основной скрининг недостаточного питания

Нарушение алиментарного статуса	Баллы ¹	Баллы	Тяжесть заболевания
Отсутствует	0	0	Отсутствует
Незначительное (потеря более 5% массы тела за последние 3 мес. или потребление пищи в объёме, составляющем 50–75% нормальной потребности, в предшествующую неделю)	1	1	Незначительная (онкологическое заболевание, перелом шейки бедра, цирроз печени, хроническая обструктивная болезнь лёгких хронический гемодиализ, диабет)

Нарушение алиментарного статуса	Баллы ¹	Баллы	Тяжесть заболевания
Умеренное (потеря более 5% массы тела за последние 2 мес. или ИМТ 18,5–20,5 + плохое самочувствие или потребление пищи в объёме, составляющем 25–60% нормальной потребности, в предшествующую неделю)	2	2	Умеренная (обширное вмешательство на брюшной полости, инсульт, тяжёлая пневмония, гемобластоз)
Значительное (потеря более 5% массы тела за последний месяц/более 15% за 3 мес. или ИМТ < 18,5 + плохое самочувствие или потребление пищи в объёме, составляющем 0–25% от нормальной потребности, в предшествующую неделю)	3	3	Значительная (черепно-мозговая травма, трансплантация костного мозга, интенсивная терапия (APACHE-II > 10))

¹ Баллы из левой и правой колонок суммируются; у пациентов в возрасте ≥ 70 лет к полученной сумме прибавляется 1 балл.

Таблица 3. Окончательный скрининг недостаточности питания

Количество баллов	Рекомендуемые действия
≥ 3	Имеется риск недостаточного питания, необходимо создать план нутритивной поддержки
< 3	Еженедельный скрининг; при планировании значительных хирургических вмешательств необходимо соблюдать план профилактического питания

При планировании серьёзной операции необходимо соблюдать план профилактического питания.

4. ВИДЫ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Выделяют три вида нутритивной поддержки:

- дополнение к пероральному питанию (сипинг – пероральный приём лечебного (специализированного) питания маленькими глотками);
- энтеральное питание (через назогастральный или назоинтестинальный зонд, через стому (чрескожную, эндоскопическую, лапароскопическую, лапаротомную));
- парентеральное питание.

4.1. Энтеральное питание

Является предпочтительным способом нутритивной поддержки, так как оно физиологично, обеспечивает поддержание структуры и функции кишечника, уменьшает гиперметаболический ответ на повреждение, уменьшает транслокацию бактерий и токсинов из кишечника, экономичнее.

4.1.1. Энтеральное питание может проводиться в следующих случаях:

- наличие хотя бы частичной функции ЖКТ;
- возможность установки зонда или стомы;

Отсутствие выслушиваемой перистальтики не является противопоказанием для энтерального питания.

4.1.2. Выбор способа энтерального питания зависит от следующих факторов:

- функция ЖКТ;
- риск аспирации;
- предполагаемая длительность энтерального питания.

При предполагаемой длительности питания до 30 дней предпочтительна установка назогастрального или назоинтестинального зонда, более 30 дней – наложение гастро- или еюностомы.

4.1.3. Классификация смесей для энтерального питания:

- полимерные: состоят из неизменных белков, жиров и углеводов;
- олигомерные (полуэлементарные): состоят из расщеплённых белков и простых углеводов и содержат масла среднецепочечных триглицеридов;
- смеси для определённых состояний, изготовленные с учётом потребностей конкретного пациента, страдающего тем или иным заболеванием (сахарный диабет, заболевания почек, печени, лёгких).

4.1.4. Противопоказания к энтеральному питанию:

- механическая кишечная непроходимость;
- выраженная тошнота и рвота, не купирующаяся антиэметической терапией;
- гипоксия ($\text{раO}_2 < 60$ мм рт. ст.)
- дыхательный и метаболический ацидоз ($\text{pH арт.} < 7,2$ ммоль / л; $\text{раCO}_2 > 70$ мм рт. ст.).

4.2. Парентеральное питание

Необходимые организму нутриенты вводятся непосредственно в кровь. Основными составляющими парентерального питания являются:

- источники энергии: 10–20% растворы углеводов, жировые эмульсии;
- источники пластического материала: растворы кристаллических аминокислот;
- поливитаминные комплексы для парентерального введения:
 - препараты водорастворимых витаминов;
 - препараты жирорастворимых витаминов;
 - препараты водо- и жирорастворимых витаминов;
 - комплексы микроэлементов для парентерального введения.

4.2.1. Системы парентерального питания:

- «модульная» – использование флаконов с аминокислотами, глюкозой, жировыми эмульсиями; недостатками данного метода являются различная скорость введения препаратов, нагрузка на медперсонал при замене флаконов, более низкая антисептическая защита;

- система «Всё в одном» предполагает использование двух- и трёхкомпонентных контейнеров для парентерального питания, в которых уже подобраны необходимые количества и метаболически верные соотношения аминокислот, глюкозы, липидов и электролитов, имеет ряд принципиальных преимуществ перед использованием изолированной инфузии макронутриентов:
 - высокая технологичность, удобство и простота применения;
 - одновременное и безопасное введение всех необходимых нутриентов;
 - сбалансированный состав;
 - снижение риска инфекционных осложнений;
 - возможность добавлять необходимые микронутриенты (витамины-микроэлементы);
 - экономически менее затратная технология по сравнению с флаконной методикой.

4.2.2. Противопоказания к парентеральному питанию:

- возможность энтерального питания;
- отсутствие адекватного сосудистого доступа;
- отсутствие признаков белково-энергетической недостаточности;
- гипоксия ($\text{раO}_2 < 60$ мм рт. ст.);
- дыхательный и метаболический ацидоз ($\text{рН} < 7,2$; $\text{раCO}_2 > 70$ мм рт. ст., сывороточный лактат > 3 ммоль/л);
- анурия или гипергидратация без диализа;
- непереносимость или анафилаксия на составляющие компоненты питания.

4.3. Смешанное питание

Энтеральное и парентеральное питание может назначаться пациентам одновременно при недостаточной эффективности одного из этих методов (не позволяющем обеспечить более 60% от потребности в энергии).

5. НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА В ОНКОХИРУРГИИ

5.1. Показания к проведению предоперационной нутритивной поддержки

Пациенты с высоким риском развития питательной недостаточности нуждаются в предоперационной подготовке в течение 10–14 дней. У исходно истощённых пациентов нутритивную поддержку перед операцией следует проводить вне стационара для снижения частоты нозокомиальных инфекции. Показаниями к проведению предоперационной нутритивной поддержки являются:

- потеря более 10% массы тела за предшествующие 6 мес.;
- ИМТ < 20 кг/м²;
- гипопроteinемия < 60 г/л или гипоальбуминемия < 30 г/л.

5.2. Предоперационный период

При сохранении возможности перорального приёма пищи применяют готовые сбалансированные смеси для перорального приёма (сипинг) в дозе 400–600 мл (600–900 ккал/сут.). При невозможности перорального приёма пищи (опухоли верхних отделов пищеварительного тракта, стеноз желудка, кишечная непроходимость) проводят зондовое, парентеральное или смешанное питание неогласно расчётной суточной потребности. При внутрижелудочном введении смеси, особенно у пациентов с нарушением эвакуации из желудка, перед введением очередной порции следует определять остаточный объём желудочного содержимого и в том случае, если он составляет более половины ранее введённой порции, очередное кормление следует пропустить. При тяжёлых формах нутритивной недостаточности курс предоперационной нутритивной терапии может быть увеличен до 10–14 суток и более.

5.3. Послеоперационный период

5.3.1. Энтеральное питание

Раннее энтеральное питание снижает частоту инфекционных осложнений в послеоперационном периоде и длительность госпитализации. Начало зондового энтерального питания – через сутки после оперативного вмешательства со скоростью 25 мл/час с доведением до необходимого объёма питания в течение 24–48 часов. Отсутствие выслушиваемой перистальтики не является противопоказанием для начала зондового питания. В случае непереносимости скорости энтерального питания рекомендуется возврат на предыдущий, нормально переносившийся уровень до перевода на пероральное (сипинговое) питание. После операций на толстой кишке возможен пероральный приём лечебного питания через 3 часа после оперативного вмешательства.

5.3.2. Показания к послеоперационному парентеральному питанию

- невозможность или плохая переносимость энтерального питания;
- послеоперационные осложнения, сопровождающиеся нарушением функции ЖКТ и неспособностью адекватно питаться через рот или энтерально около 7 суток.

5.3.3. Начало парентерального питания:

- стабильная гемодинамика;
- через сутки после операции;
- 50% от должного калоража в первые сутки после операции из расчёта 20 ккал/кг ИМТ.

6. НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Химиотерапия может приводить к развитию анорексии вследствие изменения вкуса и обоняния, появления металлического привкуса, дисфагии, язв на слизистой губ, языка, ротовой полости и пищевода, тошноты, рвоты, запоров или паралитического илеуса. Лучевая терапия при локализации процесса в области головы и шеи нередко сопровождается повреждением микроворсинок вкусового поля или его поверхности, в результате чего пациенты чувствуют изменение вкуса и обоняния. Мукозиты и поражение слизистой могут развиваться на 2-ой или 3-ей неделе. Применение ЛТ при опухолевом поражении органов грудной клетки может вести к развитию дисфагии, которая сохраняется в течение длительного времени и после завершения лучевой терапии. Лучевая терапия при опухолях, локализующихся в области живота и малого таза, может способствовать развитию двух типов нутриционных нарушений: уменьшению приёма натуральных продуктов вследствие анорексии, тошноты и рвоты, и развитию хронического лучевого энтерита (с клинической картиной синдрома короткой кишки). Необходимо помнить, что у 70–80 % пациентов лучевое воздействие на органы брюшной полости клинически сопровождается развитием мальабсорбции глюкозы, жиров, электролитов и протеинов. Морфологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки проявляются уменьшением количества митозов и высоты микроворсинок, причём у 1/3 больных развивается острый энтерит, переходящий в латентный. Основными целями НП у данной категории больных являются:

- предотвращение нутритивной недостаточности;
- улучшение переносимости лечения;
- контроль над побочными реакциями;
- повышение качества жизни.

6.1. Основные принципы проведения нутритивной поддержки в процессе химио- и лучевой терапии

Следует относиться к НП не как к опции, а как к обязательному компоненту лечения данной категории больных. НП следует начинать как можно раньше (при наличии показаний), поскольку при лёгкой степени питательной недостаточности гораздо проще стабилизировать нутритивный статус и предотвратить тяжёлое истощение вследствие прогрессирования катаболизма. Скрининг нутритивного статуса и НП должны применяться также у амбулаторных пациентов, т.к. у каждого третьего из них развивается тяжёлое истощение. Парентеральное питание неэффективно и даже опасно у больных без дисфункции ЖКТ, которые могут питаться самостоятельно. Парентеральное питание рекомендуют пациентам с тяжёлыми мукозитами или тяжёлым радиационным энтеритом. При ЛТ, особенно области голова-шея, грудной клетки и ЖКТ, необходимо

обеспечивать адекватную нутритивную поддержку в виде персонализированного подбора диеты и/или назначения пероральных энтеральных диет. При развитии тяжёлых мукозитов на фоне ЛТ, а также при обструктивных опухолях области голова-шея и грудной клетки следует проводить энтеральное питание через чрескожную эндоскопическую гастростому или назогастральный зонд.

В процессе ЛТ рекомендуется проводить оценку функции глотания с целью раннего выявления дисфагии и своевременного изменения тактики энтерального питания. Недостаточно убедительных данных для назначения пробиотиков у больных с диареей, развившейся на фоне ЛТ, а также для назначения глутамина с целью предотвращения радиационного энтерита/диареи, стоматита, эзофагита, кожной токсичности. Парентеральное питание показано только пациентам с тяжёлым радиационным энтеритом или тяжёлой мальабсорбцией, если энтеральное питание невозможно или малоэффективно. Недостаточно данных для назначения глутамина при традиционной цитотоксической или таргетной терапии. При интенсивной ХТ или после трансплантации костного мозга следует сочетать физическую активность и нутритивную поддержку в виде энтерального/парентерального питания.

6.2. Показания к нутритивной поддержке при хими- и лучевом лечении:

- индекс массы тела $< 20 \text{ кг/м}^2$;
- потеря более 5% массы тела за 6 мес.;
- гипопроteinемия $< 60 \text{ г/л}$ или гипоальбуминемия $< 30 \text{ г/л}$.;
- невозможность адекватного питания через рот;
- энтеропатия средней и тяжёлой степени.

6.3. Пероральное питание

Пероральная НП проводится в том случае, когда приём пищи через рот недостаточен, но возможен. Пероральное использование энтеральных смесей заключается в использовании гиперкалорической энтеральной смеси в тех ситуациях, когда зонд пациенту не нужен и сохранена (или восстановлена) возможность самостоятельного питания через рот, однако потребности в белковых и энергетических субстратах высокие.

6.4. Зондовое энтеральное питание

Зондовое энтеральное питание проводится в том случае, когда питание через рот невозможно, но функция пищеварения сохранена адекватно. Длительность курса определяется длительностью расстройств самостоятельного питания через рот.

6.5. Парентеральное питание

Показанием к парентеральному питанию является невозможность адекватного энтерального питания в течение более 3 сут. В зависимости от продолжительности парентеральное питание подразделяется на:

- краткосрочное ПП (10–15 суток):
 - острый и тяжёлый мукозит, илеус, некупируемая рвота;
- длительное (более 30 суток):
 - тяжёлая мальабсорбция;
 - подострый или хронический радиационный энтерит;
 - тяжёлая энтеропатия на фоне реакции «трансплантат против хозяина».

7. МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ

- Общий белок сыворотки крови 1 раз в 5–7 дней
- Альбумин сыворотки крови 1 раз в 5–7 дней
- Гемоглобин 1 раз в 5–7 дней
- Лимфоциты периферической крови 1 раз в 5–7 дней
- Масса тела и ИМТ тела 1 раз в 7–10 дней

Частота исследования данных показателей может изменяться в зависимости от конкретной клинической ситуации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ СИНДРОМА АНОРЕКСИИ-КАХЕКСИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Коллектив авторов: Сытов А. В., Зузов С. А., Лейдерман И. Н., Хотеев А. Ж.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-44

Ключевые слова: кахексия, анорексия

Кахексия в контексте онкологической патологии представляет собой сложный метаболический синдром, обусловленный опухолевым заболеванием и характеризующийся потерей мышечной массы в сочетании или без потери жировой ткани. С кахексией часто связаны анорексия, воспаление, инсулинорезистентность и повышенный распад мышечного белка. Кахексия у онкологического больного отличается от простого голодания, возрастной потери мышечной массы, первичной депрессии, нарушения всасывания и гипертиреоза, и связана с прогрессированием опухолевого процесса. Большое количество наблюдений указывает на роль полипептидов, выделяемых, в основном, иммунными клетками, цитокинов, инициирующих различные метаболические изменения, связанные, прежде всего с гиперметаболизмом, который характерен для онкологического процесса. Эта воспалительная реакция может играть центральную роль в патогенезе развития кахексии, однако, не следует забывать о многофакторности этиологии кахексии. Несколько исследований, посвящённых механизмам, лежащим в основе обмена веществ и изменения состава тканей, наблюдаемых при кахексии у онкологических пациентов, выявили потенциально важную роль опухоль-ассоциированных субстанций, индуцирующих развитие кахексии, мишенью которых, как представляется, являются скелетные мышцы. В частности, одной из причин деградации белков при кахексии у онкологического больного может быть убиквитин-протеасомный путь.

Анорексия, т. е. отсутствие аппетита, часто наблюдается у пациентов со многими видами заболеваний на поздней стадии (например, сердечная недостаточность, рак, хроническая почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь лёгких). Анорексия, возникающая в условиях онкологического заболевания, может являться важной адаптивной реакцией, позволяющей организму мобилизовать энергетические ресурсы для поддержания метаболизма, необходимого для адекватного иммунного ответа и минимизации повреждений, связанных с основным процессом. Отсутствие

Цитирование: Сытов А. В., Зузов С. А., Лейдерман И. Н., Хотеев А. Ж. Практические рекомендации по лечению синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10),44

аппетита может быть также следствием специфического лечения, изменения вкусовых ощущений, сухости во рту, тошноты, нарушения моторики ЖКТ, включая гастропарез и запор, хронической усталости, депрессии, боли, что способствует развитию анорексии. Эти симптомы называются «вторичными симптомами воздействия на питание».

В связи с тесной взаимосвязью кахексии и анорексии в 2000-х гг. было сформировано понятие «синдром анорексии-кахексии онкологических больных» (САКОБ).

1. ДИАГНОСТИКА

Все пациенты с подозрением на САКОБ должны быть обследованы с целью выяснения состояния питания и степени потери веса. Клиническая оценка включает в себя тщательный сбор анамнеза, ориентированный на вопросы питания, выяснение факторов риска, приводящих к развитию нутритивной недостаточности, а также физикальное обследование с акцентом на диагностику состояния жировой и мышечной массы (височная область, дельтовидные и четырёхглавые мышцы), оценку тонуса мышц при пальпации, наличие периферических отёков или асцита. Наиболее часто используемыми объективными показателями состояния питания являются измерение массы тела и оценка пищевого рациона. Лабораторные показатели состояния питания (например, альбумин, трансферрин) редко необходимы для оценки пищевого статуса, хотя некоторые инструменты скрининга включают измерение сывороточного альбумина. Для установления диагноза кахексии необходимы пять составляющих:

- истощение запасов мышечной массы и силы;
- анорексия или уменьшение потребления пищи;
- наличие катаболических маркёров;
- функциональные нарушения;
- психосоциальные последствия.

Чётких рекомендаций относительно алгоритма диагностики САКОБ не существует.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ КАХЕКСИИ

Международная группа исследователей разработала систему определения стадии кахексии у онкологических больных:

- прекахексия:
 - потеря массы тела на $\leq 5\%$ за последние 6 мес.;
 - признаки системного воспалительного ответа;
 - анорексия и метаболические изменения;

- кахексия:
 - потеря массы тела на > 5% за последние 6 мес. (при условии, что пациент не голодал специально) или
 - продолжающаяся потеря массы тела более, чем на 2%, индекс массы тела менее 20 кг/м² или
 - потеря скелетной мускулатуры и продолжающаяся потеря массы тела более 2%;
 - признаки системного воспалительного ответа, анорексия, снижение потребления объема пищи;
- рефрактерная кахексия: критерии кахексии на фоне выраженного катаболизма, отсутствие эффекта противоопухолевой терапии, ECOG 3–4, ожидаемая продолжительность жизни менее 3 мес.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Общие аспекты

Потеря аппетита и изменение внешности вследствие кахексии представляют собой крайне тревожные симптомы, как для пациентов, так и для членов семьи. Пациентам с САКОБ, которые в состоянии принимать пищу, следует рекомендовать частые приёмы небольших количеств высококалорийной пищи (например, яйца, жидкие пищевые добавки). Для улучшения питания следует выбирать блюда, которые требуют меньших усилий при приготовлении (например, в микроволновой печи). Несмотря на положительный эффект от применения пищевых добавок, пациенты и члены семьи должны знать, что увеличение потребления калорий не сможет остановить основной процесс, а анорексия и кахексия отличаются от голодной смерти и являются нередкими симптомами онкологических заболеваний, закономерно развивающимися в конце жизни онкологического больного. Оптимизация лечения основных причин анорексии — тошноты, запора, изменений вкуса, одышки, депрессии, может привести к значительному улучшению состояния. Для пациентов с персистирующей анорексией оптимальными являются фармакологические методы лечения, преимущественно направленные на стимуляцию аппетита. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано улучшение аппетита и/или увеличение веса у отдельных пациентов с САКОБ, однако данная терапия не обращает вспять кахексию и не улучшает выживаемость и качество жизни.

3.2. Фармакологическая терапия

Для стимуляции аппетита могут использоваться прогестагены и ГКС.

3.2.1. Лечение с доказанной клинической эффективностью

3.2.1.1. Прогестагены (мегестрола ацетат)

Мегестрола ацетат является синтетическим прогестагеном. При САКОБ мегестрола ацетат благотворно влияет на аппетит и общий вес. Однако это никак не влияет на качество жизни или увеличение мышечной массы тела. Чтобы свести к минимуму неблагоприятные последствия, рекомендуется начинать приём с низкой дозы (160 мг/сут.) и увеличивать её до максимума (800 мг/сут.).

3.2.1.2. Глюкокортикостероиды

ГКС хорошо известны как препараты, стимулирующие аппетит у онкологических больных. На сегодняшний день нет чётких рекомендаций касательно оптимальных доз и продолжительности лечения ГКС. Большинство исследователей применяли преднизолон 20–40 мг/сут. или дексаметазон в эквивалентных дозах (3–4 мг/сут.) на протяжении 2–4 недель. Вопросы коррекции симптомов анорексии с помощью ГКС требуют дополнительных исследований.

3.2.2. Лечение гастропареза

Гастропарез и раннее насыщение успешно устраняют с помощью коррекции диеты, например, путём частого дробного (небольшими порциями) приёма пищи в течение дня, а также назначением прокинетики, таких как метоклопрамид и эритромицин, реже — цизаприд и домперидон.

Применение ципрогептадина показано пациентам с карциноидным синдромом, у которых есть признаки САКОБ. В этой ситуации ципрогептадин, по-видимому, действует путём прямого противодействия увеличению активности серотонина. В соответствующих клинических исследованиях ципрогептадин в дозе 8 мг 3 раза в день оказывал мягкое стимулирующее действие на аппетит, но не приводил к увеличению веса. При других нозологических формах его эффективность не была доказана.

3.2.3. Препараты, находящиеся в стадии изучения

Среди изучаемых препаратов стоит отметить омега-3 жирные кислоты, НПВС (селективные ингибиторы циклооксигеназы-2), талидомид, миртазапин/оланзапин, грелин, аминокислоты, L-карнитин. Роль комбинированной терапии при лечении САКОБ остаётся неясной. Нет доказательств того, что какая-либо комбинация препаратов является безопасной и более эффективной, чем однокомпонентная терапия с использованием, например, ГКС или аналогов прогестерона.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Коллектив авторов: Сытов А. В., Зузов С. А., Лейдерман И. Н., Хотеев А. Ж.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-45

Ключевые слова: поджелудочная железа, панкреатит, панкреатин

Операции на поджелудочной железе (дистальная резекция, панкреато-дуденальная резекции) и желудке, осложнённые послеоперационным панкреатитом, а также злокачественные и доброкачественные опухоли поджелудочной железы сопровождаются развитием ферментативной недостаточности поджелудочной железы.

1. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ФЕРМЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Ферментные препараты, используемые для заместительной терапии, делятся на шесть групп:

- экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин;
- панкреатические энзимы: амилаза, липаза и трипсин;
- комбинированные препараты, содержащие панкреатин в сочетании с компонентами желчи, гемицеллюлозой и прочими дополнениями;
- растительные энзимы: папаин, грибковая амилаза, липаза и другие ферменты;
- комбинированные ферментные препараты, содержащие панкреатин в сочетании с растительными энзимами, витаминами;
- дисахаридазы.

Наиболее универсальными средствами, нормализующими пищеварение при синдромах мальдигестии и мальабсорбции, являются препараты панкреатина, не оказывающие влияния на функцию желудка, печени, моторику билиарной системы и кишечника. Входящая в полиферментный комплекс амилаза расщепляет преимущественно внеклеточные полисахариды до простых сахаров – сахарозы и мальтозы, практически не участвуя в гидролизе растительной клетчатки. Протеазы в препаратах панкреатина преимущественно

Цитирование: Сытов А. В., Зузов С. А., Лейдерман И. Н., Хотеев А. Ж. Практические рекомендации по заместительной ферментной терапии при раке поджелудочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).45

представлены химотрипсином и трипсином. Липаза участвует в гидролизе нейтрального жира.

Минимальная доза липазы, необходимая для адекватной ферментной заместительной терапии, составляет около 100 тыс. Ед./сут. Традиционно рекомендуется назначать 40 тыс. Ед. липазы на основной приём пищи, от 10 до 25 тыс. Ед. в зависимости от калорийности принимаемых продуктов – на промежуточный. Предпочтение отдаётся микрогранулированным препаратам, которые можно отнести к самым современным полиферментным препаратам заместительной ферментной терапии. Лекарственными средствами, полностью удовлетворяющими вышеуказанным требованиям и используемыми в последнее время, являются высокоактивные полиферментные препараты панкреатина в виде минимикросфер, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, размер которых уменьшен до 1 мм. Это обеспечивает иную, чем при применении микросфер и микротаблеток фармакокинетику, способствует оптимальному перемешиванию с пищей и повышает эффективность препарата в среднем на 25%.

Решение о выборе дозы ферментного препарата должно приниматься индивидуально для каждого больного. При выборе активности ферментов, входящих в состав препарата, можно руководствоваться данными активности фекальной эластазы, снижение содержания которой свидетельствует о выраженности экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Эластазный тест является в настоящее время самым информативным и доступным из неинвазивных методов оценки состояния внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Ряд исследований показал клиническую целесообразность ориентации на уровень фекальной эластазы при первичном выборе дозы. В зависимости от степени внешнесекреторной недостаточности назначается дифференцированная полиферментная терапия.

2. ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендации по подбору дозы полиферментного препарата¹ в соответствии с данными фекальной эластазы представлены в табл. 1.

Таблица 1. Принципы подбора доз полиферментного препарата

Состояние экзокринной функции поджелудочной железы	Данные эластазы кала (мкг/г)	Рекомендуемая доза препарата Ед. FIP липазы/сут.
Нормальная экзокринная функция	> 200	50 000
Умеренно выраженная экзокринная недостаточность	100–199	100 000
Выраженная экзокринная недостаточность	<100	150 000

¹Только для микрокапсулированных препаратов панкреатина в энтеросолюбильной оболочке

Комплексная диагностика и адекватный подбор дозы ферментных препаратов не гарантирует абсолютную эффективность ферментной терапии. Причинами неэффективности терапии являются:

- кислотная агрессия при прохождении через желудок. Такая ситуация может возникнуть у пациентов после панкреатодуоденальной резекции в связи с замедленной эвакуацией из желудка, которая ведёт к закономерному увеличению экспозиции кислоты. Необходимо назначение антисекреторной терапии (ингибиторы протонной помпы);
- некорректная фармакокинетика ферментных препаратов. Чем лучше перемешивание с химусом, тем больше контакт фермента со своим субстратом, а чем меньше размер частиц препарата, тем легче ферментный препарат подвергнется эвакуации по этапам пищеварения. Существенное значение имеет рекомендация принимать ферментный препарат непосредственно в начале приёма пищи, т.к. в таких условиях обеспечивается лучшее смешивание с химусом;
- назначение неадекватно низких доз ферментов (в том числе микрокапсулированных) для снижения общей стоимости лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Коллектив авторов: Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-46

Ключевые слова: почечная недостаточность, нефротоксичность, гемолитикоуремический синдром, синдром лизиса опухоли, синдром Фанкони, электролитные нарушения

Реализация потенциала противоопухолевых лекарственных средств невозможна без эффективной профилактики и коррекции их неблагоприятного воздействия на здоровые органы. Осложнения противоопухолевой терапии, даже ассоциированные с выраженным противоопухолевым эффектом, всегда ухудшают качество жизни, а в отдельных случаях могут сокращать её продолжительность. Эффективность многих противоопухолевых лекарственных средств коррелирует с их дозой, увеличение которой практически всегда ведёт к усилению токсического действия на здоровые органы, в том числе на почки. Своевременное выявление осложнений и их коррекция улучшают прогноз и дают возможность продолжения программы противоопухолевого лечения. Степень повреждения почек зависит от дозы препаратов, их возможного взаимодействия (при использовании комбинированных режимов), длительности терапии, а также от исходного функционального состояния почек. Нередко специфическое поражение почек наблюдается в дебюте опухолевого заболевания. Оценка их исходного функционального состояния необходима для выбора (в случае необходимости) менее нефротоксичных препаратов, а также для определения интенсивности лечения. В связи с этим возникает необходимость поиска и поддержания баланса между эффективностью противоопухолевых лекарственных средств и органной токсичностью.

Важность контроля функции почек в процессе и по окончании противоопухолевого лечения определяется следующими фактами:

1. Элиминация большинства противоопухолевых препаратов опосредована почками, поэтому фармакокинетика таких лекарственных средств и, как следствие, их системная токсичность, напрямую зависит от функции почек.
2. Некоторые злокачественные новообразования или осложнения их лечения, паранеопластические синдромы, лекарственные средства, применяемые в диагностическом процессе, противоопухолевой или сопроводительной терапии, могут негативно влиять на функцию почек, вызывая разнооб-

Цитирование: Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. и соавт. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).46

разные нарушения, в том числе острое почечное повреждение (ОПП) или хроническую болезнь почек (ХБП). Восстановление функции почек и общая выживаемость у онкологических пациентов с перенесенным в процессе лечения ОПП ниже, чем в целом в популяции.

3. У пациентов, перенесших в процессе противоопухолевого лечения ОПП, существенно увеличивается частота развития ХБП, которая нередко и относительно быстро прогрессирует до терминальной стадии.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ

Препараты, обладающие нефротоксическим действием:

- Алкилирующие агенты:
 - комплексные соединения платины (цисплатин, карбоплатин);
 - хлорэтиламины (циклофосфамид, ифосфамид и др.);
 - производные нитрозомочевины (кармустин, ломустин и др.).
- Антиметаболиты:
 - антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат);
 - антагонисты пиримидина (цитарабин, гемцитабин);
 - ингибиторы рибонуклеозидредуктазы (гидроксимочевина).
- Противоопухолевые антибиотики:
 - антрациклины (доксорубин);
 - прочие противоопухолевые антибиотики (митомин С).
- Ингибиторы ангиогенеза:
 - бевацизумаб.
- Интерфероны

Применение простых классификаций основных причин, вариантов и выраженности нарушений функции почек во многих случаях позволяет онкологу:

- осознанно проводить первичную диагностику и коррекцию ОПП;
- определять риск дальнейшего ухудшения функции почек;
- оценить целесообразность изменения схемы противоопухолевого лечения;
- определять необходимость и сроки привлечения к диагностике и лечению пациента иных специалистов (нефролога, уролога и т. п.);
- правильно использовать и интерпретировать современную терминологию.

В клинической практике редко возникает необходимость определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина и, тем более, по клиренсу экзогенных веществ. В большинстве случаев, в том числе при определении стадии ХБП или коррекции дозы лекарственных препаратов, достаточно расчётного определения СКФ. При этом желательно пользоваться формулами СКД-EPI (2009 г., 2011 г.), обеспечивающими лучшую, чем традиционно применяемая формула Cockcroft–Gault, точность в широком диапазоне значений СКФ и отклонения массы тела пациента от нормальной. В отличие от формулы Cockcroft–Gault, формулы СКД-EPI определяют значение СКФ в размерности (мл/мин./1,73 м²), то есть уже «приведённое» к «нормальной» площади поверхности тела (табл. 1).

Таблица 1. Рекомендуемая формула расчёта скорости клубочковой фильтрации (СКД-EPI, 2009–11 гг.)

Пол	Креатинин крови	Расчётная СКФ (СКД-EPI, 2009–11) (мл/мин./1,73 м ²)
Европейцы		
Женщины	< 62 мкмоль/л	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови}/62) - 0,328$
	≥ 62 мкмоль/л	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови}/62) - 1,210$
Мужчины	< 80 мкмоль/л	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови}/80) - 0,412$
	≥ 80 мкмоль/л	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови}/80) - 1,210$
Азиаты		
Женщины	< 62 мкмоль/л	$151 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови}/62) - 0,328$
	≥ 62 мкмоль/л	$151 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови}/62) - 1,210$
Мужчины	< 80 мкмоль/л	$149 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови}/80) - 0,412$
	≥ 80 мкмоль/л	$149 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови}/80) - 1,210$

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Хроническая болезнь почек

Хроническая болезнь почек — синдром, характеризующийся стойким уменьшением массы действующих нефронов или их повреждением и проявляющийся изменением состава мочи, протеинурией и/или снижением СКФ на протяжении 3 и более месяцев. Критерием диагноза ХБП является наличие любого из следующих маркёров повреждения почек:

- необратимых структурных изменений, выявленных методами медицинской визуализации или при морфологическом исследовании почечного биоптата;
- выраженного изменения состава мочи или протеинурии, сохраняющихся при повторных исследованиях в течение не менее 3 месяцев;
- стойкого снижения СКФ до уровня менее 60 мл/мин./1,73 м².

Стадии ХБП в зависимости от величины СКФ представлены в табл. 2.

Таблица 2. Стадии хронической болезни почек в зависимости от величины скорости клубочковой фильтрации

СКФ, мл/мин./1,73 м ²	Мочевой синдром или изолированная протеинурия	Стадия ХБП
Выше 90	Есть	1
60–89	Есть	2
45–59	Не обязательно	3а
30–44	Не обязательно	3б
15–29	Не обязательно	4
Ниже 15	Не обязательно	5

2.2. Острое почечное повреждение

Острое почечное повреждение — синдром, проявляющийся снижением СКФ, разнообразными нарушениями функций почек и изменениями гомеостаза. Для диагностики ОПП достаточно наличия одного из трёх следующих критериев:

- повышение креатинина крови более чем на 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов;
- повышение креатинина крови не менее, чем в 1,5 раза в течение 7 дней;
- диурез менее 0,5 мл/кг/час на протяжении 6 часов (при условии нормоволемии).

Критерии диагностики и стадии ОПП представлены в табл. 3.

Таблица 3. Критерии диагностики и стадии острого почечного повреждения

Стадия	Повышение уровня креатинина сыворотки крови	Диурез
1	в 1,5–1,9 раза выше исходного в течение недели ИЛИ более, чем на 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов	Менее 0,5 мл/кг/час в течение 6–12 часов
2	в 2,0–2,9 раза выше исходного в течение нескольких дней	Менее 0,5 мл/кг/час в течение более 12 часов
3	в 3,0 раза выше исходного в течение нескольких дней ИЛИ более 354 мкмоль/л ИЛИ ¹ расчётная СКФ менее 35 мл/мин./1,73 м ²	Менее 0,3 мл/кг/час в течение суток и дольше

¹ Применимо для пациентов младше 18 лет.

Нарушение функции почек у пациентов, получающих противоопухолевое лекарственное лечение, как правило, является многофакторным; в большинстве случаев после несложного обследования удаётся установить (предположить) ведущий механизм ОПП. Непосредственная нефротоксичность противоопухолевых препаратов связана преимущественно с ренальным уровнем поражения.

2.3. Диагностический алгоритм при подозрении на лекарственную нефропатию

Для выявления ОПП необходимыми и достаточными являются определение уровня сывороточного креатинина и диуреза; для диагностики ХБП могут также потребоваться анализ мочи (общий анализ с микроскопией мочевого осадка и определение уровня суточной протеинурии) и/или инструментальные исследования почек. Для выявления лекарственно-индуцированных почечных причин нарушений водно-электролитного состава крови требуются дополнительные исследования крови и мочи (например, определение электролитов, pH и осмолярности), как правило — повторные. Основные варианты нефропатий, вызываемых противоопухолевыми препаратами, представлены в табл. 4.

Таблица 4. Варианты нефропатий, вызываемых противоопухолевыми препаратами и сопровождающиеся острым почечным повреждением, хронической болезнью почек или выраженным изменением водно-электролитного баланса

Преимущественные зоны (локализация) поражения	Вариант нефропатии почки (заболевания или синдрома)	Лекарственное средство
Гломерулопатии	Болезнь минимальных изменений	ИФН, бисфосфонаты (памидронат)
	Очаговый (фокальный, очаговый и сегментарный) гломерулосклероз	ИФН, бисфосфонаты (памидронат, золедронат)
Тубулоинтерстициальные нефропатии	Острый тубулярный (канальцевый) некроз	Цисплатин, бисфосфонаты (золедронат), ифосфамид, иматиниб, пеметрексед
	Тубулоинтерстициальный нефрит (лекарственный, острый)	Сорафениб, сунитиниб
	Тубулоинтерстициальный нефрит (лекарственный, хронический)	Метотрексат
Тубулопатии	Фанкони-подобный синдром (в отличие от классического наследственного синдрома Фанкони) редко сопровождается почечным канальцевым ацидозом проксимального типа)	Цисплатин, ифосфамид, 5-азациитидин, иматиниб, пеметрексед
	Сольтеряющая почка с развитием тяжёлой гипонатриемии	Цисплатин, 5-азациитидин
	Нефрогенный несахарный диабет	Ифосфамид и пеметрексед
	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	Циклофосфамид, винкристин
	Нарушение реабсорбции магния с развитием выраженной гипомagneмией	Цисплатин, цетуксимаб, панитумумаб
Поражение мелких кровеносных сосудов почек	«Синдром капиллярной утечки»	ИЛ 2
	Тромботическая микроангиопатия (почек)	Бевацизумаб, ингибиторы тирозинкиназы, гемцитабин, цисплатин, митомицин С, ИФН

3. НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И МЕТОДЫ ЕЁ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

3.1. Цисплатин

Содержит тяжёлый металл платину, который обладает сходными свойствами с бифункциональными алкилирующими средствами. Противоопухолевое действие препарата обусловлено избирательным подавлением синтеза ДНК. Активные метаболиты цисплатина могут повреждать митохондрии клеток, блокировать клеточный цикл, ингибировать активацию АТФ, изменять клеточный транспорт и на конечном этапе вызывать гибель клеток. Нефротоксичность цисплатина зависит от дозы препарата. Одноразовое введение препарата в дозе менее 50 мг/м² не вызывает почечную недостаточность, тогда как при

суммарной курсовой дозе более 850 мг развивается почечная недостаточность вследствие повреждения клубочков и проксимальных отделов канальцев. Симптомы поражения клубочков появляются на 3–5–21-й дни после введения препарата. Функция почек восстанавливается на 2–4-й неделе, в некоторых случаях — через несколько месяцев после отмены препарата.

В течение первых 4 мес. монотерапии и при комбинации цисплатина с блеомицином и винкристином могут наблюдаться симптомы гемолитикоуремического синдрома: азотемия, анемия, повышение активности ЛДГ и тромбоцитопения. Возможны электролитные нарушения: гипонатриемия, которая развивается в результате недостаточной секреции антидиуретического гормона; гипермагниурия и параллельное снижение концентрации магния в крови; гипокалиемия и гипокальциемия. Индуцированная цисплатином гипонатриемия может персистировать в течение 6 лет и более.

Для профилактики нефротоксичности цисплатина необходимы следующие мероприятия:

- разделить суммарную дозу цисплатина на 5 дней, общая доза (за 5 дней) не должна превышать 120 мг/м²;
- обеспечить гидратацию в период введения препарата: гидратация должна быть начата за 12–24 часа (предпочтительно — за 3 часа) до начала введения цисплатина из расчёта 0,5–1,5–2,0 л/м² 0,9%-раствора NaCl; объём рассчитывается индивидуально, в зависимости от волемического статуса и кардиореспираторных особенностей пациента;
- проводить мониторинг суточного диуреза: при задержке жидкости более 1 литра назначить маннитол до введения цисплатина, при этом СКФ должна составить 125 мл/мин. При применении цисплатина в дозе более 60 мг/м² введение маннитола в дозе 8 г/м² обязательно, диурез должен составить не менее 250 мл за 30 мин.;
- назначить нефропротекторы (амифостин и тиофосфат).

Не существует эффективных методов лечения повреждения почек, вызванного цисплатином, но применение средств, защищающих структуры почек от токсического воздействия препарата, позволяет уменьшить риск этого осложнения. Амифостин и тиофосфат уничтожают свободные радикалы и связываются с цисплатином, кроме того, амифостин ингибирует про-апоптоз в клетках канальцев и тем самым защищает их от повреждающего действия цисплатина. Указанные препараты не уменьшают противоопухолевого действия цисплатина.

3.2. Гемцитабин

При терапии гемцитабином может наблюдаться повышение АД, дисфункция печени и почек, развитие гемолитической анемии, тромбоцитопении и гемолитикоуремического синдрома в 2,5% случаях. Гемодиализ позволяет снизить концентрацию препарата в крови, и в большинстве случаев удаётся восстановить или улучшить функцию почек, но в 25% случаев отмечается

прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии. Ввиду того, что до 89% токсичных метаболитов препарата выводится почками, для оценки функционального состояния почек до начала лечения целесообразно определение СКФ, в процессе лечения необходима гидратация сбалансированными электролитными растворами из расчёта 30–40 мл/кг/сут.

3.3. Метотрексат

Нефротоксичность метотрексата зависит от дозы препарата и скорости элиминации. При введении в больших дозах (1 г/м²) в условиях кислой реакции мочи происходит преципитация кристаллов метаболитов внутри канальцев, и через 1–2 дня развивается кристаллиндуцированная неолигурическая и непротеинурическая почечная недостаточность. При наличии у пациента мутации гена SLC01B1 выведение метотрексата задерживается. Известно, что при высокой концентрации метотрексата в крови (1–12 г/м²) в 47% случаях СКФ снижается почти в два раза. Препарат вызывает гипокалиемический ацидоз и гипокальциурию, а также токсическое поражение печени, миелодепрессию. Экстраренальные осложнения могут наблюдаться в течение в среднем 7 дней после введения метотрексата. Факторами риска, вызывающими повышение метотрексат-опосредованной нефротоксичности, являются пожилой возраст, мужской пол, высокие дозы препарата, параллельная терапия некоторыми антибиотиками, ингибиторами протонной помпы. С целью снижения риска нефротоксичности метотрексата рекомендуется:

- проводить гипергидратацию сбалансированными по электролитному составу и осмолярности растворами в дозе 40–60 мл/кг/сут и ощелачивание мочи введением гидрокарбоната натрия (реакция должна быть щелочной в день введения и в последующие 2–3 дня). Для этого в/в (капельно) вводят смесь из 40 мл 4,2%-раствора натрия гидрокарбоната (NaHCO₃) и 400–800 мл изотонического раствора NaCl накануне, в день лечения и в последующие 2–3 дня. Лечение метотрексатом в повышенных и высоких дозах (2–15 г/м²) сочетают с усиленной гидратацией (до 2 л жидкости в сутки). При выявлении ацидоза необходимо устранение дефицита оснований гидрокарбонатом натрия из расчёта $(BE \times \text{масса тела}) / 2 = X$ мл 5%-раствора NaHCO₃ под контролем КЩС крови (BE — отклонение концентрации буферных оснований от нормального уровня);
- назначить «петлевые» диуретики;
- при назначении высоких доз метотрексата (2–15 г/м²) необходимо в/в введение лейковорина в дозе от 100 до 1000 мг/м² каждые 3 и 6 ч после введения метотрексата;
- при сохранении высокой концентрации метотрексата в крови, вне зависимости от уровня азотемии показано проведение высокопоточного гемодиализа или гемо (диа) фильтрации с расчётом индивидуального клиренса, в зависимости от уровня сывороточного метотрексата. При проведении

вышеуказанной экстракорпоральной гемокоррекции уровень метотрексата уменьшается в среднем на 75% (в пределах от 42 до 94%);

- мониторировать уровень креатинина и концентрацию метотрексата в крови в течение первых 24–48 ч после введения, что позволяет своевременно организовать необходимые экстренные меры, включающие назначение лейковорина и тимидина в дозе 8 г/м²/сут., и позволяющие значительно снизить системную токсичность и нефротоксичность.

При проведении активной гидратации и ощелачивания мочи ингибируется образование кристаллов, и токсичность метотрексата может быть уменьшена на 15%. Введение «петлевых» диуретиков и раствора хлорида натрия позволяют поддерживать высокий уровень клубочковой фильтрации и нетоксический уровень метотрексата (менее 0,1 ммоль/л).

3.4. Доксорубицин

Обладает значительной кардиотоксичностью, особенно при суммарной дозе 560 мг/м². Снижение сердечного выброса приводит к развитию преренальной почечной недостаточности, которая может проявиться в сроки от 1 до 6 мес. после последнего введения препаратов. Антрациклиновая нефропатия характеризуется ранними повреждениями клубочков и отсроченными повреждениями канальцев. Клубочковые и особенно канальцевые изменения возникают вследствие повреждения митохондрий, т. к. выявлено снижение соотношения цитохрома C и оксидаз подтипов I и IV. Поскольку препарат частично (около 5–12% в течение 5 дней) выводится почками в неизменном виде и в виде метаболитов, в качестве профилактики нефропатии, помимо соблюдения кумулятивной дозы и кардиопротективной терапии, показана инфузионная терапия 0,9%-раствором NaCl в дозе 20–30 мл/кг/сут. в течение 5–7 дней.

3.5. Митомицин C

При достижении кумулятивной дозы 40–60 мг/м² за период лечения на 4–8-й неделе после введения последней дозы препарата может развиваться гемолитикоуремический синдром, имеющий неблагоприятный прогноз. Большинство больных с подобным осложнением в течение 4 месяцев умирают от почечной или дыхательной недостаточности. Меры специальной профилактики неизвестны; при развитии тяжелой формы гемолитикоуремического синдрома больной должен находиться под наблюдением нефролога, стационар должен располагать возможностью выполнения заместительной почечной терапии.

3.6. Ифосфамид

Острая и хроническая почечная недостаточность развивается в 18–28% случаях при лечении ифосфамидом. Метаболит ифосфамида акролеин оказывает повреждающее действие на эпителий мочевыводящих путей и вызывает

развитие геморрагического цистита. Ифосфамид повреждает проксимальный отдел канальцев, вызывает делецию митохондриальной ДНК и ингибирование окислительного фосфорилирования, что проявляется вторичным синдромом Фанкони (аминоацидурия, гипофосфатурия, глюкозурия без гипергликемии, неанионный метаболический ацидоз). У большинства больных, получавших ифосфамид, развивается умеренная тубулопатия, которая проявляется переходящей ферментопатией и временным повышением экскреции белка. Возможны повреждения дистальных отделов канальцев, приводящие к почечному диабету. Токсической кумулятивной дозой препарата является 60–72 г/м² за период лечения. Риск нефротоксичности ифосфамида значительно возрастает с возрастом и при наличии сопутствующего заболевания почек. При комбинации ифосфамида с аллопуринолом или сульфинпиразоном повышается концентрация мочевой кислоты в крови, что увеличивает риск нефропатии и усиливает миелотоксическое действие препарата. Для предотвращения нефротоксичности препарата и развития геморрагического цистита необходимо:

- введение физиологического раствора из расчёта 25–30 мл/кг/сут до введения ифосфамида;
- в период введения ифосфамида необходимо назначение месны, являющейся антидотом акролеина и метаболитов оксазафосфоринов (циклофосфамида и ифосфамида). Разовая доза месны для взрослых составляет 20 % от дозы цитостатика, первое введение проводят одновременно с первым введением ифосфамида, второе и третье — через 4 и 8 часов после первого введения. У детей разовая доза месны составляет 60 % дозы цитостатика, введение препарата продолжают каждые 3 часа. При непрерывной 24-часовой инфузии ифосфамида или циклофосфамида месну следует вводить в дозе 20 % от дозы цитостатика в начале инфузии, затем — в дозе 100 % от дозы цитостатика в виде 24-часовой инфузии; по окончании введения цитостатика введение месны продолжают ещё 6–12 часов в той же дозе. В случае применения оксазафосфоринов в очень высоких дозах, например, перед трансплантацией костного мозга, общая доза месны может быть увеличена до 120–160 % от дозы оксазафосфоринов. Анализ утренней мочи на наличие крови рекомендуется выполнять каждый день;
- при появлении симптомов токсического поражения почек следует прекратить введение препарата.

3.7. Циклофосфамид

Препарат может вызывать геморрагический цистит, гипонатриемию. Причиной гипонатриемии является нарушение экскреции почками воды. Механизм этого явления, вероятнее всего, связан с непосредственным влиянием циклофосфамида на дистальные отделы канальцев, а не с повышением уровня антидиуретического гормона. Гипонатриемия обычно развивается остро и разрешается после прекращения введения препарата, приблизительно через

24 ч. Для профилактики этого осложнения перед введением циклофосамида рекомендуется провести инфузию физиологического раствора из расчёта 25–30 мл/кг/сут.

3.8. Бисфосфонаты

Памидронат и золедроновая кислота применяются в составе комбинированной терапии гиперкальциемии, вызванной злокачественной опухолью. Памидронат может вызывать локальный сегментарный склероз и сегментарный гломерулосклероз, клинически проявляющийся нефротическим синдромом и почечной недостаточностью. В 2–10% случаев развивается острый канальцевый некроз. У 9–15% пациентов, которые получали золедроновую кислоту, отмечено развитие дисфункции почек с повышением уровня креатинина и развитием ОПН. При назначении бисфосфонатов больным с распространённым опухолевым процессом или после длительной терапии НПВС возрастает риск их нефротоксичности. При в/в введении бисфосфонатов необходимо мониторирование функции почек. При ухудшении функции почек лечение прерывается. После восстановления функции почек при повторных курсах дозу препаратов следует снизить на 10% или назначить препарат в минимальной дозе. Не следует назначать золедроновую кислоту при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин.

3.9. Бевацизумаб

В основе механизма действия лежит селективное угнетение биологической активности VEGF, который секретируется подоцитами клубочков и регулирует клубочковую васкуляризацию, клубочковый барьер и фильтрацию. При дефиците VEGF происходит лизис эндотелия гломерул, развивается аваскуляризация, а при избыточной его секреции усиливается васкуляризация и индуцируется опухолевая пролиферация. Бевацизумаб снижает васкуляризацию и тем самым угнетает рост опухоли. При применении препарата отмечено увеличение частоты повышения АД и протеинурии. Описаны случаи развития тромботической микроангиопатии и гломерулопатии с минимальными изменениями, клинически проявляющиеся нефротическим синдромом и острой почечной недостаточностью. В этих случаях рекомендуется прервать противоопухолевое лечение и назначить комплексную терапию, включающую высокие дозы глюкокортикостероидов (1–2 мг/кг/сут.), введение свежезамороженной плазмы, плазмаферез и др.) под наблюдением нефролога.

3.10. Кармустин, ломустин, стрептозотцин и семустин

Представляют собой жирорастворимые производные нитрозомочевины, применяемые при опухолях головного мозга. Точный механизм нефротоксичности этих препаратов до конца не известен. Нефротоксичность семустина реализуется при достижении суммарной курсовой дозы 1200 мг/м². Применение семустина

в высоких дозах приводит к прогрессирующему снижению функции почек и выраженной почечной недостаточности через 3–5 лет. Характерным морфологическим признаком поражения почек является гломерулярный склероз в сочетании с фиброзом. У 65–75% больных, длительно получавших стрептозотоцин, также могут наблюдаться признаки нефротоксичности. Первым признаком повреждения почек часто оказывается протеинурия, затем появляются признаки поражения проксимальных отделов канальцев: фосфатурия, глюкозурия, аминоацидурия, урикозурия и бикарбонатурия. При появлении указанных симптомов следует отменить препарат. Симптомы поражения почек могут сохраняться примерно 2–3 нед. Меры профилактики не разработаны.

3.11. Гидроксимочевина

Является мощным ингибитором синтеза ДНК и выводится главным образом почками. В некоторых исследованиях на фоне лечения гидроксимочевинной отмечено появление протеинурии, гематурии, лейкоцитурии, умеренное снижение клиренса креатинина либо повышение содержание мочевины в крови. Эти явления развиваются чаще при увеличении дозы препарата выше 600 мг/м². При появлении симптомов нефротоксичности следует уменьшить дозу или отменить препарат.

3.12. Флударабин

Часто приводит к почечной дисфункции и почечной недостаточности вследствие развития синдрома лизиса опухоли, который чаще всего наблюдается у гематологических пациентов с большой опухолевой массой (массивная лимфаденопатия, спленомегалия, лейкоцитоз > 100,0 × 10⁹ л, опухолевое поражение почек) и высокой чувствительностью опухоли к лекарственной терапии. Лабораторными критериями синдрома лизиса опухоли являются гиперурикемия, гиперкалиемиия, гиперфосфатемия и гипокальциемия, клиническими — острая почечная недостаточность, судорожный синдром, нарушение ритма сердца вплоть до внезапной смерти.

С целью профилактики синдрома лизиса опухоли необходимо:

- обеспечить хороший венозный доступ и постоянный кардиомониторинг;
- проводить гидратацию в объёме не менее 2 л/м²/сут., что позволит увеличить диурез и выведение мочевой кислоты и фосфатов; гидратация должна начинаться за 24–48 часов до начала химиотерапии и продолжаться ещё 48–72 часов после её завершения;
- назначить аллопуринол или бензбромарон в дозе 300 мг/м²/сут. за 2–3 дня до начала ХТ и в период ХТ;
- при развитии острой почечной недостаточности следует начать заместительную почечную терапию (гемодиализ) как можно скорее.

Таким образом, ряд химиопрепаратов вызывают токсическое поражение почек, проявляющееся развитием почечной недостаточности, гемолитико-уре-

мического синдрома, синдрома Фанкони, почечного диабета, электролитных нарушений и синдрома лизиса опухоли. Исходно вовлечённые в опухолевый процесс почки наиболее уязвимы для токсического воздействия лекарственных препаратов. При ХТ больных онкологическими заболеваниями, ассоциированными с поражением почек или с почечной недостаточностью, необходима коррекция дозы препарата в зависимости от уровня креатинина в крови (табл. 5). Если больной находится на гемодиализе, то коррекцию дозы химиопрепаратов проводят в зависимости от их фармакокинетики и от процента выведения препарата через мембрану диализатора (табл. 6). Эти рекомендации основаны на прямой токсичности препарата и снижении клиренса креатинина.

Таблица 5. Коррекция дозы препаратов в зависимости от скорости клубочковой фильтрации

Лекарственный препарат	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин.		
	30–60	10–30	< 10
Блеомицин	50% расчётной дозы	Отмена	Отмена
Карбоплатин	Расчёт дозы препарата по формуле Калверта		
Цисплатин	50	Отмена	Отмена
Циклофосфамид	Коррекция дозы не требуется	Коррекция дозы не требуется	50
Цитозин-арабиноза	50	Отмена	Отмена
Дакарбазин	75	50	Отмена
Этопозид	Коррекция дозы не требуется	Коррекция дозы не требуется	50
Флударабин	75	50	Отмена
Гидроксимочевины гидрокарбонат	75	75	50
Ифосфамид	75	50	Отмена
Мелфалан	75	75	50
Метотрексат	50	Отмена	Отмена
Митомицин	75	50	Отмена
Пентостатин	50	Отмена	Отмена
Топотекан	75	50	Отмена

Таблица 6. Рекомендации по коррекции дозы противоопухолевых препаратов у пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе

Лекарственный препарат	Рекомендации и комментарии
Цисплатин	Дозу снижать на 50%. Выводится при гемодиализе
Карбоплатин	Период между введением препарата и гемодиализом не должен превышать 16 часов. Дозу рассчитывают по формуле с учётом СКФ
Этопозид	Около 40% препарата выводится почками. Дозу назначаемого препарата снижают на 60%. Плохо выводится при гемодиализе

Лекарственный препарат	Рекомендации и комментарии
Фторурацил	Коррекция дозы не требуется. Метаболизируется в печени и других органах
Метотрексат	При выявлении высоких сывороточных концентраций метотрексата или назначении высокодозной ХТ (см. п. 3.3.) необходимо назначение кальция фолината: при концентрации метотрексата > 0,2 мкмоль/л через 72 часа и 0,05 мкмоль — через 96 часов после его введения назначается кальция фолинат внутрь, в/м или в/в в дозе 15 мг каждые 6 часов до тех пор, пока концентрация метотрексата не снизится до уровня < 0,05 мкмоль/л. При сохранении высоких сывороточных концентраций метотрексата (≥ 50 мкмоль/л — через 24 часа, ≥ 5 мкмоль/л — через 48 часов) или увеличении содержания креатинина в плазме на $\geq 100\%$ в течение 24 часов после введения метотрексата назначается кальция фолинат в дозе 150 мг в/в через каждые 3 часа до снижения концентрации метотрексата до уровня < 1 мкмоль/л, затем — в/в, в дозе 15 мг через каждые 3 часа до снижения концентрации метотрексата в плазме до уровня < 0,05 мкмоль/л. Степень элиминации препарата увеличивается при увеличении продолжительности каждой процедуры гемо (диа) фильтрации и увеличении кратности процедур, вне зависимости от уровня азотемии. При возможности интенсивной экстракорпоральной детоксикации доза метотрексата может не снижаться, в остальных случаях доза определяется индивидуально
Циклофосфамид	Гемодиализ следует проводить через 12 часов после введения препарата с целью предотвратить его выведение в ранней фазе распределения; редукции дозы не требуется
Ифосфамид	При развитии ОПП препарат отменяют. Может быть полезен внеочередной гемодиализ
Антибиотики (митомycin, дактиномицин)	Препараты распределяются в тканях и очень медленно выводятся с мочой; период полувыведения длительный. Не рекомендуется применять в высоких дозах
Антрациклины (доксорубин, эпирубин, даунорубин)	Не выводятся при гемодиализе. После введения препарат распределяется в тканях. Период полувыведения препарата длительный. Редукция дозы не требуется
Винкаалкалоиды (винкрестин, винбластин, виндезин)	Не диализируются из-за большого объема распределения в тканях. Редукция дозы не требуется
Бисфосфонаты	Памидронат вводят по 30 мг в течение 3 дней. С осторожностью применять у пациентов, находящихся на гемодиализе

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Коллектив авторов: Сомонова О.В., Антух Э.А., Долгушин Б.И., Елизарова А.Л., Сакаева Д.Д., Сельчук В.Ю., Трякин А.А., Черкасов В.А.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-47

Ключевые слова: онкология, тромбозэмболические осложнения, низкомолекулярные гепарины, гепарин натрия, фондапаринукс, прямые оральные антикоагулянты

Венозные тромбозэмболические осложнения (ВТЭО) — собирательное понятие, объединяющее тромбоз поверхностных вен, тромбоз глубоких вен, венозную гангрену и тромбозэмболию легочной артерии. ВТЭО развиваются у 10–20% онкологических больных при жизни и выявляются при аутопсии в 30–50% случаев.

1. ФАКТОРЫ РИСКА

Согласно классификации, у онкологических больных выделяют факторы риска развития тромботических осложнений, связанные с опухолью, с пациентом и с лечением.

Факторы риска, связанные с опухолью: локализация и гистологический тип опухоли (наиболее часто тромбозы развиваются у больных раком поджелудочной железы, желудка, легких, яичников, почек, головного мозга, миеломе, лимфоме); стадия (поздняя); длительность заболевания (менее 3 месяцев); биомаркеры (высокий уровень Д-димера, фибриногена, фибрин-мономера, Р-селектина, С-реактивного белка, тканевого фактора).

Факторы риска, связанные с пациентом (табл. 1):

Цитирование: Сомонова О.В., Антух Э.А., Долгушин Б.И., Елизарова А.Л., Сакаева Д.Д., Сельчук В.Ю. и соавт. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозэмболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).47

Таблица 1. Факторы риска венозных тромбозмболических осложнений

Факторы риска	
Клинические:	Гемостазиологические признаки гиперкоагуляции:
<ul style="list-style-type: none"> • возраст старше 40 лет • индекс массы тела ≥ 35 кг/м² • постельный режим (более 3-х суток), длительное положение лежа • ТГВ или ТЭЛА в анамнезе • сердечная, дыхательная недостаточность • инфаркт миокарда в анамнезе • инсульт • катетер в центральной вене • беременность и ближайший послеродовой период • контрацептивы или гормональная заместительная терапия • сдавление вен (опухолью, гематомой и др.) • инфекции • варикозная болезнь 	<ul style="list-style-type: none"> • фибриноген > 400 мг/мл • Д-димер > 0,5 мкг/мл
	Другие:
	<ul style="list-style-type: none"> • количество тромбоцитов > 350×10^9/л • количество лейкоцитов > 11×10^9/л • гемоглобин < 100 г/л • лечение эритропоэтином

Факторы риска, связанные с лечением: операция (лапаротомия или лапароскопия продолжительностью более 30 минут, открытые операции на органах брюшной полости и малого таза); химиотерапия; лучевая терапия; катетер-ассоциированные вмешательства (центральный, бедренный, периферический венозный катетер).

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Лабораторная диагностика

2.1.1. У пациентов перед хирургическим вмешательством рекомендуется проведение лабораторных тестов, минимальный объем которых включает: определение концентрации фибриногена, АЧТВ, протромбинового времени. Расширенная диагностическая панель может включать определение уровня Д-димера.

2.1.2. У пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Перед началом первого курса противоопухолевой лекарственной терапии рекомендуется проведение лабораторных тестов, минимальный объем которых включает: определение концентрации фибриногена, АЧТВ, протромбинового времени. Расширенная диагностическая панель может включать определение уровня Д-димера.

В процессе противоопухолевой лекарственной терапии рутинный лабораторный контроль не рекомендуется.

2.1.3. Пациентам с клиническими признаками, позволяющими заподозрить ВТЭО, при отсутствии возможности выполнить в ближайшие часы компрессионное ультразвуковое ангиосканирование рекомендуется определить уровень Д-димера. В случае низкого уровня Д-димера диагноз ВТЭО можно отвергнуть с высокой степенью вероятности. Повышение этого показателя свидетельствует о необходимости проведения ультразвукового исследования.

2.2. Инструментальная диагностика

Больным рекомендуется выполнять ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) бассейна нижней полой вены перед операцией для выявления бессимптомных венозных тромбозов, с максимальным приближением исследования ко времени вмешательства. Также рекомендуется выполнение УЗАС бассейна нижней полой вены в послеоперационном периоде перед активизацией больного, если профилактические мероприятия выполнялись не в полном объеме.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Консервативное лечение венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных

3.1.1. Острая стадия

Рекомендуется начинать лечение с назначения низкомолекулярных гепаринов, гепарина натрия или фондапаринукса.

Таблица 2. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых для лечения острого тромбоза

Препараты	Дозы антикоагулянтов, п/к ¹	Режимы введения
Низкомолекулярные гепарины: • далтепарин натрия • надропарин кальция • надропарин кальция форте (фраксипарин форте) • эноксапарин натрия	<ul style="list-style-type: none"> • 100 МЕ/кг 2 раза в сутки • 200 МЕ/кг 1 раз в сутки • 86 МЕ/кг 2 раза в сутки • 172 МЕ/кг 1 раз в сутки • 172 МЕ/кг 1 раз в сутки • 100 МЕ/кг 2 раза в сутки • 150 МЕ/кг 1 раз в сутки 	10-14 дней
Гепарин натрия	<ul style="list-style-type: none"> • болюс в/в 80 МЕ/кг и инфузия со скоростью 18 МЕ/кг в час до целевых значений АЧТВ в 1,5-2,5 раза выше нормы • внутривенно болюсно 5000 МЕ, затем 150 МЕ/кг 3 раза в сутки 	5-7 дней
Фондапаринукс натрия	<ul style="list-style-type: none"> • 5-10 мг 1 раз в сутки 	5-9 дней

¹ Низкомолекулярные гепарины и гепарин натрия вводятся в дозе, соответствующей массе тела; при назначении гепарина натрия АЧТВ должно увеличиться в 1,5-2,5 раза от своего исходного уровня, после чего следует продолжить лечение с использованием АВК (варфарин под контролем МНО на уровне 2-3) или низкомолекулярными гепаринами. Следует учитывать наличие противопоказаний. У больных с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <25-30 мл/мин.) при назначении НМГ или гепарина натрия необходим мониторинг анти-Ха активности. Низкомолекулярный гепарин далтепарин натрия безопасен при нарушении функции почек вследствие отсутствия биоаккумуляции и не требует коррекции профилактической дозы. При тромбоцитопении (<100×10⁹/л) дозу НМГ следует уменьшить, а при числе тромбоцитов менее 50×10⁹/л препарат отменить. Фондапаринукс натрия не взаимодействует с тромбоцитами и не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению в отличие от НМГ и гепарина натрия и более безопасен у пациентов с низким уровнем тромбоцитов.

Длительность первоначального лечения антикоагулянтами (преимущественно низкомолекулярными гепаринами) должна составлять не менее 90–180 дней. Низкомолекулярные гепарины безопасны и более эффективны для лечения тромботических осложнений по сравнению с антагонистами витамина К, так как существенно снижают риск рецидива ВТЭО. Решение о продлении терапии следует принимать индивидуально с учетом проводимого лекарственного лечения, наличия дополнительных факторов риска развития тромботических осложнений при низком риске кровотечения.

Эффективность антикоагулянтной терапии определяется уровнем маркера внутрисосудистого свертывания крови (Д-димера) и результатами дуплексного ангиосканирования (наличие или отсутствие тромбоза). При высоком уровне Д-димера (> 2 мкг/мл) антикоагулянтную терапию необходимо продолжить.

3.1.2. Антикоагулянтная терапия у больных с рецидивом венозного тромбоэмболического осложнения

При рецидиве тромбоэмболического осложнения на фоне длительной терапии АВК с МНО в пределах субтерапевтических значений (< 2) рекомендуется возобновить лечение гепарином натрия, или НМГ, или фондапаринуксом натрия, а затем — АВК с поддержанием уровня МНО = 2–3. При рецидиве тромбоэмболического осложнения у больного, длительно получающего АВК при значении МНО = 2–3, необходимо: 1) выбрать другой метод антикоагулянтной терапии (низкомолекулярные гепарины, или гепарин натрия, или фондапаринукс натрия) или 2) изменить дозу антагониста витамина К с целью увеличения МНО до 3,5. При рецидиве тромбоэмболического осложнения у больного, получающего терапевтические дозы НМГ, необходимо увеличить дозу НМГ на 20–25%, или перевести больного на фондапаринукс натрия, или имплантировать кавафильтр в дополнение к лечению НМГ.

3.1.3. Лечение катетер-ассоциированного тромбоза

Это осложнение рекомендуется лечить преимущественно низкомолекулярными гепаринами. Длительность первоначального лечения антикоагулянтами должна составлять не менее 90 дней.

Решение об удалении катетера принимается индивидуально. В большинстве случаев катетер приходится удалять.

3.1.4. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) для лечения и вторичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных

В настоящее время интенсивно изучается возможность применения ПОАК для лечения и вторичной профилактики ВТЭО в онкологии. По данным ряда исследований, их эффективность сопоставима с эффективностью НМГ, однако ассоциирована с несколько большим риском возникновения кровотечений. У пациентов, которые отказываются от приема или имеют веские причины

избегать применения НМГ, препаратом выбора для лечения ТГВ/ТЭЛА могут быть прямые оральные антикоагулянты (табл. 3). Среди зарегистрированных на территории РФ ПОАК только для апиксабана и ривароксабана проводились отдельно спланированные исследования у онкологических больных. Апиксабан и ривароксабан рекомендуются в качестве одного из вариантов терапии пациентов с онкоассоциированными тромбозами при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системонной терапией. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению продленную терапию возможно проводить апиксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки и ривароксабаном в дозах как 20 мг так и 10 мг 1 раз в сутки.

Таблица 3. Рекомендуемые прямые оральные антикоагулянты для лечения венозных тромбозов и эмболий у онкологических больных

	Острая фаза (5–7 дней)	Длительная терапия (3–6 мес.)	Продолженная профилактика (> 6 мес.)
Апиксабан	По 10 мг 2 раза в сутки, 7 дней	По 5 мг 2 раза в сутки	По 2,5 мг 2 раза в сутки
Дабигатран этексилат (после начальной терапии НМГ в течение 7 дней)	По 150 мг 2 раза в сутки; минимальная длительность приема — 5 дней	По 150 мг 2 раза в сутки	По 150 мг 2 раза в сутки
Ривароксабан	По 15 мг 2 раза в сутки, 21 день	По 20 мг 1 раз в сутки	По 20 мг 1 раз в сутки или 10 мг в сутки

ПОАК следует осторожно применять в комбинации с препаратами, подавляющими активность СYP3A4 и Р-гликопротеина (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзулатамид, циклоспорин, такролимус) или повышающими активность СYP3A4 и Р-гликопротеина (паклитаксел, вемурафениб, дазатиниб, циклоспорин, такролимус), поскольку при этом изменяется фармакокинетика ПОАК (см. рис. 1).

4. РЕАБИЛИТАЦИЯ

Необходима коррекция образа жизни (изменение условий труда, увеличение динамической активности, уменьшение вертикальной нагрузки, ограничение тяжелой физической нагрузки, дозированная лечебная ходьба, регулярная разгрузочная гимнастика, плавание), а также:

- коррекция массы тела;
- лечебная физкультура;
- ношение компрессионного трикотажа;
- назначение венотоников;
- местное лечение трофических поражений.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

5.1. Профилактика венозных тромбозмболических осложнений у хирургических больных

Все стационарные онкологические больные должны рассматриваться в качестве кандидатов для антикоагулянтной профилактики венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) при отсутствии кровотечений или других противопоказаний. Факт госпитализации повышает риск ВТЭО за счет снижения двигательной активности.

5.1.1. Медикаментозные способы профилактики

Больным, подвергшимся оперативному вмешательству продолжительностью более 30 мин рекомендуется антитромботическая профилактика. Следует использовать низкомолекулярные гепарины, нефракционированный гепарин или фондапаринукс натрия (табл. 4). Продолжительность профилактики различна:

- после лапаротомии, лапароскопии, торакотомии или торакоскопии продолжительность более 30 минут длительность профилактики тромботических осложнений должна быть не менее 7–10 дней;
- после обширных оперативных вмешательств, особенно на органах брюшной полости и малого таза, а также при наличии дополнительных факторов риска, рекомендуемая длительность профилактики ВТЭО составляет 28 дней.

Таблица 4. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в послеоперационном периоде

Препараты	Дозы антикоагулянтов, п/к ^{1,4,5}	Режимы введения ^{2,3}
Низкомолекулярные гепарины: • далтепарин натрия • надропарин кальция • эноксапарин натрия	5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 2850–5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 4000 МЕ, 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	За 12 часов до операции и далее с первых суток послеоперационного периода Через 6–24 часа после операции
Гепарин натрия	5 000 ЕД 3 раза в сутки	
Фондапаринукс натрия ⁶	2,5 мг 1 раз в сутки	

¹ Доза антикоагулянта подбирается индивидуально в зависимости от массы тела и дополнительных факторов риска; профилактика проводится под контролем коагулограммы; доза и эффективность антикоагулянтной профилактики определяется уровнем маркера внутрисосудистого свертывания крови (Д-димера); при высоком уровне Д-димера (> 2 мкг/мл) дозу антикоагулянта следует увеличить.

² При наличии дополнительных факторов риска (см. табл. 1) профилактика тромботических осложнений может начинаться за 5–7 дней до операции.

³ В раннем послеоперационном периоде необходимо учитывать риск развития кровотечения. При высоком риске кровотечения начинать антитромботическую профилактику можно с 2–3 суток после операции.

⁴ У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью доза НМГ может быть уменьшена в 2 раза.

⁵ У пациентов с низкой массой тела дозу НМГ следует уменьшить в 2 раза, а у лиц с массой тела больше 120 кг увеличить в 1,5 раза.

⁶ *Фондапринукс натрия не взаимодействует с тромбоцитами и не вызывает гепарин-индуцированное тромбоцитопение в отличие от НМГ и гепарина натрия и более безопасен у пациентов с низким уровнем тромбоцитов.*

5.1.2. Механические способы профилактики

Механические способы являются дополнением к медикаментозным методам. К механическим способам профилактики относятся:

- ношение эластичных чулок, обеспечивающих оптимальное распределение давления на нижние конечности;
- эластическое бинтование;
- перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей;
- венозный насос для стопы.

5.2. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в процессе противоопухолевой лекарственной терапии

Рутинное проведение антикоагулянтной профилактики ВТЭО у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию, не рекомендуется.

- Решение о проведении фармакопрофилактики ВТЭО принимается индивидуально на основе оценки соотношения пользы и риска развития кровотечения. Факторами высокого риска развития ВТЭО, при которых в отсутствие противопоказаний рекомендуется проведение профилактики ВТЭО, являются ≥ 3 по шкале А. А. Khorana (табл. 5); длительная иммобилизация, клинически значимая активная инфекция; компрессия опухолью крупных вен; герминогенная опухоль яичка с метастазами в забрюшинные лимфоузлы размерами свыше 5 см; местнораспространенный или метастатический рак поджелудочной железы; местнораспространенный или метастатический рак легких; злокачественные опухоли головного мозга, уровень Д-димера.
- Антитромботическая профилактика рекомендуется больным множественной миеломой, получающих талидомид или леналидомид в сочетании с химиотерапией и/или дексаметазоном.

Рекомендуется с целью профилактики ВТЭО использовать низкомолекулярные гепарины или ПОАК (апиксабан, ривароксабан). При высоком риске кровотечения¹ или клинически значимых лекарственных взаимодействиях ПОАК с текущей системной терапией² предпочтительным является применение низкомолекулярных гепаринов (табл. 6).

¹ *У больных с высоким риском кровотечения (пациенты с опухолями верхних отделов желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, больные с нефростомами, центральным венозным катетером, эрозивно-язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта, заболеваниями печени, тромбоцитопенией, СКФ 15–29 мл/мин) предпочтительнее НМГ.*

² *ПОАК следует осторожно применять в комбинации с препаратами, подавляющими активность СУРЗА4 и Р-гликопротеина (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзулатамид, циклоспорин, такролимус) или повышающими активность СУРЗА4 и Р-гликопротеина (паклитаксел, вемурафениб, дазатиниб, циклоsporин, такролимус), поскольку при этом изменяется фармакокинетика ПОАК.*

Таблица 5. Шкала Khorana для прогнозирования риска развития ВТЭО у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию

Фактор риска	Баллы
Локализация опухоли (первичный очаг):	
• очень высокий риск (поджелудочная железа, желудок)	2
• высокий риск (легкое, лимфа, гинекология, мочевого пузыря, яичко)	1
Количество тромбоцитов до химиотерапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$	1
Концентрация гемоглобина $< 100 \text{ г/л}$ или применение эритропоэтина	1
Количество лейкоцитов до химиотерапии $> 11 \times 10^9/\text{л}$	1
Индекс массы тела (ИМТ) $\geq 35 \text{ кг/м}^2$	1
Вероятность развития ТГВ и ТЭЛА	
• низкий риск	0
• умеренный риск	1–2
• высокий риск	3

Вероятность развития тромбоза у пациентов с низким риском по шкале Khorana, составляет 0,3–1,5%, с умеренным риском — 1,8–4,8%, а с высоким — 6,7–12,9%.

Таблица 6. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в процессе противоопухолевой лекарственной терапии с целью первичной профилактики ВТЭО

Препараты	Дозы антикоагулянтов, п/к ¹	Режимы введения
Низкомолекулярные гепарины:		За 2 часа до начала терапии, в течение всего курса противоопухолевой терапии (в среднем 1–14 дней) и 1–2 дня после окончания каждого курса лечения
• далтепарин натрия	5 000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
• надропарин кальция	2850–5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
• эноксапарин натрия	4000 МЕ, 5 000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
ПОАК:		Непрерывно на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии и в течение двух недель после ее завершения
• аписабан	по 2,5 мг 2 раза в сутки	
• ривароксабан	по 10 мг 1 раз в сутки	

¹ Доза антикоагулянта подбирается индивидуально в зависимости от массы тела, дополнительных факторов риска. Антикоагулянтную профилактику целесообразно продолжать в течение 30 дней и более при наличии дополнительных факторов риска надропарин. Необходимо учитывать риск развития кровотечения. При массе тела $< 50 \text{ кг}$ и высоком риске кровотечения следует применять над-ропарин кальция в дозе 2850 МЕ анти-Ха активности, далтепарин натрия — в дозе 2500 МЕ анти-Ха активности, эноксапарин натрия — в дозе 2000 МЕ или 3000 МЕ анти-Ха активности, аписабан – в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, ривароксабан — в дозе 10 мг в сутки.

² У амбулаторных больных, получающих химиотерапию по поводу множественной миеломы и имеющих не очень высокий риск ВТЭО, связанный с характером противоопухолевого лечения или наличием у больного дополнительных факторов риска ВТЭО, для профилактики рекомендуется использовать ацетилсалициловую кислоту в дозе 81–325 мг/сутки.

5.3. Профилактика венозных тромбозов в процессе лучевой терапии

Антитромботическая профилактика рекомендуется онкологическим больным, получающим лучевую терапию при наличии дополнительных факторов риска (необходим индивидуальный подход к оценке риска). Принципы антитромботической профилактики аналогичны таковым для больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Следует использовать низкомолекулярные гепарины или ПОАК в случае отказа пациента от НМГ (см. табл. 6).

5.4. Имплантация кавафильтра в нижнюю полую вену как мера профилактики ТЭЛА у онкологических больных

Современные кавафильтры являются атромбогенными и обладают высокими фильтрационными свойствами, случаев прохождения через них клинически опасных тромбозов не отмечено. Вместе с тем кавафильтры не являются препятствием для распространения тромбов, а лишь задерживают тромбозы.

Показаниями для имплантации кавафильтра онкологическим больным являются:

- рецидивирующая ТЭЛА, несмотря на применение терапевтических доз антикоагулянтов;
- невозможность адекватной антикоагулянтной терапии (существующее кровотечение или глубокая и продолжительная тромбоцитопения);
- эмболоопасный тромб проксимальной локализации (в бедренной, подвздошной и нижней полой вене);
- острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей и таза перед хирургическим лечением;
- наличие тромбоза глубоких вен нижних конечностей и таза у диссеминированных больных, получающих лечение по поводу онкологического заболевания (рис. 2).

Имплантация кавафильтра онкологическому больному не показана в следующих случаях:

- двусторонний подвздошно-бедренный венозный тромбоз у больных с окклюзией верхней полой вены или с воспалительными процессами в области шеи, когда нет доступа для выполнения вмешательства;
- распространение тромбоза до уровня впадения печеночных вен и выше¹.

¹ При использовании кавафильтров нового поколения, которые не являются источником тромбообразования (не тромбируются), сепсис не является противопоказанием.

5.5. Диспансерное наблюдение

После успешно проведенного противоопухолевого лечения, особенно у пациентов с тромбозами в анамнезе, необходимо определять уровень Д-димера и делать УЗАС вен с интервалом 3–6 месяцев.

Приложение. АЛГОРИТМЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА

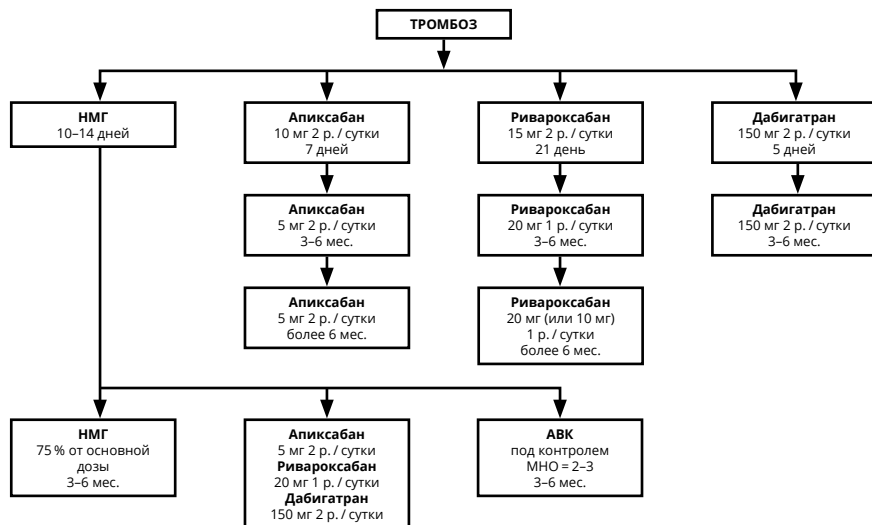


Рисунок 1. Лечение ВТЭО и профилактика рецидивов у онкологических больных.

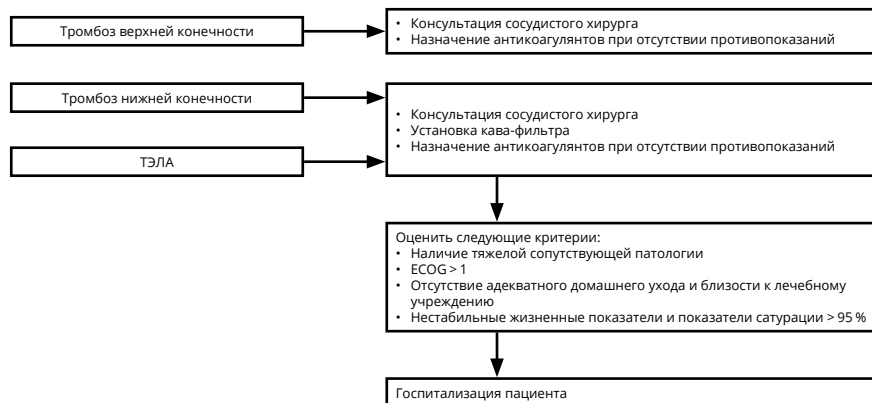


Рисунок 2. Тактика врача при развитии ВТЭО.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПОСЛЕДСТВИЙ ЭКСТРАВАЗАЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Автор: Буйденко Ю.В.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-48

Ключевые слова: экстравазация, венозный доступ, катетеры

Экстравазация — процесс случайного попадания лекарственных препаратов внутривенно и/или в подкожную клетчатку в месте сосудистого доступа (внутривенного или внутриартериального). Экстравазация сопровождается различными осложнениями, которые зависят от типа препарата, его количества, скорости и длительности введения с выходом во внесосудистое пространство. Экстравазация является сравнительно редким осложнением инфузионной терапии, которое носит эпизодический характер. Специфического лечения экстравазации нет, поэтому следует с максимальным вниманием относиться профилактике этого редкого, но, в отдельных случаях, тяжелого осложнения инфузионной терапии. В зависимости от характера осложнений экстравазации и степени тяжести могут потребоваться наблюдение, консервативное лечение, а также хирургические вмешательства вплоть до кожно-пластических операций. Важно помнить, что степень повреждения зависит от вида лекарственного средства, его pH, концентрации и объема. Наличие подкожного венозного порта не является гарантией предупреждения экстравазации. В связи с этим необходимо знать алгоритмы профилактики, своевременной диагностики и первой помощи при экстравазации. В статье использованы рекомендации ESMO-EONS (2020 г.) и данные отдельных исследований, дополненные и адаптированные к условиям российского здравоохранения.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО ТИПУ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

По типу повреждающего действия все противоопухолевые препараты делятся на:

- кожно-нарывные
- раздражающие
- не кожно-нарывные
- ДНК связывающие

Цитирование: Буйденко Ю.В. Рекомендации по лечению последствий экстравазации противоопухолевых препаратов. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10), 48

- ДНК не связывающие
- эксфолианты
- воспалительные

Классификация препаратов в зависимости от типа повреждающего действия представлена в табл. 1.

Таблица 1. Классификация противоопухолевых препаратов в зависимости от типа повреждающего действия

Кожно-нарывные	Раздражающие	Не кожно-нарывные
ДНК-связывающие	Кармустин	Триоксид мышьяка
Мехлорэтамин	Ифосфамид	Аспаргиназа
Бендамустин	Стрептозоцин	Блеомицин
Доксорубицин	Дакарбазин	Бортезомиб
Эпирубицин	Мелфалан	Кладрибин
Идарубицин	Липосомальный доксорубицин	Цитарабин
Даунорубицин	Липосомальный даунорубицин	Гемцитабин
Дактиномицин	Митоксантрон	Флударабин
Митомицин С, Этопозид	Интерфероны	
Митоксантрон	Тенипозид	Интерлейкин 2
ДНК не связывающие	Антиметаболиты	Метотрекат
Винкристин	Фторурацил	Моноклональные антитела
Винбластин	Производные платины	Пеметрексед
Виндезин	Карбоплатин	Ралтитрексед
Винорелбин	Цисплатин	Темсиrolimus
Доцетаксел	Оксалиплатин	Тиотепа
Паклитаксел	Иринотекан	Циклофосфамид
Трабектедин	Топотекан	
	Иксабепилон	

2. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МИНИМИЗАЦИИ РИСКА ЭКСТРАВАЗАЦИИ

2.1. Оптимальная локализация сосудистого доступа

При затруднённом или невозможном периферическом венозном доступе необходимо использовать центральный венозный доступ. Для периферического сосудистого доступа рекомендуются крупные вены на предплечье. Пункция вены должна выполняться осторожно, без воздействия на сустав. Внутренняя поверхность запястья и вены нижних конечностей не должны использоваться для введения химиопрепаратов. Пункции периферических вен выше локтевой ямки (*v. cephalica* и *v. basilica*), а также вен тыльной поверхности кисти также не

рекомендуются, особенно для введения препаратов кожно-нарывного действия. Следует избегать пункции вен в области лимфедемы. Пункция вен на стороне мастэктомии остаётся предметом дискуссии. Принцип выбора места для осуществления периферического сосудистого доступа изображён на рис. 1.

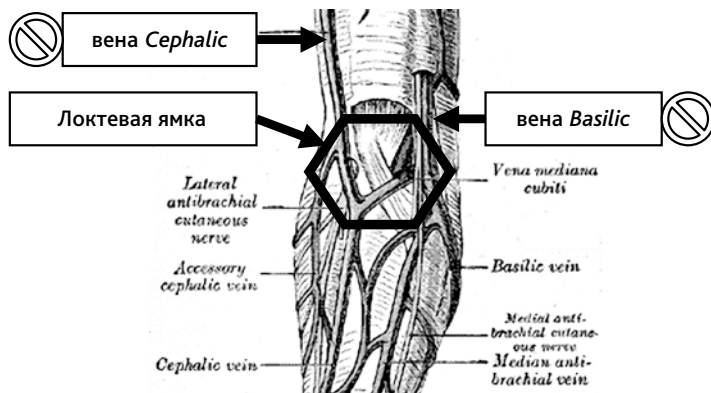


Рисунок 1. Части периферических вен cephalic и basilic.

2.2. Техническое обеспечение сосудистого доступа

Иглы типа «бабочка» не должны использоваться для инфузии препаратов, обладающих кожно-нарывным действием. Предпочтительнее использование периферических катетеров типа «браунюля». Для препаратов кожно-нарывного действия с длительным периодом инфузии (12–24 часа) рекомендуется использовать центральный сосудистый доступ. Для организации центрального венозного доступа имеют преимущества периферически вводимые центральные катетеры (PICC LINE) или имплантируемые венозные порты.

2.3. Дополнительные процедуры

После пункции вен необходимо проверить правильность установки путём «проверки ретроградного тока крови», затем ввести 10 мл 0,9% раствора NaCl для исключения экстравазации. В сомнительных случаях следует повторно ввести физиологический раствор струйно или капельно — 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Инфузию химиопрепарата можно выполнять при полном отсутствии признаков повреждения вены — таких как ликворная подушка, дискомфорт или болезненность при продолжении инфузии физраствора. Следует промывать вену 10–20 мл 0,9% раствором хлорида натрия между введениями разных химиотерапевтических препаратов. Перед болюсным введением химиопрепаратов обязательна проверка тока крови. В период инфузии необходимо периодически проверять места пункции вены на наличие симптомов экстравазации: отёка, припухлости, покраснения, боли. Болюсное

введение химиопрепаратов, обладающих кожно-нарывным действием, может производиться только с одновременным быстрым внутривенным введением 0,9% раствора хлорида натрия. При возникновении сомнений необходимо произвести введение (струйное, капельное) 50–200 мл физиологического раствора. Иногда, даже в случае правильного введения некоторых цитостатиков, могут возникать реакции, напоминающие экстравазацию: эритема, чувство жжения вены, крапивница, зуд. В табл. 2 представлены препараты, вызывающие местные кожные реакции и химические флебиты.

Таблица 2. Перечень препаратов, вызывающих местные кожные реакции и химические флебиты

Локальные кожные реакции	Химические флебиты
Аспарагиназа	Амзакрин
Цисплатин	Кармустин
Даунорубин	Цисплатин
Доксорубин	Дакарбазин
Эпирубин	Эпирубин
Флударабин	5-фторурацил
Мехлорэтамин	Гемцитабин
Мелфалан	Мехлорэтамин
	Винорелбин

3. НАБЛЮДЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЭКСТРАВАЗАЦИИ

Пациент должен быть информирован о возможности экстравазации и её симптомах. При первых признаках экстравазации необходимо уведомить лечащего врача, который, в свою очередь, должен уведомить хирурга, а при наличии центрального венозного доступа проконсультировать больного у анестезиолога-реаниматолога или интервенционного радиолога.

С помощью шприца необходимо удалить максимальное количество жидкости через катетер в зоне инфильтрации, при этом не следует давить на неё. Рекомендуется очертить зону инфильтрации и выполнить УЗИ мягких тканей в этой зоне и в дальнейшем повторять обследование для получения объективной информации о динамике процесса. Следует иммобилизовать верхнюю конечность с помощью косыночной повязки. Прерывистое охлаждение зоны инфильтрации с помощью льда, прикладываемого через пеленку, приводит к сужению сосудов, что, как правило, ограничивает распространение препарата. Холод может подавлять местные эффекты некоторых лекарственных препаратов (например, антрациклинов). Применение холода обычно рекомендуется для немедленного лечения при большинстве медикаментозных экстравазаций, за исключением алкалоидов Винки. В одном сообщении о противоопухолевом лекарственном экс-

травазационном лечении почти 90% экстравазаций, обработанных только местным холодом, не требовали никакого дальнейшего вмешательства. Локальное введение кортикостероидов не рекомендовано. Кортикостероидные препараты в стандартных терапевтических дозах могут быть назначены одномоментно или кратковременно системно для снижения воспалительной реакции только при отсутствии признаков гнойной инфекции. С целью снижения воспалительной реакции и обезболивания целесообразно назначение препаратов НПВС. Снижению болевого синдрома способствуют аппликации 10% раствора лидокаина в виде холодного компресса или орошения аэрозольным спреем.

При экстравазации мехлорэтамина рекомендовано подкожное обкалывание тиосульфатом из расчёта по 2 мл на каждый мг мехлорэтамина. Предварительно тиосульфат разводят путём смешивания 4 мл 10% натрия тиосульфата и 6 мл стерильной воды для инъекций. Местно применяют 30–50% раствор диметилсульфоксида 2 раза в день на протяжении 14 дней, без втирания, с укрыванием стерильным перевязочным материалом. Другой вариант нанесения диметилсульфоксида, местно по четыре капли на 10 см² поверхности кожи дважды на область предполагаемого повреждения кожи с высушиванием на воздухе, без перевязки каждые 8 ч в течение 1 недели. Диметилсульфоксид должен быть нанесён как можно быстрее при экстравазации антрациклинами, митомицином С, производными платины. Необходимо помнить, что диметилсульфоксид может вызывать локальное покраснение в месте нанесения, что говорит о правильности и своевременности применения.

Дексразоксан, комплексобразующий препарат, уменьшающий токсическое действие антрациклинов на сердечную ткань, рекомендуется использовать в случае экстравазации этих препаратов. Дексразоксан следует вводить в дозе 1000 мг/м² в / в как можно быстрее, не позднее 6 часов, от момента экстравазации, во 2-й день — 1000 мг/м², в 3-й день — 500 мг/м². Доза должна быть снижена на 50% при клиренсе креатинина < 40 мл/мин. У пациентов с поверхностью тела > 2,0 м² доза дексразоксана не должна превышать 2000 мг при введении в 1-й и 2-й дни и 1000 мг — в 3-й день. Перед добавлением в раствор дексразоксан разводится в 25 мл стерильной воды для инъекций. В течение ближайших 15 минут до и после введения дексразоксана на место экстравазации не рекомендуется наносить ни диметилсульфоксид, ни сухой холодный компресс. Побочными эффектами дексразоксана являются гематологическая токсичность, гипертрансаминаземия, тошнота, боль в месте введения.

Гиалуронидаза — фермент, вызывающий деградацию гиалуроновой кислоты и улучшающий абсорбцию препаратов, попавших под кожу. Он применяется при экстравазации винкаалкалоидов: 1–6 мл раствора гиалуронидазы (доза 150 Ед/мл раствора) вводят в/в через тот же катетер. Необходимое количество гиалуронидазы определяется из расчёта 1 мл раствора гиалуронидазы на 1 мл препарата, попавшего под кожу.

При некрозах, не разрешившихся в течение 10 дней и более, проводится хирургическое лечение. Обычно треть всех экстравазаций осложняется изъязвлением.

В этих случаях применяется широкое иссечение некротизированных тканей и перевязки с препаратами, которые обеспечивают очищение и заживление раны с последующей пластикой раневого дефекта. Существуют также эффективные хирургические методики подкожного промывания места экстравазации, которые требуют определённой подготовки хирурга, и сегодня не рекомендованы для повседневной практики. Алгоритм лечебных мероприятий при экстравазации противоопухолевых препаратов через периферический и центральный сосудистые доступы представлены на рис. 2 и 3, соответственно.

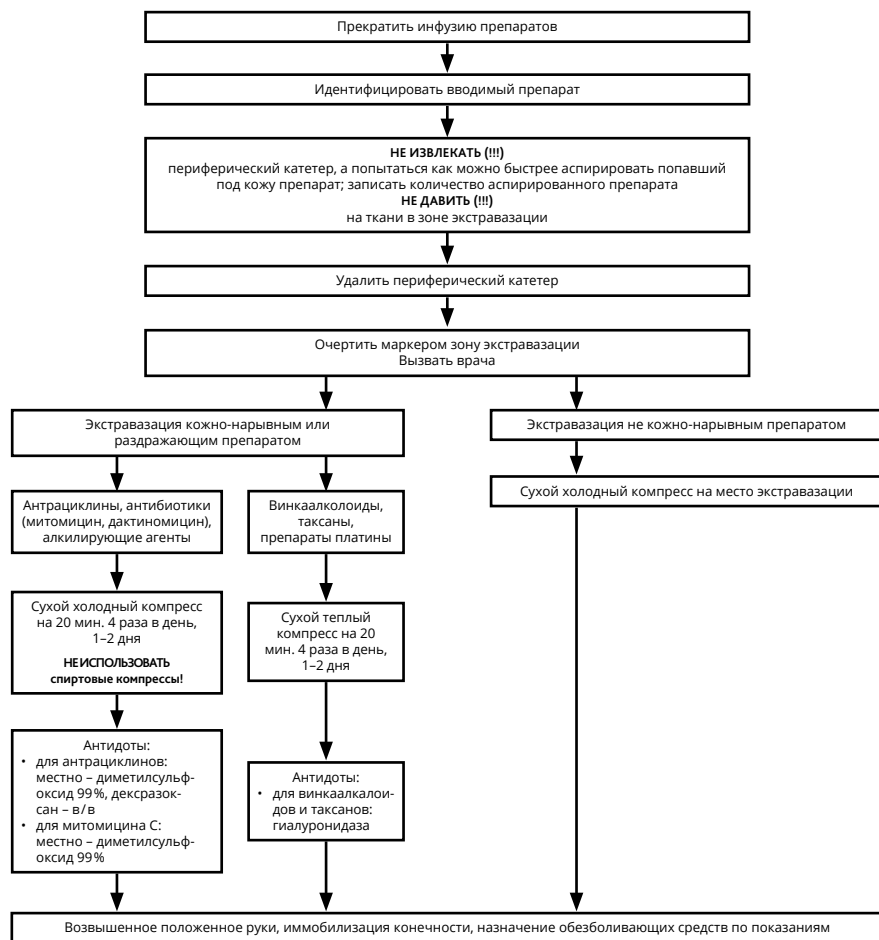


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм действий при экстравазации противоопухолевых препаратов через периферический сосудистый доступ.

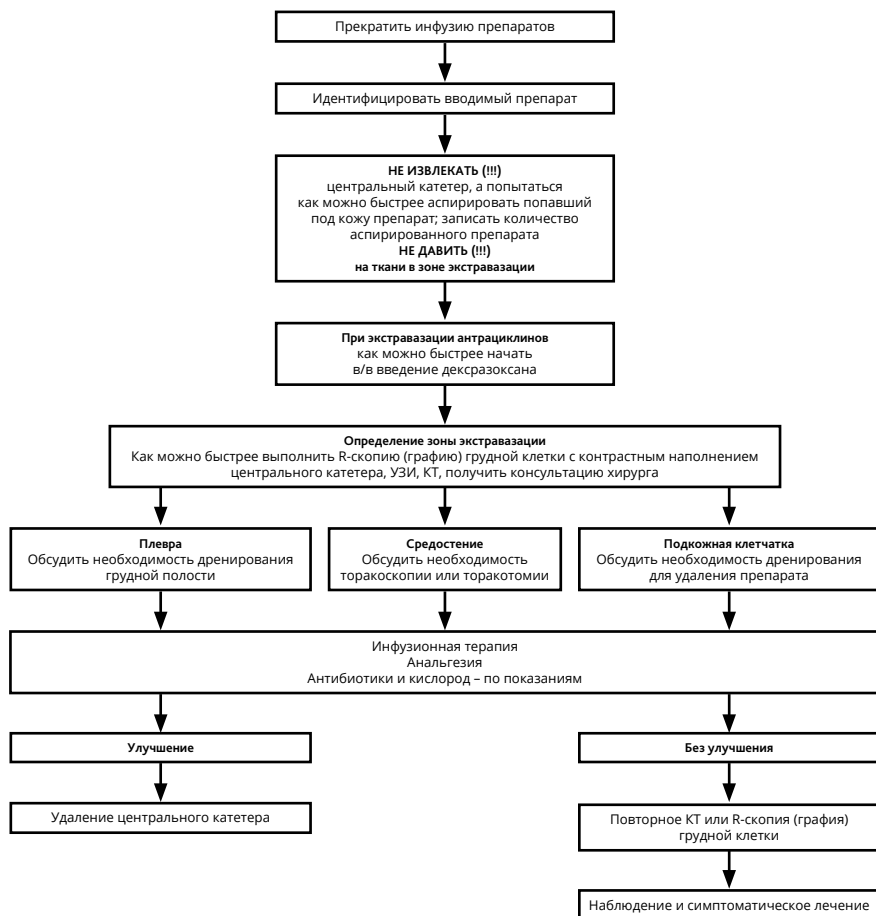


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм действий при экстравазации противоопухолевых препаратов через центральный сосудистый доступ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Коллектив авторов: Когония Л. М., Новиков Г. А., Орлова Р. В., Сидоров А. В.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-49

Ключевые слова: хронический болевой синдром, анальгетики, опиоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, адьювантные средства

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) дает боли следующее определение: «Боль представляет собой неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с имеющимся или возможным повреждением тканей. Боль всегда субъективна. Каждый человек воспринимает ее через переживания, связанные с получением какого-либо повреждения в ранние годы его жизни. Боль — это телесное ощущение, но она также представляет собой всегда неприятное и поэтому эмоциональное переживание».

Хроническая боль определяется IASP как боль, сохраняющаяся или рецидивирующая на протяжении более трех месяцев. Хронический болевой синдром часто приводит к ограничению повседневной или трудовой деятельности и тесно связан с такими коморбидными расстройствами как тревога, депрессия и суицидальные тенденции.

Традиционно используемый 3-месячный интервал времени от момента возникновения болевых ощущений в достаточной степени условен и больше подходит для боли неонкологического генеза. Главным отличием хронической боли от острой является не временной фактор, а качественно иные нейрофизиологические, психофизиологические и клинические соотношения. Важной характеристикой хронической боли является ее продолжительность сверх периода нормального заживления тканей. В связи с этим постоянная, или персистирующая, боль, связанная со злокачественным новообразованием, может расцениваться как изначально хроническая.

Выяснение патогенеза, определение типа боли, ее динамики, построение четкого плана лечебных мероприятий и их активный контроль — обязательные компоненты эффективной терапии ХБС.

Цитирование: Когония Л. М., Новиков Г. А., Орлова Р. В., Сидоров А. В. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).49

2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Выделяют следующие основные причины болевых синдромов у онкологических больных:

- Боль, вызванная самой опухолью (поражение костей, мягких тканей, кожи, внутренних органов, окклюзия сосудов и др.)
- Боль при осложнениях опухолевого процесса (патологический перелом, некроз, изъязвление, воспаление, инфицирование тканей и органов, тромбозы)
- Боль при паранеопластических синдромах (артро-, нейро, миопатии)
- Боль как следствие астенизации (пролежни, трофические язвы, запор)
- Боль, обусловленная противоопухолевым лечением:
 - при осложнениях хирургического лечения рака (фантомная боль, боли при спайках, рубцах, отеках);
 - при осложнениях химиотерапии (мукозиты, полинейропатия, генерализованная миалгия, астенический некроз, артралгии);
 - при реакциях и осложнениях лучевой терапии (поражение кожи и слизистых оболочек, костей, фиброз, неврит, плексит, миелопатия и др.).

3. ДИАГНОСТИКА

3.1. Жалобы и анамнез

Рекомендуется тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения:

- первые жалобы, связанные с возникновением боли;
- длительность болевого синдрома;
- максимальная интенсивность боли за последние 24 часа;
- общие проявления болезни: слабость, потливость, похудание, гипертермии.

3.2. Физикальное обследование

Рекомендуется выполнять тщательный физикальный осмотр для уточнения локализации боли, включающий осмотр всех кожных покровов и видимых слизистых, пальпацию всех доступных групп лимфатических узлов, щитовидной железы, молочных желез, органов брюшной полости, пальцевое ректальное исследование, осмотр гинекологом (женщины), исследование наружных половых органов, пальпация яичек (мужчины).

3.3. Оценка интенсивности боли

3.3.1. Шкала вербальных оценок (ШВО)

По шкале вербальных оценок (измеряется в баллах при совместном решении врача и пациента):

- 0 – боли нет;
- 1 – слабая боль;
- 2 – умеренная боль;
- 3 – сильная боль;
- 4 – нестерпимая боль.

3.3.2. Визуально-аналоговая шкала

По визуально-аналоговой шкале от 0 до 100%. Пациенту предлагают отметить на неградуированной линии длиной 10 см точку, которая соответствует интенсивности боли. Левая граница линии соответствует определению «боли нет», правая — «нестерпимая боль». С помощью линейки измеряется расстояние от «боли нет» до точки, отмеченной пациентом.

Как правило, для проведения методики используется обратная (неградуированная) сторона 10-сантиметровой бумажной, картонной или пластмассовой линейки (см. рис. 1).

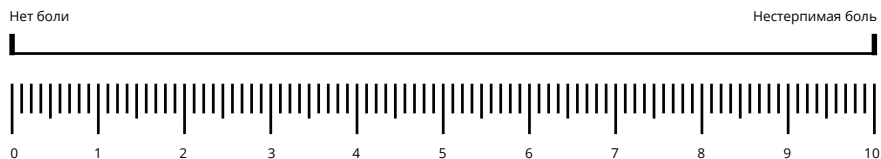


Рисунок 1. Визуально-аналоговая шкала для оценки интенсивности боли.

Степень интенсивности боли по ВАШ:

- Нет боли — 0,
- Слабая — до 40% (до 4 см),
- Умеренная — 40–70% (4–7 см),
- Сильная — более 70% (более 7 см),
- Нестерпимая — 100% (10 см).

К преимуществам данной шкалы относятся ее простота и удобство. Недостатком является одномерность ВАШ — оценка лишь интенсивности боли. Эмоциональная составляющая болевого синдрома вносит существенные погрешности в результаты, полученные с помощью ВАШ. Другими недостатками теста является невозможность его выполнения в устной форме или по телефону, необходимость наличия расходных материалов и затруднительность применения у лиц с когнитивными нарушениями. В последнем случае оценка интенсивности боли проводится аналогично педиатрической практике — на основе поведенческих реакций, выражения

лица, положения и движений тела, мышечного напряжения, вербализации и вокализации, а также возможности отвлечь или утешить пациента.

3.3.3. Нумерологическая оценочная шкала (НОШ)

Нумерологическая оценочная шкала, иначе — числовая рейтинговая шкала, является цифровой версией ВАШ. Она представляет собой горизонтальную линию, длиной 10 см, с расположенными на ней цифрами от 0 до 10, где 0 — «отсутствие боли», 10 — «нестерпимая боль». Пациента просят выбрать число от 0 до 10, соответствующее выраженности его болевых ощущений. НОШ может применяться как в устной форме (в т. ч. по телефону), так и в графическом виде, что является преимуществом в сравнении с ВАШ. Однако НОШ также принимает во внимание только один компонент болевого синдрома — его интенсивность и не учитывает всю сложность и особенности природы боли у конкретного пациента (см. рис. 2).



Рисунок 2. Нумерологическая оценочная шкала.

3.3.4. Оценка физической активности (ФА) больных по пятибалльной шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

- 0 – нормальная физическая активность (ФА);
- 1 – ФА незначительно снижена
- 2 – ФА умеренно снижена (постельный режим — менее 50 % дневного времени);
- 3 – ФА значительно снижена (постельный режим — более 50 % дневного времени);
- 4 – полный постельный режим.

3.3.5. Оценка качества ночного сна

- хороший (6–8 ч);
- удовлетворительный (4–6 ч);
- плохой (менее 4 ч).

3.3.6. Оценка эффективности обезболивающей терапии

- оценка времени начала анальгезии после разовой дозы препарата;
- продолжительность действия разовой дозы препарата;
- расчет разовых и суточных доз основного анальгетика в динамике на этапах терапии;
- расчет суточных доз дополнительных анальгетиков;
- оценка длительности терапии анальгетиком (сут.).

3.3.7. Оценка переносимости противоболевой терапии

- учет ПЭ (побочных эффектов) предшествующей терапии;
- выявление основных ПЭ, связанных с приемом анальгетика: седации, головокружения, тошноты, рвоты, повышенного потоотделения, сухости во рту, головной боли, снижения аппетита, нарушений функций пищеварительного тракта (запоров, диареи), задержки мочи, общей слабости, психических расстройств;
- степень выраженности ПЭ по четырехбалльной шкале:
 - 0 – ПЭ отсутствуют (отличная переносимость);
 - 1 – легкая (хорошая переносимость);
 - 2 – умеренная (удовлетворительная переносимость);
 - 3 – сильная степень выраженности (плохая переносимость).

3.3.8. Оценка невропатического компонента боли

Для диагностики невропатического компонента боли применяют **опросник DN4** (Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire, рис. 2а).

СОБЕСЕДОВАНИЕ С ПАЦИЕНТОМ		
Вопрос 1 Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?	Да	Нет
1. Ощущение жжения	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Болезненное ощущение холода	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ощущение как от ударов током	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Вопрос 2 Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?	Да	Нет
4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Покалыванием	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Онемением	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Зудом	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ОСМОТР ПАЦИЕНТА		
Вопрос 3 Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома?	Да	Нет
8. Пониженная чувствительность к прикосновению	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Пониженная чувствительность к покалыванию	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Вопрос 4 Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации?	Да	Нет
10. Проведя в этой области кисточкой	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Сумма баллов (количество ответов «Да»): если сумма составляет 4 и более баллов, это указывает на то, что боль у пациента является нейропатической или имеется нейропатический компонент боли (при смешанных ноцицептивно-нейропатических болевых синдромах).

3.3.9. Дополнительная диагностика

- Рекомендуется выполнить компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости с внутривенным контрастированием.
- КТ или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга.
- Рекомендуется выполнить позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с КТ (ПЭТ-КТ) при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.
- Сцинтиграфия костей с рентгенографией костей в зонах накопления радиофармпрепарата при сканировании.

4. ЛЕЧЕНИЕ

4.1. Принципы терапии хронического болевого синдрома

Эффективная терапия хронической боли — сложная задача, которая требует многостороннего подхода с использованием различных методов и лекарственных средств. Основным, наиболее удобным, в большинстве случаев эффективным и безопасным методом лечения ХБС является фармакотерапия. Фундаментальными ее принципами у онкологических больных, согласно рекомендаций ВОЗ (1986, 1996, 2018), являются нижеперечисленные.

4.1.1. Ступенчатый подбор анальгетиков

Последовательное использование анальгетиков разных групп — от ненаркотических анальгетиков и НПВП до «слабых» и «сильных» опиоидов в соответствии с трехступенчатой «лестницей обезболивания» ВОЗ (рис. 3). Переход на более сильный анальгетик определяется недостаточностью эффекта принимаемого препарата в максимально переносимой дозе и/или развитием нежелательных явлений. Валидационные исследования ступенчатой методики обезболивания ВОЗ демонстрируют ее эффективность у 77–90% онкологических больных.

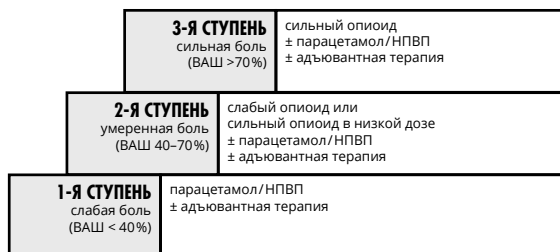


Рисунок 3. «Лестница обезболивания» хронической онкологической боли у взрослых согласно ВОЗ (1986, 1996, 2018) с учетом рекомендаций EAPC (2012) и ESMO (2018).

4.1.2. Индивидуальный подбор доз анальгетиков «по нарастающей»

Эффективность анальгетиков у одного и того же пациента варьируется. В связи с этим выбор препарата и подбор дозы путем «титрования» должен осуществляться строго индивидуально, с учетом интенсивности боли и переносимости лекарственного средства.

4.1.3. Прием «по часам», а не «по требованию больного»

Анальгетик должен вводиться регулярно с целью предотвращения, а не устранения боли после её возникновения. Соответственно, необходимо учитывать период полувыведения и продолжительность действия анальгетика для регулярного приема. Применение анальгетика «по требованию» требует значительно больших доз лекарственных средств и имеет отрицательное психологическое действие. Данный принцип не противоречит применению дополнительных анальгетиков в качестве терапии спасения при прорывной боли. Таким образом, регулярно принимаемые анальгетики (длительного или короткого действия) при необходимости должны быть дополнены средствами быстрого действия для купирования прорывной боли.

4.1.4. Активное применение адъювантов

Необходимо учитывать патофизиологическую основу боли (ноцицептивная, нейропатическая) и ее локализацию (висцеральная и костно-суставная и т. п.) и дополнять обезболивающую терапию ко-анальгетиками (антидепрессантами, антиконвульсантами, спазмолитиками, глюкокортикостероидами и т. д.). Данные препараты могут применяться на любой ступени обезболивания.

4.1.5. Приоритетное использование неинвазивных форм лекарственных препаратов

Предпочтение должно отдаваться пероральному способу введения анальгетика как наиболее эффективному, простому, удобному и наименее болезненному

для большинства пациентов. Альтернативой пероральным лекарственным формам являются суппозитории с НПВП и трансдермальные терапевтические системы опиоидов. К инъекционному способу введения анальгетиков для постоянной терапии ХБС следует прибегать в исключительных случаях при невозможности использования неинвазивных лекарственных форм. При этом более предпочтительным является подкожный путь введения; внутривенные инъекции используются только в случае необходимости достижения быстрого эффекта; внутримышечный путь введения в силу болезненности не должен применяться для постоянного обезболивания.

В некоторых случаях (при наличии интенсивного болевого синдрома и недостаточном контроле боли посредством традиционной опиоидной терапии) может рассматриваться эпидуральное или интратекальное введение опиоидов.

4.2. Интервенционное лечение хронической онкологической боли можно разделить на две категории

4.2.1. Нейромодулирующие техники

К ним можно отнести интратекальное или эпидуральное введение опиоидов или других активных препаратов, а также воздействие специальным образом модулируемого электрического тока на отдельные нервы или нервные стволы. Импульсная радиочастотная абляция позволяет специалисту воздействовать на смешанные нервы, прерывая импульсацию по нему, не затрагивая двигательные порции нервных волокон. Это делает возможным отключение болевой импульсации от определенной зоны на любом уровне — от отдельного нерва до сплетения или чувствительных дорзальных ганглиев спинного мозга на срок до нескольких месяцев;

4.2.2. Нейродеструктивные техники

К ним относят полную или частичную деструкцию болевых путей химическим или термическим способом. Наиболее часто в лечении ХБС применяют деструкцию нервов (например, чревного сплетения при опухоли поджелудочной железы и органов брюшной полости, невролиз подчревного сплетения и непарного ганглия — при опухолях малого таза, радиочастотную абляцию ганглия тройничного нерва — при опухолях лица и т. д.).

К недостаткам интервенционного лечения боли следует отнести необходимость участия в лечении специально подготовленных квалифицированных специалистов, дорогостоящего оборудования и длительного мониторинга пациентов в связи с определенными рисками вследствие лечения. Поэтому интервенционные методы лечения хронической онкологической боли должны рассматриваться при недостаточной эффективности рекомендованной «лестницы» ВОЗ.

В любом случае решение об использовании интервенционных методов лечения и выборе конкретного метода всегда должно приниматься индивидуально с учетом потенциальной пользы и всех возможных рисков для пациента.

В настоящее время специалисты, занимающиеся лечением болевого синдрома, располагают различными методами, среди которых — фармакотерапия анальгетиками периферического и центрального действия, адъювантные лекарственные средства, использование контролируемой пациентом анальгезии, регионарные методы обезболивания (проводниковые блокады нервных стволов и сплетений, эпидуральная, субарахноидальная, сакральная анестезия, хроническая эпидуральная электростимуляция), консервативные методы денервации (алкоголизация, химическая денервация периферических и центральных нервных структур, радиочастотный нейролизис), хирургические методы (хордотомия, ризотомия, микрохирургические методы), лучевая терапия, чрескожная электростимуляция, иглотерапия.

4.3. Фармакотерапия хронического болевого синдрома

Согласно рекомендациям ВОЗ (2018), у взрослых (в т. ч. пожилых лиц) и подростков в качестве стартовой терапии болевого синдрома онкологического генеза следует использовать НПВП, парацетамол и опиоиды, как в виде монотерапии, как и в комбинации, в зависимости от клинической оценки и интенсивности боли, с целью достижения быстрого, эффективного и безопасного контроля боли. При этом сила стартового анальгетика должна соответствовать интенсивности боли у пациента. Таким образом, слабые (неопиоидные) анальгетики (парацетамол, НПВП) не должны назначаться в виде единственной терапии пациенту, страдающему от боли умеренной или сильной интенсивности. При сильных болях терапию можно начинать с назначения парацетамола /НПВП в комбинации с опиоидом (например, пероральным морфином).

Для поддерживающей терапии онкологической боли у взрослых (в т. ч. пожилых лиц) и подростков может использоваться любой опиоид (в виде монотерапии или в комбинации с парацетамолом и/или НПВП), позволяющий достичь устойчивого, эффективного и безопасного обезболивания. Выбор опиоида зависит от состояния пациента и интенсивности боли. Ответ на препараты опиоидов варьируется у разных пациентов. Каждому пациенту требуется тщательный подбор дозы. Правильно подобранная доза опиоида — доза, позволяющая контролировать боль на приемлемом (переносимом) уровне (менее 4 баллов по шкале 0–10).

Зарегистрированные в РФ опиоидные анальгетики, показанные для терапии боли онкологического генеза, представлены в таб. 1 и 2. Как обсуждалось выше, в терапии ХБС предпочтение следует отдавать неинвазивным лекарственным формам.

Таблица 1. Перечень зарегистрированных в РФ опиоидных анальгетиков в неинвазивных лекарственных формах

№ п/п	Международное непатентованное наименование	Лекарственная форма
1.	Бупренорфин + налоксон	Таблетки сублингвальные 0,2 мг/0,2 мг ¹
2.	Морфин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг Раствор для приема внутрь 2 мг, 6 мг или 20 мг/1 мл в ампулах по 5 мл Капсулы пролонгированного действия 10, 30, 60, 100 мг Таблетки с пролонгированным высвобождением (пролонгированного действия), покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 30 мг, 60 мг, 100 мг
3.	Оксикодон + налоксон	Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 5 мг/2,5 мг; 10 мг/5 мг; 20 мг/10 мг; 40 мг/20 мг
4.	Пропионилфенил-этоксизилперидин	Таблетки защитные, 20 мг
5.	Талентадол	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой ² 50 мг, 75 мг, 100 мг Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг
6.	Трамадол	Капсулы 50 мг Таблетки 50, 100 Таблетки с пролонгированным высвобождением (пролонгированного действия), покрытые пленочной оболочкой 100, 150, 200 мг Суппозитории ректальные 100 мг ²
7.	Парацетамол + трамадол	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 325 мг + 37,5 мг
8.	Тримеперидин	Таблетки 25 мг ³
9.	Фентанил	Трансдермальная терапевтическая система (пластырь) 12,5 мкг/ч, 25 мкг/ч, 50 мкг/ч, 75 мкг/ч, 100 мкг/ч Спрей назальный дозированный ² 50 мкг/доза, 100 мкг/доза, 200 мкг/доза

¹ Согласно действующей инструкции препарат применяется только для терапии острой боли сильной и средней интенсивности (послеоперационная, травматическая, ожоговая, при проведении диагностических процедур)

² В настоящее время лекарственная форма не доступна для применения

³ Не рекомендуется для курсового применения в виду риска кумуляции нейротоксического метаболита нормеперидина

Таблица 2. Перечень зарегистрированных в РФ опиоидных анальгетиков в инъекционных лекарственных формах

№ п/п	Международное непатентованное наименование	Лекарственная форма	Примечания
1.	Морфин	Раствор для инъекций и раствор для подкожного введения 10 мг/мл в амп. по 1 мл	Рекомендован*
2.	Кодеин + морфин + носкапин + папаверин + тебаин	Раствор для подкожного введения в амп. по 1 мл	Рекомендован*

№ п/п	Международное непатентованное наименование	Лекарственная форма	Примечания
3.	Трамадол	Раствор для инъекций 50 мг/мл в амп. по 1 и 2 мл	Только в качестве терапии 2 степени*
4.	Фентанил	Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мкг/мл в амп. по 1 и 2 мл	Применяется только в стационарах
5.	Бупренорфин	Раствор для инъекций 0,3 мг/мл в амп. и шприц-тюбиках по 1 мл	Как частичный агонист опиоидных рецепторов может вызвать синдром отмены у пациента, получающего высокие дозы чистого агониста
6.	Тримеперидин	Раствор для инъекций 10 мг/мл в амп. по 1 мл	Не рекомендовано курсовое применение (кумуляция нейротоксического метаболита)
7.	Налбуфин	Раствор для инъекций и раствор для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг/мл, 20 мг/мл в амп. по 1 мл	Не рекомендованы как смешанные агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов. Не следует комбинировать с чистыми агонистами в виду риска провокации синдрома отмены и прорыва боли. Могут быть эффективны при опиоид-индуцированном зуде.
8.	Буторфанол	Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 2 мг/мл в амп. по 1 мл	

* При невозможности/нецелесообразности применения опиоидов в неинвазивных лекарственных формах

4.3.1. Лечение боли слабой интенсивности

Для лечения боли слабой интенсивности используются неопиоидные анальгетики. Данная группа препаратов представлена «чистыми» анальгетиками (парацетамол, метамизол) и НПВП (ацетилсалициловая кислота, диклофенак, кеторолак, кетопрофен, лорноксикам, нимесулид, мелоксикам, целекоксиб и т. д.), ингибирующими циклооксигеназу и образование простагландинов в ЦНС и периферических тканях. Ненаркотические анальгетики парацетамол и метамизол, а также кеторолак оказывают практически исключительно центральное анальгетическое действие и не обладают клинически значимым противовоспалительным эффектом. В свою очередь, НПВП за счет периферического компонента действия уменьшают перифокальное воспаление, отек и сдавление тканей. НПВП являются ко-анальгетиками и препаратами выбора в терапии костно-мышечной боли, в т. ч. связанной с метастазами.

Прием НПВП возможен в течение длительного времени при условии оценки риска развития нежелательных явлений, их профилактики и мониторинга. Недопустимо превышение максимальной суточной дозы препаратов, указанной в инструкции по применению, в частности: парацетамола — 4,0 г; ибупрофена — 1200 мг; лорноксикама — 16 мг; мелоксикама — 15 мг; диклофенака — 150 мг; целекоксиба — 400 мг.

Продолжительность непрерывного применения метамизола и кеторолака рекомендуется ограничивать 5 днями или использовать интермиттирующие курсы. Максимальная суточная доза метамизола при пероральном приеме — 4,0 г; инъекционно – 2,0 г (в 2–3 приема). Максимальная суточная доза кеторолака при приеме внутрь — 40 мг; при инъекционном введении — 90 мг в несколько приемов. Традиционную максимальную суточную дозу парацетамола (4,0 г) у пожилых и ослабленных пациентов рекомендуется снижать до 3,0 г в целях снижения риска гепатотоксического действия препарата.

При необходимости анальгетики первой ступени дополняются средствами адьювантной и симптоматической терапии (рис. 4).



Рисунок 4. Алгоритм терапии ХБС слабой интенсивности.

4.3.2. Лечение боли умеренной интенсивности

При болях умеренной интенсивности или непереносимости ненаркотических анальгетиков/ НПВП применяются слабые опиоиды или малые дозы сильных опиоидов.

Из препаратов слабых опиоидов в РФ доступен только трамадол, в т. ч. в форме фиксированной комбинации с парацетамолом. Трамадол является пролекарством. Вариабельность ответа на стартовую дозу трамадола может быть обусловлена различиями в скорости метаболизма, состоянием печени и одновременным приемом лекарственных препаратов, модифицирующих активность цитохромов. Изомеры активных метаболитов трамадола обладают различным механизмом действия — опиоидным и неопиоидным, связанным с ингибированием обратного захвата норадреналина и серотонина. Последнее обуславливает наличие дополнительных лекарственных взаимодействий трамадола с серотонинергическими средствами (антидепрессантами, антиэметиками), а также нежелательных явлений (стимуляции ЦНС, серотонинового синдрома).

Максимальная суточная доза трамадола составляет 400 мг («потолок анальгезии»). Превышение этой дозы приводит к незначительному увеличению обезболивающего эффекта, но повышает риск развития нежелательных яв-

лений. У пожилых и ослабленных пациентов не рекомендуется превышать суточную дозу трамадола 300 мг.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации паллиативной помощи (ЕАПП/ЕАРС, 2012), в качестве альтернативы «слабым» опиоидам для терапии умеренной боли можно использовать «сильные» опиоиды в низких дозах. Применительно к зарегистрированным в РФ препаратам на второй ступени терапии могут использоваться: морфин перорально в дозе до 30 мг/сут, оксикодон (в составе таблеток пролонгированного действия оксикодон/налуксон) до 20 мг/сут, фентанил в форме ТТС в дозировке 12,5 мкг/ч (на 72 ч), тапентадол перорально — до 200 мг/сут. Пропионилфенилэтоксиперидин в форме защечных таблеток, эффект которого развивается в течение 5–10 мин и продолжается 3–4 ч, может применяться для терапии умеренной боли в качестве альтернативного препарата в суточной дозе до 120 мг. Однако его наиболее целесообразно использовать для терапии прорывов боли.

Применение тримеперидина для длительной терапии хронической боли недопустимо, поскольку его метаболит нормеперидин нейротоксичен и обладает способностью к кумуляции (при недостаточной элиминации он способен вызывать тяжелые психозы и судороги).

Для усиления эффекта основных анальгетиков второй ступени по показаниям (для терапии нейропатической боли, спастических состояний и пр.) назначаются адъювантные и симптоматические средства (рис. 5).

Доказательные данные: для терапии онкологической боли умеренной интенсивности показано назначение слабых опиоидов или сильных опиоидов в малых дозах, в т. ч. в комбинации с ненаркотическими анальгетиками/НПВП.



Рисунок 5. Алгоритм терапии ХБС умеренной интенсивности.

4.3.3. Лечение боли сильной интенсивности

Боль сильной интенсивности требует применения сильных опиоидных анальгетиков.

Морфин — наиболее широко применяемый препарат для терапии ХБС онкологического генеза. Могут использоваться пероральные формы морфина с немедленным (таблетки, раствор для приема внутрь) или модифицированным (таблетки и капсулы) высвобождением. Продолжительность действия морфина в пероральных формах с немедленным высвобождением составляет 4–6 ч (аналогично инъекциям), в пролонгированных формах — 10–12 ч. Препараты морфина короткого действия наиболее удобны для титрования дозы и терапии прорывов боли. Пролонгированные формы, назначаемые дважды в сутки, наиболее удобны для контроля постоянной боли. Максимальной дозы морфина у опиоид-толерантных пациентов не существует. Каждому пациенту доза препарата титруется до наименьшей эффективной и удовлетворительно переносимой.

Фиксированная комбинация оксикодон/налоксон в форме таблеток пролонгированного действия назначается дважды в сутки. Обезболивающее действие развивается за счет оксикодона, имеющего высокую биодоступность при пероральном приеме (около 85%). Налоксон, обладающий низкой биодоступностью при приеме внутрь (около 3%), действует как антагонист опиатных рецепторов ЖКТ и уменьшает выраженность обстипационного эффекта оксикодона. Максимальная суточная доза таблеток оксикодон/налоксон составляет 160/80 мг.

Пропионилфенилэтоксипиперидин в форме защечных таблеток, обеспечивающих быстрый, но непродолжительный эффект, требует частого приема. При регулярном приеме в высоких дозах значительно повышается его наркотический потенциал. Это ограничивает применение пропионилфенилэтоксипиперидина в качестве препарата для постоянной терапии сильного ХБС. Максимальная суточная доза препарата составляет 250 мг.

Фентанил в форме ТТС (пластыря) наиболее подходит пациентам со стабильной потребностью в опиоидах (т. е. опиоид-толерантным). Является терапией выбора у пациентов с нарушением глотания; обструкцией ЖКТ; плохой переносимостью морфина; плохой переносимостью пероральной терапии морфином или другими опиоидами. Кроме того, в виду метаболизма фентанила до неактивных продуктов, препарат подходит для терапии сильного ХБС у пациента с нарушением функции почек, в т. ч. с хронической болезнью почек 4 и 5 стадий (СКФ < 30 мл/мин).

Относительный риск развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ (тошноты, рвоты, запора), задержки мочи и сонливости при применении ТТС фентанила на 30–60% ниже, чем при использовании пероральных форм морфина [57].

Обезболивающий эффект трансдермальных опиоидов развивается постепенно, поэтому при первом применении ТТС в течение первых суток необходимо сохранять прежнюю обезболивающую терапию. Начальную оценку

максимального обезболивающего эффекта ТТС опиоида следует проводить не ранее чем через 24 ч после аппликации, а окончательную — после достижения стационарной концентрации опиоида в крови (2 последовательные аппликации пластыря).

Требуется соблюдать осторожность при применении ТТС у пациентов с кахексией и лихорадкой. Нельзя подвергать пластырь действию внешних источников тепла (грелки, одеяла с подогревом, сауна и пр.), т. к. скорость высвобождения фентанила из системы может увеличиться, и возникнет угроза передозировки.

Продолжительность действия ТТС фентанила составляет 3 суток. Поскольку фентанил является чистым агонистом μ -опиатных рецепторов, он не имеет максимальной суточной дозы у опиоид-толерантных пациентов.

Тапентадол имеет двойной механизм действия — опиоидный и неопиоидный (норадренергический). В определенной степени фармакологически напоминает трамадол, однако, в отличие от последнего, имеет более высокий анальгетический потенциал (слабее перорального морфина примерно в 2,5 раза), является активным лекарством (эффект не зависит от полиморфизма цитохромов печени), не влияет на обратный захват серотонина (меньший риск лекарственных взаимодействий), метаболизируется, преимущественно до неактивных метаболитов путем глюкуронизации (низкий риск кумуляции при умеренных нарушениях функции почек). Дополнительный норадренергический механизм действия тапентадола позволяет в определенной мере воздействовать на нейропатический компонент боли.

Нейропатическая боль обычно резистентна к терапии опиоидами даже высокой потенции. В случае наличия у пациента нейропатического компонента ХБС более целесообразно не эскалировать дозу основного анальгетика, а дополнять схему терапии адъювантными препаратами (рис. 6). Помимо этого, на данном этапе терапии ХБС используются симптоматические средства, необходимые в т. ч. для купирования нежелательных эффектов опиоидов (см. далее).

Доказательные данные: препаратом первого выбора для терапии онкологической боли сильной интенсивности является оральный морфин, во всех случаях, когда возможен пероральный прием препарата. В качестве альтернативы можно использовать препараты других сильных опиоидов, предпочтительно в неинвазивных формах.

У пациентов с нарушением глотания, тошнотой и рвотой, а также в конце жизни, у немощных больных и иных случаях, когда продолжение приема препаратов в пероральных лекарственных формах невозможно, может потребоваться инъекционное введение опиоидов. В ряде случаев используется существующий венозный доступ (порт), в большинстве других — подкожное введение. Эффективность, переносимость и доза опиоида при внутривенном и подкожном введении одинаковы, однако внутривенный путь отличается более быстрой скоростью наступления обезболивающего эффекта.

Доказательные данные: при невозможности применения опиоидов в пероральных или трансдермальной формах подкожное введение опиоида (морфи-

на) является альтернативой первого выбора. Внутривенное введение опиоида следует использовать при наличии противопоказаний к подкожному введению (отеки, нарушения микроциркуляции, расстройства гемостаза, необходимость введения большой дозы или объема раствора препарата).

Болеутоляющий эффект опиоидных анальгетиков реализуется через воздействие на опиатные рецепторы. Они расположены в ЦНС и являются также точками приложения эндорфинов — собственных опиоидных пептидов, выработка которых в случае продолжительных интенсивных болей недостаточна. Резкая отмена или пропуск очередной дозы длительно применяющегося опиоида (особенно, в высокой дозе) или применение антагониста (парциального агониста) опиоидных рецепторов, может спровоцировать синдром отмены с возникновением прорыва боли.

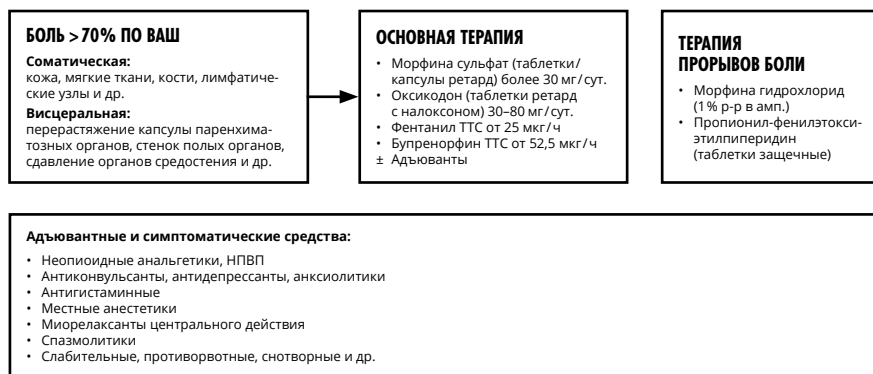


Рисунок 6. Алгоритм терапии ХБС сильной интенсивности.

4.3.4. Принципы титрования дозы опиоидов

Наиболее безопасным методом подбора суточной дозы сильного опиоида является назначение пероральных форм морфина короткого действия по 5 мг каждые 4 ч, при необходимости дополняя их приемом 5 мг того же препарата между основными дозами (вплоть до ежечасного) (II, V). В настоящее время для этой цели можно использовать таблетки морфина, покрытые пленочной оболочкой, в дозировке 5 мг либо раствор морфина для приема внутрь 2 мг/1 мл в амп по 5 мл (0,5 мл препарата). С целью титрования дозы опиоида допустимо использовать малые дозировки перорального морфина в формах с модифицированным высвобождением вещества (10 мг дважды в сутки), также дополняя их морфином быстрого действия по потребности для купирования прорывов боли.

Инъекционный морфин также можно использовать для определения суточной дозы опиоида. В этом случае раствор морфина 1 мг/мл вводится подкожно каждые 4 ч в дозе 5 мг (0,5 мл раствора) и при необходимости дополнительно 5 мг того

же препарата используется для купирования прорывов боли между основными инъекциями (вплоть до ежечасного введения). У пациентов с очень сильной болью рекомендуется внутривенное титрование дозы морфина (например, по 1,5 мг каждые 10 мин) для быстрого достижения обезболивания (III, B).

После титрования и определения суточной дозы морфина (включающей то количество препарата, которое потребовалось для купирования прорывов боли), целесообразно перейти на опиоид с модифицированным высвобождением вещества (продолжительного действия) для контроля постоянной боли в течение суток.

В дальнейшем подобранную дозу можно корректировать, увеличивая ее не более чем на 30 % за сутки при недостаточной эффективности, или же уменьшать дозу опиоида в случае плохой переносимости при условии сохранения адекватного обезболивания (II, A).

Перевод пациента с парентерального или перорального морфина на другой опиоид, в том числе, в рамках ротации опиоидов в связи с недостаточной эффективностью и/или плохой переносимостью, осуществляется на основании таблиц эквивалентных (эквиванальгетических) доз, приводимых в инструкции по медицинскому применению соответствующего препарата.

4.3.5. Принципы терапии прорывной раковой боли

Прорывная раковая боль — это транзиторное усиление боли, возникающее на фоне относительно стабильной и адекватно контролируемой опиоидом основной боли. Скорость развития эпизода прорывной раковой боли колеблется от 30 секунд до 10 минут. Средняя продолжительность эпизода — около 30 минут. Для терапии прорывной боли используются опиоиды с быстрым наступлением и короткой продолжительностью эффекта, например, пероральный морфин в таблетках или растворах. Подкожное введение морфина отличается более быстрым наступлением эффекта, однако менее предпочтительно ввиду инвазивности. Доза морфина для купирования прорывной раковой боли обычно эквивалентна 10–15 % суточной дозы опиоида (II, A).

Пропионилфенилэтоксипиперидин может использоваться для терапии прорывов боли в дозе от 10 до 20–40 мг в таблетках за щеку или под язык.

За рубежом для купирования прорывной боли также применяются трансмукозальные формы фентанила с немедленным высвобождением вещества (интраназальный спрей, сублингвальные таблетки, «леденцы» и т. д.). Они отличаются наибольшей скоростью развития эффекта среди всех неинвазивных форм опиоидов. В РФ зарегистрирован спрей назальный дозированный фентанила в 3 дозировках: 50 мкг, 100 мкг и 200 мкг / доза. Однако до настоящего времени препарат недоступен для применения на практике.

Если в течение суток пациенту требуется более 4 доз опиоида для купирования прорывов боли, необходимо скорректировать суточную дозу основного опиоида продленного действия, а также рассмотреть вопрос о целесообразности назначения адьювантных средств.

4.3.6. Адьювантные средства в терапии ХБС

К адьювантным средствам относятся антиконвульсанты, антидепрессанты, спазмолитики, анксиолитики, антигистаминные средства, глюкокортикостероиды, местные анестетики и др. Включение адьювантных средств в схему терапии ХБС позволяет усилить эффект основного анальгетика и ограничить эскалацию его дозы, что в итоге способствует уменьшению нежелательных явлений и повышению качества жизни пациента. Адьювантные средства из класса антиконвульсантов, антидепрессантов и местных анестетиков незаменимы в терапии нейропатического компонента ХБС. Наиболее часто используются следующие препараты:

- Габапентин 300–3600 мг/сут;
- Прегабалин 150–600 мг/сут;
- Карбамазепин 400–600 мг/сут;
- Амитриптилин 25–75 мг/сут;
- Венлафаксин 70–225 мг/сут;
- Дулоксетин 60–120 мг/сут;
- Лидокаин в форме ТТС 1–3 пластыря на 12 часов с последующим 12-часовым перерывом при локальных невралгиях с преобладанием болевых расстройств кожной чувствительности (аллодиния, гипералгезия).

При нейропатической боли вследствие костных метастазов необходимо рассмотреть целесообразность лучевой терапии.

4.4. Особенности обезболивания в последние часы жизни [3, 34, 49, 50]

Не рекомендуется снижать дозу опиоида при наличии артериальной гипотензии или спутанности сознания (если они не являются следствием избыточной дозы опиоида).

В случае отмены опиоидного анальгетика его дозу следует снижать постепенно, не более, чем на $\frac{1}{2}$ за сутки во избежание синдрома отмены и прорыва боли.

Рекомендуется сохранять прием опиоидов в эффективной дозе даже при отсутствии сознания.

Рекомендуется оценивать выраженность и динамику других тягостных симптомов (пролежни, рвота, отеки, запоры, задержка мочи, эпизоды возбуждения), усиливающих страдания пациента.

При рефрактерном болевом синдроме целесообразно рассмотреть вопрос о проведении медикаментозной седации с помощью нейролептиков, бензодиазепинов, барбитуратов и пропофола. Возможность медикаментозной седации обсуждается с пациентом и/или его законным представителем и рассматривается на заседании врачебной комиссии.

5. ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

5.1. Нежелательные явления неопиоидных анальгетиков

При назначении ненаркотических анальгетиков следует помнить о противопоказаниях и ограничениях к их применению. Специфические побочные эффекты, дозы ненаркотических анальгетиков разных групп, их возможное взаимодействие между собой необходимо учитывать у онкологических больных, особенно у ослабленных и пожилых пациентов после проведения курсов химио- и лучевой терапии.

Суточная доза парацетамола у пациентов с хроническими и декомпенсированными заболеваниями печени, хроническим алкоголизмом, кахексией и дегидратацией не должна превышать 3,0 г. Пациентам с множественным метастатическим поражением печени и явлениями печеночной недостаточности следует избегать назначения парацетамола. Метамизол противопоказан пациентам с лейкопенией в виду риска гематотоксического действия. Максимальная суточная доза кеторолака у пациентов старше 65 лет или с нарушенной функцией почек не должна превышать 60 мг. Курсовой прием метамизола и кеторолака следует ограничивать 5 днями.

Все НПВП противопоказаны пациентам с эрозивно-язвенными заболеваниями ЖКТ в стадии обострения, выраженной печеночной или почечной недостаточностью, «аспириновой триадой», заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ХСН II–IV функционального класса по классификации NYHA, ИБС, неконтролируемая АГ, заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания) вследствие риска тромбообразования, инфаркта миокарда и тромбоэмболических осложнений. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) могут быть предпочтительнее традиционным НПВП у пациентов высокого риска по развитию осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, т. е. при наличии в анамнезе язвы, кровотечения или перфорации ЖКТ, а также при приеме любых антиагрегантов и/или антикоагулянтов. Дополнительным методом профилактики НПВП-гастропатий, целесообразным в т. ч. при назначении коксибов пациентам высокого риска, является прием ингибиторов протонной помпы.

5.2. Нежелательные явления опиоидных анальгетиков

К наиболее частым нежелательным явлениям опиоидных анальгетиков относятся тошнота и рвота, запоры, седация. Тошноту и рвоту можно купировать метоклопрамидом или препаратами нейрорептиков. Терапия запоров предполагает применение слабительных осмотического (лактюлоза, макрогол) или стимулирующего (бисакодил, препараты сенны, натрия пикосульфат и пр.) типов действия. Седативный эффект опиоидов корректируется уменьшением дозировки препарата, если это возможно, или заменой опиоида. Наиболее опасной нежелательной реакцией является угнетение дыхания, возникаю-

щее при передозировке опиоида и устраняемое внутривенным введением налоксона. Необходимо учитывать короткую продолжительность действия налоксона и необходимость повторного введения препарата через 40–60 мин при возобновлении симптомов респираторной депрессии.

При применении трамадола возможно развитие дополнительных неопиоидных побочных эффектов. Они обусловлены серотониномиметическим стимулирующим действием на ЦНС. Может отмечаться эйфоризирующий эффект, ажитация, лабильность психики, галлюцинации, нарушения сна, судороги и пр. Потенциально жизнеугрожающим состоянием является серотониновый синдром. Риск его развития повышается при одновременном приеме трамадола с другими серотонинергическими препаратами: антидепрессантами (селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклическими антидепрессантами, ингибиторами моноаминоксидазы, мirtазапином), противомигренозными агонистами 5-HT₁-серотониновых рецепторов (триптанами), антиэметиками блокаторами 5-HT₃-серотониновых рецепторов (сетронами). Серотониновый синдром развивается обычно в течение нескольких часов или дней от начала совместного приема трамадола с вышеуказанными препаратами. Специфическим антидотом является ципрогептадин.

Следует подчеркнуть, что до настоящего времени не имеется доказательств меньшего риска развития психической зависимости от «слабых» опиоидов в сравнении с «сильными» в эквивалентных дозах.

Инъекционные опиоиды в силу кратковременности эффекта требуют частого применения, болезненны, характеризуются более быстрым развитием толерантности и лекарственной зависимости, нарушают сон и дневную активность пациента, сопряжены с риском вторичной инфекции у ослабленных больных, требуют участия медицинского персонала. По этой причине инъекционные формы опиоидов для терапии ХБС должны применяться лишь в исключительных случаях при невозможности использования неинвазивных лекарственных форм (II, B)

6. ХРАНЕНИЕ

Лекарственные препараты в домашних условиях необходимо хранить в местах, недоступных для детей.

Недопустима передача лекарственных препаратов другим людям.

Согласно Федеральному закону РФ от 31.12.2014 № 501-ФЗ запрещается требовать от пациентов и их родственников «возврат первичных упаковок и вторичных (потребительских) упаковок использованных в медицинских целях наркотических лекарственных препаратов и психотропных лекарственных препаратов, в том числе в форме трансдермальных терапевтических систем, содержащих наркотические средства, при выписке новых рецептов на лекарственные препараты, содержащие назначение наркотических лекарственных препаратов и психотропных лекарственных препаратов».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО УПРАВЛЕНИЮ ИММУНОПОСРЕДОВАННЫМИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ ЯВЛЕНИЯМИ

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

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-50

Ключевые слова: иммунотерапия, иммуноопосредованные нежелательные явления, лечение

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ

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

Иммунотерапия — метод воздействия на иммунную систему с целью получения лечебного эффекта при различных заболеваниях; является одним из наиболее старых методов лечения злокачественных опухолей. Среди всего разнообразия методов иммунотерапии, существующих сегодня, лишь некоторые сопровождаются выраженными иНЯ, требующими внимания врача и правильной и своевременной коррекции. К препаратам, применение которых сравнительно часто ассоциируется с иНЯ, относятся ингибиторы иммунологических контрольных точек (CTLA-4 и PD-1/PDL-1), цитокины (ИФН и ИЛ-2) и отдельные моноклональные антитела (блинатумомаб). Другие методы иммунотерапии в онкологии редко приводят к развитию иНЯ. Профиль безопасности препаратов различных групп существенно различается по частоте, но не по перечню вызываемых ими иНЯ. Механизмы развития подобных осложнений также весьма схожи между собой, что позволяет рассматривать лечение иНЯ в рамках одних рекомендаций. Под иНЯ понимается побочный эффект, обусловленный избыточной активацией иммунной системы с аутоиммунным поражением нормальных тканей различных органов и систем и не являющийся основной целью иммунотерапии. Нежелательные явления, которые могут являться иммуноопосредованными, и их симптомы, приведены в табл. 1. Аутоиммунное поражение может коснуться любого органа и системы, включая не перечисленные в табл. 1. В связи с этим во время современной иммуноонкологической терапии пациент нуждается в постоянном и всестороннем наблюдении для адекватного контроля иНЯ. В усло-

Цитирование: Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М., Жукова Н.В., Новик А.В., Носов Д.А. и соавт. *Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).50*

виях пандемии COVID-19 риск развития отдельных иНЯ (например, пневмониты, синдром выброса цитокинов) значительно увеличивается, что требует от врача повышенной бдительности во время проведения иммунотерапии.

Таблица 1. Иммуноопосредованные НЯ

иНЯ (синдром, заболевание)	Определение	Симптомы
Общие синдромы		
Гриппоподобный синдром	Симптомокомплекс, похожий на простуду	Озноб, лихорадка, субфебрильная температура, артралгии, миалгии, головная боль, ринорея, снижение аппетита, сухой кашель, общая слабость
Слабость, утомляемость	Чувство усталости или истощения, требующее дополнительного отдыха; отсутствие физических сил, для выполнения задачи требуется дополнительное усилие	Быстрая утомляемость, снижение работоспособности, отсутствие сил
Синдром выброса цитокинов	Состояние, обусловленное системным выбросом большого числа провоспалительных цитокинов (т. н. цитокиновый шторм, наблюдающийся и при COVID-19)	Лихорадка, гипотония, тошнота, рвота, озноб, сыпь, одышка.
Синдром повышенной проницаемости капилляров	Синдром, обусловленный выходом жидкости во внесосудистое пространство	Одышка, интерстициальный отек легких, периферические отеки, задержка жидкости (до олигоанурии), повышение веса, лихорадка, ознобы, тошнота, рвота, диарея, гипоальбуминемия, гемоконцентрация.
Нарушения функции ЖКТ		
Гепатит	Аутоиммунное поражение печени	Синдром цитолиза, включающий повышение АЛТ, АСТ, билирубина и др. ферментов печени, печеночную недостаточность. Может сопровождаться иктеричностью кожи и склер, тошнотой, рвотой, снижением аппетита, болями в правом подреберье, сонливостью, апатией, потемнением мочи, осветлением кала, кожным зудом, повышением температуры тела, повышением кровоточивости, появлением экхимозов и гематом.
Гастроэнтероколит	Аутоиммунное поражение слизистой ЖКТ, чаще — дистальных отделов	Диарея, боли в животе, нарушение водно-электролитного обмена. Возможна перфорация кишки с развитием кровотечения и перитонита
Поражение легких		
Пневмонит	Очаговая или диффузная инфильтрация легочной паренхимы	Одышка, сухой кашель (вновь возникший или ухудшившийся), симптомы интерстициальной пневмонии, боль в грудной клетке, слабость, редко повышение температуры тела
Поражение кожи		
Экзантемы	Высыпания на коже, зуд	Розеолезная, пятнистая (реже — пятнисто-папулезная, уртикарная, петехиальная) сыпь преимущественно на туловище и конечностях, зуд кожи с или без элементов сыпи

иНЯ (синдром, заболевание)	Определение	Симптомы
Синдром Лайела	Крайняя форма кожной токсичности — токсический эпидермальный некролиз	Буллезные сливающиеся элементы, как правило: эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых
Синдром Стивенса – Джонсона	Тяжелый пузырный кожно-слизистый синдром, вызывающий поражение как минимум 2 участков слизистой оболочки	Эритематозные папулы, везикулы темного цвета, пурпура, мишеневидные очаги, чаще на лице и туловище. Отмечается также поражение слизистых, иногда — конъюнктивы;
Поражение нервной системы		
Нейропатия	Воспаление и повреждение периферических нервов	Парестезии, нарушения чувствительности, в тяжелых случаях — нарушение функции жизненно важных органов вплоть до остановки дыхания и сердечной деятельности
Психические нарушения	Нарушения поведения, настроения, памяти	Депрессии, нарушения памяти, «туман в голове», сложность сосредоточения
Нарушение функции почек		
Повреждение почек	Аутоиммунное повреждение почек	Острая почечная недостаточность, повышение уровня креатинина в крови, нарушение водно-электролитного обмена, протеинурия
Поражение органов эндокринной системы		
Аутоиммунный тиреозит	Аутоиммунное воспаление ткани щитовидной железы	Признаки гипо- (чаще) или гипертиреоза
Гипофизит	Аутоиммунное воспаление гипофиза	Следствие недостаточности гипофизарных гормонов: головная боль, усталость, слабость, гипотония, тошнота, сонливость, потеря либидо, эректильная дисфункция
Несахарное мочеизнурение (несахарный диабет)	Следствие аутоиммунного повреждения задней доли гипофиза, где в норме накапливается антидиуретический гормон / вазопрессин	Повышенное потребление жидкости, усиленный диурез (не менее 4–5 л/сут), низкий удельный вес мочи
Надпочечниковая недостаточность	Следствие аутоиммунного поражения надпочечников	Слабость, быстрая утомляемость, тошнота, потеря веса, снижение аппетита, гипотония, гипогликемия, иногда боли в области живота
Сахарный диабет 1 типа / СД1 (инсулинзависимый)	Следствие аутоиммунного повреждения островкового аппарата поджелудочной железы	Гипергликемия, сухость во рту, жажда, учащенное мочеиспускание, кожный зуд, возможно обнаружение глюкозы и кетоновых тел (ацетона) в моче и часто — антител к бета-клеткам / антигенам поджелудочной железы в крови
Сахарный диабет 2 типа	Следствие многих факторов: семейности, избыточной массы тела, дефицита и снижения функции, аутоиммунного повреждения бета-клеток	Гипергликемия, сухость во рту, жажда, учащенное мочеиспускание, кожный зуд, возможно обнаружение глюкозы в моче
Гипопаратиреоз	Следствие аутоиммунного повреждения околощитовидных желез	Возможна гипокальцемия (оправдано определение ионизированного кальция), тенденция к снижению уровня паратормона, мышечные подергивания

Многие симптомы могут появляться самостоятельно или в составе какого-либо синдрома, как правило, характеризующегося более тяжелым течением. Некоторые состояния представлены различными терминами (например, синдром

выброса цитокинов и синдром повышенной проницаемости капилляров) и являются следствием одного типа патологического процесса — массивного выброса провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-11, ИЛ-12, TNF- α , ИФН- α . Поскольку в рамках современных клинических исследований чаще сообщается о возникновении отдельных симптомов, а не синдромов, истинную частоту того или иного иНЯ оценить сложно. В связи с этим возможность развития иНЯ рекомендуется допускать при назначении любого вида иммунотерапии, а также при появлении симптомов, характерных для этой группы НЯ. Оценка степени тяжести иНЯ проводится с помощью универсальной шкалы токсичности СТС АЕ (текущая версия № 5) или специально разработанных шкал. Информация по оценке тяжести иНЯ обобщена в таблице 2.

Таблица 2. Принципы оценки степени тяжести иммуноопосредованных нежелательных явлений

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
АЛТ	ВГН — 3 × ВГН	3 × ВГН — 5 × ВГН	5 × ВГН — 20 × ВГН	> 20 × ВГН
АСТ	ВГН — 3 × ВГН	3 × ВГН — 5 × ВГН	5 × ВГН — 20 × ВГН	> 20 × ВГН
Гипергликемия	Значения глюкозы натощак >ВГН до 8,9 ммоль/л	Значения глюкозы натощак 8,9–13,9 ммоль/л	Значения глюкозы натощак 13,9–27,8 ммоль/л; показана госпитализация.	Значения глюкозы натощак > 27,8 ммоль/л; жизнеугрожающие последствия
Гиперкалиемия	ВГН — 5,5 ммоль/л	5,5–6 ммоль/л	6–7 ммоль/л	> 7 ммоль/л, жизнеугрожающие последствия
Гипертиреоз	Отсутствие симптомов или слабовыраженные симптомы, показано только диагностическое обследование и клиническое наблюдение	Наличие симптомов; показаны терапия, подавляющая функцию щитовидной железы, ограничение ежедневной активности	Тяжелые симптомы; ограничение в самообслуживании; показана госпитализация	Жизнеугрожающие последствия; показано срочное вмешательство в условиях стационара
Гиперурикемия (повышение уровня мочевой кислоты в крови)	< 590 мкмоль/л (10 мг/дл) без физиологических последствий	–	< 590 мкмоль/л (10 мг/дл) с физиологическими последствиями	> 590 мкмоль/л (10 мг/дл), жизнеугрожающее состояние
Гипоальбуминемия	НГН — 30 г/л	30–20 г/л	< 20 г/л	Жизнеугрожающие последствия, неотложная терапии
Гипонатриемия	НГН — 130 ммоль/л	–	120–130 ммоль/л	< 120 ммоль/л, жизнеугрожающие последствия

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
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
Гипотония	Бессимптомная, не требующая лечения	Умеренные симптомы, требующие планового лечения	Выраженные симптомы, показаны срочное вмешательство и/или госпитализация	Жизнеугрожающая, требующая неотложной терапии
Гипофизит	Отсутствие симптомов или слабовыраженные симптомы, показано только клиническое и диагностическое наблюдение	Состояние средней степени тяжести; показано минимальное локальное или инвазивное вмешательство; ограничение ежедневной активности	Состояние тяжелое, но не являющееся жизнеугрожающим, требует немедленной госпитализации; потеря трудоспособности; ограничения в самообслуживании	Жизнеугрожающие последствия; показано срочное вмешательство в условиях стационара
Гриппоподобный синдром	Легкие гриппоподобные симптомы	Умеренные симптомы, снижающие работоспособность	Выраженные симптомы, затрудняющие самообслуживание	-
Депрессия	Легкие симптомы	Умеренные симптомы, нарушают повседневную активность	Выраженные симптомы, нарушают способность к самообслуживанию	Жизнеугрожающие симптомы, опасность для себя (суицид) или окружающих, показана госпитализация
Диабетический кетоацидоз	pH ниже нормы, но $\geq 7,3$		pH < 7,3	Жизнеугрожающие последствия
Диарея	Учащение стула на 1–3 раза за сутки по сравнению с исходной частотой	Учащение стула на 4–6 раз в сутки по сравнению с исходной частотой; не нарушает повседневной активности	Учащение стула на 7–10 раз в сутки по сравнению с исходной частотой; недержание кала; препятствует повседневной активности. Показана госпитализация	Учащение стула более чем на 10 раз в сутки по сравнению с исходной частотой; показана интенсивная терапия
Колит (гастроэнтероколит)	Бессимптомный, лечение не требуется	Боли в животе, слизь или кровь в стуле	Выраженные боли в животе, перитонеальные симптомы, изменение работы кишечника, показано мед. вмешательство	Жизнеугрожающие последствия, показана срочная терапия
Лихорадка	38–39°C	39–40°C	> 40°C менее 24 ч.	> 40°C более 24 ч.
Моторная нейропатия	Бессимптомная; показано наблюдение	Умеренные симптомы, нарушение работоспособности	Выраженные симптомы, нарушение самообслуживания	Жизнеугрожающие последствия, показано неотложное лечение

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
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
Общий билирубин	ВГН — 1,5 × ВГН	1,5 × ВГН — 3 × ВГН	3 × ВГН — 10 × ВГН	> 10 × ВГН
Острая почечная недостаточность	Повышение креатинина на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) или в 1,5–2 раза от исходного	Повышение креатинина в 2–3 раза от исходного	Повышение креатинина в 3 раза от исходного или > 353 мкмоль/л (4 мг/дл), показана госпитализация	Жизнеугрожающие последствия, показан диализ ¹
Повышение креатинина	> ВГН — 1,5 × ВГН	1,5 × ВГН — 3 × ВГН	3 × ВГН — 6 × ВГН	> 10 × ВГН
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 и гипоксия; показано срочное вмешательство (трахеотомия или интубация)
Сахарный диабет (гипергликемия)	Значения глюкозы натощак > ВГН — до 8,9 ммоль/л	Значения глюкозы натощак > ВГН — 8,9–13,9 ммоль/л	Значения глюкозы натощак > ВГН — 13,9–27,8 ммоль/л; показана госпитализация	Значения глюкозы натощак > ВГН — 27,8 ммоль/л; жизнеугрожающие последствия
Сенсорная нейропатия	Бессимптомная; потеря глубоких сухожильных рефлексов или парестезии	Умеренные симптомы, нарушение работоспособности	Выраженные симптомы, нарушение самообслуживания	Жизнеугрожающие последствия, показано неотложное лечение
Синдром выброса цитокинов	Умеренные симптомы (гриппоподобный синдром лихорадка, гипотония), не требующие лечения	Требуется лечение, быстро отвечает на инфузионную терапию или однократное введение низкой дозы вазопрессоров	Снижение АД > 20% от исходного > 24 ч, несмотря на инфузионную терапию, почечная недостаточность 3 ст. или печеночная недостаточность 3 ст. или дыхательная недостаточность 3 ст.	Жизнеугрожающее состояние, требующее постоянного применения вазопрессоров или ИВЛ

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Синдром Лайела, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)	–	–	–	Шелушение кожных покровов, покрывающее > 30% площади поверхности тела, с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура или отслоение кожи)
Синдром повышенной проницаемости капилляров	–	Есть симптомы, показано лечение	Выраженные симптомы, показано лечение	Жизнеугрожающие последствия, необходима неотложная терапия
Синдром Стивена-Джонса (ССД)	–	–	Отслойка кожи менее 10% поверхности тела с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых)	Отслойка кожи на площади 10-30% поверхности тела с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых)
Слабость (утомляемость, астения)	Слабость проходит после отдыха	Слабость не проходит после отдыха, нарушается работоспособность	Слабость не проходит после отдыха, нарушается самообслуживание	–
Сыпь	Элементы сыпи покрывают < 10% площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью	Элементы сыпи покрывают 10-30% площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью, связаны с психологическим воздействием; ограничением работоспособности	Элементы сыпи покрывают > 30% площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью, связаны с психологическим воздействием; ограничение самообслуживания, показаны пероральные антибиотики при локальных суперинфекциях	Папулы и/или пустулы, покрывающие любой % площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью, сопровождаются распространенной супер-инфекцией, при которой показаны внутривенные антибиотики, жизнеугрожающие последствия.
Хроническая болезнь почек	Оценочная скорость клубочковой фильтрации ² (СКФ) 89–60 мл/мин/1,73 м ² . или присутствие протеинурии 2+; в моче отношение белка к креатинину > 0,5	СКФ 59–30 мл/мин/1,73 м ²	СКФ 29–15 мл/мин/1,73 м ²	СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м ² Показаны гемодиализ или трансплантация почки ³

¹ НЯ не классифицируется с использованием данной степени

² СКФ рекомендуется рассчитывать по формуле CKD-EPI:

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

переменная **a**: женщины = 144; мужчины = 141

переменная **b**: женщины = 0,7; мужчины = 0,9

переменная **c**: женщины при креатинине в крови $\leq 0,7$ мг/дл = -0,329;

при креатинине в крови $> 0,7$ мг/дл = -1,209;

мужчины при креатинине в крови $\leq 0,7$ мг/дл = -0,411;

при креатинине в крови $> 0,7$ мг/дл = -1,209.

³ Показания к диализу — см. соответствующие рекомендации (например, ассоциации нефрологов)

2. ДИАГНОСТИКА

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

2.1. Обследование до начала иммунотерапии

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

- сбор жалоб и анамнеза: должен быть направлен на выявление иммуноопосредованных заболеваний (иммунодефициты, ревматические аутоиммунные заболевания, аллергические реакции), патологии эндокринной системы (прежде всего, тиреоидной патологии и сахарного диабета, как первого, так и второго типа, а также несахарного мочеизнурения и надпочечниковой недостаточности), сопутствующей патологии ЖКТ (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и др.), перенесенных инфекционных заболеваний (дизентерия, холера), травм и оперативных вмешательств на органах ЖКТ, патологии печени (вирусные гепатиты, цирроз печени, болезнь Жильбера). До начала иммунотерапии необходимо выяснить историю кожных заболеваний (псориаз, экзема, атопический дерматит, себорейный дерматит, аллергические реакции по типу крапивницы, наличие синдромов Стивена–Джонсона и токсического эпидермального некролиза в анамнезе), наличие в анамнезе распространенных грибковых и паразитарных заболеваний кожи и слизистых оболочек. При распространенных грибковых и паразитарных кожных патологиях специфическая терапия должна быть проведена до начала иммунотерапии. Необходимо также обратить внимание на наличие патологии со стороны органов дыхания (травмы органов грудной клетки, оперативные вмешательства, перенесенные пневмонии, плевриты, идиопатический фиброз легких, туберкулез легких, терапия блеомицином или блеомицетином в анамнезе). Следует с особой тщательностью расспросить пациента о любой сопутствующей

терапии (ГКС, иммунодепрессанты), получаемой им до и в процессе иммунотерапии, а также о любых иНЯ, отмечавшихся ранее;

- физикальное обследование;
- клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой;
- биохимический анализ крови: общий белок, АСТ, АЛТ, билирубин общий, креатинин, глюкоза.
- эндокринологическое обследование: ТТГ (при отклонении от нормы уровня ТТГ необходимо проводить исследование уровня свТ4, по возможности — свТ3, АТА (антитиреоидные антитела)). При выявлении отклонений в результатах эндокринологического обследования или симптомов, которые могут свидетельствовать о нарушениях в эндокринной системе, обязательна консультация эндокринолога. Характер и степень тяжести нарушений в эндокринной системе должны быть установлены до начала иммунотерапии и должна быть проведена их коррекция. Обязателен опрос пациентов о наличии эндокринной патологии в анамнезе (какого рода, проводившаяся терапия и т. д.).
- общий анализ мочи;
- оценка состояния органов грудной клетки;
- ЭКГ.

По показаниям проводятся дополнительные обследования:

- альбумин, ЩФ, амилаза, электролиты (калий, натрий, кальций), липаза, мочевины, мочевая кислота, С-реактивный белок;
- ФВЛЖ, ФВД, SpO₂;
- УЗИ щитовидной железы — (при наличии в анамнезе заболеваний щитовидной железы или обнаружении узла в щитовидной железе);
- кортизол, ионизированный кальций, паратгормон, вит. Д (25-ОН-Д3) глюкоза в плазме крови и моче;
- при выявлении подозрений на нарушения в эндокринной системе: 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 несхарном мочеизнурении: оценка объема потребляемой и выделяемой жидкости, удельного веса мочи;
- для женщин детородного возраста — тест на беременность; уровень ФСГ и ЛГ (при сохраненном менструальном цикле отмечать его день при взятии крови);
- для мужчин — уровень тестостерона;
- билирубин прямой в сыворотке крови;
- при меланоме обязательным является определение уровня ЛДГ;
- консультация гастроэнтеролога и ЭГДС при наличии хронических патологических

- процессов в ЖКТ с минимальной активностью или неактивных;
- при длительно существующих или впервые выявленных заболеваниях кожи необходимы консультация дерматолога на предмет определения этиологии и активности заболевания, по показаниям — выполнение соскобов и посевов с кожи, дерматоскопического исследования.

2.2. Обследование в процессе иммунотерапии

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

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

Обследование	Анти-CTLA- 4, анти-PD, анти-PD-L1	Цитокины, низкие дозы ⁵	Блинатумомаб
Осмотр	Перед каждым введением	1 раз в мес.	2–3 раза в день ⁴
Жизненно-важные показатели ¹	Перед каждым введением	1 раз в мес.	2–3 раза в день ⁴
Оценка сатурации кислорода	По показаниям	–	1 раз в день ⁴
КЩС, электролиты ²	По показаниям	По показаниям	2 раза в день ⁴
Биохимический анализ крови ³	Перед каждым введением	1 раз в мес.	1 раз в нед.
свТЗ, свТ4, ТТГ, АТА	По показаниям	По показаниям	По показаниям
Общий анализ мочи	Перед каждым введением	1 раз в мес.	1 раз в нед. ⁴
ЭКГ	По показаниям	По показаниям	1 раз в нед. ⁴
ФВЛЖ	По показаниям	–	По показаниям
КТ грудной клетки	1 раз в 3 мес.	–	–

¹ АД, ЧСС, ЧД, водный баланс

² калий, натрий, кальций

³ общий белок, альбумин, ЩФ, амилаза, АСТ, АЛТ, билирубин общий, креатинин, глюкоза, липаза, мочеви-на, мочевая кислота, С-реактивный белок

⁴ 1–9 дни 1 цикла и 1–2 дни 2 цикла, далее — по показаниям. При возникновении подозрений на развитие ИНЯ — возврат к данной схеме

⁵ Для ИФН разовые дозы до 18 млн. МЕ в день 3 р/нед. (низкие и средние дозы), применяющиеся амбула-торно; для ИЛ-2 дозы не более 2 мг в сутки.

2.3. Обследования при подозрении на наличие иНЯ

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

2.3.1. Дополнительные обследования при подозрении на наличие колита

- Колоноскопия
- Дополнительно в план обследования рекомендуется по возможности включать
 - Консультация гастроэнтеролога
 - Посев кала на патогенную кишечную группу
 - Определение токсинов (А и В) *C. Difficile* в стуле
 - Копрограмма
 - Фекальный кальпротектин.

2.3.2. Дополнительные обследования при подозрении на наличие гастрита

- Консультация гастроэнтеролога
- ЭГДС.

2.3.3. Дополнительные обследования при подозрении на гипопизит или надпочечниковую недостаточность

- Консультация эндокринолога
- Определение уровня калия, натрия, кальция в крови
- МРТ головного мозга
- Общий анализ мочи (с акцентом на удельный вес и объем, выделяемый за сутки)
- Дополнительно в план обследования по показаниям возможно исследование:
 - уровня ФСГ, ЛГ,
 - тестостерона (у мужчин)
 - ТТГ, кортизола и АКТГ в крови.

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

- Определение свТ3, свТ4, ТТГ, АТА (анти тиреоидных антител), глюкозы
- Консультация эндокринолога.

2.3.5. Дополнительные обследования при подозрении на пульмонит

- КТ грудной клетки
- Оценка сатурации кислорода в крови.

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

- Определение СРБ
- Оценка сатурации кислорода в крови
- Контроль АД, ЧСС, температуры каждые 15–30 мин
- Контроль водного баланса каждый час
- Контроль электролитов 2–3 раза в день
- При доступности методов обследования дополнительно оценка уровня ИЛ-6, TNF, интерферона-гамма в крови.

2.3.7. Дополнительные обследования при наличии кожной токсичности

- Оценка состояния слизистых
- Оценка функции печени и почек (АЛТ, АСТ, Билирубин, креатинин, мочевины)
- Дополнительно возможно определение уровня IgE, триптазы.

2.3.8. Дополнительные обследования при наличии нарушения функции печени

- Определение HBs, HCV
- Оценка прямого и непрямого билирубина
- Оценка наличия опухолевых очагов в печени, признаков портальной гипертензии, тромбоза вен печени (УЗИ печени, по возможности — КТ или МРТ с контрастированием)
- Дополнительно может быть включено обследование на CMV.

2.3.9. Дополнительные обследования при подозрении на аутоиммунный панкреатит

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

2.3.10. Дополнительные обследования при подозрении на миокардит или новых симптомах со стороны сердечно-сосудистой системы

- Консультация кардиолога
- Фракция выброса левого желудочка
- Тропонин (количественно)
- ЭКГ
- Дополнительно:
 - МРТ сердца
 - Многопроекционное радиоизотопное исследование сердца (MUGA)
 - Определение уровня NT-proBNP в крови
 - Биопсия миокарда.

2.4. Обследование больных с развившимися иНЯ

Частота обследования и интенсивность наблюдения за больными с развившимися иНЯ определяется, прежде всего, тяжестью иНЯ и эффективностью терапии. Вместе с тем, для ряда иНЯ могут быть сформулированы рекомендации по частоте выполнения отдельных обследований. Характер и интенсивность обследования пациентов при развитии некоторых иНЯ представлены в табл. 4.

Таблица 4. Виды и частота рекомендуемого обследования при развитии некоторых иНЯ

иНЯ	Обследование	Частота
Гепатотоксичность 3–4 ст.	Оценка функции печени (АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин)	Через день, по возможности — каждый день, при достижении улучшения — 1 раз в нед. до 1 ст.
Пневмония 1 ст.	Оценка наличия симптомов	Каждые 2–3 дня
	КТ грудной клетки	1 раз в месяц, по возможности — каждые 2–3 нед. или перед каждым циклом терапии
Пневмония 2 ст.	Оценка наличия симптомов	Каждый день
Эндокринопатии	Характер и частоту обследований определяет эндокринолог в зависимости от вида и тяжести нарушений и требований по контролю за заместительной гормональной терапией	
Нарушение функции щитовидной железы 1–2 ст.	ТТГ, свободный Т4, по возможности свободный Т3	1 раз в месяц, по возможности перед каждым введением или каждые 2–4 недели в случае остановки иммунотерапии по любой причине
	АТН	1-кратно, повтор через 1 мес.
Нарушение функции щитовидной железы 3–4 ст.	Свободные Т3 и Т4, ТТГ (при подозрении на гипертиреоз определяют и антитела к рецепторам ТТГ)	2 раза в нед. (частота определения антител зависит от течения иНЯ)
Надпочечниковая недостаточность	АКТГ, кортизол-в зависимости от рекомендаций эндокринолога	1 раз в 3 дня (кортизол), каждые 7 дней (АКТГ)
	Калий и натрий	по показаниям или ежедневно
Гипергликемия 2 ст.	Глюкоза	Ежедневно
Синдром выброса цитокинов 1 ст.	Жизненно-важные показатели (АД, ЧСС, температура, SpO2)	Каждые 2–3 ч.
Синдром выброса цитокинов 2 ст.	Жизненно-важные показатели (АД, ЧСС, температура, SpO2)	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, SpO2)	Постоянный мониторинг (АД каждые 15–30 мин или инвазивное измерение)
	Креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, калий, натрий, газы крови	2 раза в день

2.5. Длительность наблюдения за пациентом при проведении иммунотерапии

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

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Принципы терапии

При лечении развившегося иНЯ необходимо придерживаться нескольких общих принципов.

- Ступенчатая терапия. При лечении всех иНЯ используется ступенчатый подход. Начальная ступень выбирается исходя из тяжести развившегося иНЯ, переход на более высокие ступени осуществляется при неэффективности проводимой терапии. Понижение терапии на более низкую ступень не осуществляется, отмена лечения происходит постепенно и медленно при условии значительного улучшения симптомов иНЯ. Обобщенная информация о ступенях терапии представлена в таблице 5.

Таблица 5. Ступени терапии иНЯ

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени	1–2 ст. токсичности ³	2 ³ –3 ст. токсичности	4 ст., неэффективность предшествующей терапии	неэффективность предшествующей терапии
Препарат (иммуно-терапевтическое средство)	Продолжение лечения	Перерыв в лечении ^{1,2}	Отмена терапии	Отмена терапии
Симптоматическая терапия	Применяются	Усиленная	Усиленная	Максимальная
Иммуносупрессивные средства	Нет	ГКС (преднизолон 1 мг/кг/сут. внутрь или в/в)	ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут. в/в)	ГКС (преднизолон 4 мг/кг/сут. в/в) и/или ингибиторы цитокинов (ИЛ-6, TNF, например — инфликсимаб), цитостатики (циклофосфамид, микрофенолата мофетил)
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Амбулаторно или дневной стационар	Круглосуточный стационар	Круглосуточный стационар

¹ При применении ИФН возможно продолжение терапии без редуциции доз (вне зависимости от уровня дозы) при иНЯ 2 ст., при повторных клинически значимых иНЯ 2 ст. — редуциция доз препаратов в соответствии с рекомендациями в примечании 2.

² При применении ИФН при иНЯ 3 ст. после перерыва возможно продолжение с редуцицией дозы препарата. Дозы редуцируются на 33 и 66% от исходных, при необходимости дальнейшей редуциции — отмена лечения..

³ Клинически незначимые иНЯ 2 ст.

- Профилактическое применение ГКС с целью предупреждения иНЯ, в том числе в виде премедикации перед введением моноклональных антител, не рекомендуется.
- Во время лечения иНЯ могут использоваться любые ГКС в эквивалентных дозах. Их применение не влияет на эффективность терапии. Коэффициенты пересчета представлены в таблице 6.

Таблица 6. Коэффициенты пересчета доз ГКС¹

Пересчет в дозы по препарату	Эквивалентная доза, мг	Применяемый препарат			
		Преднизолон	Метилпреднизолон	Дексаметазон	Гидрокортизон
Преднизолон	5	1	1,25	6,6	0,25
Метилпреднизолон	4	0,8	1	5,3	5
Дексаметазон	0,75	0,15	0,1875	1	0,0375
Гидрокортизон	20	4	5	26,7	1

¹ Для вычисления дозы препарата в строке необходимо умножить дозу препарата в столбце на коэффициент из таблицы.

- Для отдельных, наиболее частых, иНЯ, разработаны отдельные алгоритмы, указанные в разделе 3.2. При наличии таких алгоритмов им следует отдавать предпочтение при лечении соответствующих иНЯ.
- За исключением ИФН и блинатумаба, дозы иммунотерапевтических средств не редуцируются в зависимости от развития иНЯ. Терапия либо продолжается в прежних дозах, либо полностью отменяется (в случае выраженного иНЯ или недостаточного контроля за иНЯ).
- При применении ГКС необходимо применение противоязвенной терапии (омепразол или другие ингибиторы протонной помпы) и препаратов калия (аспаркам или панангин внутрь по 1 табл. 3 раза в день или другие препараты в эквивалентных дозах).
- Длительность терапии ГКС должна быть не менее 1 мес. Возможны 2 варианта снижения дозы ГКС: быстрое и медленное снижение. Быстрое снижение — это уменьшение дозы на 50% каждые 3 дня до достижения дозы в 1 мг/кг, далее переход на медленное снижение дозы преднизолона. При таком варианте необходим строгий контроль самочувствия, контроль уровня кортизола, АКТГ, натрия и калия не реже 1 раза в нед. При возникновении рецидивов иНЯ или признаков надпочечниковой недостаточности необходимо пользоваться только медленным вариантом снижением дозы ГКС. Медленное снижение — это уменьшение дозы ГКС на 15–20% в неделю либо ступенчато (например, по 10 мг 1 раз в нед.), либо постепенно плавно — например, по 2,5 мг 1 раз в 2 дня (по преднизолону).
- Во всех случаях при пероральном приеме рекомендуется 40–50% дозы ГКС принимать утром, 30–40% днем, 20% — вечером.

- Применение иммуносупрессивной терапии не влияет на противоопухолевую эффективность лечения.
- При длительном (более 3–4 нед.) применении высоких доз (> 1 мг/кг) ГКС или других иммуносупрессивных препаратов возможно проведение профилактики инфекций антибиотиками широкого спектра действия (например, амоксиклав по 1000 мг 2 раза в день и ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день) и антимикотиками (флуконазол 200 мг ежедневно) на время применения преднизолона в дозе > 30 мг/сут. Следует учитывать, что применение антибиотиков может снизить противоопухолевый эффект терапии.
- Длительная терапия ГКС, проводимая для купирования иНЯ, может приводить к появлению нежелательных ятрогенных осложнений (в частности, стероидного диабета как своеобразного эквивалента сахарного диабета 2 типа) и требует коррекции и наблюдения эндокринолога в течение всего времени и после окончания лечения.
- При перерыве в лечении из-за иНЯ возобновление терапии возможно только после купирования иНЯ до 1 ст. или полного разрешения иНЯ. Допустим перерыв в проведении иммунотерапии до 3 мес. При более длительном перерыве лечение следует полностью прекратить.
- При возобновлении иммунотерапии на фоне лечения системными ГКС доза последних к моменту начала терапии должна составлять не более 10 мг/сут (по преднизолону). Увеличивать скорость снижения дозы ГКС для более быстрого начала терапии недопустимо.

Обобщенный алгоритм терапии иНЯ представлен на рис. 1

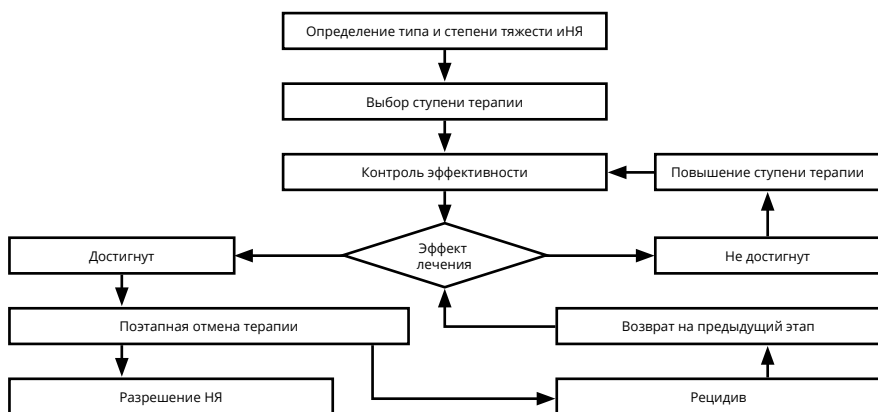


Рисунок 1. Алгоритм лечения иНЯ.

3.2. Лечение отдельных иНЯ

3.2.1. Особенности лечение иНЯ со стороны кожи

При лечении иНЯ со стороны кожи в качестве симптоматической терапии используются мази с ГКС (например, гидрокортизоновая мазь) только в отсутствие системного применения ГКС. При зуде дополнительно рекомендуется использовать антигистаминные препараты в максимальных суточных дозах. Как дополнительная мера, могут быть использованы топические ГКС III и IV класса:

- 1) очень сильные: клобетазолапропионат, хальцинонид;
- 2) сильные: бетаметазон, будесонид, мометазонафураат, гидрокортизона 17-бугтират, дексаметазон, триамцинолонаацетонид, метилпреднизолонаацепонат, флуметазонапивалат, флуоцинолонаацетонид, флутиказонапропионат.

Применение топических антигистаминных препаратов неэффективно. Также при выраженном зуде может использоваться охлажденный гель с полидоканолом.

В качестве иммуносупрессивной терапии последовательно используются системные ГКС в дозе 1 мг/кг, а при неэффективности — 2 мг/кг (по преднизолону). При отсутствии эффекта в течение 48 часов терапию усиливают. При неэффективности преднизолона 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 микофенолатамофетил в дозе 1000 мг 2 раза в день. При этом препаратом выбора считается инфликсимаб (действующий в качестве антагониста TNF- α), как наиболее патогенетически обоснованная терапия. Указанные препараты принимаются до купирования нежелательного явления до уровня 2 ст. и далее отменяются полностью. Прием ГКС в дозе 2 мг/кг в это время продолжается с последующим медленным титрованием дозы в сторону понижения. Длительность снижения дозы ГКС должна быть не менее 1 мес. Необходимо отметить, что в случае сохранения иНЯ со стороны кожи ≥ 2 ст. более 12 недель иммунотерапевтический препарат, вызвавший данное иНЯ, должен быть отменен полностью. При уменьшении токсичности до 1 ст. и менее в сроки до 12 нед., возможно продолжение терапии в прежних дозах (для низких доз цитокинов — в сниженных на 1 уровень дозах) даже при 4 ст. токсичности. Алгоритм лечения иНЯ со стороны кожи представлен в таблице 7.

Таблица 7. Алгоритм терапии иНЯ со стороны кожи

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Показания к применению степени	1 ст., 2 ст. с улучшением в течение 7 дней	2 ст. без улучшения в течение 7 дней	3 или 4 ст.	Отсутствие улучшения в течение 48 ч. при 3 или 4 ст.
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение лечения	Перерыв в лечении ^{1,2}	Перерыв в лечении ^{1,2}	Перерыв в лечении ¹

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Симптоматическая терапия	Топические ГКС ² ; при зуде — антигистаминные препараты внутрь	При зуде — антигистаминные препараты внутрь или топические ГКС ² III–IV класса	При зуде — антигистаминные препараты внутрь или полидоканол	При зуде — антигистаминные препараты или полидоканол; антибиотики широкого спектра, инфузионная терапия при необходимости
Иммуносупрессивные средства	Нет	ГКС (преднизолон 1 мг/кг/сут.)	ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут.)	ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут.) и либо инфликсимаба 5 мг/кг, либо циклофосфамид в дозе 100 мг/сут. внутрь либо микофенолата мофетил в дозе 1000 мг 2 раза в день внутрь
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Амбулаторно	Дневной или круглосуточный стационар	Круглосуточный стационар

¹ Полная отмена терапии при отсутствии улучшения более 12 нед.

² Перечень препаратов приведен в тексте раздела 3.2.1.

³ При применении ИФН после перерыва возможно продолжение с редукцией дозы препарата. Дозы редуцируются на 33 и 66%, при необходимости дальнейшей редукции — отмена лечения.

3.2.2. Терапия иНЯ со стороны печени

Перед использованием данного алгоритма должна быть полностью исключена связь наблюдающихся признаков поражения печени с инфекционным процессом, ее токсическим поражением или нарушение работы печени вследствие значительного метастатического процесса.

При лечении иНЯ со стороны печени в качестве симптоматической терапии используются диета (стол № 5 по Певзнеру, см. приложение 1, раздел 4.1), оральная гидратация не менее 2 л/сут., инфузионная терапия (в дополнение к оральной гидратации). В качестве гепатотропных препаратов могут использоваться адеметионин по 800 мг 2 раза в день внутрь или 1 раз в день в/в, эссенциале по 2 капс. 3 раза в день).

В качестве иммуносупрессивной терапии последовательно используются системные ГКС в дозе 1 мг/кг, а при неэффективности — 2 мг/кг (по преднизолону). При отсутствии эффекта в течении 72 часов терапию усиливают. Вариантми усиления могут быть повышение дозы ГКС до 4 мг/кг в день или добавление к терапии ГКС 2 мг/кг в день микофенолатамофетил в дозе 1000 мг 2 раза в день. При неэффективности (отсутствие снижения АЛТ, АСТ или билирубина) этого подхода в течение 5–7 дней необходима смена микофенолатамофетила на такролимус 0,1–0,15 мг/кг в день. При дальнейшей неэффективности терапии

возможно однократное введение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг. Введения инфликсимаба необходимо, по возможности, избегать из-за риска дальнейшего повреждения печени, вызванного данным препаратом. Указанные препараты принимаются до купирования иНЯ до уровня 2 ст. и далее отменяются полностью. Прием ГКС в дозе 2 мг/кг в это время продолжается с последующим медленным титрованием дозы вниз. Длительность снижения дозы ГКС должна быть не менее 1 мес. Во время лечения возможно применение дополнительно антибактериальной терапии как для лечения вторичной инфекции, обусловленной самим иНЯ, так и для лечения осложнений иммуносупрессивной терапии.

Необходимо отметить, что в случае развития гепатотоксичности 4 ст. любой иммунотерапевтический препарат, вызвавший данное иНЯ, должен быть полностью отменен. При 3 ст. тактика аналогична, за исключением низких и средних доз цитокинов, для которых возможна редукция дозы препарата. Алгоритм лечения иНЯ с поражением печени представлен в табл. 8.

Таблица 8. Алгоритм терапии иНЯ с поражением печени

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Показания к применению степени лечения	1 ст.	2 ст.	3 и 4 ст.	Неэффективность терапии предыдущей степени в течение 72 ч.
Препарат (иммуно-терапевтическое средство)	Продолжение терапии	Приостановить лечение ¹	Постоянная отмена терапии ^{2,6}	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	Диета ³ , оральная гидратация > 2 л/сут., гепатотропные препараты ³	Диета ³ , оральная гидратация > 2 л/сут., инфузионная терапия > 1 л/сут., гепатотропные препараты ⁴	Диета ³ , оральная гидратация > 2 л/сут., инфузионная терапия > 1 л/сут., гепатотропные препараты ⁴	Диета ³ , оральная гидратация > 2 л/сут., инфузионная терапия > 1 л/сут., гепатотропные препараты ⁴ , антибиотика широкого спектра
Имуносупрессивные средства	Не показаны	ГКС ⁵ в дозе 1 мг/кг в сутки внутрь	ГКС ⁵ в дозе 2 мг/кг в сутки	ГКС ⁵ в дозе 4 мг/кг в сутки, рассмотреть вопрос о добавлении других иммуносупрессивных средств (микофенолата мофетил в дозе 1000 мг 2 раза в день, при неэффективности в течение 5–7 дней — смена на такролимус 0,1–0,15 мг/кг в день)
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Амбулаторно или дневной стационар	Круглосуточный стационар	Круглосуточный стационар

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

² При возникновении иНЯ на фоне терапии низкими дозами цитокинов возможно возобновление терапии с редукцией доз препаратов. При повторном возникновении — полная отмена.

³ Используется стол № 5 по Певзнеру. Подробнее — см. раздел 4.1.

⁴ Возможно использование любых препаратов, направленных на улучшение функции печени. Примеры препаратов представлены в тексте раздела 3.2.2.

⁵ Дозы по преднизолону.

⁶ При применении ИФН после перерыва возможно продолжение с редукцией дозы препарата. Дозы редуцируются на 33 и 66%, при необходимости дальнейшей редукции — отмена лечения.

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

Перед началом терапии по указанному алгоритму должна быть полностью исключена невоспалительная и инфекционная природа наблюдаемого иНЯ.

При лечении иНЯ со стороны ЖКТ в качестве симптоматической терапии используются диета (см. приложение 1, раздел 4.2), оральная гидратация не менее 2 л/сут., инфузионная терапия (в дополнение к оральной гидратации) для возмещения потерь жидкости и электролитов при диарее. Также в качестве симптоматических средств в ходе всего лечения могут использоваться сорбенты (например, энтеродез, энтерос-гель, смекта и др.), лоперамид. При выраженной патологии со стороны ЖКТ, начиная с иНЯ 3 ст., рекомендуется добавление антимикробных препаратов (например, сульфасалазин или месалазин (в гранулах) внутрь 500–1000 мг 4 раза в 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). Антимикробные препараты при этом несколько подавляют выработку TNF, что делает их важной частью патогенетической терапии иНЯ

В качестве иммуносупрессивной терапии последовательно используются системные ГКС в дозе 1 мг/кг/сут. внутрь, а при неэффективности в течение 72 ч — 2 мг/кг/сут. (по преднизолону) парентерально. При отсутствии эффекта в течении 3–5 дней показано добавление к терапии инфликсимаба в дозе 5 мг/кг 1 раз в 2 нед. (повторное введение только при наличии клинического эффекта и возникновении рецидива иНЯ 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.

Длительность снижения дозы ГКС должна быть не менее 1 мес. Необходимо отметить, что в случае развития иНЯ со стороны ЖКТ 3–4 ст. любой иммуно-терапевтический препарат, вызвавший данное иНЯ, должен быть полностью отменен. Алгоритм лечения иНЯ с поражением ЖКТ представлен в табл. 9.

Таблица 9. Алгоритм терапии иНЯ с поражением ЖКТ

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

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Препарат (иммуно-терапевтическое средство)	Продолжение терапии	Приостановить лечение ^{1,4}	Постоянная отмена терапии ⁴	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	Фаза 2 диеты ² , оральная гидратация > 2 л/сут, сорбенты лоперамид до 12 мг/сут.	Фаза 1 диеты ² , оральная гидратация > 2 л/сут, инфузионная терапия > 2 л/сут., сорбенты, лоперамид до 12 мг/сут.	Фаза 1 диеты ² , оральная гидратация > 2 л/сут, инфузионная терапия > 2 л/сут., антимикробные препараты	Парентеральное питание, инфузионная терапия > 3 л/сут., антибиотики
Иммуносупрессивные средства	Не показаны	ГКС ³ в дозе 1 мг/кг в сутки внутрь	ГКС ³ в дозе 2 мг/кг в сутки	ГКС ³ в дозе 2 мг/кг в сутки в сочетании с инфликсимабом 5 мг/кг однократно
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Амбулаторно или дневной стационар	Круглосуточный стационар	Круглосуточный стационар

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

² Диета указана в разделе 4.2.

³ Дозы по преднизолону

⁴ При возникновении иНЯ на фоне терапии ИФН возможно возобновление терапии с редукцией доз препаратов на 33% от исходной при первом эпизоде и на 66% при втором. При сохраняющихся повторных эпизодах иНЯ или при медленном ответе на проводимую терапию — постоянная отмена терапии.

3.2.4. Терапия иНЯ со стороны легких (пневмонит)

Перед началом терапии по указанному алгоритму должна быть полностью исключена инфекционная природа наблюдаемого иНЯ.

При лечении иНЯ с поражением легких в качестве симптоматической терапии используются антигистаминные препараты любого поколения, бронхолитики, антибиотики широкого спектра, кислородотерапия.

В качестве иммуносупрессивной терапии последовательно используются системные ГКС в дозе 2 мг/кг/сут. внутрь, а при неэффективности в течение 72 ч — 4 мг/кг/сут. (по преднизолону) парентерально. При отсутствии эффекта в течении 48 ч. показано добавление к терапии инфликсимаба в дозе 5 мг/кг однократно. Прием ГКС в дозе 4 мг/кг/сут. в это время продолжается с последующим медленным титрованием дозы вниз. Длительность снижения дозы ГКС должна быть не менее 2 мес. Необходимо отметить, что в случае развития иНЯ со стороны легких 3–4 ст. любой иммунотерапевтический препарат, вызвавший данное иНЯ, должен быть полностью отменен. При кратковременном иНЯ 1–2 ст. (менее 3 дней) возможно возобновление терапии.

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

Таблица 10. Алгоритм терапии иНЯ с поражением легких

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Показания к применению степени	1 ст.	2 ст.	3–4 ст., 2 ст. (при неэффективной предшествующей терапии в течение 72 ч.)	Неэффективность терапии предыдущей степени в течение 48 ч.
Препарат (иммуно-терапевтическое средство)	Приостановить лечение	Приостановить лечение ¹	Постоянная отмена терапии	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	Антигистаминные препараты, бронхолитики	Антигистаминные препараты, бронхолитики; кислородотерапия, антибиотики внутрь	Антигистаминные препараты, бронхолитики; кислородотерапия, антибиотики широкого спектра и антимикотики, инфузионная терапия	Антигистаминные препараты, бронхолитики; кислородотерапия, антибиотики широкого спектра и антимикотики, инфузионная терапия
Иммуносупрессивные средства	Нет	ГКС ² в дозе 2 мг/кг в сутки внутрь	ГКС ² в дозе 4 мг/кг в сутки	ГКС ² в дозе 4 мг/кг в сутки в сочетании с инфликсимабом 5 мг/кг однократно
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Круглосуточный стационар	Круглосуточный стационар	Круглосуточный стационар

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

² Дозы по преднизолону.

3.2.5. Терапия иНЯ с вовлечением эндокринной системы

Перед началом использования данного алгоритма необходимо полностью исключить другие причины выявленных состояний.

При лечении иНЯ с вовлечением 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 последовательно используются системные ГКС в дозе 1 мг/кг/сут. внутрь, а при неэффективности в течение 72 ч — 2 мг/кг/сут. (по преднизолону) парентерально. Длительность снижения дозы ГКС должна быть не менее 1 мес. 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. При купировании 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 (кортинеф). Алгоритм лечения иНЯ со стороны эндокринной системы представлен в общем виде в табл. 11, но следует учитывать, что он должен быть скорректирован с учетом варианта эндокринопатии. При гипопаратиреозе используются препараты кальция, при дефиците вит Д его препараты. Доступен и паратгормон (терипаратид, форстео), но на данном этапе его использование нерентабельно.

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

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Показания к применению степени	1 ст.	2 ст.	3 ст., 2 ст. (при неэффективной предшествующей терапии)	Не применимо
Препарат (иммуно-терапевтическое средство)	Продолжение терапии	Приостановить лечение ^{1,2}	Приостановить лечение ²	Постоянная отмена терапии
Симптоматическая терапия	Диета ³ , заместительная гормональная (корректирующая) терапия ⁴	Диета ³ , заместительная гормональная (корректирующая) терапия ⁴	Диета ³ , заместительная гормональная (корректирующая) терапия ⁴	Диета ³ , заместительная гормональная терапия ⁴
Иммуносупрессивные средства	Нет	ГКС ⁵ в дозе 1 мг/кг в сутки внутрь	ГКС ⁵ в дозе 2 мг/кг в сутки	ГКС ⁵ в дозе 2 мг/кг в сутки
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Амбулаторно	Дневной или круглосуточный стационар	Круглосуточный стационар

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

² Терапия должна быть приостановлена до купирования иНЯ до 1 ст.

³ Диета № 9 по Певзнеру, см. приложение 1, раздел 4.3.

⁴ При гипотиреозе — левотироксин, при гипертиреозе — тиамазол, пропилтиоурацил. Дозы определяются эндокринологом на основе рекомендаций по лечению соответствующего состояния. При СД 1 типа — инсулин; при СД 2 типа — инсулин и/или пероральные антидиабетические препараты. При несахарном мочеизнурении (диабете) — минирин (десмопрессин) или аналоги. Вся указанная терапия согласовывается с эндокринологом.

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

⁵ Дозы по преднизолону. ГКС при сахарном диабете 2 типа: осторожность при подборе доз; обсуждение с эндокринологом).

* При гипотиреозе и сахарном диабете 1 типа иммуносупрессивная терапия глюкокортико-стероидами обычно не рекомендована.

3.2.6. Терапия синдрома выброса цитокинов

Перед использованием данного алгоритма необходимо полностью исключить наличие сепсиса у больного.

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.

В качестве иммуносупрессивной терапии используются системные ГКС в дозе 2 мг/кг/сут. (по преднизолону) в/в и тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг. Прием ГКС при данном иНЯ краткий и заканчивается сразу после купирования иНЯ (возможна постепенная, но относительно быстрая отмена). Назначение иммуносупрессивной терапии используется только при неэффективности симптоматической терапии или выраженной степени иНЯ. Критериями неэффективности симптоматической терапии являются нестабильность жизненно важных функций, требующая усиления терапии или не поддающаяся быстрому контролю при инициации соответствующей 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.

Необходимо отметить, что в случае развития синдрома выброса цитокинов 3 ст. (или 2 ст. у больных с значительной сопутствующей патологией) введение вызвавшего синдром иммунотерапевтического средства должно быть прервано. После купирования нежелательного явления терапия может быть возобновлена в прежних (высокие дозы цитокинов, МИС, ВИО) или редуцированных (низкие и средние дозы цитокинов, для блинатумаба — 9 мкг/сут) дозах. При развитии данного иНЯ 4 ст. препарат, вызвавший его, должен быть полностью отменен. Алгоритм лечения синдрома выброса цитокинов представлен в табл. 12.

Таблица 12. Алгоритм терапии синдрома выброса цитокинов

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Показания к применению ступени	1 ст.	2 ст., 1 ст. длительностью более 3 дней	2 ст. с неэффективной предшествующей терапией в течение 24 ч. или при выраженной сопутствующей патологии; 3 ст.	Неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 2 ч. при 2–3 ст., 4 ст.
Препарат (иммуно-терапевтическое средство)	Продолжить терапию	Приостановить лечение ¹	Приостановить лечение ¹	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	НПВС, инфузионная терапия, антимикробная и (по показаниям) антимикотическая терапия	НПВС, инфузионная терапия, низкие дозы вазопрессоров, оксигенотерапия (до 40% кислорода)	НПВС, инфузионная терапия, вазопрессоры, оксигенотерапия, лечение нарушений внутренних органов, интенсивная терапия	Инфузионная терапия, высокие дозы вазопрессоров, ИВЛ, интенсивная терапия
Иммуносупрессивные средства	Не показаны	Тоцилизумаб 8 мг/кг (до 800 мг) в/в, до 3 введений в день, максимум — 4 введения; при гипотонии после 1–2 доз анти-IL6 — дексаметазон ² 10 мг каждые 6 ч.	Тоцилизумаб ³ 8 мг/кг (до 800 мг) в/в, до 3 введений в день, максимум — 4 введения; при гипотонии после 1–2 доз анти-IL6 — дексаметазон ² 10 мг каждые 6 ч.	Тоцилизумаб ³ 8 мг/кг (до 800 мг) в/в, до 3 введений в день, максимум — 4 введения; при гипотонии после 1–2 доз анти-IL6 — дексаметазон ² 10 мг каждые 6 ч. При неэффективности — метилпреднизолон ⁵ 1000 мг/сут. в/в
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Круглосуточный стационар	Отделение интенсивной терапии	Отделение интенсивной терапии

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

² Возможно применение других ГКС в эквивалентных дозах.

³ Доза тоцилизумаба за все время лечения — не более 4 введений.

⁵ Примерный алгоритм введения метилпреднизолона: 1000 мг/сут. 3 дня, далее снижение дозы до 250 мг каждые 12 ч. 2 дня, затем 125 мг каждые 12 ч. 2 дня, далее 60 мг каждые 12 ч. 2 дня.

3.2.7 Иммуноопосредованная кардиотоксичность

Кардиологические иНЯ являются потенциально фатальными осложнениями иммунотерапии. Клиническая манифестация может быть представлена миокардитом, кардиомиопатией, сердечной недостаточностью, фиброзом миокарда, а также различными нарушениями сердечного ритма. Накопление клинического опыта позволяет предположить, что кардиоваскулярные иНЯ, в частности миокардит, развиваются с большей частотой, чем предполагалось ранее. К дополнительным факторам риска относятся назначение комбиниро-

ванной иммунотерапии, а также наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета.

Иммуноопосредованный миокардит практически у 50% больных имеет жизнеугрожающий характер, сопровождаясь кардиогенным шоком, значительными нарушениями проводимости, вплоть до полной атриовентрикулярной блокады, а также внезапной коронарной смертью. Это объясняет крайне агрессивную лечебную тактику при подозрении на иммуноопосредованные осложнения со стороны сердца. Проведение терапии возможно только под контролем кардиолога. Алгоритм терапии представлен в табл. 13.

Таблица 13. Алгоритм терапии иммуноопосредованной кардиотоксичности

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Показания к применению степени	1–2 ст.	3 ст.	4 ст., неэффективность терапии предыдущей степени в течение 72 ч.	Неэффективность терапии предыдущей степени в течение 24 ч.
Препарат (иммуно-терапевтическое средство)	Приостановить лечение ¹	Постоянная отмена	Постоянная отмена	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	Терапия симптомов в соответствии с клиническими проявлениями	Терапия симптомов в соответствии с клиническими проявлениями	Терапия симптомов в соответствии с клиническими проявлениями	Терапия симптомов в соответствии с клиническими проявлениями
Иммуносупрессивные средства	Не показаны	ГКС ¹ в дозе 2 мг/кг в сутки ²	Пульс терапия ГКС ¹ г/сут 3–5 дней ²	Продолжение терапии ГКС ² + антилимфоцитарный глобулин 5 мг/кг/сут в течение 5 дней или инфликсимаб 5 мг/кг или микофенолатамофетил в дозе 1000 мг 2 раза в день
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Круглосуточный стационар	Круглосуточный стационар или отделение интенсивной терапии	Отделение интенсивной терапии

¹ Дозы по метилпреднизолону.

² Лечение до нормализации сердечной функции, дальше постепенная отмена 4–6 нед.

3.2.8 Особенности терапии редких иНЯ

К редким иНЯ могут быть отнесены синдром повышенной проницаемости капилляров, нефрит, панкреатит, поражение нервной системы, увеит. Лечение таких иНЯ должно проводиться в сотрудничестве со специалистом соответствующего профиля. Предпочтительно использование рекомендаций по диагностике и лечению соответствующей патологии, с учетом особенностей возникновения иНЯ на фоне иммунотерапии.

- При синдроме повышенной проницаемости капилляров 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. В большинстве случаев, достаточно симптоматической терапии. При отсутствии эффекта необходимо проведение терапии ГКС в дозе 1 мг/кг/сут. (при неэффективности в течение 2–3 дней — 2 мг/кг/сут.) по преднизолону.
- При поражении нервной системы (как правило, иНЯ в этой системе характеризуются высокой клинической значимостью и длительностью течения) необходимо прервать проводимую иммунотерапию, начать лечение ГКС в дозе 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, микофенолатамофетил. Лечение неврологических иНЯ необходимо проводить совместно с неврологом с использованием соответствующих рекомендаций.
- При выявлении бессимптомного повышения креатинина (что может свидетельствовать о нефрите) необходимо исключить иные причины данного состояния. При подтверждении иНЯ показано назначение ГКС в дозе 2 мг/кг (по преднизолону). При неэффективности возможно повышение дозы ГКС до 4 мг/кг.
- При развитии увеита 1–2 ст. рекомендована терапия топическими ГКС в каплях, при увеите 3–4 ст. или отсутствии улучшения при более низких степенях токсичности — системные ГКС 1 мг/кг/сут. внутрь, при неэффективности — 2 мг/кг/сут. парентерально (дозы по преднизолону). Терапию иммунотерапевтическим средством можно продолжать при 1 ст. токсичности, необходимо приостановить до разрешения 2 ст. токсичности и отменить полностью при развитии 3–4 ст. токсичности или невозможности купировать 2 ст. в течение 12 нед.

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

4.1. Диета при иммуноопосредованном повреждении печени

Перечень разрешенных и запрещенных продуктов в соответствии со столом № 5 по Певзнеру представлен в табл. 14.

Таблица 14. Употребление продуктов при диете № 5 по Певзнеру

Группа продуктов	Продукты питания, которые можно употреблять	Продукты питания, которые нельзя употреблять
Напитки	Слабый чёрный чай с лимоном, полусладкий или с заменителем сахара (ксилитом), молоком. Отвар шиповника. Соки, разбавленные водой (при переносимости). Протертые компоты из свежих и сухих фруктов. Желе. Муссы на заменителе сахара (ксилите) или полусладкие на сахаре. Морс и кисель (не кислые). Заваренная ромашка	Кофе, какао, шоколад, цикорий. Газированные и холодные напитки. Алкогольные напитки (включая слабоалкогольные). Зеленый чай, листья стевии, трава спорыш, экстракт стевии. Молочная сыворотка. Каркаде. Любые соки. Кэроб
Супы	Суп — не на бульоне: супы вегетарианские — протертые с картофелем, кабачками, тыквой, морковью, манной, овсяной или гречневой крупой, рисом, вермишелью. Разрешается добавить 5 г сливочного масла или 10 г сметаны. Фруктовые супы. Молочные супы с макаронными изделиями. Борщ (без бульона), щи вегетарианские, свекольник, гороховый суп (жидкий, с минимальным добавлением гороха). Суп перловый	Бульоны, сваренные на мясе, рыбе и грибах, а также бульоны на основе бобовых, щавеля или шпината. Окрошка (любая)
Каши/Крупы	Каши протертые и полувязкие из гречневой, овсяной, манной крупы, а также риса, сваренные на воде или пополам с молоком. Различные изделия из круп: суфле, запеканки, пудинги пополам с творогом, запеканки из вермишели, творога. Плов с сухофруктами. Мюсли (без запрещенных в диете добавок). Овсяные хлопья (без добавок). Кус-кус, булгур, пшениная каша, семена льна	Из круп исключаются бобовые (в качестве самостоятельного блюда). Перловая, ячневая, кукурузная крупы ограничиваются. Чечевица
Макароны	Нежирная паста с разрешенными продуктами	Жирные пасты. Макароны с запрещенными в диете ингредиентами. Паста с острым, сливочным или томатным соусами

Группа продуктов	Продукты питания, которые можно употреблять	Продукты питания, которые нельзя употреблять
Мясо/Рыба/ Мясопродукты	Нежирная говядина, телятина, крольчатина, курятина, индейка (вся птица без кожи). Мясо готовится в отварном или паровом виде, протертое или рубленое (котлеты, суфле, пюре, кнели, бефстроганов, мягкое мясо куском). Голубцы, плов с отварным мясом (не кислый соус). Молочные сосиски (очень ограничено). Нежирные сорта рыбы (судак, треска, хек, минтай, тунец) готовить следующим образом — варить или запекать после варки. Можно делать кнели или фрикадельки, суфле рыбное или целым куском филе. Употребление ограничивается до трех раз в неделю. Свежие устрицы. Креветки, кальмары, мидии — ограничено. Лосось — ограничено по содержанию жиров и в качестве закуски, а не основного блюда. Пельмени с телятиной или курицей (тесто, нежирное мясо, вода соль) — очень ограничено по содержанию жиров и обязательно — не жареные. Конина (в вареном и запеченном виде). Куриная грудка вареная или на пару	Почки, печень, язык, все колбасные изделия, копченые изделия, а также мясные консервы. Ограничено употребление свиного жира, а кулинарные жиры, наряду с говяжьим и бараньим полностью исключаются. Рыбные консервы Соленая и копченая рыба Жирные сорта рыбы (семга, форель, сазан, угорь, осетрина, севрюга, белуга, сом и пр.). Икра зернистая (красная, черная) Суши. Язык говяжий. Крабовые палочки
Хлеб	Отрубной хлеб, ржаной хлеб, сухари. Пшеничный хлеб из муки 1-го и 2-го сортов подсушенный или вчерашней выпечки, сухари. Несладкое сухое печенье, галетное печенье. Выпечные несдобные изделия с вареным мясом и рыбой, творогом, яблоками. Сухой бисквит. Слайсы (сухарики) пшеничные. Хлебцы (без консервантов), отруби	Все изделия из слоеного и сдобного теста. Пончики жареные. Свежий хлеб. Блины. Жареные пирожки. Сухари из сдобного теста
Молочные/ Кисломолочные продукты	Сметана (минимальной жирности) и сыр (неострый и в очень ограниченном количестве). Не более 2% жирности кефир, йогурт и полужирный или нежирный творог, молоко — 200 грамм. Можно также и творожные блюда, суфле и запеканки, вареники ленивые и ватрушки, простокваша, пудинги. Сыр фета — ограничено по содержанию жиров. Йогурты (без консервантов)	Исключаются сыры соленых сортов. Жирные молочные продукты. Сливки, молоко 6%, ряженка, жирный творог. Молочная сыворотка
Овощи	Крахмалистые овощи, отварные и запеченные в протертом виде: картофель, цветная капуста, морковь, кабачки, тыква, свекла, пекинская капуста. Салаты (ромен, корн, айсберг и другие нейтральные по вкусу салаты) в ограниченном количестве. Болгарский перец (в ограниченном количестве). Авокадо. Морская капуста. Огурцы. Помидоры (в очень ограниченном количестве, при обострении — исключить). Стручковую фасоль — сами стручки можно готовить на пару или запекать. Сельдерей, брокколи (лучше после тепловой обработки)	Из овощей исключаются: грибы, кукуруза, щавель, шпинат и ревень, редька, редис, репа, баклажаны, чеснок, лук, спаржа, перец сладкий в приготовленном виде. Лук зеленый, маринованные овощи, консервированные продукты, включая консервированный горошек. Травы и салаты горькие, кислые, пряные (петрушка, укроп, шпинат, цикорий, руккола, фризе и пр.) — нельзя в качестве основного компонента или основного блюда, только в качестве украшения или для аромата в минимальном количестве. Томатная паста. Белокочанная капуста в сыром виде (для приготовления блюда с термической обработкой в минимальном количестве разрешена)

4.2. Диета при колитах и иНЯ с поражением ЖКТ

При развитии иНЯ со стороны ЖКТ используется диета с пониженным содержанием жиров, клетчатки, лактозы. Поскольку диета обеднена витаминами и минеральными веществами, необходим прием поливитаминов с микроэлементами. Для удобства назначения варианты диеты разделены на 3 фазы — от наиболее строгой (фаза 1) до наиболее мягкой (фаза 3) — см. табл. 15.

Таблица 15. Диета при иНЯ с проявлениями патологии органов ЖКТ

Группа продуктов	Продукты питания, которые можно употреблять	Продукты питания, которые нельзя употреблять
Фаза 1		
Хлеб, крупы, продукты, содержащие крахмал	Хлеб из пшеничной муки высшего сорта, сухие завтраки из муки высокоочищенной муки, рисовые чипсы, манная и овсяные каши (на воде, «размазня»), простые макароны, белый рис, соленые сухие печенье или пряники, крекеры из муки грубого помола	Крупы с высоким содержанием клетчатки, такие как отруби из темного хлеба, измельченная пшеница, овсянка, цельнозерновой хлеб, цельнозерновые макароны
Овощи		Все овощи
Фрукты	Яблочный сок, бананы; консервированные в соке или легком сиропе персики или груши.	Все прочие фрукты
Молочные продукты	Безлактозное молоко, миндальное молоко, рисовое молоко, соевое молоко	Любые другие виды молока, сыров, молочных продуктов, йогуртов
Мясные продукты, бобовые, орехи		Все мясные продукты, бобы, горошек, орехи, зерна
Напитки и прочие жидкости	Вода, декофеинизированный чай, разведенный сок, бульон	Любой кофе, обычный чай (черный, зеленый, фруктовый), газированные напитки, неразведенный сок, любой сливовый сок.
Фаза 2		
Хлеб, крупы, продукты, содержащие крахмал	Хлеб из пшеничной муки высшего сорта, сухие завтраки из муки высокоочищенной муки, рисовые чипсы, манная и овсяные каши (на воде, «размазня»), простые макароны, белый рис, соленые сухие печенье или пряники, крекеры из муки грубого помола	Крупы с высоким содержанием клетчатки, такие как отруби из темного хлеба, измельченная пшеница, овсянка, цельнозерновой хлеб, цельнозерновые макароны
Овощи	Вареная морковь и зеленые бобы, картофельное пюре на воде	Все прочие овощи, сырые овощи
Фрукты	Яблочный сок, бананы; консервированные в соке или легком сиропе персики или груши.	Все прочие фрукты
Молочные продукты	Безлактозное молоко, миндальное молоко, рисовое молоко, соевое молоко	Любые другие виды молока, сыров, молочных продуктов, йогуртов
Мясные продукты, бобовые, орехи	Печеная или жаренная кура или индейка (без кожи), нежирная (постная) ветчина, яйца, жаренная или сваренная на медленном огне рыба, мягкое арахисовое масло, вареный тунец	Жареное мясо, домашняя птица, рыба; все бобы, все орехи и зерна, плотное арахисовое масло
Напитки и прочие жидкости	Вода, чай и кофе без кофеина, разведенный сок, бульон, восстановленные соки	Обычный чай и кофе, газированные напитки, неразведенный сок, любой сливовый сок

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

4.3. Диета при иНЯ с поражением эндокринной системы

При развитии гипергликемии рекомендовано использование диеты № 9 по Певзнеру (табл. 16).

Таблица 16. Диета № 9 по Певзнеру

Группа продуктов	Продукты питания, которые можно употреблять	Продукты питания, которые нельзя употреблять
Напитки	Кофе с молоком, чай, соки овощные, из малосладких ягод и фруктов, отвар шиповника.	Газированные напитки с сахаром, сок виноградный и прочие сладкие соки
Сладости	Муссы, желе, компоты на сахарозаменителях. Свежие кисло-сладкие ягоды и фрукты в любом виде за исключением киви, бананов, хурмы.	Инжир, изюм, финики, бананы, виноград, конфеты, сахар, варенье, мороженое
Супы	Борщ, свекольник, щи, овощная и мясная окрошка, любые овощные супы. Бульоны — грибные, рыбные и мясные с овсяной крупой, гречневой, картофелем, овощами, фрикадельками.	Бульоны жирные и наваристые, молочные супы с лапшой, рисом, манной крупой
Каши/Крупы	Бобовые, каши из ячневой крупы, гречневой, овсяной, перловой, пшеничной. Крупажные изделия употребляют ограниченно, укладываясь в пределы нормы углеводов.	Макаронные изделия, манная крупа, рис — эти продукты резко ограничивают или совсем исключают
Яйца	Всмятку, омлеты белковые, до 1,5 в день, желтки с ограничением	Жареные

Группа продуктов	Продукты питания, которые можно употреблять	Продукты питания, которые нельзя употреблять
Мясо/Рыба/ Мясопродукты	Постная телятина, говядина, мясная и обрезная баранина, свинина, мясо кролика, индейки, кур в отварном, а также жареном (после отваривания) и тушеном виде, как рубленые, так и цельным куском. Отварной язык, диетическая колбаса. Разрешается употребление печени (ограниченно). Рыбу нежирных пород в запеченном, отварном, иногда жареном виде. Рыбные консервы в томате или собственном соку	Утку, гуся, мясные консервы, жирные сорта мяса, копчености, большинство видов колбас и сосисок. Рыбу жирных пород, соленую, копченую, икру, рыбные консервы в масле и с добавлением масла
Хлеб	Белково-отрубной, пшеничный из муки второго сорта, ржаной, белково-пшеничный. Итого хлебобулочных изделий в день — не более 300 г. За счет уменьшения дневной нормы хлеба, разрешается включать в рацион несдобные мучные изделия.	Изделия и выпечка из слоеного теста и сдобного
Молочные/ Кисломолочные продукты	Кисломолочные напитки, нежирный и полужирный творог, блюда из него, молоко, несоленый, нежирный сыр. С ограничениями разрешается употреблять сметану	Сливки, сладкие творожные сырки, сыры соленые
Овощи	Некоторые овощи богаты углеводами — картофель, зеленый горошек, морковь*, свекла*. Поэтому их необходимо включать в рацион, учитывая общесуточную норму углеводов. Из овощей предпочтительнее употреблять тыкву, кабачки, капусту, салат, огурцы, баклажаны и томаты. Овощи едят в сыром, тушеном, вареном, запеченном виде, изредка разрешается в жареном	Соленые и маринованные
Жиры	Масло топленое и сливочное несоленое, масло растительное — только в блюда	Кулинарный и животный жир
Закуски	Икра овощная, кабачковая, винегреты, заливная рыба или мясо, салаты — из свежих овощей, продуктов моря, несоленый сыр, вымоченная сельдь, нежирный студень (холодец) из говядины	Копчености, острые и чрезмерно соленые закуски
Пряности, соусы	Томатный, на овощном отваре, нежирные соусы на некрепких мясных, грибных и рыбных бульонах. Разрешены в ограниченных количествах — хрен, горчица, перец	Соусы соленые, острые и жирные, типа майонез, соевый, табаско и подобные

* Рекомендуется вымачивать.

ПЕРЕЧЕНЬ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫХ ВАЖНЕЙШИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ НА 2020 ГОД

Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты (ЖНВЛП) — перечень лекарственных препаратов, утверждаемый Правительством Российской Федерации в целях государственного регулирования цен на лекарственные средства.

Перечень ЖНВЛП содержит список лекарственных средств под международными непатентованными наименованиями и охватывает практически все виды медицинской помощи, предоставляемой гражданам Российской Федерации в рамках государственных гарантий, в частности, скорую медицинскую помощь, стационарную помощь, специализированную амбулаторную и стационарную помощь, а также включает в себя значительный объем лекарственных средств, реализуемых в коммерческом секторе.

Кроме того, перечень ЖНВЛП служит основой для разработки клинических рекомендаций, региональных перечней субъектов Российской Федерации и формулярных перечней лекарственных средств медицинских организаций стационарного типа. Он сформирован с использованием международной Анатомо-терапевтической и химической классификации лекарственных средств — АТХ.

Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП) на 2020 год является приложением № 1 к распоряжению Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. N 2406-р.

Перечень ЖНВЛП утверждается ежегодно. В этом году он пополнился за счёт противоопухолевых лекарств: иксабепилон, рамуцирумаб, элутузумат, акситиниб, алектиниб, бозутиниб, осимертиниб, палбоциклиб, венетоклакс, барицитиниб, нетакимаб, сарилумаб.

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L	противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы		
L01	противоопухолевые препараты		
L01A	алкилирующие средства		
L01AA	аналоги азотистого иприта	бендамустин	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий; порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		ифосфамид	<ul style="list-style-type: none"> порошок для приготовления раствора для инфузий; порошок для приготовления раствора для инъекций
		мелфалан	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для внутрисудистого введения; таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		хлорамбуцил	<ul style="list-style-type: none"> таблетки, покрытые оболочкой
		цикло-фосфамид	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения; порошок для приготовления раствора для внутривенного введения; порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения; таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые сахарной оболочкой
L01AB	алкилсульфонаты	бусульфан	<ul style="list-style-type: none"> таблетки, покрытые оболочкой
L01AD	производные нитрозомочевины	кармустин	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		ломустин	<ul style="list-style-type: none"> капсулы
L01AX	другие алкилирующие средства	дакарбазин	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
		темозоломид	<ul style="list-style-type: none"> капсулы; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
L01B	антиметаболиты		
L01BA	аналоги фолиевой кислоты	метотрексат	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий; лиофилизат для приготовления раствора для инъекций; раствор для инъекций; раствор для подкожного введения; таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		пеметрексед	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		ралтитрексид	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
L01BB	аналоги пурина	меркапто-пурин	<ul style="list-style-type: none"> таблетки
		неларабин	<ul style="list-style-type: none"> раствор для инфузий
		флударабин	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения; таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L01BC	аналоги пиримидина	азацитидин	• лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения
		гемцитабин	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий; • лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		капецитабин	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		фторурацил	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • раствор для внутрисосудистого введения; • раствор для внутрисосудистого и внутривенного введения
		цитарабин	• лиофилизат для приготовления раствора для инъекций; • раствор для инъекций
L01C	алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества		
L01CA	алкалоиды барвинка и их аналоги	винбластин	• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
		винкристин	• раствор для внутривенного введения
		винорелбин	• капсулы; • концентрат для приготовления раствора для инфузий
L01CB	производные подофиллотоксина	этопозид	• капсулы; • концентрат для приготовления раствора для инфузий
L01CD	таксаны	доцетаксел	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		кабазитаксел	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		паклитаксел	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
L01D	противоопухолевые антибиотики и родственные соединения		
L01DB	антрациклины и родственные соединения	даунорубицин	• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения; • раствор для внутривенного введения
		доксорубицин	• концентрат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривенного введения; • концентрат для приготовления раствора для инфузий; • лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривенного введения; • раствор для внутрисосудистого и внутривенного введения
		идарубицин	• капсулы; • лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения; • раствор для внутривенного введения
		митоксантрон	• концентрат для приготовления раствора для внутривенного и внутривенного введения; • концентрат для приготовления раствора для инфузий
		эпирубицин	• концентрат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривенного введения; • лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривенного введения

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L01DC	другие противоопухолевые антибиотики	блеомицин	• лиофилизат для приготовления раствора для инъекций
		иксабепилон	• лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		митомицин	• лиофилизат для приготовления раствора для инъекций; • порошок для приготовления раствора для инъекций
L01X	другие противоопухолевые препараты		
L01XA	препараты платины	карбоплатин	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		оксалиплатин	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий; • лиофилизат для приготовления раствора для инфузий;
		цисплатин	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • концентрат для приготовления раствора для инфузий и внутривенного введения; • раствор для инъекций
L01XB	метилгидразины	прокарбазин	• капсулы
L01XC	моноклональные антитела	атезолизумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		бевацизумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		блинатумомаб	• порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		брентуксимаб ведотин	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		даратумумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		ипилиумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		ниволумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		обинузуумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		панитумумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		пембролизумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		пертузуумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		рамуцирумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		ритуксимаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • раствор для подкожного введения
		трастузумаб	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий; • лиофилизат для приготовления раствора для инфузий; • раствор для подкожного введения
		трастузумаб эмтанзин	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
цетуксимаб	• раствор для инфузий		
элотузумаб	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий		

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L01XE	ингибиторы протеинкиназы	акситиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		алектиниб	• капсулы
		афатиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		бозутиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		вандетаниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		вемурафениб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		гефитиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		дабрафениб	• капсулы
		дазатиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		ибрутиниб	• капсулы
		иматиниб	• капсулы; • таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		кобиметиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		кризотиниб	• капсулы
		лапатиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		ленватиниб	• капсулы
		нилотиниб	• капсулы
		нинтеданиб	• капсулы мягкие
		осимертиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		пазопаниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		палбоциклиб	• капсулы
		регорафениб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
рибоциклиб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой		
руксолитиниб	• таблетки		
сорафениб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой		
сунитиниб	• капсулы		
траметиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой		
церитиниб	• капсулы		
эрлотиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой		
L01XX	прочие противоопухолевые препараты	аспарагиназа	• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения
		афлиберцепт	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • раствор для внутривенного введения
		бортезомиб	• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения; • лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения; • лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		венетоклакс	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		висмодегиб	• капсулы
		гидроксикарбамид	• капсулы
		иксазомиб	• капсулы
		иринотекан	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		карфилзомиб	• лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		митотан	• таблетки
		третиноин	• капсулы
		фактор некроза опухоли альфа-1 (тимозин рекомбинантный)	• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения
		эрибулин	• раствор для внутривенного введения
L02	противоопухолевые гормональные препараты		
L02A	гормоны и родственные соединения		
L02AB	гестагены	медроксипрогестерон	• суспензия для внутримышечного введения; • таблетки
L02AE	аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	бусерелин	• лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия
		гозерелин	• имплантат; • капсула для подкожного введения пролонгированного действия
		лейпрорелин	• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения; • лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного и подкожного введения пролонгированного действия; • лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного и подкожного введения с пролонгированным высвобождением
		трипторелин	• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения; • лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия; • лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением; • лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного и подкожного введения пролонгированного действия; • раствор для подкожного введения
L02B	антагонисты гормонов и родственные соединения		

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L02BA	антиэстрогены	тамоксифен	• таблетки; • таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		фулвестрант	• раствор для внутримышечного введения
L02BB	антиандрогены	бикалутамид	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		флутамид	• таблетки; • таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		энзалутамид	• капсулы
L02BG	ингибиторы ароматазы	анастрозол	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
L02BX	другие антагонисты гормонов и родственные соединения	абиратерон	• таблетки; • таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		дегареликс	• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения
L03	иммуностимуляторы		
L03A	иммуностимуляторы		
L03AA	колониестимулирующие факторы	филграстим	• раствор для внутривенного и подкожного введения; • раствор для подкожного введения
		эмпэгфилграстим	• раствор для подкожного введения
L03AB	интерфероны	интерферон альфа	• гель для местного и наружного применения; • капли назальные; • лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения; • лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного, субконъюнктивального введения и закапывания в глаз; • лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения; • лиофилизат для приготовления раствора для инъекций; • лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения; • лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь; • мазь для наружного и местного применения; • раствор для внутримышечного, субконъюнктивального введения и закапывания в глаз; • раствор для инъекций; • раствор для внутривенного и подкожного введения; • раствор для подкожного введения; • суппозитории ректальные
		интерферон бета-1а	• лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения; • раствор для внутримышечного введения; • раствор для подкожного введения
		интерферон бета-1b	• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения; • раствор для подкожного введения

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		интерферон гамма	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения; лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения
		пэгинтерферон альфа-2a	<ul style="list-style-type: none"> раствор для подкожного введения
		пэгинтерферон альфа-2b	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения
		пэгинтерферон бета-1a	<ul style="list-style-type: none"> раствор для подкожного введения
		цепэгинтерферон альфа-2b	<ul style="list-style-type: none"> раствор для подкожного введения
L03AX	другие иммуностимуляторы	азоксимера бромид	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения; суппозитории вагинальные и ректальные; таблетки
		вакцина для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления суспензии для внутривульварного введения
		глатирамера ацетат	<ul style="list-style-type: none"> раствор для подкожного введения
		глутамил-цистеинил-глицин динатрия	<ul style="list-style-type: none"> раствор для инъекций
		мегломина акридонат	<ul style="list-style-type: none"> раствор для внутривенного и внутримышечного введения; таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой
		тилорон	<ul style="list-style-type: none"> капсулы; таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые плёночной оболочкой
L04	иммунодепрессанты		
L04A	иммунодепрессанты		
L04AA	селективные иммунодепрессанты	абатацепт	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для инфузий; лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий; раствор для подкожного введения
		алемтузумаб	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий
		апремиласт	<ul style="list-style-type: none"> таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		барцитиниб	<ul style="list-style-type: none"> таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		белимумаб	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		ведолизумаб	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		иммуноглобулин антитимоти-тарный	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		лефлуномид	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		микофенолата мофетил	• капсулы; • таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		микофеноловая кислота	• таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой; • таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой
		натализумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		окрелизумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		терифлуномид	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		тофацитиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		финголимод	• капсулы
		эверолимус	• таблетки; • таблетки диспергируемые
L04AB	ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)	экулизумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		адалимумаб	• раствор для подкожного введения
		голимумаб	• раствор для подкожного введения
		инфликсимаб	• лиофилизат для приготовления раствора для инфузий; • лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		цертолизумаба пэгол	• раствор для подкожного введения
этанерцепт	• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения; • раствор для подкожного введения		
L04AC	ингибиторы интерлейкина	базиликсимаб	• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
		канакинумаб	• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
		нетакимаб	• раствор для подкожного введения
		сарилумаб	• раствор для подкожного введения
		секукинумаб	• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения; • раствор для подкожного введения
		тоцилизумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • раствор для подкожного введения
		устекинумаб	• раствор для подкожного введения

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L04AD	ингибиторы кальциневрина	такролимус	<ul style="list-style-type: none"> • капсулы; • капсулы пролонгированного действия; • концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения; • мазь для наружного применения
		циклоспорин	<ul style="list-style-type: none"> • капсулы; • капсулы мягкие; • концентрат для приготовления раствора для инфузий; • раствор для приёма внутрь
L04AX	другие иммуно-депрессанты	азатиоприн	• таблетки
		леналидомид	• капсулы
		пирфенидон	• капсулы

МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ МКБ-10

МКБ-10 — международная классификация болезней Десятого пересмотра. Представляет собой нормативный документ с общепринятой статистической классификацией медицинских диагнозов, которая используется в здравоохранении для унификации методических подходов и международной сопоставимости материалов. Разработана Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Под словами «Десятого пересмотра» понимается 10-я версия (10-я редакция) документа с момента его создания (1893 г.). В настоящий момент МКБ 10-ого пересмотра является действующей, она принята в 1990 году в Женеве Всемирной Ассамблеей Здравоохранения, переведена на 43 языка и используется в 117 странах.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ (C00–C97)

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ГУБЫ, ПОЛОСТИ РТА И ГЛОТКИ (C00–C14)

C00 Злокачественное новообразование губы

Исключено: кожи губы (C43.0, C44.0)

- C00.0** Наружной поверхности верхней губы
- C00.1** Наружной поверхности нижней губы
- C00.2** Наружной поверхности губы неуточненной
- C00.3** Внутренней поверхности верхней губы
- C00.4** Внутренней поверхности нижней губы
- C00.5** Внутренней поверхности губы неуточненной
- C00.6** Спайки губы
- C00.8** Поражение, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций губы
- C00.9** Губы неуточненной части

C01 Злокачественное новообразование основания языка

C02 Злокачественное новообразование других и неуточненных частей языка

- C02.0** Спинки языка

Исключено: верхней поверхности основания языка (C01)

- C02.1** Боковой поверхности языка
- C02.2** Нижней поверхности языка
- C02.3** Передних 2/3 языка неуточненной части
- C02.4** Язычной миндалины

Исключено: миндалины БДУ (C09.9)

C02.8 Поражение языка, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C02.9 Языка неуточненной части

C03 Злокачественное новообразование десны

Включено: слизистой оболочки альвеолярной поверхности (гребня) *gingiva*

Исключено: злокачественные одонтогенные новообразования (C41.0-C41.1)

C03.0 Десны верхней челюсти

C03.1 Десны нижней челюсти

C03.9 Десны неуточненной

C04 Злокачественное новообразование дна полости рта

C04.0 Передней части дна полости рта

C04.1 Боковой части дна полости рта

C04.8 Поражение дна полости рта, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C04.9 Дна полости рта неуточненное

C05 Злокачественное новообразование нёба

C05.0 Твёрдого нёба

C05.1 Мягкого нёба

Исключено: носоглоточной поверхности мягкого нёба (C11.3)

C05.2 Язычка

C05.8 Поражение нёба, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C05.9 Нёба неуточненное

C06 Злокачественное новообразование других и неуточненных отделов рта

C06.0 Слизистой оболочки щеки

C06.1 Преддверия рта

C06.2 Ретромолярной области

C06.8 Поражение рта, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C06.9 Рта неуточненное

C07 Злокачественное новообразование околоушной слюнной железы

C08 Злокачественное новообразование других и неуточненных больших слюнных желез

Исключено: злокачественные новообразования малых слюнных желез БДУ (C06.9), злокачественные новообразования уточнённых малых слюнных желез, которые классифицируются в соответствии с их анатомической локализацией околоушной слюнной железы (C07)

C08.0 Поднижнечелюстной железы

C08.1 Подъязычной железы

C08.8 Поражение больших слюнных желез, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C08.9 Большой слюнной железы неуточненной

C09 Злокачественное новообразование миндалина

Исключено: глоточной миндалина (C11.1)
язычной миндалина (C02.4)

C09.0 Миндаликовой ямочки

C09.1 Дужки небной миндалина (передней) (задней)

C09.8 Поражение миндалина, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C09.9 Миндалины неуточненной

C10 Злокачественное новообразование ротоглотки

Исключено: миндалина (C09.-)

C10.0 Ямки надгортанника

C10.1 Передней поверхности надгортанника

Исключено: надгортанника (участка над подъязычной костью) БДУ (C32.1)

C10.2 Боковой стенки ротоглотки

C10.3 Задней стенки ротоглотки

C10.4 Жаберных щелей

C10.8 Поражение ротоглотки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C10.9 Ротоглотки неуточненное

C11 Злокачественное новообразование носоглотки

C11.0 Верхней стенки носоглотки

C11.1 Задней стенки носоглотки

C11.2 Боковой стенки носоглотки

C11.3 Передней стенки носоглотки

C11.8 Поражение носоглотки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C11.9 Носоглотки неуточненное

C12 Злокачественное новообразование грушевидного синуса

C13 Злокачественное новообразование нижней части глотки

Исключено: грушевидного синуса (C12)

C13.0 Заперстневидной области

C13.1 Черпалонадгортанной складки нижней части глотки

Исключено: черпалонадгортанной складки гортанной части (C32.1)

C13.2 Задней стенки нижней части глотки

C13.8 Поражение нижней части глотки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C13.9 Нижней части глотки неуточненное

C14 Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных локализаций губы, полости рта и глотки

Исключено: полости рта БДУ (C06.9)

C14.0 Глотки неуточненное

C14.2 Глоточного кольца Вальдейера

- C14.8** Поражение губы, полости рта и глотки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ (C15–C26)

C15 Злокачественное новообразование пищевода

Примечание: предлагаются две альтернативные субклассификации:

.0-.2 по анатомическому описанию

.3-.5 по третям органа

- C15.0** Шейного отдела пищевода
C15.1 Грудного отдела пищевода
C15.2 Абдоминального отдела пищевода
C15.3 Верхней трети пищевода
C15.4 Средней трети пищевода
C15.5 Нижней трети пищевода
C15.8 Поражение пищевода, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C15.9 Пищевода неуточненное

C16 Злокачественное новообразование желудка

- C16.0** Кардии
C16.1 Дна желудка
C16.2 Тела желудка
C16.3 Преддверия привратника
C16.4 Привратника
C16.5 Малой кривизны желудка неуточненной части
C16.6 Большой кривизны желудка неуточненной части
C16.8 Поражение желудка, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C16.9 Желудка неуточненной локализации

C17 Злокачественное новообразование тонкого кишечника

- C17.0** Двенадцатиперстной кишки
C17.1 Тощей кишки
C17.2 Подвздошной кишки

Исключено: илеоцекального клапана (C18.0)

- C17.3** Дивертикула Меккеля
C17.8 Поражение тонкого кишечника, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C17.9 Тонкого кишечника неуточненной локализации

C18 Злокачественное новообразование ободочной кишки

- C18.0** Слепой кишки
C18.1 Червеобразного отростка [аппендикса]
C18.2 Восходящей ободочной кишки
C18.3 Печёночного изгиба

C18.4 Поперечной ободочной кишки

C18.5 Селезёночного изгиба

C18.6 Нисходящей ободочной кишки

C18.7 Сигмовидной кишки

Исключено: ректосигмоидного соединения (C19)

C18.8 Поражение ободочной кишки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C18.9 Ободочной кишки неуточненной локализации

C19 Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения

C20 Злокачественное новообразование прямой кишки

C21 Злокачественное новообразование заднего прохода [ануса] и анального канала

C21.0 Заднего прохода неуточненной локализации

Исключено: анального отдела:

– кожи (C43.5, C44.5)

– края (C43.5, C44.5)

– кожи перианальной области (C43.5, C44.5)

C21.1 Анального канала

C21.2 Клоакогенной зоны

C21.8 Поражение прямой кишки, заднего прохода [ануса] и анального канала, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C22 Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков

Исключено: вторичное злокачественное новообразование печени (C78.7) желчных путей БДУ (C24.9)

C22.0 Печеночноклеточный рак

C22.1 Рак внутрипеченочного желчного протока

C22.2 Гепатобластома

C22.3 Ангиосаркома печени

C22.4 Другие саркомы печени

C22.7 Другие уточнённые раки печени

C22.9 Злокачественное новообразование печени неуточненное

C23 Злокачественное новообразование желчного пузыря

C24 Злокачественное новообразование других и неуточненных частей желчевыводящих путей

Исключено: внутрипеченочного желчного протока (C22.1)

C24.0 Внепеченочного желчного протока

C24.1 Ампулы фатерова сосочка

C24.8 Поражение желчных путей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C24.9 Желчных путей неуточненное

C25 Злокачественное новообразование поджелудочной железы**C25.0** Головки поджелудочной железы**C25.1** Тела поджелудочной железы**C25.2** Хвоста поджелудочной железы**C25.3** Протока поджелудочной железы**C25.4** Островковых клеток поджелудочной железы**C25.7** Других частей поджелудочной железы**C25.8** Поражение поджелудочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций**C25.9** Поджелудочной железы неуточненное**C26 Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных органов пищеварения***Исключено: брюшины и забрюшинного пространства (C48.-)***C26.0** Кишечного тракта неуточненной части**C26.1** Селезёнки*Исключено: болезнь Ходжкина (C81.-)**неходжкинская лимфома (C82–C85)***C26.8** Поражение органов пищеварения, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций*Исключено: кардиально-пищеводного соединения (C16.0)***C26.9** Неточно обозначенные локализации в пределах пищеварительной системы**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И ГРУДНОЙ КЛЕТКИ (C30–C39)***Включено: среднего уха**Исключено: мезотелиома (C45.-)***C30 Злокачественное новообразование полости носа и среднего уха****C30.0** Полости носа*Исключено: заднего края носовой перегородки и хоан (C11.3)**кожи носа (C43.3, C44.3)**костей носа (C41.0)**носа БДУ (C76.0)**обонятельной луковицы (C72.2)***C30.1** Среднего уха*Исключено: кожи (наружного) уха (C43.2, C44.2)**костей уха (прохода) (C41.0)**слухового прохода (наружного) (C43.2, C44.2)**хряща уха (C49.0)***C31 Злокачественное новообразование придаточных пазух****C31.0** Верхнечелюстной пазухи**C31.1** Решётчатой пазухи**C31.2** Лобной пазухи

C31.3 Клиновидной пазухи

C31.8 Поражение придаточных пазух, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C31.9 Придаточной пазухи неуточненное

C32 Злокачественное новообразование гортани

C32.0 Собственно голосового аппарата

C32.1 Над собственно голосовым аппаратом

Исключено: передней поверхности надгортанника (C10.1)

черпалонадгортанной складки:

- БДУ (C13.1)

- краевой зоны (C13.1)

- нижнеглоточной части (C13.1)

C32.2 Под собственно голосовым аппаратом

C32.3 Хрящей гортани

C32.8 Поражение гортани, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C32.9 Гортани неуточненное

C33 Злокачественное новообразование трахеи

C34 Злокачественное новообразование бронхов и лёгкого

C34.0 Главных бронхов

C34.1 Верхней доли бронхов или лёгкого

C34.2 Средней доли бронхов или лёгкого

C34.3 Нижней доли бронхов или лёгкого

C34.8 Поражение бронхов или лёгкого, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C34.9 Бронхов или лёгкого неуточненной локализации

C37 Злокачественное новообразование вилочковой железы [тимуса]

C38 Злокачественное новообразование сердца, средостения и плевры

Исключено: мезотелиома (C45.-)

C38.0 Сердца

Исключено: крупных сосудов (C49.3)

C38.1 Переднего средостения

C38.2 Заднего средостения

C38.3 Средостения неуточненной части

C38.4 Плевры

C38.8 Поражение сердца, средостения и плевры, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C39 Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных локализаций органов дыхания и внутригрудных органов

Исключено: грудной клетки БДУ (C76.1)

интраторакальное БДУ (C76.1)

- C39.0** Верхних дыхательных путей неуточненной части
- C39.8** Поражение органов дыхания и внутригрудных органов, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C39.9** Неточно обозначенных локализаций в пределах органов дыхания

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОСТЕЙ И СУСТАВНЫХ ХРЯЩЕЙ (C40–C41)

Исключено: костного мозга БДУ (C96.7)
синовиальной оболочки (C49.-)

C40 Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей конечностей

- C40.0** Лопатки и длинных костей верхней конечности
- C40.1** Коротких костей верхней конечности
- C40.2** Длинных костей нижней конечности
- C40.3** Коротких костей нижней конечности
- C40.8** Поражение костей и суставных хрящей конечностей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C40.9** Костей и суставных хрящей конечности неуточненной локализации

C41 Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей других и неуточненных локализаций

Исключено: костей конечностей (C40.-)
хрящей:

- гортани (C32.3)
- конечностей (C40.-)
- носа (C30.0)
- уха (C49.0)

C41.0 Костей черепа и лица

Исключено: карцинома любого типа, кроме внутрикостной или одонтогенной:
- верхней челюсти (C03.0)
- верхнечелюстной пазухи (C31.0)
челюсти (нижней) костной части (C41.1)

C41.1 Нижней челюсти

Исключено: верхней челюсти костной части (C41.0)
карцинома любого типа, кроме внутрикостной или одонтогенной:
- челюсти БДУ (C03.9)
- нижней (C03.1)

C41.2 Позвоночного столба

Исключено: крестца и копчика (C41.4)

C41.3 Рёбер, грудины и ключицы

C41.4 Костей таза, крестца и копчика

- C41.8** Поражение костей и суставных хрящей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C41.9** Костей и суставных хрящей неуточненное

МЕЛАНОМА И ДРУГИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ (C43–C44)

C43 Злокачественная меланома кожи

Включено: морфологические коды M872–M879 с кодом характера новообразования/З

Исключено: злокачественная меланома кожи половых органов (C51–C52, C60.-, C63.-)

C43.0 Злокачественная меланома губы

Исключено: красной каймы губы (C00.0–C00.2)

C43.1 Злокачественная меланома века, включая спайку век

C43.2 Злокачественная меланома уха и наружного слухового прохода

C43.3 Злокачественная меланома других и неуточненных частей лица

C43.4 Злокачественная меланома волосистой части головы и шеи

C43.5 Злокачественная меланома туловища

Исключено: заднего прохода [ануса] БДУ (C21.0)

C43.6 Злокачественная меланома верхней конечности, включая область плечевого сустава

C43.7 Злокачественная меланома нижней конечности, включая область тазобедренного сустава

C43.8 Злокачественная меланома кожи, выходящая за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C43.9 Злокачественная меланома кожи неуточненная

C44 Другие злокачественные новообразования кожи

Включено: злокачественные новообразования:

– потовых желез

– сальных желез

Исключено: злокачественная меланома кожи (C43.-)
кожи половых органов (C51–C52, C60.-, C63.-)
саркома Капоши (C46.-)

C44.0 Кожи губы

Исключено: злокачественные новообразования губы (C00.-)

C44.1 Кожи века, включая спайку век

Исключено: соединительной ткани века (C49.0)

C44.2 Кожи уха и наружного слухового прохода

Исключено: соединительной ткани уха (C49.0)

C44.3 Кожи других и неуточненных частей лица

C44.4 Кожи волосистой части головы и шеи

C44.5 Кожи туловища

Исключено: заднего прохода [ануса] БДУ (C21.0)

C44.6 Кожи верхней конечности, включая область плечевого пояса

C44.7 Кожи нижней конечности, включая тазобедренную область

C44.8 Поражения кожи, выходящие за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C44.9 Злокачественные новообразования кожи неуточненной области

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ МЕЗОТЕЛИАЛЬНОЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ (C45–C49)

C45 Мезотелиома

Включено: морфологический код M905 с кодом характера новообразования/3

C45.0 Мезотелиома плевры

Исключено: другие злокачественные новообразования плевры (C38.4)

C45.1 Мезотелиома брюшины

Исключено: другие злокачественные новообразования брюшины (C48.-)

C45.2 Мезотелиома перикарда

Исключено: другие злокачественные новообразования перикарда (C38.0)

C45.7 Мезотелиома других локализаций

C45.9 Мезотелиома неуточненная

C46 Саркома Капоши

Включено: морфологический код M9140 с кодом характера новообразования/3

C46.0 Саркома Капоши кожи

C46.1 Саркома Капоши мягких тканей

C46.2 Саркома Капоши нёба

C46.3 Саркома Капоши лимфатических узлов

C46.7 Саркома Капоши других локализаций

C46.8 Саркома Капоши множественных органов

C46.9 Саркома Капоши неуточненной локализации

C47 Злокачественное новообразование периферических нервов и вегетативной нервной системы

Включено: симпатических и парасимпатических нервов и ганглиев

C47.0 Периферических нервов головы, лица и шеи

Исключено: периферических нервов глазницы (C69.6)

C47.1 Периферических нервов верхней конечности, включая область плечевого пояса

C47.2 Периферических нервов нижней конечности, включая тазобедренную область

C47.3 Периферических нервов грудной клетки

C47.4 Периферических нервов живота

C47.5 Периферических нервов таза

C47.6 Периферических нервов туловища неуточненное

C47.8 Поражение периферических нервов и вегетативной нервной системы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C47.9 Периферических нервов и вегетативной нервной системы неуточненной локализации

C48 Злокачественное новообразование забрюшинного пространства и брюшины

Исключено: мезотелиома (C45.-)
саркома Капоши (C46.1)

C48.0 Забрюшинного пространства

C48.1 Уточнённых частей брюшины

C48.2 Брюшины неуточненной части

C48.8 Поражение забрюшинного пространства и брюшины, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C49 Злокачественное новообразование других типов соединительной и мягких тканей

Включено: жировой ткани
кровеносного сосуда
лимфатического сосуда
мышцы
связки, кроме маточной
синовиальной оболочки
суставной сумки
сухожилия (сухожильного влагалища)
фасции
хряща

Исключено: брюшины (C48.-)
забрюшинного пространства (C48.0)
мезотелиома (C45.-)
периферических нервов и вегетативной нервной системы (C47.-)
саркома Капоши (C46.-)
соединительной ткани молочной железы (C50.-)
хряща:
– гортани (C32.3)
– носа (C30.0)
– суставного (C40–C41)

C49.0 Соединительной и мягких тканей головы, лица и шеи

Исключено: соединительной ткани глазницы (C69.6)

C49.1 Соединительной и мягких тканей верхней конечности, включая область плечевого пояса

C49.2 Соединительной и мягких тканей нижней конечности, включая тазобедренную область

- C49.3** Соединительной и мягких тканей грудной клетки
Исключено: вилочковой железы [тимуса] (C37)
молочной железы (C50.-)
сердца (C38.0)
средостения (C38.1-C38.3)
- C49.4** Соединительной и мягких тканей живота
- C49.5** Соединительной и мягких тканей таза
- C49.6** Соединительной и мягких тканей туловища неуточненной локализации
- C49.8** Поражение соединительной и мягких тканей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C49.9** Соединительной и мягких тканей неуточненной локализации

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (C50)

C50 Злокачественное новообразование молочной железы

- Включено:* соединительной ткани молочной железы
- Исключено:* кожи молочной железы (C43.5, C44.5)
- C50.0** Соска и ареолы
- C50.1** Центральной части молочной железы
- C50.2** Верхневнутреннего квадранта молочной железы
- C50.3** Нижневнутреннего квадранта молочной железы
- C50.4** Верхненаружного квадранта молочной железы
- C50.5** Нижненаружного квадранта молочной железы
- C50.6** Подмышечной задней части молочной железы
- C50.8** Поражение молочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C50.9** Молочной железы неуточненной части

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ (C51-C58)

Включено: кожи женских половых органов

C51 Злокачественное новообразование вульвы

- C51.0** Большой срамной губы
- C51.1** Малой срамной губы
- C51.2** Клитора
- C51.8** Поражение вульвы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C51.9** Вульвы неуточненной части

C52 Злокачественное новообразование влагалища

C53 Злокачественное новообразование шейки матки

- C53.0** Внутренней части

- C53.1** Наружной части
- C53.8** Поражение шейки матки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C53.9** Шейки матки неуточненной части

C54 Злокачественное новообразование тела матки

- C54.0** Перешейка матки
- C54.1** Эндометрия
- C54.2** Миометрия
- C54.3** Дна матки
- C54.8** Поражение тела матки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C54.9** Тела матки неуточненной локализации

C55 Злокачественное новообразование матки неуточненной локализации

C56 Злокачественное новообразование яичника

C57 Злокачественное новообразование других и неуточненных женских половых органов

- C57.0** Фаллопиевой трубы
- C57.1** Широкой связки
- C57.2** Круглой связки
- C57.3** Параметрия
- C57.4** Придатков матки неуточненных
- C57.7** Других уточнённых женских половых органов
- C57.8** Поражение женских половых органов, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C57.9** Женских половых органов неуточненной локализации

C58 Злокачественное новообразование плаценты

Исключено: пузырьный занос:

- БДУ (O01.9)
- злокачественный (D39.2)
- инвазивный (D39.2)
- хорионаденома (деструктурирующая) (D39.2)

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ (C60–C63)

Включено: кожи мужских половых органов

C60 Злокачественное новообразование полового члена

- C60.0** Крайней плоти
- C60.1** Головки полового члена
- C60.2** Тела полового члена
- C60.8** Поражение полового члена, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C60.9** Полового члена неуточненной локализации

C61 Злокачественное новообразование предстательной железы**C62 Злокачественное новообразование яичка****C62.0** Неопустившегося яичка**C62.1** Опущенного яичка**C62.9** Яичка неуточненное**C63 Злокачественное новообразование других и неуточненных мужских половых органов****C63.0** Придатка яичка**C63.1** Семенного канатика**C63.2** Мошонки**C63.7** Других уточнённых мужских половых органов**C63.8** Поражение мужских половых органов, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций**C63.9** Мужских половых органов неуточненной локализации**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ
МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ (C64–C68)****C64 Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки***Исключено: почечной:**– лоханки (C65)**– чашки (C65)***C65 Злокачественное новообразование почечных лоханок****C66 Злокачественное новообразование мочеточника***Исключено: мочеточникового отверстия мочевого**пузыря (C67.6)***C67 Злокачественное новообразование мочевого пузыря****C67.0** Треугольника мочевого пузыря**C67.1** Купола мочевого пузыря**C67.2** Боковой стенки мочевого пузыря**C67.3** Передней стенки мочевого пузыря**C67.4** Задней стенки мочевого пузыря**C67.5** Шейки мочевого пузыря**C67.6** Мочеточникового отверстия**C67.7** Первичного мочевого протока (урахуса)**C67.8** Поражение мочевого пузыря, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций**C67.9** Мочевого пузыря неуточненной части

C68 Злокачественное новообразование других и неуточненных мочевых органов

Исключено: мочеполового тракта БДУ:

- у женщин (C57.9)

- у мужчин (C63.9)

C68.0 Уретры

Исключено: уретрального отверстия мочевого пузыря (C67.5)

C68.1 Парауретральных желез**C68.8** Поражение мочевых органов, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций**C68.9** Мочевых органов неуточненное**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ГЛАЗА, ГОЛОВНОГО МОЗГА И ДРУГИХ ОТДЕЛОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (C69–C72)****C69 Злокачественное новообразование глаза и его придаточного аппарата**

Исключено: века (кожи) (C43.1, C44.1)

зрительного нерва (C72.3)

соединительной ткани века (C49.0)

C69.0 Конъюнктивы**C69.1** Роговицы**C69.2** Сетчатки**C69.3** Сосудистой оболочки**C69.4** Ресничного [цилиарного] тела**C69.5** Слезной железы и протока**C69.6** Глазницы

Исключено: костей глазницы (C41.0)

C69.8 Поражение глаза и его придаточного аппарата, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций**C69.9** Глаза неуточненной части**C70 Злокачественное новообразование мозговых оболочек****C70.0** Оболочек головного мозга**C70.1** Оболочек спинного мозга**C70.9** Мозговых оболочек неуточненных**C71 Злокачественное новообразование головного мозга**

Исключено: ретробульбарной ткани (C69.6)

черепных нервов (C72.2-C72.5)

C71.0 Большого мозга, кроме долей и желудочков**C71.1** Лобной доли**C71.2** Височной доли**C71.3** Теменной доли**C71.4** Затылочной доли

C71.5 Желудочка мозга

Исключено: четвертого желудочка (C71.7)

C71.6 Мозжечка**C71.7** Ствола мозга**C71.8** Поражение, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций головного мозга**C71.9** Головного мозга неуточненной локализации**C72 Злокачественное новообразование спинного мозга, черепных нервов и других отделов центральной нервной системы**

Исключено: мозговых оболочек (C70.-) периферических нервов и вегетативной нервной системы (C47.-)

C72.0 Спинного мозга**C72.1** Конского хвоста**C72.2** Обонятельного нерва**C72.3** Зрительного нерва**C72.4** Слухового нерва**C72.5** Других и неуточненных черепных нервов**C72.8** Поражение головного мозга и других отделов центральной нервной системы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций**C72.9** Центральной нервной системы неуточненного отдела**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДРУГИХ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ (C73–C75)****C73 Злокачественное новообразование щитовидной железы****C74 Злокачественное новообразование надпочечника****C74.0** Коры надпочечника**C74.1** Мозгового слоя надпочечника**C74.9** Надпочечника неуточненной части**C75 Злокачественное новообразование других эндокринных желез и родственных структур**

Исключено: вилочковой железы [тимуса] (C37) надпочечника (C74.-) островковых клеток поджелудочной железы (C25.4) щитовидной железы (C73) яичка (C62.-) яичника (C56)

C75.0 Паращитовидной [околощитовидной] железы**C75.1** Гипофиза**C75.2** Краниофарингеального протока**C75.3** Шишковидной железы**C75.4** Каротидного гломуса

- C75.5** Аортального гломуса и других параганглиев
C75.8 Поражение более, чем одной эндокринной железы, неуточненное
Примечание: если локализации множественных поражений известны, они должны кодироваться отдельно.
C75.9 Эндокринной железы неуточненной

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ НЕТОЧНО ОБОЗНАЧЕННЫХ, ВТОРИЧНЫХ И НЕУТОЧНЕННЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ (C76–C80)

C76 Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных локализаций

Исключено: злокачественное новообразование:
– лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (C81–C96)
– мочеполового тракта БДУ:
– у женщин (C57.9)
– у мужчин (C63.9)
– неуточненной локализации (C80)

- C76.0** Головы, лица и шеи
C76.1 Грудной клетки
C76.2 Живота
C76.3 Таза
C76.4 Верхней конечности
C76.5 Нижней конечности
C76.7 Других неуточненных локализаций
C76.8 Поражение других и неточно обозначенных локализаций, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C77 Вторичное и неуточненное злокачественное новообразование лимфатических узлов

Исключено: злокачественные новообразования лимфатических узлов, уточнённые как первичные (C81–C88, C96.-)

- C77.0** Лимфатических узлов головы, лица и шеи
C77.1 Внутригрудных лимфатических узлов
C77.2 Внутривентральных лимфатических узлов
C77.3 Лимфатических узлов подмышечной впадины и верхней конечности
C77.4 Лимфатических узлов паховой области и нижней конечности
C77.5 Внутритазовых лимфатических узлов
C77.8 Лимфатических узлов множественных локализаций
C77.9 Лимфатических узлов неуточненной локализации

C78 Вторичное злокачественное новообразование органов дыхания и пищеварения

- C78.0** Вторичное злокачественное новообразование лёгкого
- C78.1** Вторичное злокачественное новообразование средостения
- C78.2** Вторичное злокачественное новообразование плевры
- C78.3** Вторичное злокачественное новообразование других и неуточненных органов дыхания
- C78.4** Вторичное злокачественное новообразование тонкого кишечника
- C78.5** Вторичное злокачественное новообразование толстого кишечника и прямой кишки
- C78.6** Вторичное злокачественное новообразование забрюшинного пространства и брюшины
- C78.7** Вторичное злокачественное новообразование печени
- C78.8** Вторичное злокачественное новообразование других и неуточненных органов пищеварения

C79 Вторичное злокачественное новообразование других локализаций

- C79.0** Вторичное злокачественное новообразование почки и почечных лоханок
- C79.1** Вторичное злокачественное новообразование мочевого пузыря, других и неуточненных мочевых органов
- C79.2** Вторичное злокачественное новообразование кожи
- C79.3** Вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек
- C79.4** Вторичное злокачественное новообразование других и неуточненных отделов нервной системы
- C79.5** Вторичное злокачественное новообразование костей и костного мозга
- C79.6** Вторичное злокачественное новообразование яичника
- C79.7** Вторичное злокачественное новообразование надпочечника
- C79.8** Вторичное злокачественное новообразование других уточнённых локализаций

C80 Злокачественное новообразование без уточнения локализации**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЛИМФОИДНОЙ, КРОВЕТВОРНОЙ И РОДСТВЕННЫХ ИМ ТКАНЕЙ (C81–C96)**

Включено: морфологические коды M959–M994 с кодом характера новообразования/3

Исключено: вторичные и неуточненные новообразования лимфатических узлов (C77.-)

C81 Болезнь Ходжкина [лимфогранулематоз]

Включено: морфологические коды M965–M966 с кодом характера новообразования/3

- C81.0** Лимфоидное преобладание
- C81.1** Нодулярный склероз
- C81.2** Смешанно-клеточный вариант
- C81.3** Лимфоидное истощение
- C81.7** Другие формы болезни Ходжкина
- C81.9** Болезнь Ходжкина неуточненная

C82 Фолликулярная [нодулярная] неходжкинская лимфома

Включено: фолликулярная неходжкинская лимфома с диффузными областями или без них морфологический код M969 с кодом характера новообразования/3

- C82.0** Мелкоклеточная с расщеплёнными ядрами, фолликулярная
- C82.1** Смешанная, мелкоклеточная с расщеплёнными ядрами и крупноклеточная, фолликулярная
- C82.2** Крупноклеточная, фолликулярная
- C82.7** Другие типы фолликулярной неходжкинской лимфомы
- C82.9** Фолликулярная неходжкинская лимфома неуточненная

C83 Диффузная неходжкинская лимфома

Включено: морфологические коды M9593, M9595, M967–M968 с кодом характера новообразования/3

- C83.0** Мелкоклеточная (диффузная)
- C83.1** Мелкоклеточная с расщеплёнными ядрами (диффузная)
- C83.2** Смешанная мелко- и крупноклеточная (диффузная)
- C83.3** Крупноклеточная (диффузная)
- C83.4** Иммунобластная (диффузная)
- C83.5** Лимфобластная (диффузная)
- C83.6** Недифференцированная (диффузная)
- C83.7** Опухоль Беркитта
- C83.8** Другие типы диффузных неходжкинских лимфом
- C83.9** Диффузная неходжкинская лимфома неуточненная

C84 Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы

Включено: морфологический код M970 с кодом характера новообразования/3

- C84.0** Грибовидный микоз
- C84.1** Болезнь Сезари
- C84.2** Лимфома Т-зоны
- C84.3** Лимфоэпителиоидная лимфома
- C84.4** Периферическая Т-клеточная лимфома
- C84.5** Другие и неуточненные Т-клеточные лимфомы

Примечание: если Т-клеточное происхождение или вовлечение упоминается в связи со специфической лимфомой, следует кодировать более специфическое описание

C85 Другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы

Включено: морфологические коды M9590–M9592, M9594, M971 с кодом характера новообразования/3

C85.0 Лимфосаркома

C85.1 В-клеточная лимфома неуточненная

Примечание: если В-клеточное образование или поражение упоминается в связи с уточнённой лимфомой, следует кодировать более точное описание.

C85.7 Другие уточнённые типы неходжкинской лимфомы

C85.9 Неходжкинская лимфома неуточненного типа

C88 Злокачественные иммунопролиферативные болезни

Включено: морфологический код M976 с кодом характера новообразования/3

C88.0 Макроглобулинемия Вальденстрема

C88.1 Болезнь альфа-тяжёлых цепей

C88.2 Болезнь гамма-тяжёлых цепей

C88.3 Иммунопролиферативная болезнь тонкого кишечника

C88.7 Другие злокачественные иммунопролиферативные болезни

C88.9 Злокачественные иммунопролиферативные болезни неуточненные

C90 Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования

Включено: морфологические коды M973, M9830 с кодом характера новообразования/3

C90.0 Множественная миелома

Исключено: солитарная миелома (C90.2)

C90.1 Плазмоклеточный лейкоз

C90.2 Плазмоцитома экстрамедуллярная

C91 Лимфоидный лейкоз [лимфолейкоз]

Включено: морфологические коды M982, M9940–M9941 с кодом характера новообразования/3

C91.0 Острый лимфобластный лейкоз

Исключено: обострение хронического лимфоцитарного лейкоза (C91.1)

C91.1 Хронический лимфоцитарный лейкоз

C91.2 Подострый лимфоцитарный лейкоз

C91.3 Пролимфоцитарный лейкоз

C91.4 Волосатоклеточный лейкоз

C91.5 Т-клеточный лейкоз взрослых

C91.7 Другой уточнённый лимфоидный лейкоз

C91.9 Лимфоидный лейкоз неуточненный

C92 Миелоидный лейкоз [миелолейкоз]

Включено: лейкоз:

– гранулоцитарный

– миелогенный

морфологические коды M986–M988, M9930 с кодом характера новообразования/3

C92.0 Острый миелоидный лейкоз

Исключено: обострение хронического миелоидного лейкоза (C92.1)

C92.1 Хронический миелоидный лейкоз

C92.2 Подострый миелоидный лейкоз

C92.3 Миелоидная саркома

C92.4 Острый промиелоцитарный лейкоз

C92.5 Острый миеломоноцитарный лейкоз

C92.7 Другой миелоидный лейкоз

C92.9 Миелоидный лейкоз неуточненный

C93 Моноцитарный лейкоз

Включено: моноцитоподобный лейкоз

морфологический код M989 с кодом характера новообразования/3

C93.0 Острый моноцитарный лейкоз

Исключено: обострение хронического моноцитарного лейкоза (C93.1)

C93.1 Хронический моноцитарный лейкоз

C93.2 Подострый моноцитарный лейкоз

C93.7 Другой моноцитарный лейкоз

C93.9 Моноцитарный лейкоз неуточненный

C94 Другой лейкоз уточнённого клеточного типа

Включено: морфологические коды M984, M9850, M9900, M9910, M9931–M9932 с кодом характера новообразования/3

*Исключено: лейкоэмический ретикулоэндотелиоз (C91.4)
плазмноклеточный лейкоз (C90.1)*

C94.0 Острая эритремия и эритролейкоз

C94.1 Хроническая эритремия

C94.2 Острый мегакариобластный лейкоз

C94.3 Тучноклеточный лейкоз

C94.4 Острый панмиелоз

C94.5 Острый миелофиброз

C94.7 Другой уточнённый лейкоз

C95 Лейкоз неуточненного клеточного типа

Включено: морфологический код M980 с кодом характера новообразования/3

C95.0 Острый лейкоз неуточненного клеточного типа

Исключено: обострение неуточненного хронического лейкоза (C95.1)

C95.1 Хронический лейкоз неуточненного клеточного типа

C95.2 Подострый лейкоз неуточненного клеточного типа

C95.7 Другой лейкоз неуточненного клеточного типа

C95.9 Лейкоз неуточненный

C96 Другие и неуточненные злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей

Включено: морфологические коды M972, M974 с кодом характера новообразования/3

C96.0 Болезнь Леттерера–Сиве

C96.1 Злокачественный гистиоцитоз

C96.2 Злокачественная тучноклеточная опухоль

Исключено: мастоцитоз (кожный) (Q82.2)

тучноклеточный лейкоз (C94.3)

C96.3 Истинная гистиоцитарная лимфома

C96.7 Другие уточнённые злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей

C96.9 Злокачественное новообразование лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей неуточненное

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ САМОСТОЯТЕЛЬНЫХ (ПЕРВИЧНЫХ) МНОЖЕСТВЕННЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ (C97)

C97 Злокачественное новообразование самостоятельных (первичных) множественных локализаций

Примечание: при использовании этой категории следует руководствоваться правилами кодирования смертности и рекомендациями, изложенными в т. 2.

Злокачественные опухоли:

Практические рекомендации RUSSCO.

Часть 2. Поддерживающая терапия в онкологии

Главный редактор Моисеенко В. М.

Научный редактор Гладков О. А.

Редакторы Стенина М. Б., Деньгина Н. В.

Технический редактор-координатор Плыкина А. А.

Подписано в печать 27.11.2020. Бумага мелованная.

Формат 148 × 210 мм. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 13,8. Уч.-изд. л. 16,21.

Тираж 1700 экз.

Российское общество клинической онкологии (RUSSCO)

127051, г. Москва, Трубная улица, д. 25, корп. 1, 7 этаж

+7 (499) 686-02-37, info@oncoprogress.ru

www.malignanttumors.org

© RUSSCO, 2020

Уважаемые читатели!

Чтобы получать журнал «**Злокачественные опухоли**» (Malignant Tumours) по почте, оформите подписку в ближайшем почтовом отделении.

Для удобства вы можете вырезать бланк заказа, представленный на этой странице, или распечатать его прямо с сайта www.malignanttumours.org.

Подписной индекс в каталоге «Газеты. Журналы» АО Агентство «Роспечать» — **71159**.

Стоимость одного журнала по подписке может различаться в зависимости от региона и условий доставки. Более подробную информацию можно получить в вашем почтовом отделении.

Среди членов Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) журнал распространяется бесплатно.



Федеральное государственное унитарное предприятие "ПОЧТА РОССИИ"

Ф СП - 1

Бланк заказа периодических изданий

АБОНЕМЕНТ

На газету
журнал

7	1	1	5	9
---	---	---	---	---

(индекс издания)

**«Злокачественные
опухоли»**
(наименование издания)

Количество комплектов

--

На 20__ год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда

--	--	--	--	--	--

(почтовый индекс)

(адрес)

Кому

--

Линия отреза

П В	место	литер

ДОСТАВОЧНАЯ

КАРТОЧКА

7	1	1	5	9
---	---	---	---	---

(индекс издания)

На газету
журнал

«Злокачественные опухоли»
(наименование издания)

стоимость	подписки	руб.	коп.	Количество комплектов	
	каталожная	руб.	коп.		
	переадресовки	руб.	коп.		

На 20__ год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

почтовый индекс					
код улицы					
дом	корпус	квартира	Фамилия И.О.		

Город

село

область

Район

улица

квартира

Фамилия И.О.